



Sensibilisatie van het hart voor uitwendige radioactieve bestraling

<https://hdl.handle.net/1874/287118>

A. qu. 192, 1927

**SENSIBILISATIE VAN HET
HART VOOR UITWENDIGE
RADIOACTIEVE
BESTRALING**

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

A. qu.
192
1927

C. A. T. ENGELMAN.

1.01
gr. hinc

**SENSIBILISATIE VAN HET HART VOOR
UITWENDIGE RADIOACTIEVE BESTRALING**

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 3738

Agw 192 1927

**SENSIBILISATIE VAN HET HART
VOOR UITWENDIGE RADIOACTIEVE
BESTRALING.**

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
DR. B. J. H. OVINK HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT IN HET OPENBAAR TE VERDE-
DIGEN OP DINSDAG 25 OCTOBER 1927 DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR

**CORNELIS ALPHONSUS THEODORUS
ENGELMAN**

GEBOREN TE UTRECHT.

Drukkerij M. Bouwman - Utrecht.

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Aan de nagedachtenis van mijn Vader.

Het voltooiën van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren der medische en philosophische faculteiten mijne erkentelijkheid te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

U Hooggeleerde van den Broek, betuig ik mijn oprechten dank voor Uw bereidwilligheid als mijn promotor te willen optreden.

Bijzonderen dank ben ik verschuldigd aan U, Hooggeachte Professor Zwaardemaker voor de gelegenheid, die gij mij geboden hebt dit proefschrift onder Uwe leiding te bewerken. Het was voor mij een hooge eer van nabij getuige te mogen zijn van Uw groote gaven van geest en hart en van Uw onverstoorbare werkkraft, waaraan de wetenschap zooveel geniale vondsten te danken heeft.

Uw enthousiaste leiding en steun bij mijn proefnemingen, maakten het werken in Uw laboratorium tot een voortdurend genoeg. Ook zal ik mij Uw hartelijke belangstelling in andere moeilijkheden, die ik ondervond, steeds dankbaar herinneren.

Hooggeachte Professor Bouman! Bijzonder waardeer ik het, dat gij mij in Uw kliniek de gelegenheid verschaft, mij eenigszins voor mijne toekomstige taak voor te bereiden. Ik beschouw het als een bijzonder voorrecht mij thans ook onder Uwe leerlingen te mogen scharen. Mijn welgemeenden dank voor Uw bezielend onderwijs.

U, waarde collegae Arons en van Lelyveld, blijf ik erkentelijk voor Uw gewaardeerde hulp en aangenamen omgang in het physiologisch laboratorium.

Ook U, geachte collegae assistenten der Psychiatrisch-Neurologische Kliniek bedank ik van harte voor Uw collegiale hulpvaardigheid en kameraadschappelijke samenwerking.

Ten slotte betuig ik mijn dank aan allen, die mij bij mijn proeven behulpzaam zijn geweest, in het bijzonder het technisch personeel van het laboratorium.

Hoofdstuk I.

Inleiding.

Het onderzoek, waarvan in dit proefschrift verslag wordt gedaan, is een kleine bijdrage tot de kennis van een reeks van merkwaardige verschijnselen, welke aan het licht zijn gekomen door de studie der dierlijke radioactiviteit, die sinds 1916 door H. Zwaardemaker en z'n medewerkers in het Physiologisch laboratorium te Utrecht tot het onderwerp van onafgebroken nasporing is gemaakt. Vooral het onderzoek naar de nog steeds onopgehelderde oorzaak der automatie van het hart kreeg een geheel nieuwe richting door deze vondsten. Zij hebben n.l. aangetoond, dat de radioactiviteit beschouwd moet worden als een onmisbare voorwaarde voor het automatisch kloppen van het hart, en aan deze voorwaarde bleek te worden voldaan door de aanwezigheid van het kalium, het eenige der in het dierlijk lichaam voorkomende elementen, dat radioactief is.

De radioactiviteit van het kalium werd in 1906 ontdekt door N. R. Campbell en A. Wood. ¹⁾ Het zendt (behalve misschien nog zeer zwakke gamma-stralen) in hoofdzaak beta-stralen uit met een vrij groot doordringings-vermogen (beginsnelheid is $\frac{2}{3}$ van de lichtsnelheid). Op de photographische plaat ontvouwt het z'n werking in 56 dagen. In het bloedserum is het kalium aanwezig in een hoeveelheid van 0,2 pro mille. Wanneer men dus in de physiologie de functie van overlevende organen wil bestudeeren, moet men als surrogaat voor het bloed gebruik maken van een voedingsvloeistof, welke o.a. 0,2 pro mille kalium of wat minder bevat. Voor de studie van de hartsfunctie wordt in de meeste gevallen gebruik gemaakt van het uitgesneden hart van een koudbloedig dier. Zulk een geïsoleerd hart behoudt het langst het vermogen om automatisch voort te kloppen, wanneer het door middel van een canule van Kronecker, die in de voorkamer gebonden, en in de kamerruimte uitkomende, doorstroomd wordt met geschikte kunstmatige voedingsvloeistoffen. De meest gebruikelijke hiervan is de z.g. vloeistof van S. Ringer, welke per liter water 6,5 gram Na Cl, 0,1 gr. K Cl, 0,2 gr. Ca Cl₂ (zonder kristalwater) en 0,2 gr. Na HCO₃ bevat. Met zulk een doorstromingsvloeistof kan het kikvorschhart uren lang ongestoord door blijven kloppen.

¹⁾ N. Campbell and A. Wood — Proc. of the Cambridge Philosoph. Society 1906, vol. XIV p. 15.

Het ontbreken van één der genoemde zouten is onvereinigbaar met een goede functioneering. Wanneer men het kaliumzout uit de vloeistof weglaat, dan komt gemiddeld na een $\frac{1}{2}$ uur de ventrikel door gemis aan automatie tot rust, om weer opnieuw te gaan kloppen, als men het onontbeerlijke K-zout er weer opnieuw aan toevoegt.

Tot 1916 toe werd het vermogen van de vloeistof om de automatie van het hart langen tijd ongerept te bewaren, uitsluitend gezocht in een chemische resp. colloid-chemische invloed der ionen, waarin genoemde zouten zijn gedissocieerd. De ontdekking van Campbell en Wood van de radioactiviteit van het kalium maakte op Zwaardemaker echter een dusdanigen indruk, dat hij weten wilde of misschien ook behalve de chemische-, óók de radioactieve werking van het kalium in de functie van het hart een rol zou kunnen spelen. Hij nam daartoe in den loop van 1916 met T. P. Feenstra ¹⁾ een reeks van experimenten met op een canule van Kronecker gebonden kikvorscharten en ging daarbij na, of het kalium te vervangen zou zijn door andere radio-actieve elementen. Dit bleek het geval te zijn met rubidium, uranium, thorium, ionium, radium en radon en wel wanneer deze stoffen werden gebruikt in aequi-radio-actieve doseering.

Reeds S. Ringer had het kalium door Rubidium kunnen vervangen, doch in aequi-moleculaire doses. Zwaardemaker had evenwel bij zijn onderzoek als leidende gedachte het kalium niet in zijn chemisme, maar in zijn radioactiviteit te vervangen. Hij liet dus de aequi-moleculaire verhoudingen los en stelde daarvoor in de plaats doseering naar radioactieve maatstaf. Bij de berekening dezer aequi-radioactieve doses hebben Zwaardemaker en Feenstra als richtsnoer gebruikt een vergelijking van de kinetische energie van de beta-stralen van het kalium, de kinetische energie van de beta-stralen van zuiver radium en de kinetische energie van de beta-stralen van het uranium.

Aldus berekenden zij in den winter 1916—'17 voor elk der radio-actieve elementen een bepaalde dosis, waarvan uitgaande, omhoog en omlaag zoekend, de doseering opgespoord kon worden, die experimenteel misschien de contracties zou kunnen terugroepen, nadat zij eerst door onttrekking van kalium hadden opgehouden.

Wanneer de genoemde onderzoekers het hart door onttrekken van kalium aan de Ringersche vloeistof tot stilstand hadden gebracht, kregen zij, wanneer daarna werd doorstroomd met Ringersche vloeistof, waarin het kalium door een der bovengenoemde stoffen in de gevonden optimale doseering vervangen was, na

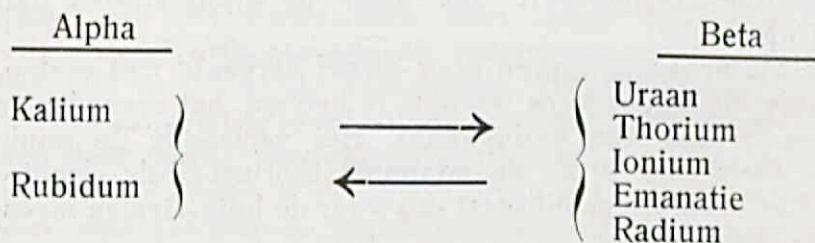
¹⁾ Verslag Kon. Acad. v. Wetenschappen Amsterdam 28 IV en 27 V 1916.

gemiddeld $\frac{1}{2}$ uur een herstel der automatie. Hierbij zij opgemerkt, dat het kalium en rubidium beta-stralen uitzendt en de andere elementen in hoofdzaak alpha-stralen. Merkwaaardigerwijze hadden dus zoowel alpha- als beta-stralen hetzelfde effect. Door deze experimenten werd in hooge mate waarschijnlijk gemaakt, dat de radioactieve eigenschap het wezen van de werking dezer stoffen zou zijn. De waarschijnlijkheid werd tot zekerheid, toen het bleek, dat herstel der automatie óók kon worden verkregen wanneer de radio-actieve stof uit de doorstromingsvloeistof werd weggelaten en het hart uitwendig met Radium (of mesothorium) bestraald werd. ¹⁾ Ook dan hervatte het hart zijn kloppingen. Hierbij kon van geen chemische invloed meer sprake zijn: de automatie bleek behalve van andere factoren ook nog afhankelijk te zijn van een physische voorwaarde, bestaande in de straling van een radio-actief element.

Verdere experimenten hebben aan het licht gebracht, dat er bij doorstroming van het hart met radioactieve stoffen een frappante tegenstelling bestaat tusschen de lichte radioactieve elementen, die in hoofdzaak betastralen uitzenden en de zware radioactieve elementen, welke in hoofdzaak alpha-stralen uitzenden. Zoowel de lichte als de zware elementen kunnen de hartautomatie in stand houden. Wanneer ze evenwel direct na elkaar gebezigd worden, geven zij aanleiding tot voorbijgaande stilstanden. Deze tegenstelling trad nog meer aan het licht toen mengsels van aquirad, deelen zwaar- en licht metaal als doorstromings vloeistoffen werden gebruikt. Zij bleken dan in geschikte doseering genomen elkaars werking geheel te niet te doen, zoodat niets meer te bespeuren viel en de automatie van het hart volledig was opgeheven.

Zwaardemaker noemde deze toestand een radioactief evenwicht.

Het antagonisme der alpha- en beta-stralen in doorstromingsvloeistoffen kan men als volgt schematisch voorstellen.



Later bleek, dat ook vrije uitwendige bestraling uit radium (resp. mesothorium) en polonium in dit antagonisme moest wor-

¹⁾ Dr. H. Zwaardemaker, Dr. C. E. Benjamins en T. P. Feenstra, Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1916, 2e helft No. 22.

den opgenomen, het eerste aan de beta-kant, het tweede aan de alpha-kant.

Dit alles bracht Zwaardemaker tot de opstelling van zijn twee hoofdwetten der radiophysiolegie:

- 1e. De wet der aequi-radioactieve vervanging.
- 2e. De wet van het radio-physiologisch antagonisme.

Reeds in een van hun eerste reeksen van experimenten merkten Zwaardemaker en z'n medewerker Benjamins op, dat het fluoresceïne een bevorderenden invloed had, zoowel bij doorstromings- als bestralingsproeven. ¹⁾ Zij namen daarvoor per liter doorstromings-vloeistof: 100 mgr. ongiftig kaliumvrij fluoresceïne-natricus. Dit was een dosis die een duidelijk gunstig effect had en ver bleef beneden de toxische dosis. Later ging Zwaardemaker na welken invloed het fluoresceïne had op evenwichtsmengsels, verkregen door samenvoeging van kalium-chloride en uranium-nitrat. ²⁾ 100 mgr. Fluoresceïne bracht een hart, dat bij doorstroming met een dergelijke evenwichtsvloeistof was gaan stilstaan, weer opnieuw aan het kloppen. Het evenwicht werd dus verschoven, doordat het fluoresceïne op de stralen van tegengesteld teken niet in gelijke mate werkte. Dat de invloed op het uraan grooter moest zijn, leidde men daaruit af, dat kalium moest worden toegevoegd om het hart opnieuw tot stilstand te brengen.

Door A. M. Streef werd een nader onderzoek ingesteld naar de werking van het fluoresceïne op een evenwicht verkregen met kalium-chloride en colloidaal-thoriumhydroxyde. ³⁾

Hij zag, dat ook hierbij het evenwicht verschoven werd naar den kant van het zware metaal, wijl KCl moest worden toegevoegd om het evenwicht te herstellen. Hij vond verder, dat fluoresceïne het hart gevoeliger maakte zoowel voor KCl als voor coll. Thor. hydroxyd, maar het meest voor het laatste. Het verlaagde n.l. de minimum dosis kalium, waarop de harten nog regelmatig klopten met 33 % en van thorium met 50 %. Het fluoresceïne sensibiliseert dus meer de alpha-stralen dan de beta-stralen.

Dezelfde proeven werden door Streef herhaald met eosine. Dit bleek juist de omgekeerde werking te hebben: het evenwicht werd verschoven naar den kalium-kant. Het verlaagde de minimum kalium dosis met 40 %, de minimum thorium-dosis slechts met 15 %. Het eosine sensibiliseert dus voor de beta-stralen meer dan voor de alpha-stralen.

¹⁾ Zie noot blz. 3.

²⁾ H. Zwaardemaker Kon. Acad. v. Wetensch. 29 Sept. 1917.

³⁾ A. M. Streef, Diss. Utrecht 1918.

Van het eosine moest Streef per liter doorstromings-vloeistof 900 mgr. nemen om een duidelijke werking te zien. Deze dosis ligt dicht bij de toxische dosis (1000 mgr.). Streef stelde zich verder de vraag: heffen fluoresceïne en eosine elkaars werking op?

Toegevoegd aan een evenwichtsmengsel, dat met fluoresceïne verbroken was naar de thorium-kant, deed latere bijvoeging van eosine het evenwicht omslaan naar de kalium-kant, als ware het fluoresceïne niet aanwezig. Het eosine verdrong dus het fluoresceïne. Het omgekeerde bleek echter niet het geval te zijn: een door eosine verbroken evenwicht werd niet beïnvloed door latere toevoeging van fluoresceïne. Het fluoresceïne verdreef dus de eosine-werking niet.

De verklaring, die Streef van deze sensibilisatie-verschijnselen gaf, was in overeenstemming met de voorstelling, die Zwaardemaker zich maakte van de wijze van aanhechting der radioactieve ionen in het weefsel. In doorstromings-proeven zijn er n.l. vele verschijnselen, die er op wijzen, dat de radioactieve stoffen zich aan de oppervlakte der cel ophoopen en van daaruit hun stralende werking uitoefenen. Het lag dus voor de hand bij de versterking van hun invloed, die sensibiliseerende stoffen veroorzaken, ook aan een oppervlakte werking te denken. De proeven van A. M. Streef pleiten nu zeer sterk voor deze beschouwingswijze.

Het eosine noch het fluoresceïne dringt in de cellen binnen. De kleurstof zal zich dus hechten aan het endotheel van den hartwand en daarop zoodanig werken, dat er tevens meer van de radioactieve stof wordt afgezet en minder met de vloeistof wegspoelt. Daardoor kan men dus met een geringer hoeveelheid radioactieve stof volstaan dan zonder die kleurstof. Bij doorstroming met evenwichtsmengsels zal van één der componenten meer worden vastgelegd dan van de andere, waardoor dus één soort stralen in overmaat in het protoplasma aankomt. De verdringing van het fluoresceïne door eosine werd opgehelderd, doordat Streef erin slaagde dit proces aanschouwelijk voor te stellen met verschillende adsorbentia. Het fluoresceïne aan één dezer stoffen geadsorbeerd zijnde, kon gemakkelijk worden verdreven door eosine. Omgekeerd gelukte het niet om het eenmaal geadsorbeerde eosine te doen verdrijven door fluoresceïne.

Naar analogie hiervan veronderstelde Streef dus ook in de levende cel de mogelijkheid van een adsorptie-verdringing.

Er is een opmerkelijke overeenkomst tusschen de fluoresceïne-sensibilisatie en de verandering, die de overgang van winter tot zomer in de gevoeligheid van het kikvorschhart voor de radioactieve elementen teweeg brengt. Het is namelijk een reeds lang

bekend feit, dat bij zomerkikvorsch en de dosis der radioactieve stoffen kleiner moet genomen worden dan bij de winterkikvorsch en. ¹⁾

Dit eigenaardig verschijnsel vindt misschien deels zijn verklaring in een verandering van de kalkstofwisseling tusschen winter en zomertoestand, doch in hoofdzaak zal dit verschijnsel wel te danken zijn aan 's zomers in de organen van den kikvorsch voorkomende stoffen (waarschijnlijk hormonen), die ze gevoeliger maken voor de radioactieve elementen („seizoens-sensibilisatie”). Het bestaan van deze hypothetische sensibilisatoren moet men wel aannemen, want in den overgangstijd tusschen zomer en winter kan men door langdurig doorstroomen een gesensibiliseerd hart in een ongesensibiliseerd veranderen; dat wil dus zeggen, dat de zomertoestand voor een wintertoestand kan plaats maken. Daarbij wordt dus de sensibiliseerende stof uitgewasschen.

Ik heb reeds vermeld, dat sensibilisatoren kunnen worden opgespoord door evenwichtsverschuiving. Uit het verbreken van een evenwicht mag men echter nog niet dadelijk afleiden, dat een stof een sensibilisator is. Om dit uit te maken moeten de minimum- en maximum-doses der radioactieve ionen, waartusschen de automatie behouden blijft, worden opgespoord. Blijkt, dat de minimum-dosis bij gebruik van een bepaalde stof lager ligt, dan heeft men met een sensibiliseerende stof te doen. Vindt men, dat bij gebruik van die stof de maximum-dosis hooger ligt, dan is het een z.g. désensibilisator. (Zie blz. 7.)

Door de eigenschap van een radioactief evenwicht te kunnen verbreken, kwam Zwaardemaker in 1920 nog op 't spoor van twee belangrijke sensibiliseerende stoffen, n.l. het adrenaline en het choline. ²⁾ Bij aanwezigheid van elk dezer beide hormonen, die normaliter ook in het menschelijk lichaam voorkomen, kon de kalium-dosis tot de helft van de normale dosis, soms nog minder, verlaagd worden. Van choline was 1 mgr. per liter doorstromings-vloeistof voldoende, van adrenaline reeds 0,001 mgr. Er is echter een verschil tusschen beide: Choline verschuift een kalium-uraan evenwicht naar de kaliumkant, zoodat het kalium de overhand krijgt en adrenaline naar de uraankant, zoodat het uranium den meesten invloed gaat uitoefenen.

Door de onderzoekingen van H. Zeehuizen en G. M. Streef ³⁾ is dit onderscheid later tot klaarheid gekomen. Zij bepaalden het gehalte aan kalium en andere radioactieve stoffen van harten, die eenigen tijd onder verschillende omstandigheden geklopt hadden,

¹⁾ S. de Boer. Archives Neerland, de Physiolog. de l'homme et des animaux, tome II, 3e livraison, p. 352 (1918).

²⁾ H. Zwaardemaker. Verslag Kon. Acad. v. Wetensch. A'dam 25 IX 1920.

³⁾ G. M. Streef Diss. Utrecht 6 Juli 1926.

en stelden daarbij vast, dat de sensibiliseerende werking van het adrenaline niet in de eerste plaats bestaat in het in sterker mate vasthouden van het kalium. Dit wordt in even sterke mate uitgespoeld als bij doorstroming zonder adrenaline. Uraan daarentegen wordt wèl in sterker mate vastgehouden door de hartspier als adrenaline aanwezig is. Dit maakt dus begrijpelijk waarom adrenaline een evenwicht naar de uraankant verschuift. Bij choline vonden zij, dat het kalium wèl door de hartspier beter wordt vastgehouden, terwijl het voor zoover zij konden nagaan, op uraan geen invloed had. Dit maakt de verschuiving van het evenwicht naar de beta-kant begrijpelijk.

Streef onderzocht ook nog het histamine, dat voorkomt in het waterig extract van *secale cornutum* en vond, dat dit op dezelfde wijze sensibiliseerend werkt als het adrenaline.

Bij het onderzoek van evenwichten kwamen, zooals ik reeds even aanduidde, ook désensibiliseerende stoffen aan het licht. Reeds in 1916 was door Zwaardemaker en Feenstra ¹⁾ vastgesteld, dat bij verhooging van de calciumdosis ook de hoeveelheid kalium, uraan of thorium in de Ringersche vloeistof moest verhoogd worden.

Detmar ²⁾ vond verder, dat een K-U evenwicht door verhooging van de calcium-dosis naar de kaliumkant wordt verschoven, zoodat kalium de overhand krijgt. Het calcium désensibiliseert dus de uraanwerking het meest. Door G. J. van den Bovenkamp ³⁾ is in 1923 een nader onderzoek van désensibiliseerende stoffen verricht. Hij vond, dat een groep van z.g. cytolytischen, die in kleine doses in hooge mate oppervlak-actief zijn, zooals éénbasische vetzuren, bloedserum en alcoholen, een evenwicht verschuiven naar de alpha-kant en dit bleek te berusten op désensibilisering van het hart voor kalium en rubidiumwerking. Dit zelfde vond hij verder met een reeks metalen in oligodynamische doseering, n.l. koper, zilver en goud. Door v. d. Bovenkamp werd verder melding gemaakt van een onderzoek, door Dr. Zeehuizen verricht, naar de werking van een reeks alcaloïden. Een groot aantal dezer stoffen bleek in staat een radioactief evenwicht te verbreken; chinine, eucaine, pilocarpine, coniine en sparteine verschoven het naar de alpha-kant, nicotine en cinchonine naar de beta-kant. Het viel daarbij op, dat de alcaloïden, welke een evenwicht verbreken, ook in geringe concentratie haemolytisch werken, terwijl die alcaloïden, die geen evenwicht verbreken, zelfs in hooge concentratie niet haemolytisch werken.

¹⁾ Verslag Kon. Acad. v. Wetensch. A'dam 28 IV en 27 V 1916.

²⁾ H. C. A. Detmar. Diss. Utrecht 1919.

³⁾ G. J. v. d. Bovenkamp. Diss. Utrecht 1923.

Een merkwaardig feit werd nog in 1926 vastgesteld door H. Zwaardemaker betreffende het synthetisch rechts draaiend adrenaline. ¹⁾ Dit bleek n.l. een radiofysiologisch evenwicht naar de betazijde te verschuiven, terwijl het natuurlijk l. adrenaline het overwicht naar de alphazijde verschuift. Op dit interessant verschijnsel zal in dit proefschrift nog nader worden ingegaan. In den allerlaatsten tijd heeft H. J. Nijhuis ²⁾ een systematisch onderzoek ingesteld naar den sensibiliseerenden invloed van de hormonen adrenaline, choline en histamine.

Hij stelde de volgende feiten vast:

5 mgr. l adrenaline-oplossing 1 op 1000 (Parke-Davis) toegevoegd aan een liter doorstromings-vloeistof, sensibiliseert het hart zoowel voor de inwerking van kalium- als uraanstraling. Dit sensibiliseerend vermogen werd door hogere doses adrenaline niet versterkt. Het adrenaline verschuift een K-U evenwicht naar de uraankant.

5 mgr. choline per liter doorstromings-vloeistof sensibiliseert het hart zoowel voor kalium- als voor uraanstraling, doch de eerst genoemde invloed is sterker dan de tweede. Een K-U evenwicht wordt erdoor verschoven naar de kaliumkant.

Histamine (1 tablet Ergamine van Burroughs Welcome en Co. per liter doorstromings-vloeistof) sensibiliseert het hart zoowel voor de inwerking van kalium als van uraan, terwijl het een K-U evenwicht verschuift naar de uraankant.

Nijhuis onderzocht ten slotte nog den invloed van trypaflavine en vond, dat het in een dosis van 50 mgr. per liter doorstromings-vloeistof een hart sensibiliseerde zoowel voor kalium als uranium. Het verschuift een K-U evenwicht naar de uraankant. Tevens merkte hij op, dat bij het experimenteren met trypaflavine de tonus van de harten verhoogd werd.

Hetgeen ik in deze inleiding over de sensibilisatie heb meegedeeld, is in hoofdzaak datgene, wat vanaf 1916 over dit verschijnsel bij doorstromings-proeven bekend is geworden.

De sensibilisatie bij bestralings-proeven is tot nu toe niet nader bestudeerd.

De proefnemingen, waartoe professor Zwaardemaker mij in het fysiologisch laboratorium de gelegenheid gaf, hadden tot doel een nader onderzoek in te stellen naar de wijze waarop ten opzichte van *uitwendige radioactieve bestraling* het hart werd beïnvloed door sommige stoffen, die in doorstromings-proeven met radioactieve Ringeroplossingen een sensibiliseerende invloed hadden gevormd.

¹⁾ H. Zwaardemaker. Kon. Acad. v. Wetensch. Deel XXXIV No. 8.

²⁾ H. J. Nijhuis. Diss. Utrecht 7 Juni 1927.

Hoofdstuk II.

Wijze van proefneming.

Om tot mijn doel te komen werd door mij in hoofdzaak gebruik gemaakt van uitgesneden kikvorsch-harten ¹⁾ waarin volgens de bekende methode een Kronecker-canule tot in den ventrikel werd geschoven, nadat eerst met een pincet het septum atriorum vernield was. Met een ligatuur werd ter hoogte van het atrium het hart aan de canule bevestigd. Het aldus geïsoleerde hart werd eerst een tijd lang doorstroomd met gewone Ringersche vloeistof, welke 100 mgr. KCl bevatte. Hierdoor ging het hart gewoonlijk regelmatig kloppen. Was dit niet het geval, dan werd de hoeveelheid kalium zóóveel vermeerderd of verminderd, dat normaal verkregen werd. Wanneer het $\frac{1}{4}$ uur lang goed geklopt had, werd het doorstroomd met kaliumlooze R. V. Om de vloeistoffen zonder onderbreking en snel te kunnen wisselen, werd de volgende proefopstelling gebruikt.

Op een houten bankje worden naast elkaar 3 flesschen van Mariotte geplaatst. In de linker flesch bevindt zich de gewone kaliumhoudende R. V. De rechtsche flesch bevat kalilooze R. V. en de middelste kaliumlooze R. V., waaraan de te onderzoeken sensibiliseerende stof in de gewenschte hoeveelheid is toegevoegd. De drie flesschen zijn bevestigd aan een driearmige, gemeenschappelijke glazen buis, waarin drie kranen zijn, door welke men steeds de gewenschte vloeistof uit één der flesschen tot het hart kan toelaten. De buis heeft één uitmonding, waaraan door middel van een gummislangetje de Kronecker-canule wordt bevestigd, welke op haar beurt weer aan een statief geklemd wordt, waardoor men een onbeweeglijke stand van de canule bereikt.

Door hooger of lager stellen van de canule aan dit statief kan men den druk van de vloeistof regelen, welke 9 c.M. water moet bedragen. Het hart wordt met een serrefine gesuspendeerd aan een hefboom, die de contracties registreert op het beroete papier van een kymographion. Wanneer nu het hart eenigen tijd met kaliumlooze R. V. doorstroomd was, kwam het in de meeste gevallen critisch tot stilstand door kalium verarming. Soms echter bleef het zeer lang doorkloppen, vaak met groepvorming en tonusverhooging. Kwam in zoo'n geval het hart dan eindelijk tot rust (lytische stilstand), dan was het in vele gevallen door uitdroging in zoo'n slechten toestand gekomen, dat geen

¹⁾ Slechts voor de proeven in hoofdstuk IX beschreven, werden om bijzondere, daar te vermelden redenen, aalhartten gebruikt.

bestralingseffect meer verwacht kon worden. Ik kreeg den indruk, dat ik bij langeren duur van de voorafgaande doorstrooming met kaliumhoudende R. V., daarná met kalilóoze R.V. eerder en vaker critischen stilstand kreeg, dan bij een korten duur daarvan. De verklaring van dit feit zoekt Zwaardemaker hierin, dat de permeabiliteit der cellen beter behouden blijft en ten gevolge daarvan het uitwasschen en wegdiffundeeren van het kalium sneller geschiedt.

Nadat stilstand van het hart verkregen was, werd eenigen tijd afgewacht, om zeker te zijn, dat de stilstand definitief was en niet meer gevolgd werd door een groep of langere reeks van spontane contracties. Vervolgens werd het gewenschte mesothorium- of poloniumpreparaat zoo dicht mogelijk bij het hart geplaatst en tegelijk de kalilooze R. V. met de sensibiliseerend stof door openen van de middelste kraan tot het hart toegelaten.

Om het sensibiliseerend vermogen van een stof bij bestralingsproeven te kunnen aantonen, is het gewenscht om zwakke radium-, resp. mesothoriumpreparaten te gebruiken, welke op zichzelf geen of slechts geringe herleving van de hartsactie veroorzaken. Wanneer men bij zulke proeven een duidelijk herstel der automatie bereikt, dan bewijst dit wel het best, dat de onderzochte stof het hart voor de stralen gevoelig maakt. Ik kreeg daarom voor mijn proeven de beschikking over 3 zwakke mesothoriumpreparaten, waarin de stralende substantie achter mica was uitgespreid over een oppervlakte van plm. 1 cM². (Zie Hoofdstuk III).

Hoofdstuk III.

Uitwendige bestraling uit Radium of Mesothorium.

Vóór ik tot een beschrijving van mijn onderzoek overga, moet ik eerst met enkele woorden mededeelen, welke resultaten tot nu toe de bestralingsproeven hebben opgeleverd. De eerste mededeeling dienaangaande deden Zwaardemaker, Benjamins en Feenstra in 1916 (zie bl. 3). Zij namen 34 proeven op kikvorscherten, die na stilstand t.g.v. doorstrooming met kaliumlooze R.V. op een afstand wisselend tusschen $\frac{1}{4}$ en 2 c.M. bestraald werden met een mesothoriumpreparaat (in werking overeenkomend met 6 mgr. Radiumbromide), of wel met een preparaat dat 3 miligram Radium-bromide bevatte. Ze waren ingesloten in glas, resp. achter mica, zoodat de werking der alpha-stralen werd buitengesloten en ook emanatie-ontsnapping onmogelijk was. Bij deze proeven kwamen reeds belangrijke feiten aan het licht. In de eerste plaats werd opgemerkt, dat vanaf het begin der be-

straling tot aan de hervatting van de hartsbewegingen een zekere tijd verliep, de z.g. „latente periode". Deze bedroeg bij het mesothorium-preparaat van 1—60 minuten (gemiddeld 24 min.) bij het radium van 1—82 min. (gemiddeld 27 min.). Werd het radioactieve preparaat verwijderd, dan ging het kloppen door, echter niet voor onbepaalde tijd. Na gemiddeld 25 minuten kwam aan de beweging een eind. Liet men het preparaat ter plaatse, dan eindigde ook na eenigen tijd de beweging om weer terug te keeren na verwijdering van het preparaat (z.g. nawerking). Van de 34 proeven mislukte er geen enkele. Slechts bij eenige had de herleving in groepen plaats. (Dit betrof harten in overdreven tonus). In alle overige gevallen had het kloppen een uitgesproken regelmatig en volledig karakter. Voorts bleek het, dat het herstel der automatie langer op zich liet wachten, naarmate de afstand van het radioactief-preparaat tot het hart grooter werd genomen.

Deze afstands-betrekking is door Zwaardemaker in 1917 nader bestudeerd ¹⁾, door 5 mgr. mesothorium te plaatsen op verschillende afstanden van harten, welke hij doorstroomde met een evenwichts-vloeistof, die 40 mgr. KCl en 10 mgr. uranyl-nitrat bevatte. Telkens werd bepaald de hoeveelheid uranyl-nitrat, die moest worden bijgevoegd als 't preparaat 1 m.M. dichter bij het hart kwam. Door deze proeven werd tevens aangegeven het beginsel voor een biologische waarde-bepaling van een radioactief preparaat.

Later publiceerde Zwaardemaker nog enkele voorbeelden van herleving van het geïsoleerde aal- en kikvorschhart door Radiumbestraling. ²⁾ Langen tijd is er toen geen systematisch onderzoek naar de werking van uitwendige beta-straling meer gedaan, deels wegens gebrek aan geschikte radium-preparaten, deels omdat de oorzaak van de inwendige stralingen eerst moest worden opgehelderd. In de 2e helft van 1926 echter heeft Zwaardemaker de bestralingsproeven wederom tot onderwerp van studie gemaakt in een reeks van 50 proeven. ³⁾ Hierbij had hij de beschikking over de volgende radioactieve preparaten:

- 1e. 3,3 mgr. Radiumelement ingesloten in een klein glazen bolletje;
- 2e. 1,6 mgr. Radiumelement in email opgenomen en bedekt met een dun kooetsjoek vliesje.

Bij een voorloopige proefreeks met 15 kikvorscharten werd het eerste preparaat gebruikt en zeer nabij het hart gezet (hoogstens op 2 m.M. afstand). De afwachtijd, d.i. de tijd tusschen

¹⁾ Kon. Acad. v. Wetensch. Amsterdam, 31, III, 1917.

²⁾ Arch. Neerland. de physiol. de l'homme et des anim. 4, 177, 1920.

³⁾ Pfügers Archiv. f. d. ges. Physiol. 215 Band 4/5, Heft.

de definitieve stilstand en de aanvang der bestraling, bedroeg in deze proefreeks gemiddeld 7 min. De latente periode gemiddeld $9\frac{1}{2}$ minuut. Bij al deze harten werd herstel der verloren gegane automatie verkregen.

In een volgende reeks van 35 proeven werd het zelfde Radium-preparaat op 7 m.M. afstand geplaatst, óf wèl het 1,6 mgr. Radiumemail zoo dicht mogelijk bij 't hart gezet. Dit was dus een zwakker bestraling, waarbij Zwaardemaker de volgende uitkomsten verkreeg:

- a. Bij 10 aalhartes: 1 volledig negatief; 3 onbeduidend herstel; 6 flink positief. Bij de positieve gevallen was de gemiddeld latente periode $1\frac{1}{3}$ uur en de gemiddelde duur der automatie $3\frac{1}{2}$ uur. In 3 gevallen nawerking.
- b. Bij 7 paddehartes: alle 7 positief; gemiddelde latentie $\frac{3}{4}$ uur; gemiddelde duur der automatie $3\frac{1}{4}$ uur. In 4 gevallen flinke nawerking van gemiddeld 9 uur.
- c. Bij 18 kikvorschhartes: 17 maal duidelijk herstel; gemiddelde latente periode $2\frac{1}{4}$ uur; gemiddelde duur der automatie 2 uur. Niet sterk uitgesproken nawerking in 9 gevallen.

Evenals in 1916 nam Zwaardemaker in beide proefreeksen waar, dat wanneer het ontwaakte hart eenige uren geklopt had onder invloed der bestraling, het plotseling of onder groepenvorming opnieuw tot stilstand kwam. Of dit aan overbestraling moest worden toegeschreven stond niet vast. Wèl was het opvallend, dat de tijd, gedurende welken de systolen regelmatig op elkaar volóden, in de eerste proefreeks met de sterkere bestraling gemiddeld korter was dan in de tweede proefreeks met de zwakkere bestraling. Blijkbaar wordt dus bij eenigszins verzwakte bestraling zoowel de latente periode als de duur der verwekte automatie verlenó. Daarom werd wegens de mogelijkheid van overbestraling bij een 2en stilstand van het hart het Radium weggenomen. Er volóde dan dikwils nawerking. Van alle 50 proeven waren er 45 positief, d.i. 90 % en in $\frac{1}{3}$ der gevallen werd nawerking gezien.

Welke drempelwaarde van bestraling is nu voor een herstel der automatie noodig? Deze drempelwaarde kan men afmeten naar de sterkte van het preparaat, dat men nemen moet. De drie aan het eind van het vorige hoofdstuk genoemde zwakke mesothorium-preparaten, waarmee ik mijn proeven verrichtte, komen, volgens de door Professor Ringer op deze preparaten toegepaste methode der gammastralen-bepaling, in werking overeen met de volóende hoeveelheden Radiumelement:

Het sterkste (gemerkt W) bijna 0,4 mgr. Ra-element.

Het middelste (gemerkt 4) bijna 0,3 mgr. Ra-element.

Het zwakste (gemerkt BI) bijna 0,1 mgr. Ra-element.

Door Zwaardemaker is in een reeks van proeven vastgesteld, dat door bestraling met het zwakste preparaat (Bl) slechts in één van de 10 gevallen herstel der automatie verkregen werd. Bij het sterkste preparaat (W) in 5 van de 10 gevallen. ¹⁾ Bij deze proeven bleek het herstel der automatie zich nooit door geheel continuë kloppingen te openbaren, doch steeds met afwisselend groepen en pauzen. De verwachting was nu, dat men met de drie zwakke preparaten, tegelijk gebruikt, in een hooger percentage herstel zou vinden. Daarbij zou misschien de drempelwaarde gevonden worden. De juiste drempelwaarde leert men kennen door de sterkte van het preparaat te vermenigvuldigen met den duur der latente periode. Deze is gebleken afhankelijk te zijn van:

- 1e. de afwachtijd (verlengt men deze, dan wordt ook de latente periode langer);
- 2e. de individualiteit van het hart;
- 3e. eeniger mate van de sterkte van het preparaat. Met dien verstande evenwel, dat boven den drempel verdere versterking van het preparaat geen noemenswaardige bekorting geeft, althans niet zooveel als de versterking zou meebrengen.

Zwaardemaker kwam voor 4 groepen van 10 harten tot $\frac{1}{40}$, $\frac{1}{4}$, $1\frac{1}{2}$ en $1\frac{1}{2}$ milligramuur. Er blijkt dus de „alles of niets wet” te gelden.

In een 10-tal proeven ging ik nu uit de drie zwakke Radiumpreparaten een kikvorschhart bestralen, teneinde allereerst de drempelwaarde te vinden, om daarna te onderzoeken, of door sensibiliseerende stoffen deze drempelwaarde verlaagd werd.

De resultaten, die ik met deze 10 eerste proeven verkreeg, wordt weergegeven in tabel I (zie pagina 14).

We zagen, dat in 90 % der gevallen een herstel der automatie verkregen werd. In geen enkel geval echter was dit een geheel continu kloppen; steeds waren het kleinere of grootere groepen. Om een voorstelling te geven van de qualiteit van het herstel, heb ik het beste verkregen resultaat in fig. 1 weergegeven. In de andere proeven was het resultaat geringer. De betrekkelijke zwakte der preparaten was hiervan natuurlijk de oorzaak. De latente periode was gemiddeld 20 minuten. Zij bleek in de meeste gevallen ongeveer gelijk aan de afwachtijd te zijn. Deze had ik willekeurig gekozen en bedroeg gemiddeld ook 20 minuten. Deze merkwaardige symmetrie in de graphiek viel ook in mijn volgende proeven op.

De boven besproken drempelwaarde moet nu volgens m'n eerste proefreeks ongeveer $0.8 \times \frac{1}{3} = 0.27$ mgr. uur bedragen. Berekend naar 1 uur afwachtijd is ze dus 0,8 miligramuur.

¹⁾ Physiologendag 17 Dec. 1926.

Tabel 1.
10 Kikvorscharten bestraald met 0,1 + 0,3 + 0,4 Mrg. Radium.

No.	Datum	Afwachttijd	Latende periode	Herleving		Opmerkingen
				Aard	Duur	
1	21 Dec.	12 min.	60 min.	Groepen	10 min.	lat. per. > afw. tijd.
2	22 Dec.	7 ¹ / ₂ min.	6 min.	Groepen	245 min.	lat. per. < afw. tijd.
3	23 Dec.	25 ¹ / ₂ min.	— —	— —	— —	geen herleving.
4	28 Dec.	42 min.	6 min.	Groepen	315 min.	lat. per. < afw. tijd.
5	29 Dec.	10 ¹ / ₂ min.	9 min.	Groepen	180 min.	lat. per. < afw. tijd.
6	7 Jan.	21 min.	24 min.	Groepen	niet voortgezet	lat. per. > afw. tijd.
7	7 Jan.	21 min.	13 ¹ / ₂ min.	Groepen	niet voortgezet	lat. per. < afw. tijd.
8	8 Jan.	15 min.	28 min.	Groepen daarna continu	45 min.	lat. per. > afw. tijd.
9	8 Jan.	12 min.	2 ¹ / ₂ min.	Groepen	niet voortgezet	lat. per. < afw. tijd.
10	10 Jan.	42 min.	27 min.	Groepen	400 min.	lat. per. < afw. tijd.
Gemiddeld 20 minnten.			20 minuten.		182 min.	3 × lat. per > afw tijd 6 × lat. per < afw. tijd



Figuur 1.
Kikkerhart, bestraald uit 0.1 + 0.3 + 0.4 mgr. Radium.

Hoofdstuk IV.

Sensibiliseerende invloed van l. Adrenaline.

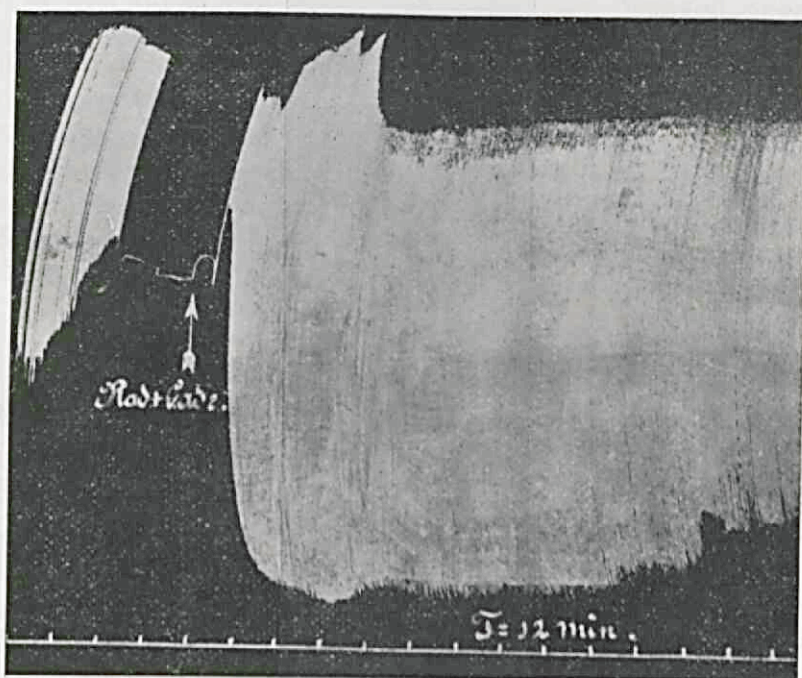
Om na te gaan of l. adrenaline, dat in doorstromingsproeven zoo'n duidelijk sensibiliseerenden invloed had, het hart ook voor uitwendige bestraling gevoeliger maakt, heb ik de 10 proeven, in het vorige hoofdstuk beschreven, herhaald en daarbij tegelijk met de bestraling een zeer kleine dosis l. adrenaline aan de kaliumlooze vloeistof toegevoegd.

Zooals ik reeds vermeld heb, vestigde H. Zwaardemaker in 1920 de aandacht op de sensibiliseerende werking van l. adrenaline. ¹⁾ Een evenwicht werd er door verschoven naar de alpha-kant, hoewel de minimum doses kalium en uranium beide even sterk er door werden verlaagd (met $\pm 50\%$). Reeds 0.001 mgr. per liter doorstromingsvloeistof had deze werking. H. Zeehuizen en G. M. Streef vermelden in het verslag van hun onderzoek, waarvan ik in Hoofdstuk I gewag maakte, dat zij bij hun proeven gebruik maakten van l. adrenaline 1 op 2.000.000. Indien zij het in deze dosis aan de Ringersche vloeistof toevoegden, konden zij de bovengenoemde bevindingen van Zwaardemaker volkomen bevestigen. Tevens konden zij door aschbepalingen van de harten vaststellen, dat de sensibiliseerende werking van het l. adrenaline niet bestaat in een in sterker mate vasthouden van het kalium. Het uraan daarentegen wordt er wèl in meerdere mate door vastgehouden. Dit laatste moet volgens de vroegere onderzoekingen van A. M. Streef waarschijnlijk worden toegeschreven aan een sterker adsorptie van uranium aan de hartspier. Hoe dit zij, de uitkomsten van de onderzoekingen van G. M. Streef maken het begrijpelijk, waarom l. adrenaline een evenwicht naar den uraankant verschuift, niettegenstaande het feit, dat het voor kalium ongeveer even sterk sensibiliseert als voor uraan.

H. Nijhuis (zie inleiding) gebruikte bij zijn onderzoek naar het sensibiliseerend vermogen van l. adrenaline per liter doorstromingsvloeistof 5 mgr. van een l. adrenalineoplossing 1 op 1000 (Parke Davis). Dit is per liter doorstromingsvloeistof 0.005 mgr. adrenaline. Ik begon daarom in aansluiting hieraan met per liter doorstromingsvloeistof toe te voegen 0.001 mgr. l. adrenaline. Dit is dus in een concentratie van 1 op 10^6 . Bij elke volgende proef verhoogde ik de dosis met 0,001 Mgr. Gebruikt werd het natuurlijk l. adrenaline (Parke Davis), dat uit de bijniere

¹⁾ H. Zwaardemaker, verslag Kon. Acad. v. Wetensch. 25 IX 1920.

bereid wordt. Bij de eerste 4 proeven zag ik geen verbetering van de automatie optreden. Vanaf 0.005 mgr. per liter echter kreeg ik een langeren duur van het bestralings-effect. 0.008 Mgr. gaf een prachtig regelmatig en continu herstel der automatie, hetwelk hieronder wordt afgebeeld. (fig. 2.)



Figuur 2.

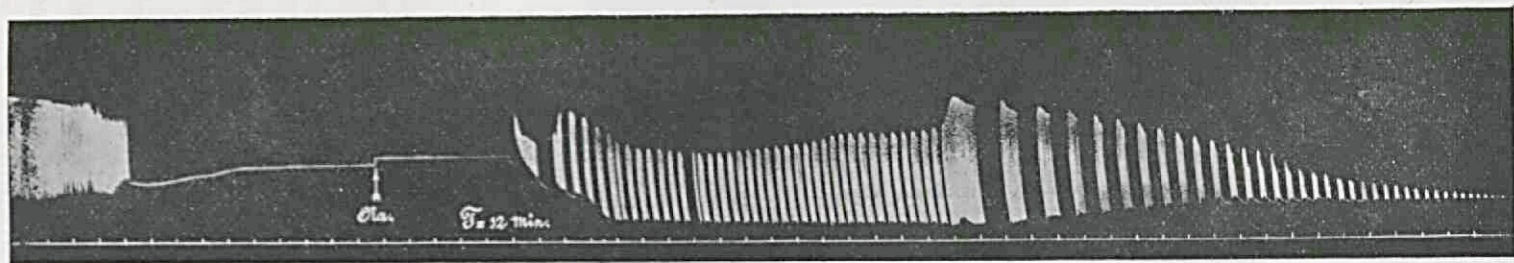
Kikkerhart, bestraald uit 0.1 + 0.3 + 0.4 mgr. Radium
 onder toevoeging van 0.008 mgr. l. adrenaline p. L.

Figuur 3 geeft een voorbeeld van het herstel, dat met 0.007 mgr. verkregen werd. Tabel II geeft een overzicht der 10 proeven.

Vergelijkt men deze tabel met tabel I, dan springt het sensibiliseerend vermogen van l. adrenaline zeer duidelijk in 't oog.

De kwaliteit en de duur van het herstel wordt er zichtbaar door verbeterd.

De gemiddelde latente periode was hier iets grooter dan de afwachttijd. In 7 gevallen was ze kleiner, in 3 gevallen grooter dan de afwachttijd. Het sensibiliseerend vermogen van l. adrena-



Figuur 3.

Kikkerhart bestraald uit 0.1 + 0.3 + 0.4 mgr. Radium onder toevoeging van 0.007 mgr. l. adrenaline p. L.

line uitte zich dus niet in een verkorting van de latente periode. Dit is heel vreemd, want van een stof, die het hart gevoeliger maakt voor de stralen, zou men toch verwachten, dat zij het bestralingseffect eerder zou doen optreden. Op dit voorloopig onbegrijpelijk verschijnsel kom ik nog nader terug. Om nu zeker te zijn, dat de door mij gebruikte doseering l. adrenaline op zich zelf ook niet reeds in staat was herstel der automatie te geven, heb ik een reeks controleproeven genomen, waarbij geen bestraling werd toegepast, doch na stilstand van het hart alleen l. adrenaline in de boven aangegeven doseering aan de kaliumlooze doorstromings-vloeistof werd toegevoegd. Bij de 3 eerste proeven, waarbij ik 0.008 mgr. l. adrenaline gebruikte, kreeg ik in 2 gevallen een paar korte groepjes. Ik nam daarom in m'n volgende proeven een dosis van 0.007 mgr. per liter. Bij de 9 harten, die ik hiermede behandelde, was er één, waarbij 3 zeer kleine groepjes optraden. Bij alle andere bleef het resultaat negatief.

Overzicht van deze controle-proeven.

3 Kikvorscharten doorstroomd met kaliumlooze R. V. + 0.008 mgr. l. adrenaline p. L.	17 Jan.	negatief
	17 Jan.	twee kleine groepjes.
	18 Jan.	één groepje met zeer geringe hefhoogte.
9 Kikvorscharten doorstroomd met kaliumlooze R. V. + 0.007 mgr. l. adrenaline p.L.	19 Jan.	negatief
	19 Jan.	negatief
	20 Jan.	negatief
	21 Jan.	negatief
	21 Jan.	negatief
	22 Jan.	negatief
	22 Jan.	3 kleine groepjes.
24 Jan.	negatief	

We kregen dus de overtuiging, dat 0.007 mgr. l. adrenaline op zich zelf geen noemenswaard herstel der automatie vermocht te geven.

Tabel II.

10 Kikvorscharten bestraald met 0.1 + 0.3 + 0.4 Mrg. Radium onder toevoeging van I. adrenaline in stijgende doses.

No.	Datum	Dosis adrenaline	Afwacht-tijd.	Latende periode	Herleving.			Vergelijking lat. per. met afw. tijd.
					Duur	Aard		
1.	11 Jan.	0.001 mgr.	12 min.	21 min.	Groepen	186 min.	lat. per. > afw. tijd.	
2.	11 Jan.	0.002 mgr.	42 min.	18 min.	Groepen	132 min.	lat. per. < afw. tijd.	
3.	12 Jan.	0.003 mgr.	20 ¹ / ₂ min.	24 min.	Groepen	48 min.	lat. per. > afw. tijd.	
4.	12 Jan.	0.004 mgr.	39 min.	27 min.	Groepen	144 min.	lat. per. < afw. tijd.	
5.	12 Jan.	0.005 mgr.	14 ¹ / ₂ min.	246 min.	Groepen	720 min.	lat. per. > afw. tijd.	
6.	13 Jan.	0.006 mgr.	36 min.	32 ¹ / ₂ min.	Groepen	336 min.	lat. per. < afw. tijd.	
7.	14 Jan.	0.007 mgr.	13 min.	2 ¹ / ₂ min.	Groepen	120 min.	lat. per. < afw. tijd.	
8.	14 Jan.	0.007 mgr.	114 min.	63 ¹ / ₂ min.	Groepen	480 min.	lat. per. < afw. tijd.	
9.	15 Jan.	0.008 mgr.	20 ¹ / ₂ min.	6 min.	Continu	468 min.	lat. per. < afw. tijd.	
10.	17 Jan.	0.008 mgr.	60 min.	36 min.	eerst groepen daarna continu	768 min.	lat. per. < afw. tijd.	
Gemiddeld:			37 min.	46 min		340 min.	3 × lat. per > afw. tijd 7 × lat. per < afw. tijd	

Aangezien geconstateerd was, dat in doorstromings-proeven bij gebruik van adrenaline de minimum dosis kalium tot op de helft verminderd kon worden, zonder de automatie van het hart te schaden, was het interessant om na te gaan of we bij gebruik van l. adrenaline ook de hoeveelheid uitwendige straling tot op de helft kon verminderen om een even gunstig effect te bereiken. Ik begon dus een reeks proeven met het sterkste van mijn drie preparaten, n.l. 0,4 mgr. Radium-element. Dit had vroeger zonder sensibilisator in 50 % herstel der automatie gegeven. Dit laatste heb ik vooraf nog eens in een 10-tal contrôle-proeven nagegaan. Hiervan vielen er 4 geheel negatief uit; bij 2 proeven was het effect twijfelachtig en slechts in 4 gevallen zag ik een herstel der automatie. Dit herstel was echter in alle 4 proeven slechts van korten duur en openbaarde zich in kleine groepjes en geïsoleerde contracties.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van deze proefreeks.

Tabel III.

10 Kikvorscharten bestraald met 0.4 mgr. Radium zonder sensibilisator.

No.	Datum	Afwachttijd	Lat. per.	Uitslag	Herleving
1	26 Feb.	44 min.	48 min.	?	twijfelachtig
2	2 Mrt.	10 min.	11 min.	+	zwak
3	5 Mrt.	20 min.	3 min.	+	zwak
4	8 Mrt.	28 min.	12 min.	+	zwak
5	9 Mrt.	(16 min.)		—	
6	12 Mrt.	16 min.	9 min.	+	zwak
7	15 Mrt.	(21 min.)		—	
8	16 Mrt.	16 min.	24 min.	?	twijfelachtig
9	19 Mrt.	(26 min.)		—	
10	21 Mrt.	(9 min.)		—	
Gemiddeld		21.7 min.	18 min.		40% positief 20% twijfelachtig 40% negatief

Deze uitkomst stemt dus vrijwel overeen met het resultaat, dat Zwaardemaker met dit Radium-preparaat heeft kunnen bereiken. Ook hier zag ik de latente periode weer nagenoeg gelijk aan den afwachtijd. Ik heb vervolgens met hetzelfde radium-preparaat een proefreeks genomen, waarbij een kikvorschhart (na stilstand tengevolge van doorstroming met kaliumlooze Ringersche-vloeistof) werd bestraald onder gelijktijdige toevoeging van l. adrenaline 0.007 mgr. per liter doorstromings-vloeistof. Het effect was zóó gunstig, dat ik in alle 10 proeven een uitgesproken herstel der automatie verkreeg. Een overzicht hiervan geeft tabel IV.

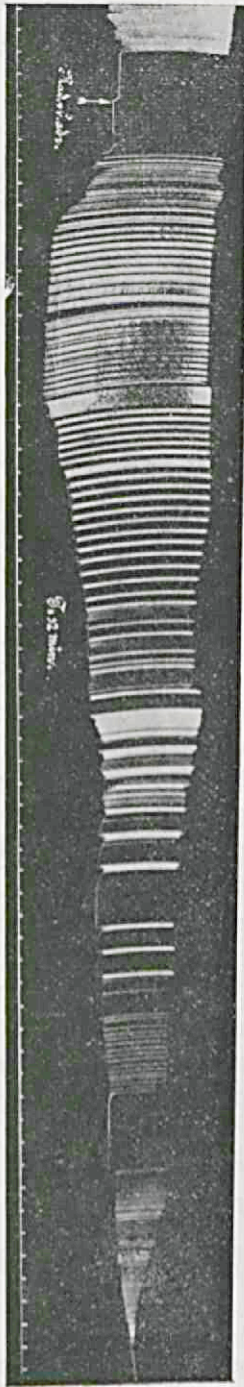
Tabel IV.

10 Kikvorscharten bestraald uit 0.4 mgr. Radium bij aanwezigheid van 0.007 Mgr. l. adrenaline per Liter.

No.	Datum	Afw. tijd	Lat. per.	Herleving	
				Aard	Duur
1	19 Jan.	36 min.	11 min.	groepen	5 $\frac{1}{2}$ uur.
2	20 Jan.	18 min.	30 min.	continu	6 $\frac{1}{4}$ uur.
3	21 Jan.	27 min.	30 min.	continu	8 $\frac{1}{4}$ uur.
4	22 Jan.	45 min.	66 min.	continu	12 uur.
5	24 Jan.	33 min.	29 min.	continu	4 $\frac{1}{4}$ uur.
6	24 Jan.	51 min.	51 min.	continu	3 uur.
7	25 Jan.	21 min.	6 min.	groepen	8 uur.
8	26 Jan.	24 min.	48 min.	continu	19 uur.
9	26 Jan.	12 min.	2 $\frac{1}{2}$ min.	groepen	18 uur.
10	27 Jan.	24 min.	118 min.	continu	$\frac{1}{2}$ uur.
Gemiddeld		29 min.	39 min.	7×continu 3×groepen	8 $\frac{1}{2}$ uur.

We zagen dus, dat onder invloed van het l. adrenaline, het herstel der automatie werd opgevoerd tot 100 % en dat de kwaliteit van het kloppen veel beter was dan bij de overeenkomstige proeven zonder adrenaline. In 7 van de 10 gevallen kwam zelfs een tijdlang continu kloppen voor. Tevens werd onze veronderstelling bevestigd, dat, evenals in doorstromings-proeven,

de hoeveelheid radioactieve straling met de helft verminderd kon worden (van 0.8 mgr. tot 0.4 mgr. Radium), zonder dat het herstel der automatie er onder lijdt.



Figuur 4.

Kikkerhart, bestraald uit 0.4 mgr. Radium onder toevoeging van 0.007 mgr. l. adrenaline p. L.

Ook in deze proefreeks zagen we dus weer, dat de latente periode door de aanwezigheid van l. adrenaline niet verkort werd. Ze was zelfs gemiddeld langer dan de afwachtijd.

Fig. 4 geeft een voorbeeld uit deze laatste proefreeks.

HOOFDSTUK V.

Sensibiliseerend vermogen van Rechts-draaiend Adrenaline.

Na de ontdekking van het natuurlijk adrenaline, dat in de bijnieren voorkomt, werd bij de pogingen om het synthetisch te bereiden bevonden, dat adrenaline evenals vele andere organische verbindingen in twee optische modificaties voorkomt, die in physiologisch opzicht verschillen. Het synthetisch bereide l. adrenaline bleek een even sterke werking te hebben als het natuurlijk product. Het rechtsdraaiend adrenaline daarentegen werkt 12 à 15 × zwakker. Voor de werking op den bloeddruk is dit feit vastgesteld door Cushny ¹⁾, door Abderhalden en z'n medewerkers ²⁾ en door Tiffeneau ³⁾. Ook op de iris en het hart van den kikvorsch en op de suikerafscheiding in de urine van het konijn (Abderhalden, Cushny e. a.) bleek het r. adrenaline een veel zwakker werking te hebben dan het l. adrenaline. Qualitatief is echter door de pharmacologen geen verschil in werking der beide isomeren vastgesteld. Een interessante bijzonderheid van de werking van het r. adrenaline is vastgesteld door Fröhlich. ⁴⁾ Hij vond, dat het bloedvaatsysteem door behandeling met r. adrenaline in een toestand gebracht wordt, waarbij zeer hooge doses l. adrenaline den bloeddruk niet veranderen.

In den loop van 1926 vergeleek Zwaardemaker ⁵⁾ de werking van l. adrenaline met die van r. adrenaline op evenwichtsmengsels van kalium en uraan. Daarbij bleek, dat het rechts-adrenaline, in tegenstelling met het links-adrenaline, het evenwicht naar de kaliumkant verschoof. Er moest uraan worden toegevoegd om het hart opnieuw te doen stilstaan. Dit verschijnsel is dáárom zoo merkwaardig, omdat hierdoor voor 't eerst een qualitatief verschil in functioneel opzicht tusschen links- en rechts-adrenaline bekend is geworden.

Hierin werd aanleiding gevonden om ook het rechts-adrenaline bij bestralingen te beproeven. Daarom nam ik een nieuwe reeks

¹⁾ Journal of Physiol. 38 p. 259 (1909).

²⁾ Zeitschrift für physiol. Chem. 53 p. 185 (1908—1909).

³⁾ Compt. rend. de l'acad. des sciences 161 p. 36 1915.

⁴⁾ A. Fröhlich; Zentralblatt f. physiologie 1909 No. 8.

⁵⁾ Kon. Acad. v. Wetensch. Afd. Natuurk. Deel XXXIV No. 8.

van proeven met het preparaat van 0.4 mgr. Radium, thans onder toevoeging van r. adrenaline. Ik gebruikte hiervoor een preparaat van de Farbstofffabrike v.h. Meister, Lucius und Brüning, Hoechst am Main, dat onder den naam van synthetisch d. suprarenin in den handel wordt gebracht in den vorm van een geel poeder en maakte hiervan een oplossing in water.

Om een vergelijking met de werking van l. adrenaline te krijgen, begon ik met dezelfde dosis, waarin ik ook het links-adrenaline had toegepast aan de doorstromings-vloeistof toe te voegen d.w.z. 0,007 mgr. p. liter. Bij de eerste proef zag ik geen herstel der automatie optreden. Ook niet, toen ik later tijdens de proef de dosis r. adrenaline tot 0.014 mgr. verhoogde. Ik verdubbelde daarom in de volgende proef deze dosis opnieuw (0.028 mgr.) en kreeg slechts een zeer zwak positief effect. In de volgende proef nam ik 0.056 mgr., waarmee het resultaat wel iets beter was, maar ik verkreeg toch slechts een zwak herstel der automatie. Het bleek dus al dadelijk, dat het sensibiliseerend vermogen van r. adrenaline ver ten achter stond bij het l. adrenaline. Om de resultaten van mijn proefreeks eenigszins met de overeenkomstige proeven met l. adrenaline te kunnen vergelijken, bleef ik bij de lagere dosering. Ik nam nog één proef met 0.020 mgr., drie met 0.017 mgr. en ten slotte nog 4 proeven met 0.007 mgr. In 't geheel dus 11 proeven met verschillende doses r. adrenaline, welke in contrôleproeven zonder bestraling niet in staat bleken om enig herstel der automatie te geven. Een overzicht geeft tabel V.

Van de 11 proeven werd dus in 9 gevallen een herstel der automatie verkregen, waarvan 4 flink en 5 zwak. Twee proeven waren negatief. Slechts in 2 gevallen trad eenigen tijd continu kloppen op. Hoewel in deze proeven de gemiddeld latente periode kleiner dan de afwachtijd werd gevonden, was het resultaat, vergeleken met het effect van l. adrenalin veel geringer. Uit een vergelijking met de contrôleproeven (zonder sensibilisator) kunnen we het besluit trekken, dat het r. adrenaline het hart wel sensibiliseert voor uitwendige Radium-bestraling, doch in mindere mate dan het l. adrenaline.

Om nu het verschillend gedrag tegenover radiumbestraling van links- en rechtsdraaiend adrenaline nog nader te bevestigen, heb ik het resultaat van de twee volgende proefreeksen met elkaar vergeleken.

Bij de eene proefreeks werden 10 kikvorschharten bestraald uit het zwakste Radiumpreparaat (0,1 mgr. Radiumelement) onder toevoeging van l. adrenaline. ¹⁾

¹⁾ Hiervoor werd in dit geval gebruik gemaakt van het synthetisch bereide l. suprarenin (Hoechst).

Tabel V.

11 Kikvorscharten bestraald met 0.4 mgr. Radium + R. Adrenaline.

No.	Datum	Afw. tijd	Latende periode	Herleving		duur	R. adrenaline in mgr. p. l.	Opm.
				Uitslag	qualiteit			
1	27 Jan.	[64 min.]		—			0.007	
2	28 Jan.	16 min.	6 min.	+	zeer zwak	9 u.	0.014	
3	28 Jan.	10 min.	18 min.	+	zwak	12 u.	0.028	
4	29 Jan.	66 min.	36 min.	+	zwak	7 u.	0.056	
5	29 Jan.	21 min.	27 min.	+	zwak	3 ¹ / ₂ u.	0.020	
6	31 Jan.	15 min.	36 min.	+	zwak	> 2 u.	0.017	
7	2 Febr.	45 min.	12 min.	+	flink	> 1 ¹ / ₂ u.	0.017	
8	22 Febr.	92 min.	24 min.	+	flink	6 ¹ / ₂ u.	0.007	continu
9	23 Febr.	54 min.	48 min.	+	flink	5 ¹ / ₂ u.	0.007	continu
10	25 Febr.	[12 min.]		—			0.007	
11	28 Febr.	54 min.	16 min.	+	flink	12 u.	0.007	
Gemiddeld 41,1 min.			24.8 min.	82% +	4 flink 5 zwak 2 neg			

Bij de 2e proefreeks werden 10 kikvorscharten bestraald uit het Radium-preparaat van 0.3 mgr. onder toevoeging van r. suprarenin. De uitkomsten ziet men in tabel VI onder elkaar.

Tabel VI.

A. Bestraling uit 0.1 Mgr. Radium + I. Suprarenin (synthetisch)

No.	Datum	Afwachttijd	Lat. per.	Herleving	
1	5 Mrt.	40 min.	48 min.	+	flink
2	8 Mrt.	36 min.	20 min.	+	flink
3	9 Mrt.	42 min.	40 min.	+	flink
4	10 Mrt.	36 min.	22 min.	+	flink
5	11 Mrt.	18 min.	30 min.	+	zwak
6	12 Mrt.	20 min.	112 min.	+	zwak
7	14 Mrt.	27 min.	18 min.	+	flink
8	15 Mrt.	(30 min.)		-	
9	17 Mrt.	48 min.	2 min.	+	flink
10	19 Mrt.	(24 min.)		-	
Gemiddeld		33 min.	36 ¹ / ₂ min.	80% +	

B. Bestraling uit 0.3 mgr. Radium + r. suprarenin.

No.	Datum	Afwachttijd	Lat. per.	Herleving	
1	4 Mrt.	(30 min.)	-	-	
2	8 Mrt.	36 min.	27 min.	+	flink
3	9 Mrt.	18 min.	22 min.	+	flink
4	10 Mrt.	(24 min.)	-	-	
5	11 Mrt.	40 min.	30 min.	+	flink
6	15 Mrt.	(54 min.)	(63 min.)	?	twijfelachtig
7	16 Mrt.	(133 min.)	18 min.	+	zwak
8	17 Mrt.	12 min.	90 min.	+	flink
9	18 Mrt.	(126 min.)	(60 min.)	?	twijfelachtig
10	19 Mrt.	28 min.		-	
Gemiddeld		27.8 min.	39.4 min.	50 % +	

Stellen we de resultaten van beide proefreeksen naast elkaar, dan ziet men:

0.1 mgr. Radium + l. suprarenin	0.3 mgr. Radium + r. suprarenin
6 gevallen flink positief	4 gevallen duidelijk positief
2 gevallen zwak positief	1 geval zwak positief
2 gevallen negatief	2 gevallen twijfelachtig.
	3 gevallen negatief

Daar het zwakkere Radium-preparaat bij de proeven met l. suprarenin en het sterkere bij die met r. suprarenin was gebruikt, toont deze uitslag dus andermaal aan, dat het linksdraaiend suprarenin bij Radium-bestraling beter sensibiliseerend werkt dan het rechtsdraaiend suprarenin.

Evenmin als in de vocrafgaande proefreeksen werd de latente periode door het suprarenin beïnvloed.

Hoofdstuk VI.

Sensibilisatie van het hart voor Poloniumbestraling.

Zoals ik reeds vermeld heb, werken de meeste sensibiliseerende stoffen in doorstromingsproeven ten opzichte van alpha- en betastralen niet in gelijke mate. Na de werking van het l. en r. adrenaline op uitwendige **beta**straling te hebben nagegaan, wilde ik oock een onderzoek instellen naar het gedrag van beide isomeren ten opzichte van uitwendige **alpha**-straling. In het polonium beschikken we nu over een radioactief element, dat uitsluitend alpha-stralen uitzendt. Men kan hiermee een hart uitwendig bestralen door stukjes koperblik, die galvanoplastisch met een dun laagje polonium bedekt zijn, dicht bij het hart op te stellen.

Zulke polonium-preparaten worden geleverd door de Chininfabriek Buchler in Brunswijk. De radioactiviteit van polonium is slechts aanvankelijk sterk. Van den dag der bereiding af gerekend is het na 140 dagen tot op de helft in kracht verminderd. Om dus een duidelijk herstel der automatie te kunnen zien, doet men het

best een versch preparaat te gebruiken. In den eersten tijd zijn dan de resultaten het best, om langzamerhand met het ouder worden van het preparaat te verminderen. Deze afname van de radioactieve kracht wordt, zooals van zelf spreekt, nog versneld door bespatten van het preparaat, hetgeen bij dit soort proefnemingen zoo gemakkelijk geschieden kan en haast niet te vermijden is. Als men bedenkt, dat het doordringingsvermogen van alpha-stralen toch al niet te groot is ($100 \times$ kleiner dan van de beta-stralen), zoodat een aluminium plaatje van $1/10$ m.M. dikte en een luchtlaag van 4 c.M. ze geheel absorbeeren, spreekt het van zelf, dat rein houden van het grootste belang is voor de bestendigheid van het preparaat. In 1917 verkreeg Zwaardemaker in een tweetal gevallen een fraai herstel van de hartautomatie door bestraling met een poloniumpreparaat, dat als een hoefijzer om het hart heen gebogen werd en dit dus van alle zijden bestraalde.

In het zelfde jaar deed Zwaardemaker in samenwerking met G. Grijns ¹⁾ een zorgvuldig systematisch onderzoek op dezelfde wijze. Zij kregen daarbij 4 duidelijk positieve resultaten, in 10 gevallen was 't effect twijfelachtig en 19 proeven bleven negatief. Zij vroegen zichzelf af, waaraan het te wijten was, dat zoo weinig harten een gunstig bestralingseffect opleverden en veronderstellend, dat de dikte van het pericard misschien de oorzaak kon zijn van het tegenhouden der stralen, hebben ze die dikte gemeten. Zij bleek kleiner te zijn dan de dikte van het mesenterium van de kikvorsch, waarvan zij geconstateerd hadden met de scintillatie-methode, dat het de alphastralen van het polonium doorliet. Het kon dus niet enkel de dikte van het pericard zijn, dat voor de geringheid van de uitwerking aansprakelijk was. Daarom zochten zij de verklaring hiervan meer in het feit, dat de hoeveelheid alpha-stralen, die tot in de diepte van de weefsels doordringt, gering is, zoodat ze slechts in de zeer gunstige gevallen, waarbij de oorsprongsplaats der automatie oppervlakkig ligt, effect hebben.

In 1923 deed Voorstad ²⁾ een nieuw onderzoek en verkreeg een meer bevredigend resultaat. Hij gebruikte 3 poloniumpreparaten, als boven beschreven, elk van 1 c.M². oppervlakte en zette deze op een koperen ring, in welks centrum het hart geplaatst werd, zoodat dit gemakkelijk van drie kanten bestraald kon worden. Van de 13 harten, hervatten er 12 hun kloppingen, wanneer zij, stilstaand t.g.v. doorstroming met kaliumlooze R.V., op de beschreven wijze met polonium werden bestraald.

¹⁾ H. Zwaardemaker en G. Grijns, Arch. Néerland. de physiol. de l'homme et des anim. 2. 500.

²⁾ Dissertatie Utrecht 16 Oct. 1923.

In Maart 1926 deed Zwaardemaker andermaal een aantal bestralingsproeven met nieuw polonium ³). Van de 18 kikvorscherten, die met K-looze R.V. doorstroomd werden, herkregeren er 17 op onbetwistbare wijze hare automatie en Zwaardemaker kon daarbij de volgende bijzonderheden vaststellen.

De automatie, die onder invloed van het polonium herleeft, is van zeer verschillenden duur. Bij een versch preparaat houden de pulsaties na een zekeren tijd op, om weer opnieuw te beginnen, wanneer men het preparaat wegneemt („nawerking“). Voorts zag hij, dat de latente periode zeer verschillend was; dat ze echter, behalve van den afwachtijd, ook afhankelijk was van den ouderdom van het preparaat. In den eersten tijd na de bereiding van het preparaat, was de latente periode het kortst, om bij het verouderen steeds langer te worden. Ook zag hij, dat het herleven van het hart dan niet meer zoo plotseling geschiedde, maar dat het zeer langzaam aan begon met zwakke geïsoleerde contracties, waarop enkele korte groepen volgden en ten slotte overging tot regelmatig pulseeren, dat echter dan langer aanhield, dan toen de preparaten nog versch waren. Frappant was ook het effect van het bespatten der preparaten, dat na een maand plaats had en waarna plotseling veel langere latente perioden werden waargenomen, doch ook zeer lang en regelmatig aanhouden der automatie. Eén hart klopte $3\frac{1}{4}$ uur regelmatig en onafgebroken door. Men moet wel aannemen, dat in de eerste proeven een overbestraling was tot stand gekomen, die door 't verzwakken van het preparaat later minder werd. Als het polonium-preparaat na verloop van tijd te veel verzwakt is, wordt geen herstel der automatie meer verkregen.

Zulke door ouderdom en bespatten verzwakte preparaten waren voor mij geschikt om sensibilisatie-proeven te verrichten. Wanneer ik kon aantonen, dat zulke preparaten met adrenaline een meer uitgesproken herstel der automatie gaven dan zonder adrenaline, dan was de sensibiliseerende werking ook hier bewezen. De preparaten, waarover ik kon beschikken, waren van 19 Nov. '26 en ik begon hiermee mijn vergelijkende proefreeks op 4 Februari. Door voorafgaand gebruik bij andere experimenten, was het sterk bespat en op vele plaatsen bedekt met een laagje oxyd. Veel kon dus van deze preparaten niet meer verwacht worden. Om ze van elkander te kunnen onderscheiden, merkte ik ze met de nummers I, II, III.

Ik deed daarmee elken dag:

één proef met l. adrenaline,

één proef met r. adrenaline,

één controleproef (zonder adrenaline).

³) Pflügers Archiv. 213 Band 5/6 Heft.

Bij eenige proeven, die ik vóór de nummering der preparaten genomen had, had ik reeds bemerkt, dat het preparaat I het minst geleden had en nog enkele malen een duidelijk positief effect gaf. Het lag dus voor de hand om dit preparaat zooveel mogelijk voor de controleharten te gebruiken. De preparaten II en III gebruikte ik afwisselend voor de proeven met l. en r. adrenaline.

Zoo nam ik dus 3 reeksen elk van 10 proeven:

- a. 10 kikvorschharten werden bestraald met polonium, waarbij l. adrenaline (0.007 mgr. p. L.) werd toegevoegd.
- b. 10 kikvorschharten werden bestraald met polonium, waarbij r. adrenaline 0,007 mgr. p. L.) werd toegevoegd.
- c. 10 kikvorschharten werden bestraald met polonium zonder meer (controleproeven).

De uitslag wordt weergegeven in tabel VII.

Figuur 6 geeft het beste herstel van de proeven met l. adrenaline.

Figuur 7 het beste van die met r. adrenaline.

Hieronder vindt men een overzicht van het verkregen eindresultaat:

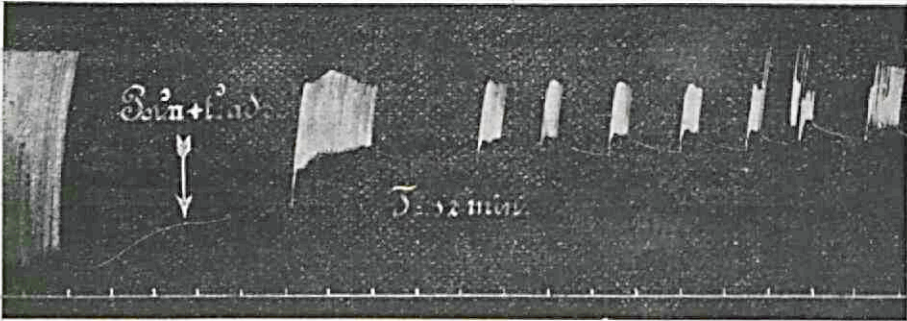
Polonium bestraling.

10 proeven met l. adrenaline.	10 proeven met r. adrenaline.	10 Controleproeven zonder adrenaline
0 flink.	4 flink	1 flink.
3 matig	2 matig	2 matig
4 zwak	3 zwak	— —
3 negatief	1 negatief	7 negatief

We zien dus, dat voor bestraling met polonium beide adrenaline-isomeren sensibiliseerend werken (de latente periode wordt weer door geen van beide verkort). Het kikvorschhart wordt echter door het r. adrenaline duidelijk méér gesensibiliseerd dan door het l. adrenaline. Voor Radium bestraling hebben we dit juist andersom gevonden. Daar had het l. adrenaline meer effect.

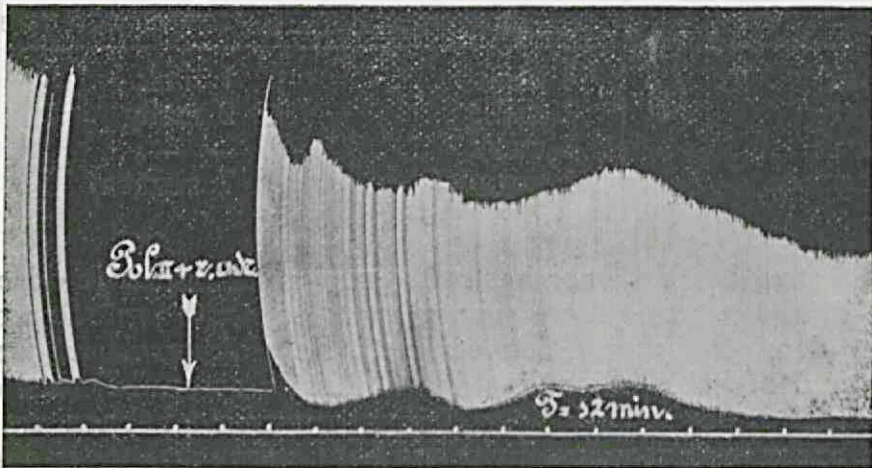
Bij uitwendige Po. resp. Ra. bestraling heeft dus het l. adrenaline het meeste effect op de werking der beta-stralen, het r. adrenaline op de werking der alphastralen. Van deze merkwaardige tegenstelling kunnen we geen afdoende verklaring geven, zoolang we niet in staat zijn de chemische omzettingen, die bij de radioactieve bestraling in de hart-spier-cellen plaats vinden, te doorgronden.

Een groote stap voorwaarts is op dit gebied echter gedaan door de recente onderzoeken van Zwaardemaker en Arons ¹⁾ betreffende de bij de bestraling ontstaande stoffen: de z.g. bestralingstoffen of automatinen. Daarop kom ik in hoofdstuk IX uitvoeriger terug.



Figuur 5.

Kikkerhart, bestraald uit Poloniumpreparaat II onder toevoeging van 0.007 mgr. I. adrénaline p. L.



Figuur 6.

Kikkerhart bestraald uit Poloniumpreparaat III, onder toevoeging van d. adrenaline 0.007 mgr. p. L.

¹⁾ Ph. Arons proefschrift Utrecht 5 Juli 1927.

Tabel VII.

A. Poloniumbestraling l. adrenaline 0.007 Mgr.						B. Poloniumbestraling r. adrenaline 0.007. Mgr.						C. Controleproeven Polonium zonder adrenaline.					
Datum	Pol.	Afw. tijd.	Lat. per.	Uitslag	Aard	Datum	Pol.	Afw. tijd.	Lat. per.	Uitslag	Aard	Datum	Pol.	Afw. tijd.	Lat. per.	Uitslag	Aard
Februari						Februari						Februari					
4	II	24 min.	6 min.	+	zwak	4	II	20 min.	192 min.	+	zwak	4	I	56 min.	32 min.	+	matig
4	III	30 min.	16 min.	+	matig	5	II	18 min.	16 min.	+	flink	4	II			-	
5	III	27 min.	42 min.	+	zwak	7	II	32 min.	39 min.	+	zwak	7	I			-	
11	II	36 min.	30 min.	+	matig	8	I	30 min.	27 min.	+	matig	7	III			-	
12	II			-		8	III	26 min.	44 min.	+	matig	8	II			-	
14	III			-		12	III	33 min.	42 min.	+	flink	11	I	20 min.	20 min.	+	flink
16	II	34 min.	27 min.	+	zwak	14	II	39 min.	6 min.	+	flink	12	I			-	
17	III	30 min.	108 min.	+	zwak	17	II	27 min.	24 min.	+	flink	14	I	20 min.	20 min.	+	matig
19	II			-		19	III	48 min.	40 min.	+	zwak	15	I			-	
23	III	36 min.	18 min.	+	matig	21	III			-		16	I			-	
	5 × II 5 × III	30 ¹ / ₂ min.	35 min.				5 × II 4 × III 1 × I	30 min.	48 min.				7 × I 2 × II 1 × III	36 min.	24 min.		

Hoofdstuk VII.

Sensibilisatie door Fluoresceïne en Eosine.

In mijn inleiding vermeldde ik, dat fluoresceïne bij doorstroming met radioactieve vloeistoffen een sensibiliseerend vermogen heeft en dat het zoowel voor alpha- als voor betastralers het hart sensibiliseert; het meest voor alphastralers.

Ik wilde daarom weten of het fluoresceïne nu ook in staat was bij uitwendige Radiumbestraling een sensibiliseerende invloed op het hart uit te oefenen. In een vijftal gevallen werd daartoe het, tengevolge van doorstroming met kaliumlooze R.V. stilstaande kikvorschhart, bestraald met 0,4 mgr. Radium en tegelijk 100 mgr. giftvrij fluoresceïnas-natricus per liter doorstromingsvloeistof toegevoegd. Hierbij verkreeg ik de volgende uitkomsten:

- 1e hart flink herstel der automatie;
- 2e hart twijfelachtig herstel der automatie;
- 3e hart matig herstel der automatie;
- 4e hart matig herstel der automatie;
- 5e hart flink herstel der automatie.

Reken ik, dat de proef met het twijfelachtig herstel negatief was, dan heb ik dus in 80 % der gevallen een herstel verkregen. De controleproeven, die ik vroeger zonder sensibilisator met dit preparaat genomen heb (zie tabel III blz. 21) hebben in 6 van de 10 gevallen een positief effect gegeven.

Ik vulde deze lijst van controle's nog aan met 8 proeven, waarvan er slechts 3 positief uitvielen. In 't geheel heb ik dus bij de 18 controleproeven met 0,4 mgr. Radium zonder sensibilisator 9 maal herstel der automatie waargenomen. Dit is 50 %, juist hetgeen Zwaardemaker vroeger ook reeds met dit preparaat verkregen had. Met de uitkomst der fluoresceïne-proeven vergeleken, vonden we derhalve een vermeerdering van 30 %, dus een duidelijk sensibilisatie-vermogen van fluoresceïne bij uitwendige Radiumbestraling.

Om deze uitkomsten nog nader te kunnen toetsen, heb ik een viertal fluoresceïne-proeven op kikvorscharten gedaan met het preparaat van 0,3 mgr. Radium.

- Ik vond hierbij op:
- 28 Maart flink herstel.
 - 29 Maart flink herstel.
 - 30 Maart matig herstel.
 - 1 April flink herstel.

Dus 100 % positieve gevallen.

In een reeks van 10 controleproeven met dit preparaat zonder sensibilisator vond ik in 4 gevallen een herstel. Dit is dus in 40 %.

Dit bevestigde het bovengenoemde feit, dat het fluoresceïne het hart duidelijk sensibiliseert voor de inwerking van uitwendige betastraling.

Aangezien A. M. Streef in zijn meer genoemd proefschrift op zijn doorstromings-proeven met fluoresceïne een overeenkomstig onderzoek met eosine had laten volgen en daarbij vond, dat dit laatste de betastralen meer sensibiliseerde dan de alphastralen (zie blz. 4), wilde ik eveneens het eosine bij Radiumbestraling beproeven. Ik begon met de dosis eosine, waarmee Streef een duidelijk sensibiliseerend vermogen had vastgesteld, n.l. 900 mgr. eosine per liter doorstromingsvloeistof, welke dosis onder de toxische dosis ligt (1000 mgr. per liter werkt vergiftigend op 't hart). Ik voegde deze hoeveelheid toe aan de kaliumlooze Ringersche vloeistof bij een zestal kikvorscherten, die ik achtereenvolgens bestraalde met 0,1; 0,3 of 0,4 mgr. Radium. Alle proeven bleven negatief. Eveneens nadat ik de dosis tot 800 mgr. verlaagd had. Het scheen mij toe, dat bij deze proeven het eosine te veel vergiftigend werkte op 't hart, dat immers ook reeds ernstig te lijden heeft van de doorstroming zonder kalium.

Bij de proeven van Streef werd het eosine toegepast op minimale doses kalium, resp. thorium en verder op evenwichts-vloeistoffen, waarbij het hart dus minder vergiftigd werd dan in mijn proeven het geval was.

Ik heb geen doseering onder 800 mgr. eosine beproefd, wijl Streef van deze en lagere doseering geen sensibiliseerende invloed heeft kunnen bemerken. Het kwam mij dus onmogelijk voor om een al of niet bestaan van sensibiliseerend vermogen van eosine bij bestralingsproeven na te gaan.

Hoofdstuk VIII.

Sensibiliseerende invloed van Trypaflavine.

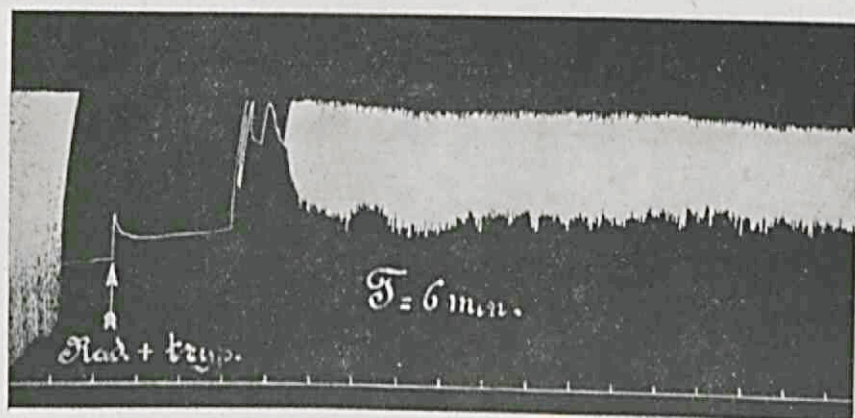
Trypaflavine is een chemisch product, dat als een bruin poeder in den handel komt. Het werd het eerst door Benda gemaakt ten dienste van chemo-therapeutische onderzoekingen op trypanosomen-ziekten. Later bleek het trypaflavine een goed wondantisepticum te zijn. Het is goed in water oplosbaar en geeft daarbij in sterke verdunning een duidelijke fluorescentie te zien. Daar het deze eigenschap gemeen heeft met het fluoresceïne en het eosine, kwam de huidarts Nijhuis op de gedachte om na te gaan of ook het trypaflavine een sensibiliseerende invloed had in doorstromings-proeven. ¹⁾

¹⁾ H. J. Nijhuis, Dissertatie Utrecht 7 Juni 1927.

Bij het werken met trypaflavine zag hij, dat het in zekere concentratie giftig op het hart werkte. Reeds 150 mgr. trypaflavine per liter werkte verlamdend op de hartspeer. De tonus werd snel grooter en er kwam stilstand in sterk gecontraheerde toestand. Met een dosis van 50 mgr. per liter heeft Nijhuis nu het sensibiliseerend vermogen van trypaflavine duidelijk kunnen aantonen.

Hij vond, dat het de benedengrens van het kalium in de doorstroomingsvloeistof met 25 % verlaagt en tevens, dat het een K-U evenwicht naar de uraankant verschuift. Het heeft dus voor uraan een sterker sensibilisatie-vermogen dan voor kalium. De bevindingen van Nijhuis waren voor mij aanleiding om ook de werking van trypaflavine bij Radiumbestraling na te gaan en ik gebruikte daarvoor de door hem aangegeven dosis van 50 mgr. per liter.

In een vijftal proeven zag ik bij 4 kikvorschharten een flink herstel der automatie n.l. 2 maal met 0,4 mgr. Ra., 1 maal met 0,3 mgr. Radium en 1 maal met 0,1 mgr. Ra. Slechts in één geval bleef de automatie uit. Een voorbeeld van fraai herstel door bestraling uit 0,4 mgr. Radium onder toevoeging van 50 mgr. trypaflavine per liter vindt men in figuur 7. Dit hart bleef gedurende 6 uur continu kloppen.



Figuur 7.

Kikkerhart, bestraald uit 0,4 mgr. Radium, onder toevoeging van 50 mgr. trypaflavine p. L.

In verband met den uitslag der contrôleproeven met genoemde Radium-preparaten mag ik dus als aangetoond beschouwen, dat het trypaflavine ook bij uitwendige beta-straling een krachtig sensibiliseerend vermogen heeft.

Hoofdstuk IX.

Sensibilisatie bij bestraling in kringloopprouven.

Zooals ik reeds in m'n inleiding naar voren bracht, is tot nu toe de sensibilisatie uitsluitend bestudeerd bij doorstroming met radio-actieve vloeistoffen. Het spreekt van zelf, dat daarbij de werking van sensibiliseerende stoffen verklaard werd op een wijze, die in overeenstemming was met de voorstelling, die men zich maakte van de inwerking der radioactieve bestanddeelen der doorstromings-vloeistoffen op de hartspiercellen. Dit kwam dus neer op een oppervlaktewerking. Sensibilisatoren als fluoresceïne, eosine, adrenaline en choline danken daarbij hun werking aan een wijziging van de adsorptie der radioactieve atomen aan de celoppervlakte.

Andere sensibilisatoren hebben het karakter van cytolytinen. Daar de cytolyse een verdunning van de grenslaag van het protoplasma is, moet men ook hier een oppervlaktewerking aannemen. Bij uitwendige bestraling is echter voor een dergelijke verklaringwijze geen plaats. Daarbij dringen de radioactieve deeltjes een eindweeg in de diepte van het weefsel door. Hoe men hier de sensibilisatie verklaren moet, hangt af van de wijze waarop men zich denkt, dat de indringende deeltjes de verloren gegane automatie herstellen. Voor dit laatste zijn in den loop der laatste 10 jaren verschillende hypothesen naar voren gebracht. Die, welke het meest in overeenstemming is met de gevonden feiten, legt den nadruk op de vrije energie, die door de absorptie der straling aan het hart wordt toegevoegd. Het doorvliegend deeltje met hare positieve of negatieve elektrische lading geeft in het voorbijschieten aan de protoplasma-moleculen een hoeveelheid energie af. Hierdoor vormen zich „ionen” paren in het water of in de micellen. De verandering, die hierdoor in gevoelige organische moleculen plaats grijpt, zou op een of andere wijze tot functieherstel leiden. Den laatsten tijd stelt Zwaardemaker zich dit voor als een chemisch proces, dat door de vrije „ionen” wordt geactiveerd. *)

De studie der uitwendige bestraling heeft n.l. een aantal feiten doen kennen, die het noodzakelijk maken tusschen de toegevoerde radioactieve deeltjes en de herleving der automatie een chemisch proces als tusschenschakel aan te nemen: een z.g.

*) „ionen” hier in physischen zin genomen, zoogenaamde „draggers van electriciteit”.

radiochemisch proces. ¹⁾ Vooreerst de latente periode, die bij zwakke preparaten, zooals we gezien hebben, zeer lang kan duren. Zulk een lange latentie wekt op zich zelf reeds het vermoeden, dat de stoot van het deeltje tegen de cellen niet rechtstreeks de oorzaak kan zijn voor het ontwaken. Voorts is het bestaan van de nawerkingen, die zich gedurende uren kunnen voordoen, met een dergelijke voorstelling ook niet vereenigbaar. Zulk een aanhoudende, geheimzinnige invloed is zonder chemisch substraat niet te begrijpen. Zwaardemaker veronderstelde daarom, dat door de straling in het hart zich prikkelende stoffen vormen, die de automatie herstellen. In een groot aantal experimenten, welke hij verrichtte tezamen met Ph. Arons, werd niet alleen het bestaan van zulke bestralings-stoffen aangetoond, maar kwamen langs een weg, dien wij hier kort willen aanduiden, ook een aantal eigenschappen ervan aan het licht. ²⁾

Uit proeven van J. Demoor ³⁾ te Brussel en L. Haberlandt ⁴⁾ te Innsbruck was het verder waarschijnlijk geworden, dat uit het hart „substances actives“ of een hormoon kunnen geëxtraheerd worden, die het hart tot verhoogde en meer regelmatige werking aanzetten. Deze stoffen moesten van eenvoudige structuur zijn en gemakkelijk door dierlijke weefsels kunnen diffundeeren. Ze moesten dus uit het hart in de doorstreamings-vloeistof kunnen overgaan. Om nu deze hypothetische, bij bestraling in het hart ontstane stoffen niet te veel te verdunnen, namen Zwaardemaker en Arons hunne proeven zóó, dat de Ringersche VI. st., na door 't hart gepasseerd te zijn, niet wegliep, maar weer kon worden opgevangen, om met behulp van een luchtstraalpompje van Brodie (gewijzigd door Noyons) opnieuw door 't hart te worden gevoerd. Tot grooter vastheid der uitkomsten werd aldus een kringloop van 30 of 40 ccm. Kl. R.V. gekozen.

Hierin werd een kikvorsch- of aalhart gebracht, dat te voren door vrije doorstroming met K.looze R.V. tot stilstand was gekomen. Een afbeelding der proefopstelling vindt men in figuur 8.

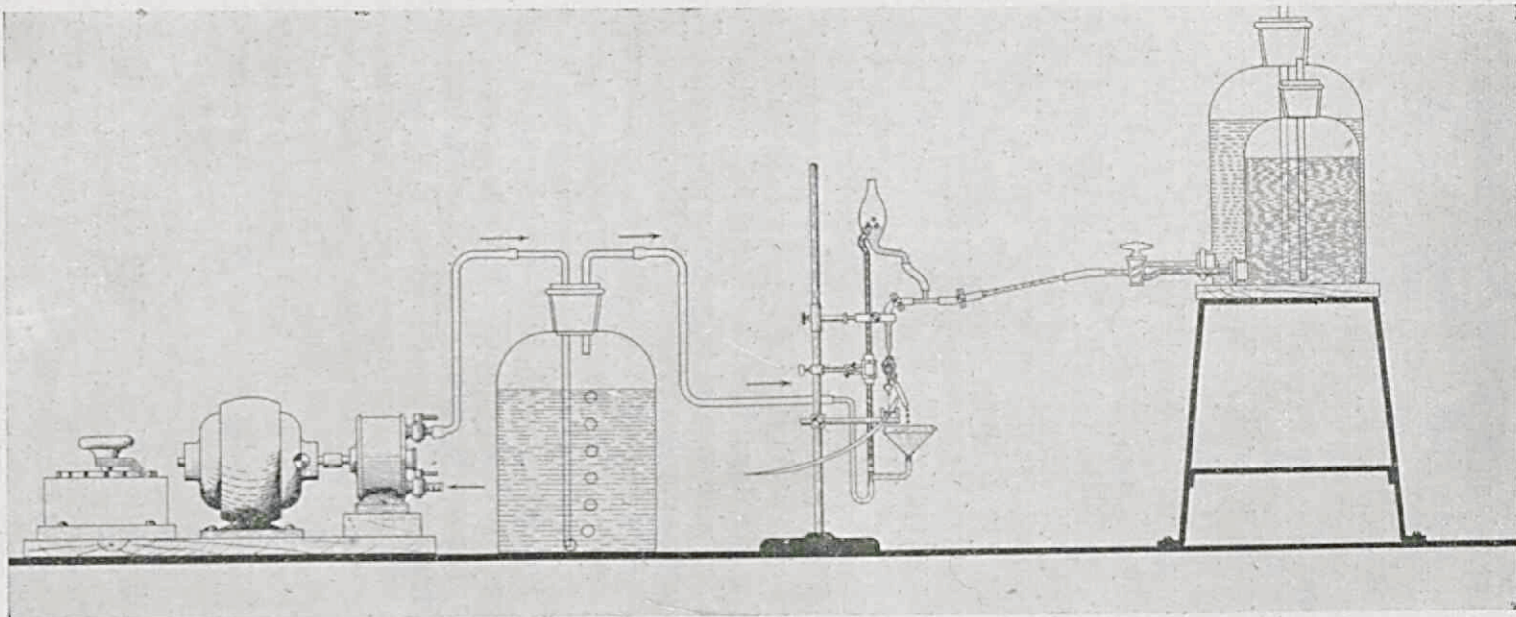
Door een paar maal de vloeistof te ververschen verzekerden zij zich vooraf, dat het hart tengevolge van de kalium onttrekking blijvend stilstaat. Daarna gingen zij over tot bestraling van het hart. Dit begon dan in 90 % van alle proeven opnieuw te pulsee-

1) H. Zwaardemaker, Nederl. tijdschrift voor geneesk. 25 Juni 1927.

2) Ph. Arons, Hartautomatinen, dissertatie Utrecht 5 Juli 1927.

3) J. Demoor, Arch. intern. de physiologie T 20—23 1922—24; résumé in Bruxelles medical 13 Sept. '25.

4) L. Haberlandt, klin. Wochenschr. 1924, 136, das Hormon der Herzbe-
weging, Berlin—Wien 1927.



Figuur 8.
Proefopstelling.

ren, na een latentie van gemiddeld een uur. De contrôleproeven, waarbij het hart niet bestraald werd, bleven constant negatief.

Uit deze bestralingsproeven in kringloop bleek, dat zoowel bij kikvorschharten als bij aalhartten het herstel der automatie niet bij alle hartten gelijk was. Het wisselde tusschen enkele kleine groepen en 5 resp. 3 uur continu kloppen.

Vergeleken met de graphieken, verkregen door bestraling met dezelfde Radiumpreparaten bij afstreaming der vloeistof, viel de vergelijking in het voordeel van de afstreaming uit. Zij vonden hierin een aanduiding, dat de bestraling zelve een aantal cellen beschadigt en bovendien stoffen vrijmaakt, die in de vloeistof overgaan en een remmende werking op het hart hebben.

Uit de verdere proefnemingen van Zwaardemaker en Arons bleek, dat men met de kringloopvloeistof van een aldus ontwaakt hart een tweede hart op dezelfde wijze zonder bestraling kon doen ontwaken. Dit lukte zoowel bij kikkerhartten als bij aalhartten in alle genomen proeven. Het herstel was weer in alle gevallen zeer verschillend. Het varieerde tusschen urenlange kleine groepen en 8 tot 16 uur regelmatig kloppen. De latente periode was hierbij korter dan bij de bestraling n.l. gemiddeld $\frac{1}{2}$ uur.

Ook konden zij de proef zóó inrichten, dat zij het tweede hart in denzelfden kringloop opnamen als het eerste hart, zóódanig, dat de vloeistof eerst door het bestraalde hart stroomt en daarna direct door het onbestraalde hart (z.g. „tweehartige circulatieproeven“). Zij zagen dan, dat eerst het bestraalde hart begon te kloppen en daarna eveneens het niet bestraalde. Op den duur werden de kloppingen van het tweede hart veel fraaier dan van het eerste.

Deze proeven toonden dus duidelijk aan, dat zich in de bestralingsvloeistof een of meer stoffen moeten bevinden, die in staat zijn een op K.looze R.V. stilstaand hart weer aan 't kloppen te brengen.

Voorts bleek, dat door bestraling ook in het stilstaande hart dergelijke stoffen gevormd worden.

Dat zich bij heftiger en harder bestraling echter in de hartspier ook stoffen vormen, die remmend werken, bleek wel hieruit, dat het bestraalde hart meestal minder goed klopte, dan het hart, dat werd doorstroomd met de radiumvloeistof.

Zwaardemaker en Arons onderzochten nu de kringloop-vloeistoffen allereerst op de aanwezigheid van kalium. Zij vonden hierin een zóó gering kaliumgehalte, dat het herleven niet alleen hiervan afkomstig kon zijn, maar moest samenhangen met de aan-

wezigheid van andere stoffen, hetgeen zij door middel van adsorptie aan talk nog nader bevestigden.

Vervolgens werden door hen eenige eigenschappen der radiumbestralingsvloeistof en hare werkzame bestanddeelen nader onderzocht. Het bleek hierbij, dat, als de verkregen vloeistof 24 uur bewaard was, zij hare werkzaamheid onverminderd behouden had. Echter na 3×24 uur vonden zij een duidelijke verzwakking. Voorts bleken de werkzame bestanddeelen dialysabel, thermostabiel, ultrafiltreerbaar, oplosbaar in alcohol en onoplosbaar in aether, adsorbeerbaar aan talk. Zij verlagen de oppervlaktespanning niet merkbaar, zijn niet ultramicroscopisch aantoonbaar en niet optisch actief. Zij fluoresceeren niet, vertoonen geen banden in het ultraviolet spectrum en veranderen het electrisch geleidingsvermogen niet.

Dit alles bleek het geval zoowel met de bestralingsvloeistof, die onder invloed van polonium-bestraling als die, welke onder invloed van radiumbestraling ontstaat.

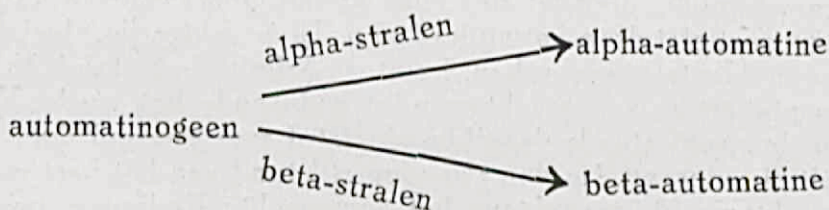
In een reeks van contrôleproeven in kringloop zonder bestraling, waarbij voor het kikvorschhart 30 ccm en voor het aalhart 40 ccm kringloopvloeistof de meest geschikte hoeveelheid bleek. werd gezien, dat de harten geen of geen noemenswaard herstel vertoonden. Indien er iets werd waargenomen, waren het solitaire kloppingen (door dreunen of luchtborreling veroorzaakt) of b.v. na een half etmaal eenige zwakke, vluchtige samentrekkingen in een slecht doorstroomd, tonisch samengetrokken hart.

Verder waren de overeenkomstige contrôlevloeistoffen weliswaar zoodra zij tot 30 ccm geconcentreerd werden, in staat om een nieuw aalhart (niet een kikvorschhart), tot geïsoleerde contracties of enkele korte groepen te brengen, maar zelfs de slechtste graphiek der bestralingsvloeistof was veel beter, dan de meest bewogen graphiek der contrôlevloeistof.

Zwaardemaker en Arons zagen nu verder, dat als de contrôlevloeistof in dunne laag vooraf in een bekeerglas buiten het hart gedurende 12 uur bestraald werd, deze dan den volgenden dag in werking gelijkwaardig was aan een vloeistof van een bestraald hart. Het was dan n.l. in staat een hart na een korte latente periode van 6 minuten gedurende 12 uur te laten doorkloppen. Uit het onbestraalde hart komen m.a.w. stoffen vrij, die op zich zelf onwerkzaam, door bestraling in een werkzame stof worden omgezet. Aan deze geactiveerde stof werd de oorspronkelijk door Benjamins bedachte naam van **automatine** gegeven. Zij wordt in het hart door radium of poloniumbestraling gevormd uit een inactieve moederstof, waaraan Zwaardemaker en Arons den overeenkomstigen naam van **automatinogeen** gaven.

Zij namen vervolgens tweehartige circulatieproeven, waarbij het eene hart uit Radium, het andere uit Polonium werd bestraald en zagen daarbij, dat beide harten wel herleefden, maar dat hun herstel veel slechter was dan bij de enkelvoudige bestralingen. In geen geval verhoogden beide bestralingen via de vloeistof elkaars werking. Integendeel, alles pleitte ervoor, dat ze elkaars werking verzwakten. Tenslotte werden proeven genomen, waarbij een mengvloeistof van gelijke deelen radium-bestralingsvloeistof en polonium-bestralingsvloeistof in kringloop door een hart circuleerde. Hierbij trad steeds hetzelfde herstel op: Eerst komt na een korte latentie een korte tijd kloppen, dit houdt op, de contracties worden geleidelijk slechter en ten slotte komt stilstand. Daarna volgt weer langzaam herstel om te eindigen met urenlang regelmatig kloppen. Hieruit kan men afleiden, dat er een antagonisme bestaat tusschen radium- en polonium bestralingsvloeistof. Het eerste hart klopt blijkbaar op één van de twee werkzame stoffen; daarna heffen beide stoffen elkaars werking op en ten slotte gaat één van beide overheerschen.

Dit alles, gevoegd bij de voor alpha- en beta-bestralingsvloeistof verschillende latente periode en het verschil in hersteltype, deden Zwaardemaker en Arons besluiten tot het aannemen van twee soorten automaten: alpha-automatine en beta-automatine, die beide waarschijnlijk uit één enkele moederstof (automatino-geen) gevormd worden. Schematisch wordt dit als volgt voorgesteld:



De betastraling van het kalium geeft volgens deze voorstelling in ons lichaam aanleiding tot het ontstaan van beta-automatine, dat als een chemische stof inwerkt op het hart en dit aan 't kloppen houdt. Uit proeven op de geïsoleerde hartpunt is nu verder gebleken, dat dit natuurlijk automatine niet anders werkt, dan op of via het nodale weefsel als oorsprongs-plaats der automatie.

Deze belangrijke feiten, door het onderzoek van Zwaardemaker en Arons vastgesteld, waren voor mij aanleiding om na te gaan of de werking der sensibilisatoren op het herstel der hart-automatie misschien via de automaten plaats vindt. Om dit te kunnen nagaan, heb ik een reeks van proeven genomen op kikkorschharten, die na door vrijen doorloop van K.looze R.V. tot stilstand gekomen te zijn, in een kringloop werden gebracht en

aldus bestraald werden met mijn zwakke radiumpreparaten, afwisselend met en zonder sensibiliseerende stof. De kringloopproeven zijn voor een beginner niet gemakkelijk en eischen een zekere routine. Door Ph. Arons is de techniek en de opstelling dezer proeven nauwkeurig beschreven in zijn proefschrift, waarnaar ik, om niet te uitvoerig te worden, voor bijzonderheden verder verwijs. In 't kort hierover het volgende. De proefopstelling bestaat uit 3 deelen (fig. 8):

- 1e. Twee flesschen waaruit men resp. kaliumhoudende en K. looze R.V. door 't hart kan laten stroomen, waarbij de gepasseerde vloeistof kan wegstroomen.
- 2e. Een glazen toestel om steeds een zelfde kleine hoeveelheid vloeistof door het hart te laten circuleeren.
- 3e. Een inrichting om de voor het rondstroomen vereischte lucht toe te voeren, bestaande uit een z.g. luchtcompressor, die door een 50 volt motor gedreven wordt.

Allereerst wordt nu een hart doorstroomd met K-houdende R.V. Als het eenigen tijd goed geklopt heeft, wordt K-looze R.V. toegevoegd, waardoor het na korter of langer tijd gaat stilstaan. Heeft deze stilstand $\frac{1}{2}$ uur geduurd, dan wordt opgehouden met de vrije afstroming, 30 ccm. (voor 't aalhart 40 ccm.) K-looze R.V. in het reservoir van het kringloop toestel gebracht en de motor in gang gezet, waardoor de circulatie begint. Vaak vertoont het hart dan na korten tijd opnieuw eenige contracties, waarschijnlijk, doordat nog niet al het uitwaschbare kalium en de extractiefstoffen verwijderd zijn. Door echter de vloeistof alle 10 minuten te ververschen, komt er definitief stilstand. Er wordt dan niet meer ververscht, zoodat gedurende het verder verloop van de proef steeds dezelfde vloeistof voortdurend door 't hart blijft circuleeren. Na den tweeden stilstand van het hart wordt $\frac{1}{2}$ uur afgewacht, vervolgens het gewenschte Radiumpreparaat bij het hart geplaatst en het effect daarvan tot den volgenden ochtend afgewacht. De hartbewegingen worden op de gewone wijze geregistreerd.

Mijn eerste kringloopproeven, waarbij ik dadelijk al de technische moeilijkheden van dit soort proeven ondervond, deed ik met kikvorschharten, die ik bestraalde uit resp. 0,4; 0,3 en 0,1 mgr. Radium onder toevoeging van 100 mgr. fluoresceïnas natricus per liter. Al deze proeven (9 in getal) bleven negatief, welke uitkomst ik toeschreef aan de giftige werking van het fluoresceïne, welke in kringloopproeven, door ophooping in de circulatievloeistof van giftige stofwisselingsproducten, sterker is dan in afstroomproeven. Ik nam daarom een volgende reeks proeven op kikvorschharten met l. adrenaline als sensibilisator in een dosis van 0,007 mgr. per liter, omdat ik vermoedde, dat dit in deze sterke

verduunning, waarin het in mijn vroegere proeven zoo'n duidelijke sensibilisatie vertoond had, hier veel minder toxisch zou werken dan het fluoresceïne. Van de 12 proeven, die ik hiermee nam, gaven slechts de eerste drie een positief effect. De 9 volgende bleven alle negatief.

In aanmerking genomen, dat deze proeven vielen in een warme periode en dat kringloopproeven lang duren, behoeft het niet te verwonderen, dat de harten reeds te veel waren uitgedroogd, vóór een herstel der automatie verwacht kon worden. Het was trouwens ook reeds aan Arons gebleken, dat kikkvorschharten voor de kringloopproeven minder geschikt zijn.

Ik ging dus over tot 't gebruik van aalhartten. Het prepareeren van aalhartten is moeilijker dan van een kikkvorschhart, maar zij hebben het groote voordeel lang frisch te blijven.

De aal wordt door vernietiging van hersenen en ruggemerg gedood en ongeveer 5 cm. achter de kieuwopeningen dwars doorgeknipt. Het hart wordt blootgelegd, de levervena ingeknipt en daarin een glazen canule gebracht, welke door een ligatuur wordt bevestigd, waarna de lever op een klein stukje na wordt weggeknipt. Men opent dan het hartezakje en knipt de aorta door. Hierin wordt een kleiner glazen buisje gebracht, dat eveneens met een ligatuur wordt bevestigd. Dit alles moet zeer voorzichtig geschieden, omdat men de dunwandige voorkamer zeer gemakkelijk lek maakt, hetgeen in het verloop der bestralingsproeven groote moeilijkheden geeft. Daarom wordt om het mediastinumposterius nog een ligatuur gelegd, het hart langs de wervelkolom losgeknipt en vanuit de levervena doorstroomd.

Ik begon nu met een reeks kringloopproeven, waarbij de harten uit de preparaten 0,3 of 0,4 mgr. Ra. werden bestraald. Ter vergelijking werd er dagelijks één zonder en één met toevoeging van adrenaline naast elkaar genomen. Tabel VIII A geeft de proeven zonder-, tabel VIII B de proeven met adrenaline. Daarbij is de qualiteit van het herstel der kloppingen opgegeven achtereenvolgens in drie tijdsruimten elk van 2½ uur. Twee proeven, waarbij de harten na een tijdsverloop van resp. 504 en 544 minuten begonnen te kloppen zijn negatief gerekend, omdat ook controlehartten (in kringloop zonder bestralen) soms ook min of meer duidelijk herstel vertoonen gedurende de latere uren der proef (zie dissertatie van Arons blz. 40). Wat dus na een latentie van 8 uren nog geschiedt, dorst ik niet als bestralings-effect te aanvaarden. De feitelijke uitkomst laat zich als volgt samenvatten:

1e. Bij de 6 proeven **zonder** adrenaline is bij 4 een herstel der automatie opgetreden. Dit is in 66 %. Bij de 7 proeven met adrenaline in 5 gevallen of 70 %. Het adrenaline heeft dus hier zoo

Tabel VIII. A.
Bestraling in kringloop uit 0.3 of 0.4 Mgr. Radium.

Zonder adrenaline		(aalharten)			Herstel gedurende		
Datum	Ra.	Afw. tijd	Latentie	Uitslag	Eerste 2 ¹ / ₂ uur.	Tweede 2 ¹ / ₂ uur	Derde 2 ¹ / ₂ uur
31 Mei	0.4	12	132	+	Kleine groepen		
31 Mei	0.3			-			
2 Juni	0.3	104	194	+	Kleine groepen	Kleine groepen	Kl. groepjes
4 Juni	0.3	60	204	+	Continu	groepjes	groepjes
7 Juni	0.3	(120)	(504)	?			
9 Juni	0.4	32	72	+	Continu	Continu	Continu
Gemidd.		52	150	66% +			

Tabel VIII B.

Bestraling in kringloop uit 0.3 of 0.4 Mgr Radium.

Met 1. adrenaline 0.007 Mgr. per Liter.

Herstel gedurende.

Datum	Ra.	Awf. tijd.	Latentie	Uitslag	Eerste 2 $\frac{1}{2}$ uur.	Tweede 2 $\frac{1}{2}$ uur	derde 2 $\frac{1}{2}$ uur
1 Juni	0.3	66	216	+	Enkele groote groepen	Continu	Groepjes
1 Juni	0.4			-			
3 Juni	0.3	120	216	+	Nagenoeg continu	Continu	Continu
3 Juni	0.4	64	32	+	continu	Kleine groepjes	Continu
4 Juni	0.4	20	56	+	Kleine groepjes	Kleine groepjes	Kleine groepjes
7 Juni	0.4	(122)	(544)	?			
9 Juni	0.3	72	60	+	Groote groepen	Continu	Continu
Gemiddeld.		68	104	70% +			

goed als geen verbetering gegeven. Wat betreft de kwaliteit van het herstel vindt men met en zonder adrenaline ongeveer evenveel gevallen van fraai en gebrekkig herleven der automatie. Ook in dit opzicht gaf dus het adrenaline geen verbetering.

2e. De latente periode was in beide proefreeksen grooter dan de afwachttijd. De afwachttijd wordt in de proeven met kringloop noodzakelijkerwijze langer dan in die met afstroming der vloeistof, omdat men eerst de juiste snelheid van circuleeren moet regelen en daarna de vloeistof nog een paar maal moet ververschen vóór men met bestralen kan beginnen. Daardoor wordt in kringloop-proeven ook de latente periode grooter. Ze was in de proeven zonder adrenaline gemiddeld ongeveer 3 maal grooter dan de afwachttijd. Bij de adrenaline-proeven echter slechts $1\frac{1}{2}$ maal grooter dan de afwachttijd. Hierbij zouden we dus aan een invloed van het adrenaline kunnen denken.

3e. Vergelijken we het numeriek resultaat der kringloop-proeven met de vroeger gevonden resultaten der afloop-proeven met dezelfde radiumpreparaten, dan valt er slechts een zeer gering voordeel van de kringloop boven den afloop te constateeren; bij de kringloop-proeven 66 %, bij de overeenkomstige afloop-proeven 40 à 50 % herstel.

Maken wij ter bestraling gebruik van een hoeveelheid straling, die slechts weinig onder den drempel ligt, zoo blijkt m.a.w. 1. adrenaline geen merkbare verbetering in de uitwerking te geven.

Het was nu interessant om na te gaan hoe dit alles zou zijn bij gebruik van het zwakste Radiumpreparaat (0,1 mgr. Ra), welke werking ver onder de drempelwaarde ligt. Hiermee deed ik 5 bestralings-proeven in kringloop zonder adrenaline en 5 dito proeven met adrenaline. De uitkomst vindt men in tabel IX.

Uit dit overzicht blijkt:

- 1e. Dat ook bij deze proeven het adrenaline geen verbetering van het bestralings-effect gaf.
- 2e. In beide proefreeksen was de latente periode grooter dan de afwachttijd, terwijl het adrenaline geen verkorting gaf.
- 3e. De uitslag van deze laatste kringloop-proeven was verre in het voordeel boven de overeenkomstige afloopproeven, waarbij door Zwaardemaker vroeger 10 % herstel gevonden was. Thans 80 % positieve uitkomsten.

Wat zegt ons nu de uitkomst der tot nu toe gevonden kringloopproeven?

A. Bij radiumbestraling onder den drempel is het herstel der automatie bij de kringloopproeven beter dan bij de afloopproeven. Bij sterker radiumbestraling, die Arons bij kringloopproeven heeft toegepast, was het omgekeerde gevonden; daar was het

Tabel IX.
Bestraling in kringloop uit 0.1 Mgr. Radium.

Zonder adrenaline.					Met adrenaline (0.007 Mgr. per liter.				
Datum	Afw. tijd.	Lat. per.	Uitsl.	Herstel	Datum	Afw. tijd.	Lat per.	Uitsl.	Herstel
1 Juni	60	78	+	groepen	2 Juni	24	390	+	groepen
4 Juni	20	228	+	groepen	3 Juni	—	—	—	—
11 Juni	72	36	+	continu	7 Juni	120	276	+	groepen
14 Juni	84	72	+	groepen	9 Juni	66	108	+	continu
15 Juni	(84)	(516)	?	eerst groepen daarna continu	12 Juni	48	(456)	?	groepen
Gemiddeld 60		104	80%+		Gemiddeld 64		258	60%+	

resultaat der kringloopproeven slechter dan dat der afloopproeven. Het ligt dus voor de hand om hierin een bevestiging te zien van de veronderstelling, die Zwaardemaker en Arons dienaangaande maakten (zie dissertatie Arons blz. 14) n.l., dat bij heftiger en harder bestraling de hartspiercellen worden beschadigd en daarin stoffen gevormd, die remmend werken. Bij zwakke bestraling zal haar invloed geringer zijn, terwijl ze in afloopproeven worden uitgespoeld.

B. In de genomen kringloopproeven werd geen waarneembare invloed gezien van adrenaline-toevoeging. Zij geven dus geen opheldering van de vraag of de sensibilisatie direct op de straling werkt, dan wel via het automatische. Immers het kan niet geheel worden uitgesloten, dat ook op dit proces de bovengenoemde remmende invloed zich in versterkte mate heeft doen gelden ten gevolge van het adrenaline en daardoor de einduitkomst heeft vertroebeld.

Hoofdstuk X.

Sensibilisatie en automatische vloeistoffen.

Het was dus zaak om na te gaan of het adrenaline z'n sensibiliseerende werking wel zou vertoonen, wanneer het samen met een bestralings-vloeistof door een versch, niet bestraald, hart werd gevoerd.

Op grond van het feit, dat in kringloopproeven de bestralingsvloeistoffen een beter herstel gaven, dan de bestraling zelve, nam Arons aan, dat de remmende stoffen na 24 uur onwerkzaam werden. Ook Demoor¹⁾ had gezien, dat remmende stoffen, die door autolytische processen in zijn extracten optraden, na 24 uur zeer duidelijk verzwakt waren. Ik ging daarom in mijn verdere proeven als volgt te werk.

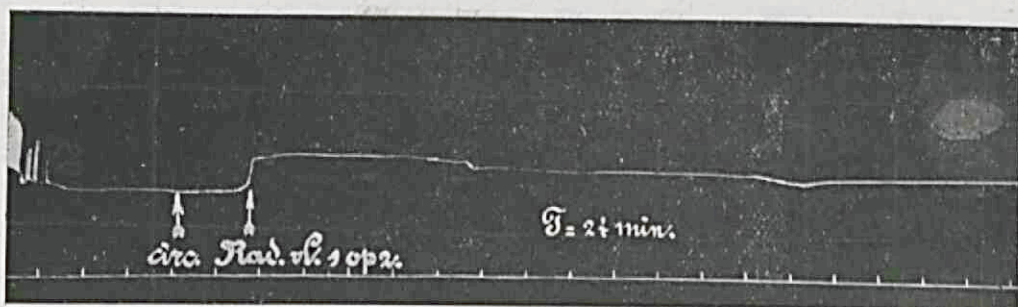
Een aalhart werd in kringloop bestraald met 2 sterke radiumpreparaten (tezamen overeenkomend met 7 mgr. radiumelement) om er zeker van te zijn een voldoende hoeveelheid automatische in de circulatievloeistof te krijgen. Den volgenden dag wordt de vloeistof uit het circulatietoestel genomen, indien noodig gecentrifugeerd en in tweeën verdeeld.

De eene helft wordt in gelijke deelen verdund met gewone K. looze R.V., de andere helft met K. looze R.V., waaraan zóóveel l. adrenaline per liter is toegevoegd, dat de verdunde vloeistof juist 0.007 mgr. l. adrenaline per Liter bevatte. De beide zoo

¹⁾ J. Demoor, Archives internat. de physiol. 20—1923 p. 29.

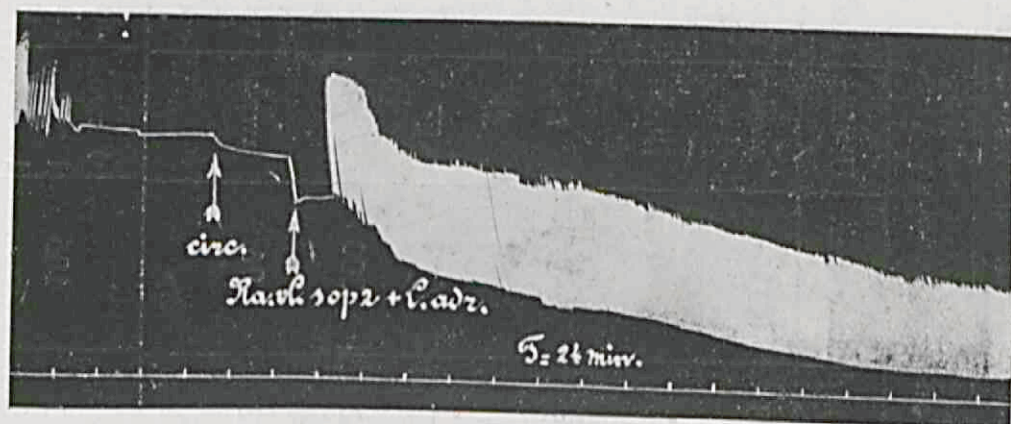
verkregen vloeistoffen worden eik afzonderlijk in kringloop door een versch, op de gewone wijze tot stilstand gebracht, hart gevoerd en het resultaat der beide proeven met elkaar vergeleken. De uitslag der 12 genomen proeven vindt men in tabel X.

Dit resultaat is heel sterk in 't voordeel der proeven met adrenalinetoevoeging. Bij alle 6 was het herstel veel beter, dan bij de overeenkomstige proeven zonder adrenaline. In fig. 9 en 10 vindt men een afbeelding van de beide op 29 Juni verkregen graphieken.



Figuur 9.

Aalhart, op circulatietoestel doorstroomd met Radiumbestralingsvloeistof 1 op 2 zonder adrenaline.



Figuur 10.

Aalhart op circulatietoestel doorstroomd met Radiumbestralingsvloeistof 1 op 2 onder toevoeging van het adrenaline 0.007 mgr. p. L.

Evenals in de vorige proefreeks werd een herstel, dat na meer dan 8 uren optrad niet mede gerekend. Voorts zien we, dat ook hier weer de gemiddelde latente periode door het adrenaline niet

Tabel X.
Radium bestralingsvloeistof (verduunning 1 op 2).

Zonder adrenaline					Met adreline				
Datum	Afw. tijd	Lat. per.	Uitslag.	Herleving	Datum	Afw. tijd	Lat. per.	Uitslag.	Herleving
24 Juni	168	336	zwak	reeks ge- isoleerde contracties 6u continu 5u stilstand 9u continu	24 Juni	72	30	flink	16 u. continu kloppen
25 Juni	90	6	flink		25 Juni	36	264	flink	16 u. continu kloppen
28 Juni	(45)	(648)	?		28 Juni	84	360	flink	12 u. continu kloppen
29 Juni	—	—	—	— —	29 Juni	162	18	flink	12 u. continu kloppen
30 Juni	72	300	zwak	reeks ge- isoleerde contracties reeks ge- isoleerde contracties	30 Juni	108	24	flink	6 $\frac{1}{2}$ u. contino kloppen
1 Juli	72	96	zwak		1 Juli	96	336	flink	12 u. continu kloppen
Gemiddeld 100		185	4 zwak 1 ? 1 —	slechts bij één continu kloppen.		93	172	6 flink	alle 6 continu kloppen

verkort wordt. Het was nu verder ons streven om door sterker verdunning der kringloopvloeistof dichter bij de „automatine-drempel” te komen, d.w.z. bij de hoeveelheid automatine, die juist niet meer in staat is om een hart te doen herleven. Immers, wanneer wij dan door toevoeging van adrenaline wèl een herstel der automatie zouden krijgen, zou een meer doorslaand bewijs verkregen zijn voor de stelling, dat het adrenaline hare werking op de automatine uitoefent. Ik heb dus enkele proeven genomen met sterker verdunning der bestralings-vloeistof, nl. verdunning 1 op 3. In onze verwachtingen werden we echter teleurgesteld. De uitkomst dezer dubbelproeven viel te grillig uit en sprak noch in 't vóórdeel noch in 't nádeel der adrenalinetoevoeging. Nu eens bleef het resultaat zoowel met als zonder adrenaline negatief, dan weer gaf zoowel de proef met als die zonder adrenaline langdurig continu kloppen, zoodat moeilijk een vergelijking gemaakt kon worden. Zoolang het nog niet mogelijk is om de automatine-hoeveelheid nauwkeurig te doseeren, kan men a priori bij dit soort proeven niet anders dan een grillige uitkomst verwachten. De individualiteit van het hart, de duur der bestraling en zoo vele andere factoren maken, dat we de eene keer meer automatine in de circulatie-vloeistof zullen hebben dan de andere keer, ook al maken we zooveel mogelijk een aantal dezer factoren in de proeven onderling gelijk. Met onze verdunning der circulatievloeistof bereiken we dus voorloopig geen bekende doseering van het automatine en kunnen we bovengenoemde drempel of grenswaarde niet nauwkeurig genoeg benaderen. Bovendien leek ons de mogelijkheid niet uitgesloten, dat het adrenaline zoowel voor remmende stoffen als voor automatine sensibiliseert. In dit geval zou het er dus op aan komen beider werking te scheiden. We hebben een poging in die richting gedaan door onze radium-bestralingsvloeistof te verwarmen. Demoor heeft n.l. waargenomen, dat de werking van zijn „substances actives” (zie blz. 37) door verwarming gedurende 20 minuten op 53° C. wordt verbeterd. ¹⁾ Hij schrijft dit toe aan een destructie van de remmende stoffen, die hij in zijn extracten heeft aangetoond. Door hooger verhitten werden zijn extracten echter onwerkzaam. Zwaardemaker en Arons hebben nu aangetoond, dat de werkzame bestanddeelen in de met kikker- en aalhartenvolkomen bestralingsvloeistoffen tegen temperatuursverhooging bestand zijn. ²⁾

We kunnen dus bij ons streven, de remmende stoffen kwijt te raken, gerust hooger verhitten dan 53°, zonder de werkzaamheid

¹⁾ Archives Internationales de Physiol. 1926 T 27 p. 11.

²⁾ Arons, dissertatie Utrecht 5 Juli '27 blz. 20.

der automatische te schaden. We zijn dus begonnen met een aantal dubbelproeven, waarbij de bestalings-vloeistof vóór het gebruik gedurende 20 minuten tusschen 70 en 80° verwarmd werd.

Bij mijn eerste aldus genomen dubbelproof kwam een prachtige herleving met de circulatievloeistof, die adrenaline bevatte, terwijl de proef zonder adrenaline negatief bleef. Toen ik echter een week daarna nog eens 'n dergelijke proef verrichtte, kreeg ik zoowel met als zonder adrenaline een flink positief resultaat. Daar deze dubbelproeven 2×24 uur tijd nemen, had ik geen gelegenheid meer het aantal nog verder uit te breiden om het resultaat statistisch vast te stellen. Liever wilde ik nog even nagaan of misschien het verschil in herstel met adrenaline en zonder adrenaline ook te vinden zou zijn in de frequentie.

Zwaardemaker en Zeehuizen hebben n.l. gevonden, dat wanneer de automatischehoeveelheid toeneemt, de frequentie binnen psychologische grenzen aangroeit. ¹⁾

Ik maakte daarom een radiumbestralingsvloeistof door bestraling van een hart in kringloop. De vloeistof werd na 24 uur op de boven vermelde wijze verwarmd en in tweeën verdeeld. De eene helft met adrenalinhoudende Kl. R.V.

Beide zoo verkregen vloeistoffen werden ieder weer in een circulatietoestel gebracht en door een op de gewone wijze tot stilstand gebracht hart gevoerd.

Beide harten herleefden, maar met een frappant verschil in frequentie.

Terwijl het eerste hart een oorspronkelijke frequentie had van 60 contracties per minuut, kreeg het na doorvoeren der Radium-bestralingsvloeistof in kringloop zonder adrenaline een gemiddelde frequentie van 24 contracties per minuut.

Het tweede hart daarentegen, dat oorspronkelijk een frequentie had van 16 contracties per minuut, kreeg na doorvoeren der adrenalinehoudende radium-bestralingsvloeistof in de kringloop een gemiddelde frequentie van 36 per minuut.

Dit resultaat sprak dus sterk in 't voordeel der adrenaline-toevoeging.

In een tweede dubbelproof werd een overeenkomstig resultaat verkregen. Hierbij kreeg het hart, waardoor de adrenaline-vrije radium-bestralingsvloeistof circuleerde, een frequentie van 11 contracties per minuut, terwijl het hart in de proef met adrenaline een frequentie kreeg van gemiddeld 23 per minuut.

Ook deze proef viel dus in 't voordeel der adrenalinetoevoeging uit.

Nog een derde dubbelproof heb ik ten slotte genomen, waarbij

¹⁾ Nederl. Tijdschrift v. Geneesk. 10 Sept. '27.

in den aanvang van het herstel de adrenalinhoudende bestralingsvloeistof aan het hart een frequentie mededeelde van 18 slagen per minuut, terwijl de adrenalinelóóze bestralingsvloeistof slechts 8 slagen per minuut veroorzaakte.

De tijd ontbrak me helaas om nog meer van dergelijke frequentieproeven te nemen.

Het is echter waarschijnlijk, dat men in deze richting zoekende verder op weg komt om voor dit interessante vraagstuk een oplossing te vinden.

Hoofdstuk XI.

Samenvatting der uitkomsten.

1.

Het uitgesneden kikvorschhart, tengevolge van doorstroming met kaliumlooze Ringersche-vloeistof stilstaande, herkreeg in 90 % der gevallen zijn automatie door driezijdige bestraling met 0,1 + 0,3 + 0,4 mgr. Radium (resp. Mesothorium).

Den latente periode was hierbij gemiddeld gelijk aan den afwachtijd (beide 20 minuten). Berekend naar 1 uur afwachtijd tijd bedroeg dus de prempelwaarde van bestraling 0,8 miligram-uur.

2.

Het natuurlijk, linksdraaiend adrenaline, toegevoegd aan de doorstromings-vloeistof in een dosis van 0.005 mgr. per liter en hooger, bleek het aantal gevallen van herstel der hartautomatie tot 100 % te kunnen opvoeren. Tevens maakte het de regelmaat der contracties en den duur der herleving grooter.

De lengte der latente periode werd door het I. adrenaline niet beïnvloed.

3.

Het I. adrenaline in een dosis van 0.007 mgr. per liter doorstromingsvloeistof was op zich zelf niet in staat herstel der automatie te geven. Bij hooger doseering deed het nu en dan geïsoleerde contracties of groepjes ontstaan.

4.

Bestraling van een stilstaand hart met 0,4 mgr. Radium resp. Mesothorium gaf in 50 % der gevallen herstel der hartautomatie. De latente periode was ook hierbij nagenoeg gelijk aan den afwachtijd.

5.

Het I. adrenaline in een dosis van 0.007 mgr. per liter bleek in staat dat aantal op te voeren tot 100 %. Ook hierbij was de regelmaat en de duur van het herstel veel grooter dan bij de overeenkomstige proeven zonder adrenaline. Ook hier geen invloed op de latente periode.

6.

Met het synthetisch bereide, rechtsdraaiend adrenaline, toegevoegd aan de circulatie-vloeistof in een dosis varieerend tusschen 0.007 en 0.056 mgr. per liter, kon het aantal gevallen van herstel, bij bestraling met 0.4 mgr. Radium tot 80 % worden opgevoerd.

De kwaliteit van dit herstel was zeer veel geringer dan bij gebruik van I. adrenaline.

7.

Bestraling van een kikkvorschhart uit een opzettelijk zwak voeging van synthetisch I. adrenaline, gaf een beter effect dan bestraling uit 0.3 mgr. Radium onder toevoeging van synthetisch rechts adrenaline.

8.

Bestraling van een kikkvorschhart uit een opzettelijk zwak polonium-preparaat gaf slechts in één van de tien gevallen een duidelijk herstel der hartautomatie.

9.

Toevoeging van I. adrenaline (0.007 mgr. per liter) gaf slechts een geringe verbetering van dit herstel.

10.

Het r. adrenaline daarentegen bleek in dezelfde doseering een aanmerkelijke verbetering van het herstel der hartautomatie bij bestraling uit polonium te kunnen geven.

11.

Bestraling van een hart uit 0,4 mgr. Radium, dat in 50 % der gevallen herstel der hartautomatie gaf, bleek door toevoeging van 100 mgr. fluoresceïnas-natricus in 80 % der gevallen herstel te geven.

Het herstel, dat uit 0,3 mgr. Radium in 40 % der gevallen verkregen werd, kon met fluoresceïnas-natricus zelfs tot 100 % verbeterd worden.

12.

Van het eosine bleek het niet mogelijk een al of niet bestaan van sensibiliseerend vermogen bij bestraling uit radium vast te

stellen. Waarschijnlijk werkt het eosine bij bestralingsproeven te giftig.

13.

Trypaflavine in een dosis van 50 mgr. per liter doorstroombingsvloeistof had een duidelijk sensibiliseerend vermogen bij uitwendige Radium-bestraling. Bestraling uit 0.3 + 0.4 + 0.1 mgr. Radium gaf bij toevoeging van trypaflavine in 80 % der genomen proeven een fraai herstel der automatie.

14.

Bij **kikvorschharten** in kringloop bleek het onmogelijk een herstel der automatie door bestraling met zwakke Radiumpreparaten te verkrijgen, indien aan de kringloop-vloeistof fluoresceïnas-natricus werd toegevoegd in een dosis van 100 mgr. per liter. Met 1. adrenaline (0.007 mgr. per liter) kon slechts in 3 van de 12 gevallen een herstel der automatie verkregen worden. Kikvorschharten bleken in den zomertijd dus voor kringloopproeven minder geschikt.

15.

Bij bestraling van **Aalharten** in kringloop uit 0,3 of 0.4 mgr. Radium (drempelpreparaten) gaf het 1. adrenaline geen duidelijke verbetering van het herstel der automatie.

Evenmin was dit het geval bij bestraling uit 0,1 mgr. Radium (preparaat beneden den drempel). Van een invloed van het adrenaline op de latente periode kon ook in deze proeven niets met zekerheid worden aangetoond.

16.

Bij radiumbestraling onder den drempel bleek het herstel der automatie bij „kringloop-proeven” **beter** dan bij „afloop-proeven”. Bij radium-bestraling boven den drempel was het resultaat der kringloopproeven **slechter** dan dat der afloop-proeven.

17.

Als een radium bestralings-vloeistof in verschillende verdunningen in 'n kringlooptoestel door een versch niet bestraald zaalhart circuleert, dan ziet men bij toevoeging van 1. adrenaline (0.007 mgr. per liter) in de meeste gevallen een beter herstel der automatie dan zonder adrenaline-toevoeging.

18.

Het bleek echter niet goed mogelijk de Radium-bestralingsvloeistof juist zóó te verdunnen, dat men de z.g. „automatinedrempel” met zekerheid bereikt, waarbij n.l. de vloeistof **mèt** adrenaline nog wèl een herstel der automatie geeft en die **zonder** adrenaline niet. Slechts in één geval werd bij toeval deze automatinedrempel gestroffen. Misschien zullen dergelijke proeven eerst gelukken, wanneer men de automaten leert afzonderen of althans nauwkeuriger leert doseeren.

19.

Ook door verwarming der radium-bestralingsvloeistof gedurende 20 minuten op 70—80° C. (verdunning 1 op 3), waardoor misschien de remmende stoffen worden vernietigd, was ik niet in staat de juiste drempel te treffen.

20.

De verwarmde en verdunde radium-bestralingsvloeistof, die in kringloop door een aalhart wordt gevoerd, gaf met adrenaline een herstel der automatie met grooter frequentie dan zonder adrenalinetoevoeging.

Hoofdstuk XII.

Beschouwingen.

Hoe moeten wij ons de werking van sensibiliseerende stoffen op het herstel der hartautomatie door uitwendige bestraling voorstellen? De door mij verrichte proeven hebben aangetoond, dat stoffen, die het hart van koudbloedige dieren gevoeliger maken voor de inwerking van radioactieve stoffen, die in de doorstromings-vloeistof aanwezig zijn, deze werking eveneens uitoefenen wanneer het hart uitwendig vanuit Radium of Polonium wordt bestraald. Terwijl vroeger in doorstromingsproeven de sensibiliseerende werking kon worden toegeschreven aan een wijziging van de adsorptie der radioactieve atomen aan de celoppervlakte, valt deze mogelijkheid hier weg en moeten we, nu deze sensibilisatie ook geldt voor uitwendige bestraling, een andere verklaring zoeken.

Door de proeven van Zwaardemaker en Arons is duidelijk gebleken, dat bij zulke uitwendige bestralingen het herstel der automatie tot stand komt door middel van een chemische tussenschakel: de automaten. Het ligt dus voor de hand om aan te nemen, dat bij de sensibilisatie iets dergelijks in het spel is. Bovendien werden wij in onze proeven gefrappeerd door een telkens teruggevonden onbegrijpelijk verschijnsel, n.l. dat zoowel in de proeven met vrij afstroomen der Ringersche vloeistof als in onze kringloop-proeven de latentie niet door het adrenaline wordt gewijzigd. Noch absoluut, noch in vergelijking met den afwachtijd.

De latente periode moet volgens de automatine-theorie worden opgevat als de tijd, die verloopt vanaf het begin der bestraling tot aan het moment waarop de ontbrekende hoeveelheid automatine gevormd is, zich door diffusie naar het nodale weefsel verplaatst heeft en zich daaraan voldoende geadsorbeerd heeft om de eerste contractie te kunnen verwekken. De sensibiliseerende stof heeft dus, blijkens de onafhankelijkheid der latentie, geen invloed op de vorming van automatine uit automatinogeen, noch op de diffusie naar het nodale weefsel.

Evenmin kan men in dezen gedachtengang aannemen, dat een sensibilisator het nodale weefsel gevoeliger maakt voor de automaten of de adsorptie van automatine aan het nodale weefsel bevordert. Ware dit wel het geval, dan zou men steeds een verkorting van de latente periode moeten verwachten.

Daar tegenover staat, dat wij een onmiskenbare invloed op de oorsprongsprikkel in onze proeven meenen te hebben aangetoond

en de onmogelijkheid om de latente periode door sensibilisatoren te beïnvloeden is voor ons dus steeds een onopgelost raadsel gebleven. En toch, dat het adrenaline op een of andere manier de automaten chemisch beïnvloed, wordt waarschijnlijker door het eigenaardig verschillend gedrag van l. adrenaline en r. adrenaline bij uitwendige bestraling uit Radium of Polonium.

Het l. adrenaline heeft daarbij het meeste effect op de werking der beta-stralen, het r. adrenaline op die der alphastralen.

Zwaardemaker en Arons hebben waarschijnlijk gemaakt, dat de alpha en betastralen werken, doordat zij in het hart resp. een alpha- en een beta-automatine doen ontstaan.

Het ligt dus voor de hand om aan te nemen, dat bij het sensibilisatieproces het gemakkelijkst een chemische binding zal ontstaan:

- a. tusschen beta-automatine en l. adrenaline;
- b. tusschen alpha-automatine en r. adrenaline.

Hoe men zich deze binding moet voorstellen, kan eerst duidelijk worden als de chemische samenstelling der automaten bekend zal zijn. Misschien zal dan blijken, dat het beta-automatine rechtsdraaiend is, omdat het aan l. adrenaline gebonden wordt en dat het alpha-automatine linksdraaiend is, wijl het aan het r. adrenaline gebonden wordt. Een nadere chemische analyse der bestralings-vloeistoffen zal in de naaste toekomst het eerst aan de orde zijn.

Eerst daarna kan het chemisme der sensibilisatie aan de beurt komen.

Hoofdstuk XIII.

Slotson.

1.

Sensibilisatie van een hart voor de inwerking der radioactiviteit komt óók tot stand bij vrije uitwendige bestraling.

2.

Dit geldt zoowel voor de alphastraling uit Polonium als voor de betastraling uit Radium.

3.

Sensibiliseerend vermogen bij vrije uitwendige bestraling hebben: l. suprarenine, d. suprarenine, fluoresceïne en trypaflavine.

4.

Het l. suprarenine heeft in dit opzicht het meeste effect bij uitwendige beta-straling, het d. suprarenine bij uitwendige alphastraling.

5.

Sensibiliseerende stoffen hebben invloed op Zwaardemakers „Radiochemisch proces”.

INHOUD

	Bladz
Hoofdstuk 1. Inleiding.	1.
„ 2. Wijze van Proefneming.	9.
„ 3. Uitwendige bestraling met Radium of Mesothorium.	10.
„ 4. Sensibiliseerende invloed van l. adrenaline.	16.
„ 5. Sensibiliseerend vermogen van r. adrenaline.	24.
„ 6. Sensibilisatie v/h hart voor Poloniumbestraling.	28.
„ 7. Sensibilisatie door Fluoresceïne en Eosine.	33.
„ 8. Sensibiliseerende invloed van Trypaflavine.	34.
„ 9. Sensibilisatie bij bestraling in Kringloopproeven.	36.
„ 10. Sensibilisatie bij automatische vloeistoffen.	48.
„ 11. Uitkomsten.	54.
„ 12. Beschouwingen.	58.
„ 13. Slotsom.	60.

Stellingen.

STELLINGEN.

1

Om voor de verschillende door het ruggemerg geïnnerveerde spieren in een algemeene regel aan te geven, waar de hen innerveerende zenuwcellen in de voorhoorn gelegen zijn, kieze men de door de embryonale ontwikkeling aangewezen coördinaat-assen tangentieel en radiaal [ten opzichte van de voorhoorn] en niet de gebruikelijke assen dorsaal-ventraal en mediaal-lateraal.

2

Noch de operatie volgens Trendelenburg, noch die volgens Babcock is voldoende te achten ter behandeling der varices; in beide gevallen behoort tevens extirpatie der veneuse zwellingen te geschieden.

3

Als operatieve behandeling van de Chronische dacryo-cystitis vervange men de extirpatio sacci lacrimalis door de dacryo-cysto-rhinostomie volgens Dupuy-Dutemps.

4

Het dikwijls samengaan van glycosuria innocens met ulcus ventriculi of ulcus duodeni, wijst op een gemeenschappelijke oorzaak voor beide stoornissen, bestaande in een labiliteit van het vegetatieve zenuwstelsel.

5

De op schizofrenie gelijkende psychosen, die op den bodem van oligofrenie optreden hebben een gunstige prognose.

6

De oorzaak van de zeeziekte moet niet uitsluitend gezocht worden in een prikkeling van het vestibulairapparaat, maar tevens in stoornissen van het Centrale zenuwstelsel.

7

Men behandelde lupus erythematodes met kleine doses krysolgan intraveneus.

STELLINGEN.

Om voor de verschillende door het ruggenmerg geleide spieren in een algemeen regel aan te geven, waar de hen in- nerverende zenuwvellen in de voorhoorn gelegen zijn, kiezen men de door de embryonale ontwikkeling aangewezen coördinaat-assen (sagittaal en lateraal) ten aanzien van de voorhoorn, en niet de gebruikelijke assen (dorsaal-ventraal en mediaal-lateraal).

Noch de operatie volgens Trendelenburg, noch die volgens Babcock is voldoende te achten ter behandeling der varices; in beide gevallen behooft tevens extensie der venueze zwellingen te geschieden.

Als operatieve behandeling van de chronische dacryo-cystitis verzingt men de expansie sacri lateralis door de dacryo-cysto- thomomie volgens Duguy-Dumont.

Het dikwijls samenhang van glycosurie inneren met hersen- infectie of ulcus dandent wijst op een gemeenschappelijke oorzaak voor beide stoornissen, bestaande in een labiliteit van het vene- tatische zenuwstelsel.

De op schizofrenie berijkende psychosen, die op den bodem van oligoproteïnische opbeiden hebben een gunstige prognose.

De oorzaak van de reetische moet niet uitsluitend gezocht wor- den in een prikkeling van het vestibulairapparaat, maar levens in stoornissen van het Centrale zenuwstelsel.

Met behandelde lupus erythematoses met kleine doses kryogenen infrarood.

Rijksastel „Veldzicht“
te Avereest.

