



De invloed van het kalium op de beweging van den darm

<https://hdl.handle.net/1874/274237>

St 4 192
1921.

DE INVLOED VAN HET
KALIUM OP DE BEWEGING
VAN DEN DARM

Diss.
Utrecht
1921

E. H. JANNINK

DE INVLOED VAN HET KALIUM OP DE
BEWEGING VAN DEN DARM

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3587 8028

Diss. Utrecht 1921

DE INVLOED VAN HET KALIUM OP DE BEWEGING VAN DEN DARM

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN **DOCTOR IN DE GENEESKUNDE**
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. J. A. C. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VER-
DEDIGEN OP DINSDAG 20 DECEMBER 1921
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR **ENGBERT
HELMICH JANNINK**, GEBOREN TE GOOR

AAN
MIJN VROUW

AAN MIJN MOEDER
EN
DE NAGEDACHTENIS VAN
MIJN VADER

Gaarne wil ik van de gelegenheid, mij geboden door de publicatie van dit proefschrift, gebruik makende U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren der medische en philosophische faculteiten, mijn erkentelijkheid betuigen voor het bij U genoten onderwijs.

In het bijzonder wil ik U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, danken voor uw hulp en leiding.

Hoe dikwijls was uw inzicht en raad noodig, om de vele teleurstellingen bij de proefnemingen te overwinnen. Uwe zoo hoog gewaardeerde en vriendschappelijke raadgevingen, mij niet te laten ontmoedigen, hebben mij tot voltooiing van dezen arbeid gebracht.

Met diepe erkentelijkheid herdenk ik de nagedachtenis van mijn Hooggeleerden leermeester TALMA. Zijn lessen van groote ervaring, wetenschappelijk inzicht en menschenkennis, gedurende de drie jaren, welke ik als assistent in zijn kliniek mocht werkzaam zijn, komen mij elken dag voor den geest en zijn mij tot dagelijksch richtsnoer geworden.

Waarde LICHTENBELT uwe vriendschap in onzen dagelijkschen omgang en gezamenlijke uitoefening onzer praktijk stel ik op hoogen prijs.

Ten slotte aan U, Hooggeleerde SCHOORL mijn dank voor uw voorlichting en hulp bij de chemische onderzoekingen in uw Laboratorium en aan U FEENSTRA en J. B. ZWAARDEMAKER voor uw belangstelling en bijstand bij het overwinnen van de vele technische bezwaren bij de proefnemingen.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.	
	Bladz.
Inleiding	1
HOOFDSTUK II.	
De techniek der Proeven	10
HOOFDSTUK IIIa.	
De automatie van den darm van het konijn in kaliumlooze Tyrode-oplossing	15
HOOFDSTUK IIIb.	
De automatie van de longitudinale spierlaag van den kattendarm in kaliumlooze Ringer	19
Afscheiding van kaliumionen naar de doorstroombingsvloeistoffen in het algemeen.	22
HOOFDSTUK IV.	
Het antagonisme tusschen kalium en uranium ook in geval van eenvoudige verversching van den reservoirinhoud	28
Proeven van Benjamins met den Kikvorschoesophagus	34
Proeven op muizendarmen	36
De automatie van den konijnendarm in kaliumlooze en kaliumhoudende Tyrode-vloeistof en de vervangbaarheid van het kalium onder permanente doorstroombing	40
HOOFDSTUK V.	
Beschouwingen	48
CONCLUSIES	55

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

S. Ringer stelde na een langdurig en op velerlei wijze gevarieerd onderzoek vast, dat een 0.6% NaCl-oplossing in leidingwater na toevoeging van NaHCO_3 en KCl gedurende langen tijd in staat was een kikkerhart kloppende te houden; later bleek dat bij kalkarm water calciumchloride er bij gewenscht was, vooral om betere en langdurige contracties te verkrijgen. Hij vond bovendien, dat, wanneer een kikvorschhart was gaan stilstaan na doorstrooming met een overmaat van kalium het weer ging kloppen door toevoeging van calciumchloride.

Wat het gebruik van NaHCO_3 betreft verklaarde S. Ringer, dat dit de zuren, die zich vormden, neutraliseerde ¹⁾.

In samenwerking met S. Ringer voegde Locke arabische gom toe, en gebruikte bij 6% NaCl, 2% arabische gom en 100 mgr. NaHCO_3 onder doorborreling van zuurstof. Voorts vond hij o. a. dat een spier van een kikvorsch, die na 1 tot 2 uur in een 6% NaCl-oplossing gelegen

¹⁾ S. Ringer, Journ. of Physiol. Vol. 3 p. 380, 1882.

„ 4 p. 29, 1883.

„ 5 p. 122, 1883.

„ 6 p. 361, 1884—1885.

„ 7 p. 118, 291, 1886.

„ 18 p. 425, 1895.

te hebben, niet indirect prikkelbaar was, doch deze eigenschap weer verkrijgt na toevoeging van CaCl_2 -oplossing.

Friedenthal nam een vloeistof nagenoeg overeenkomstig die van Ringer, maar voegde nog een hoeveelheid van 0.3 gr. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ per Liter toe en gebruikte deze vloeistof uitsluitend voor warmbloedigen ¹⁾.

Tyrode ²⁾ koos voor warmbloedigen een vloeistof van de volgende samenstelling:

H_2O	1 000
NaCl	8
KCl	0.2
CaCl_2	0.2
MgCl_2	0.1
NaH_2PO_4	0.05
NaHCO_3	1
Glucose	1.

Rona en Neukirch ³⁾ vonden bij konijnendarmen de oplossing van Tyrode beter dan de Ringer-Locke's vloeistof en vermoedden, dat de concentratie der H^+ -ionen hierop van invloed zou zijn; zij leverden er echter geen bewijs voor. Wel vonden zij dat vooral de hoeveelheid NaHCO_3 hier de regelmatige contracties waarborgt en dat dit vooral berustte op de HCO_3^- -groep.

Wat de toevoeging van suikers aangaat vonden zij dat glucose, galactose en mannose met succes kunnen gebruikt worden; de disacchariden evenwel hadden een verkeerden invloed.

Ook T. Sakai en R. Benda ⁴⁾ gebruikten een vloeistof, overeenkomstig die van Ringer voor het kikvorschenhart, en vonden dat glucose-toevoeging geen invloed had op de frequentie en grootte van de contracties van het doorstroomde kikvorschenhart.

¹⁾ Friedenthal, H. Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 550, 1903.

²⁾ M. V. Tyrode, Archiv. intern. de Pharmacodyn. Vol. 20, p. 205.

³⁾ Rona en Neukirch. Pflügge's Arch. Bd. 148, S. 273, 1912.

⁴⁾ T. Sakai, Zeitschr. f. Biologie Bd. 62, S. 295.

Hedon en Fleig¹⁾ gebruikten de vloeistof van Locke, maar voegden nog phosphor₂, zwavel₂ en magnesium₂ verbindingen toe en vermeerderden de hoeveelheid NaHCO_3 ; zij namen bij darmen een overlevingsvloeistof van de volgende samenstelling:

NaCl	6
KCl	0.3
CaCl_2	0.1
MgSO_4	0.3
Na_2HPO_4	0.5
NaHCO_3	1.5
glucose	1.
water	1 000

In aansluiting aan de bevindingen van S. Ringer, waarbij hij vond dat kalium kan vervangen worden door rubidium en caesiumchloride, was in het Utrechtsch Physiologisch Laboratorium gevonden, dat een geheel andere groep zouten tot hetzelfde doel konden worden gebruikt.

Aanleiding tot deze nasporing was Zwaardemaker's werkhypothese, dat mogelijkerwijze het zwakke radioactieve vermogen van kalium de eigenlijke grond van zijn specifieke beteekenis zou kunnen zijn²⁾.

De hypothese werd volledig bevestigd door in plaats van doorstrooming met kaliumvloeistof vloeistoffen, waarin andere radioactieve elementen de rol van het kalium overnemen, te stellen³⁾ en ten slotte met uitwendige bestraling hetzelfde te verkrijgen⁴⁾.

¹⁾ Hedon en Fleig, Arch. int. de Physiol. Vol. 3, p. 1, 1905.

²⁾ T. P. Feenstra. Een nieuwe groep balanceerende atomen. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. 5e Reeks XVII p. 137 en p. 140.

³⁾ H. Zwaardemaker. De vervangbaarheid van het kalium in de zgn. Ringersche vloeistoffen door Radium in aquiradioactieve hoeveelheid. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht 5e Reeks XVII p. 153. Zittingsversl. Kon. akad. v. Wetensch. A'dam, 30.9.16, 25, p. 517.

⁴⁾ H. Zwaardemaker, C. S. Benjamins, T. P. Feenstra. Ned. Tijdschr. v. Gen. II, p. 1923, 1916.

Gedurende de proeven over de vervanging van kalium door andere radioactieve elementen kwam geheel onverwacht een antagonisme tusschen de lichte en zware metalen aan het licht, dat aanleiding gaf tot een lange reeks onderzoekingen, die een menigte nieuwe feiten opleverden. Wie zich van deze dingen op de hoogte wenscht te stellen, vindt aan den voet der bladzijde 7 een volledige opgave der publicaties uit het laboratorium, welke tot dusverre verschenen zijn. Zij beperkten zich aanvankelijk tot koudbloedige dieren, en dan nog bij voorkeur tot organen, wier specifieke elementen bijkans onmiddellijk met bloed in aanraking zijn.

Het was nu van belang te onderzoeken in hoeverre de organen van warmbloedigen zich verhielden ten opzichte van de vervanging van kalium door radioactieve elementen in overlevingsvloeistoffen.

Als de eerste poging in die richting kunnen de proeven, gelden, die ik te zamen met T. P. Feenstra ¹⁾ mocht instellen. Zij hadden plaats aan het hart van het konijn, dat in geïsoleerden staat volgens de methode van Langendorff overlevend werd gehouden. Wanneer men zich van den oorspronkelijken toestel van Langendorff bedient en luchtembolie weet te vermijden door tijdens het invoeren van de canule, die de doorstromingsvloeistof in de aorta zal brengen, onder zoutoplossing te manipuleeren, klopt zulk een hart gewoonlijk twee uren of langer. Als Locke-Ringersche vloeistof bezigden wij 0.9 % NaCl, 0.02 % CaCl_2 , 0.02 % KCl, 0.01 % NaHCO_3 , 0.1 % glucose, rijkelijk met zuurstof verzadigd, bij lichaams-temperatuur en 60 mm. Hg. druk. Wanneer wij tijdens de doorstroming de normale vloeistof door een soortgelijke oplossing zonder kalium vervingen, ging het hart zich plotseling sterker samentrekken om na gemiddeld

¹⁾ E. H. Jannink en T. P. Feenstra. Ned. Tijdschrift voor Gen. 1920, II, No. 15.

3 minuten volledig tot rust te komen. Meestal ging dit gedurende eenige oogenblikken met woelen gepaard. Lieten wij dan opnieuw normale vloeistof toe, dan herstelde zich het door kaliumonttrekking tot stilstand gebrachte hart binnen 2 minuten. Men moet zich echter haasten met deze kaliumtoelating, want talmt men te lang, dan staat het orgaan onherroepelijk stil. Uit deze inleidende proeven bleek reeds, dat de aanwezigheid van kalium-ion een voorwaarde is, die het hart niet kan ontberen. Wij deden vervolgens de tweede schrede, de vervanging van kalium in de Locke-Ringersche vloeistof door uranium. In 12 opeenvolgende experimenten gelukte het de pulsaties te herwinnen door in de vloeistof in plaats van 100 mgr. kaliumchloride, 30 mgr. uranyl-nitrat op te nemen. De pulsaties keerden na gemiddeld drie minuten terug. Eerst ontstonden meestal zwakke onregelmatige samentrekkingen en vertoonden zich groepvormingen, maar spoedig volgden regelmatige, krachtige samentrekkingen in ongeveer het oude tempo. Evenals bij het herstel door normale vloeistof van Locke-Ringer zijn ook in geval van het herstel door uraniumvloeistof de pulsaties vaak iets kleiner dan zij oorspronkelijk waren, toen de proef begon. Belangrijk is dit onderscheid echter niet. Ook is de duurzaamheid der pulsaties bevredigend, zij het ook niet zoo groot als in de gevallen, waarin men zich van uitsluitend normale vloeistof bediend had en wisseling van doorstrooming had vermeden. De minimum- en maximum-doseering voor kaliumchloride bleek ons resp. 100 en 550 mgr. per Liter te zijn; de minimum- en maximum-doseering voor uranyl-nitrat ($\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 + \text{kristalwater}$) was op dezelfde wijze 15 resp. 60 mgr. per Liter. Het boven vermelde antagonisme tusschen licht en zwaar radioactief metaal kwam ook hier op de gewone wijze voor den dag. Onze slotsom moest dus zijn, dat het hart van warmbloedigen zich tegenover radioactieve elementen als bestanddeel eener kunstmatige

doorstroomingsvloei-stof gedraagt zooals dit voor het hart van koudbloedigen sinds 1916 bekend is.

Als tweede object voor deze proeven werd gekozen de darm van konijnen en katten. Het is bekend dat dit orgaan in geschikte overlevingsvloei-stof gedurende uren automatische samentrekkingen blijft uitvoeren en zich als zoodanig uitstekend leent voor onderzoekingen, die de elementaire levensverrichtingen in het oog vatten.

Niettemin laat zich voorzien, dat zich voor den darm eigenaardige moeilijkheden zullen voordoen. Voor dit orgaan is n.l. de beteekenis van het daarin steeds voorhanden choline in aanmerking te nemen.

In het Pharmacologisch Laboratorium vond Dr. Weiland¹⁾ dat, door een konijnendarm, die zich in Tyrode vloei-stof bevindt, een stof wordt afgescheiden, welke in staat was darmbewegingen aan te zetten. Een afscheiding in zuiveren staat gelukte destijds niet. Le Heux slaagde daarmede in 1918. Hij²⁾ kwam tot het resultaat, dat een konijnendarm in een uur 3 mgr. choline gaf aan de haar omgevende vloei-stof. Wanneer deze laatste ruim werd ververscht kwam de darm door choline-onttrekking bijkans tot rust. Nieuwe choline-toevoeging gaf een prikkelende werking, $\frac{1}{2}$ mgr. in het proefglaasje gebracht gaf versterkte rhythmische samentrekkingen, 1 mgr. gaf daarenboven versterkte werking van den tonus.

Een nog veel sterkere werking, dan die, welke het choline uitoefende, werd verkregen door het geacetyleerde product van deze stof. Deze omzetting zou in het lichaam, volgens de hypothese van Magnus en le Heux, onder invloed van een ferment plaats hebben. Op die wijze beschouwd is het acetylcholine het normale hormoon, dat

1) W. Weiland, Pflügers Archiv, Bd. 147, p. 171, 1912.

2) J. W. le Heux, Versl. Akad. v. Wetensch., Amst., Wis- en Nat. Afd., Sept. 1919.

Pfl. Archiv, Bd. 179, p. 177, 1920.

de darmbewegingen aanzet. Ontbreekt het, dan worden zij tot een minimum gereduceerd.

Al deze experimenten in het Laboratorium van Prof. Magnus hebben plaats gevonden onder omspoeling met kaliumhoudende Tyrode en staan als zoodanig buiten mijn onderwerp. Ik vermeld ze alleen omdat ik in het vervolg van dit proefschrift een poging waag mijne onderzoekingen met die der hormonenwerking in verband te brengen.

Wanneer het choline niet zeer volledig wordt uitgespoeld is zelfs de kleinste hoeveelheid kalium waarschijnlijk nog in staat eene automatie te onderhouden. Van den beginne af aan heb ik derhalve naar een zoo volledig mogelijke onttrekking van beide stoffen gestreefd. Uit het nu volgende zal blijken, dat ik hierin aanvankelijk zeer onvolkomen, later beter, ben geslaagd.

Litteratuurlijst.

T. P. FEENSTRA: Een nieuwe groep balanceerende atomen. Onderzoekingen *Physiol. Lab. Utrecht*, 5e reeks XVII, p. 137 en 140. Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch. Deel 24, p. 1822, Deel 25, p. 37. H. ZWAARDEMAKER: De vervangbaarheid van het kalium der z.g.n. Ringersche vloeistoffen door radium, in acquiradioactieve hoeveelheid. *Ibid.* p. 153. Zittingsverslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 30 Sept. 1916, 25, p. 537. H. ZWAARDEMAKER, C. E. BENJAMINS, T. P. FEENSTRA: Radiumbestraling en Hartswerking. *Onderz. Physiol. lab. Utrecht*, 5e Reeks XVII, blz. 247. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 1917, II, p. 1923. W. H. JOLLES: Onderzoekingen over den invloed van sommige physico-chemische en vitale voorwaarden op het electrocardiogram van het overlevende kikkerhart. *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, 5e Reeks XVIII p. 1. H. ZWAARDEMAKER et J. W. LELY: Les sels et le rayonnement radioactifs modifiant la sensibilité du cœur à l'influence du nerf vague. *Ibid.* p. 442. *Arch. néerl. de Physiol.* I, p. 745, 1917. I. GUNZBURG: Werking van uraniumzouten op de kikvorschspier. *Ned. Nat. en Geneesk. Congres*, April 1917, p. 303. H. ZWAARDEMAKER: Kalium-uranium antagonisme naast overeenkomst in werking elk afzonderlijk. Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch. 24 Febr. 1917, Deel 25, p. 1096. Distance relations in the effect of radium radiation on the isolated heart. *Ibid.* p. 476, Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch., 31 Maart 1917, Deel 25, p. 1282.

On the Behaviour of the uranium-heart towards electric stimulation as investigated by M. DEN BOER. Proc. Kon. Akad. v. Wetensch. A'dam, vol 20, p. 189, 1917. Over de Beteekenis der radioactiviteit in het dierlijk leven. Geneeskundige Bladen, 20e Reeks, No. IX/X. De verschuiving der radioactieve evenwichten onder den invloed van fluoresceïne. Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch., 29 Sept. 1917, Deel 26, p. 554. Ueber die restaurierende Wirkung der Radiumbestrahlung auf das durch Kaliumentziehung in seiner Funktion beeinträchtigte Herz. Arch. f. d. ges. Physiol 169 p. 122, 1917. Radioactieve evenwichten Ned. T. v. G. 1918, deel I, p. 602. Caesiumion en hartswerking. Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch., Deel 26, p. 776. Een hartparadoxon. Ned. Nat. en Gen. Congres, April 1917. p. 316. H. ZWAARDEMAKER en G. GRIJNS: Arch. néerl. de Physiol. II, p. 500. Sur l'action du polonium sur le cœur de grenouille immobilisé par la solution de Ringer privée de potassium. H. ZWAARDEMAKER: Acquirradioactivity Am. Journ. of Physiol. vol XLV, p. 147, 1918, H. ZWAARDEMAKER: Kalium en Hartautomatie, Ibid. p. 421, Ned. T. v. G. I, 1918 p. 1174. Die Bedeutung des Kaliums im Organismus. Pflügers Arch. Bnd. 173, p. 29, 1918. S. DE BOER, le liquide de perfus ionde cœurs de grenouilles d'été. H. C. A. DETMAR: De invloed der aardalcalimetalen op den radioactieven evenwichtstoestand aan de k/u lijn. Diss. Utrecht 1918. H. ZWAARDEMAKER: Dierlijke electriciteit en dierlijke radioactiviteit Voordr. Gen. Nat., Gen. en Heelk. A'dam 29 Oct. 1918. L. KAISER: Les lignes d'équilibre de K, Rb et Cs avec U. Arch. néerl. de Physiol. t. III, p. 587, 1919. H. ZWAARDEMAKER: Radioantagonisme et balancement des ions. C. R. Soc. de Biol. T. 82, p. 625. H. ZWAARDEMAKER: Radioactivité et vie. Arch. néerl. de Physiol. T. IV, p. 177. H. ZWAARDEMAKER: Over physiologische radioactiviteit. Hand. Nat. en Gen. Congres Leiden 1919. H. ZWAARDEMAKER: On physiological radioactivity. Journ. of Physiol. Vol. LIII p. 273. E. H. JANNINK en T. P. FEENSTRA: De vervangbaarheid van kaliumionen door uranylionen bij de doorstroming van het overlevende geïsoleerde konijnenhart. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1920, II, No. 15. H. ZWAARDEMAKER: Sensibilisatie voor radioactiviteit door hormonen. Zitt. versl. Kon. Akad. v. Wetensch. 25 Sept. 1920. I. GUNZBURG: Influence de l'uranium et du potassium sur la viscosité des liquides colloïdaux. Arch. néerl. de Physiol t. 4 p. 233, 1920. H. ZWAARDEMAKER et T. P. FEENSTRA: Substitution de Potassium par l'émanation de Radium dans le liquide de Sidney Ringer. C. R. Soc. Biol. T. 84 1921, p. 377. H. ZWAARDEMAKER: La Technique de l'étude de la radioactivité physiologique. Arch. néerl. de Physiol. t. 5 p. 285, 1921. W. H. LEVEND: Over colloïdaal Ionium hydroxyde en hartautomatie. Diss. Utrecht 1921. H. ZWAARDEMAKER:

De wet der acquiradioactiviteit en sensibilisatie, Prov. Utr. Gen. v. K. en W. 1921. T. P. FEENSTRA: Tonus en radioactiviteit Nat. en Gen. Congres 1921, Utrecht. H. ZWAARDEMAKER: The replacement of potassium by uranium in perfusion of the heart. Journ. of Physiol., vol 55, p. 33, 1921. H. ZWAARDEMAKER: Le paradoxe radiophysiologique C. R. Soc. de Biologie, t. 84, p. 704, 1921. H. ZWAARDEMAKER: Ueber die Bedeutung der Radioaktivität für das tierische Leben Ergebn. d. Physiologie Bnd. XIX, p. 327, 1921.

HOOFDSTUK II.

De techniek der Proeven.

De proefdieren waren van verschillende grootte en gewicht, en kregen geen bijzondere voeding.

Het dooden geschiedde bij konijnen door verbloeding, bij katten door aether-narcose. Het bleek ten slotte voor te hebben ook bij de laatste verbloeding te kiezen en daarna een uitsputting van het vaatstelsel der darmen, van de aorta of a. mesenterica sup. en inf. uit, met een kaliumlooze zoutoplossing te laten volgen.

De darmen werden van het mesenterium losgesneden en dadelijk gebracht in de overlevingsvloeistof op 38° C., daarna met een spuit, die ruim 100 c.M.³ bevatte, eenige malen doorgespoten met deze vloeistof om den inhoud te verwijderen en de darmen te reinigen.

Een gedeelte der darmen werd voor proeven op den volgenden dag somtijds bewaard in de overlevingsvloeistof in de ijskast en bleek dan nog goed de automatie te bezitten, wanneer de vloeistof weer op 38° was gebracht, onder toevoer van zuurstof. De lengte der darmstukjes werd op 4 c.M. genomen. Aan het eene uiteinde werd met behulp van een hechtnaald een lusje van dun draad gemaakt, aan den anderen kant een draadje voor den schrijfhefboom.

Het lusje werd bevestigd aan een haakje op den bodem

van een glazen buis, dit glazen vat had een doorsnede van 3 c.M. en kon 70 c.M.³ vloeistof bevatten, op den bodem mondde een buisje uit, waardoor zuurstof toegevoerd werd, die langzaam door de vloeistof borrelde.

Een beschrijving van een dergelijk glazen experimenteervat voor darmen vindt men bij A. Lohmann ¹⁾ en in het proefschrift van A. P. v. Lidth de Jeude.

De samenstelling der vloeistoffen geschiedde met zouten, welke als zuiver in den handel werden gebracht, en door ons zelven gecontroleerd werden voor zooverre het de verontreiniging met kaliumzouten betrof.

De vloeistof, volgens Tyrode, werd samengesteld naar het volgende recept:

H ₂ O	1 000
NaCl	8
KCl	0.2
CaCl ₂	0.2
MgCl ₂	0.1
NaHCO ₃	1.
NaH ₂ PO ₄	0.05
Glucose	1.

waaruit dan zoo noodig het kalium werd weggelaten. Het laatste was in de meeste proeven ook met glucose het geval. Wij zullen dus bij de proeven spreken van kaliumlooze Tyrode en bedoelen dan de vloeistof volgens bovenstaand recept zonder KCl en glucose.

Daar het doelmatiger was bij de kattendarmen de vloeistof van Ringer te gebruiken, werd deze samengesteld volgens het gebruikelijk recept:

300 mgr. NaHCO ₃
240 mgr. CaCl ₂
420 mgr. KCl
9 gr. NaCl
1000 cc. water.

¹⁾ A. Lohmann. Abderhalden's Handbuch, Bd. VI, S. 624.

Wanneer nu gesproken wordt van kaliumlooze Ringer bij proeven met warmbloedige dieren, wordt bedoeld een vloeistof van het bovenstaande recept, met weglating van KCl.

Voor de reactiemethoden om quantitaief kalium aan te toonen werd gebruikt de methode, beschreven door Bousser ¹⁾. Dit was een verbeterde methode van die van De Koninck ²⁾, waarbij als reagens gebruikt werd een vloeistof van de volgende samenstelling:

5 gr.	cobaltum nitricum
2,5 ccM.	HNO ₃ 32% (S.g. 1,2).
30 gr.	NaNO ₂
200 ccM.	aq. dest.

Met dit reagens werd een hoeveelheid van 200 mgr. kaliumgewichtsdeelen per Liter aangetoond als minimum.

Bousser heeft aan de reactie alcohol toegevoegd en nu kon een minimum van 4 mgr. kaliumgewichtsdeelen per Liter aangetoond worden.

De reactie werd nu als volgt uitgevoerd. De vloeistof werd ingedampt, en de rest in een platinaschaaltje voorzichtig verhit, totdat kon verwacht worden dat alle ammoniakverbindingen verdampt waren. Daarna werd de hoeveelheid in het schaaltje opgelost in gedestilleerd water en nu gereageerd op kalium, terwijl een klein gedeelte afgezonderd was om met Neslers reagens na te gaan of alle ammoniakverbindingen verdreven waren.

Voor het uitvoeren der reactie werden 5 deelen der te onderzoeken vloeistof met 1 deel reagens en 5 deelen alcohol 96 % samengevoegd, het neerslag, dat ontstond, vergeleken met een neerslag van een bekende hoeveelheid kaliumsulfaat per Liter en aldus de gezochte hoeveelheid berekend. Om nu nog zeker te zijn dat het gezochte neerslag werkelijk door kalium werd gevormd, werd dit nog microchemisch gecontroleerd of er kristallen van kaliumplatinachloride gevormd werden. Daartoe werd het neerslag uitgewasschen door het eenige malen met alcohol te centrifugeeren, vervolgens alle alcohol afgeschonken en het neerslag in platina gegloeid met een druppel sterk zwavelzuur, zoodat de aanwezige kalium als kaliumsulfaat overblijft, dit wordt met een druppel gedestilleerd water opgelost en daarna met een mikroskoop op een objectglaasje bekeken, nadat het gedroogd is met een druppel 5 % oplossing van platinachloride. In

¹⁾ Bousser, J. Amer. Ch. Soc. 1910, p. 78, 1912 p. 1567.

²⁾ De Koninck. Zeitsch. f. analyt. Chem. Bd. 20, S. 390, 1881.

dien er kalium aanwezig is, zijn de kristallen van kaliumplatina-chloride te onderkennen.

Een tweede methode voor quantitative bepaling van kalium was die door Howell en Duke beschreven¹⁾. Het voordeel van deze methode, boven die van Bousser en De Koninck is dat men een colorimetrische bepaling kan verrichten en de controle op ammoniak vervalt. Het was noodzakelijk de reagentia met een minimum kaliumverontreiniging te gebruiken. Het benodigde zoutzuur echter, hoewel in een kwartskolf overgedestilleerd, gaf nog een geringe verontreiniging kalium; daar echter steeds een standaardoplossing van kaliumsulfaat ter vergelijking werd gebruikt en slechts de vermeerdering bepaald van de hoeveelheid kalium, gaf deze lichte verontreiniging geen bezwaren.

De reactie werd als volgt verricht:

2 ccM. der te onderzoeken vloeistof wordt ingedampt met $\frac{1}{2}$ ccM. sterk zwavelzuur, gegloeid in een platina schaalte, daarna wordt toegevoegd 10 druppels zoutzuur 1 op 2 verdund en 4 druppels platinachloride 1 op 25, alles wordt ingedampt op een waterbad tot droog, in alcohol opgelost en het neerslag uitgeslingerd in een centrifuge, daarna wordt de alcohol afgeschonken en het neerslag nog eenige malen uitgewasschen door centrifugeeren met alcohol. Daarna wordt het neerslag en ook de rest uit het platinaschaaltje opgelost in een bekende hoeveelheid heet water, daaraan wordt toegevoegd $\frac{1}{2}$ ccM. 25 % Jod.kal.-oplossing; dan ontstaat een roode verkleuring bij aanwezigheid van kaliumverbindingen, die sterker wordt naarmate er meer van aanwezig is.

Op dezelfde wijze wordt een oplossing van een bekende hoeveelheid kaliumsulfaat onderzocht en deze kleur als standaardoplossing ter vergelijking gebruikt. Na 12 uur is de kleur het sterkste en wordt de hoeveelheid kalium met behulp van den colorimeter van Duboscq vergeleken met de bekende hoeveelheid en geschat.

Bij proeven, waarbij de vermeerdering van de hoeveelheid kaliumgewichtsdeelen bepaald werd in de doorgestroomde vloeistof, werd steeds gebruik gemaakt van glaswerk van kaliumvrij Jenaglas.

Somtijds was het noodig een weefselpersje te gebruiken tot het verkrijgen van weefselvloeistof, om deze te onderzoeken op het kaliumgehalte²⁾. Daartoe werd een gedeelte darm genomen, dat geheel gereinigd was en in kalilooze vloeistof bewaard. Het weefselpersje bestaat uit twee metalen platen, welke met schroeven tegen

1) Howell en Duke. Amer. Journ. of Physiol. Vol. XXI, p. 60, 1909.

2) Birnbacher. Zeitschr. f. Biol. Technik u. Methodik Bd. III, p. 302, 1915.

elkander worden geklemd. De te onderzoeken weefsels worden gevouwen tusschen perkamentpapier, ook geheel gereinigd en gelegd tusschen de twee platen, daarna worden deze gelijkmatig door de schroeven samengeklemd en de afdruppelende vloeistof opgevangen.

Ter vergelijking van de drie methodes om kalium in oplossing te bepalen zij opgemerkt, dat volgens de opgave van Prof. Schoorl bij de microchemische bepaling kalium bij eenige oefening als minimum 0.2 mgr. per Liter te bepalen is; daarboven kunnen verschillen tusschen 1, 2 en 5 mgr. per Liter waargenomen worden. Bij grootere hoeveelheden worden er grove fouten gemaakt.

Voor de methode volgens de Koninck-Bousser bleek uit eigen onderzoek dat als minimum nog een hoeveelheid van 4 mgr. per Liter aantoonbaar is; daarboven zijn 8 mgr.—10 mgr. te onderscheiden, ook 10—20 mgr. 50—100 mgr. hierboven met fouten van 20 %.

Volgens de methode van Howell en Duke kon als minimum geschat worden, trappen van 5—8—10—15—20 mgr. per Liter, daarboven grootere fouten.

HOOFDSTUK IIIa.

De automatie van den darm van het konijn in kaliumlooze Tyrode-oplossing.

Om na te gaan hoe de automatie van konijnendarmen zich zou gedragen ten opzichte van kaliumlooze overlevingsvloeistof werden allereerst de volgende proeven genomen:

1. Een konijn wordt gedood door nekslag, de darmen er uitgenomen van den pylorus tot aan de valvula Bauhini; de darm wordt leeggespoeld met warme kaliumlooze Tyrode-oplossing van 38° C. en daarna in kaliumlooze Tyrode gelegd op diezelfde temperatuur, terwijl zuurstof door de vloeistof borrelt. De darmen maken onder die voorwaarden duidelijke bewegingen. Op grond van hare snelheid en haar peristaltisch karakter maken deze laatste duidelijk den indruk van contracties der spierlagen met dwarsche en overlansche vezels, die de darm in zijn wand herbergt. Daarnaast onderscheidt men geleidelijke wijzigingen in de lengte en de breedte der darmen, die wij als tonus-schommelingen wenschen aan te duiden. Zij hebben 10 à 20 maal langzamer plaats dan de bewegingen, die wij als contracties opvatten. Onder automatie verstaan wij het spontaan optreden van contracties. Het spontaan optreden van tonus-veranderingen wordt door mij niet als automatie beschouwd. Wij denken

de tonus-veranderingen als door de wijziging der toestandsvoorwaarden (temperatuur, balanceering, enz.) bepaald.

Ter contrôle van den normalen staat van den darm wordt na dooding door nekslag een stukje van 4 c.M. afgesneden en op de vroeger beschreven wijze opgehangen in gewone Tyrode op 38° in den thermostaat; het maakt duidelijk regelmatige bewegingen, die gedurende 3 uur worden waargenomen, waarna de proef gestaakt wordt.

2a. Een stukje darm van hetzelfde konijn, dat urenlang in de ijskast is bewaard, wordt uit de kaliumlooze Tyrode gebracht in het buisje in den thermostaat in gewone Tyrode, de bewegingen zijn duidelijk aanwezig. Na 5 minuten wordt de kaliumhoudende Tyrode vervangen door kaliumlooze Tyrode, de bewegingen blijven nog 2 uur bestaan, waarna de proef gestaakt wordt.

2b. De proef wordt herhaald met een versch stukje, zonder de 5 minuten in kaliumhoudende Tyrode, de bewegingen blijven dus dadelijk in kaliumlooze Tyrode aanhouden, na 6 uur zijn zij nog duidelijk aanwezig, waarna de proef gestaakt wordt.

Waar gedacht werd aan de mogelijkheid van het aanwezig zijn van bloed in de vaten van darm en mesenterium wordt, om dit uit te sluiten, het konijn uit de carotis verbleed en uitgespoeld met kaliumlooze Tyrode. De proef geschiedde nu als volgt:

3. Bij een konijn wordt de carotis geopend en het dier gedood door verbloeding. Daarna wordt de borstholte geopend, de aorta opgezocht en hierin wordt onder vermijding van luchtballen een canule gebracht, waardoor een warme kaliumlooze Tyrode-oplossing van 38° vloeit. Nadat het rechterhart begint uit te zetten, wordt het geopend, zoodat de vloeistof kan wegstroomen. Geleidelijk wordt hierna de druk van 45 c.M. water af langzamerhand tot 1 Meter verhoogd om de doorstroming in ruime mate te doen plaats hebben, zoodat de kaliumlooze vloeistof overal kan doordringen.

Nu wordt de darm er uitgenomen, zooals bij de vorige proeven en opgehangen in kaliumlooze Tyrode, nadat eerst het lumen van den darm was gereinigd door zorgvuldige doorspoeling met kaliumlooze Tyrode. Ook onder deze omstandigheden duurt de automatie, ondanks veelvuldige ververschingen van den inhoud van het proefglaasje, uren voort.

Hoewel dus aanvankelijk bleek, dat eenvoudige verversching der Tyrode-vloeistof zonder kalium in het proefbuisje op zich zelf niet in staat is de automatie tot rust te brengen, werden bij deze minder geraffineerde techniek nog eenige voorbereidende nasporingen gedaan.

De vraag rees immers: bevat de darm in de beschreven proeven soms nog voldoende kalium om de automatie te doen aanhouden, of geschiedde dit zonder kalium?

Daartoe wordt het volgende onderzoek gedaan.

Een konijn werd gedood door verbloeding, daarna werd het volgens de beschreven methode van uit de aorta doorspoeld met 10 Liter kalilooze Tyrode. Een gedeelte van de darmen wordt nu uitgenomen, vijf malen met 200 cc. kalilooze Tyrode doorspoeld, zoodat het lumen voldoende gereinigd is. Nu wordt een stukje opgehangen en gecontroleerd of de automatie nog aanwezig is; nadat deze automatie nog gedurende 8 uren aanwezig blijkt te zijn in kalilooze Tyrode, wordt de proef gestaakt.

Een stuk darm over een lengte van 20 cM. wordt tusschen het weefselpersje uitgedrukt en de afdruppelende vloeistof in Jena-glas opgenomen in twee porties achtereenvolgens, volgens de Koninck-Bousser onderzocht: het blijkt nu, dat de porties respectievelijk ± 150 en 200 mgr. kaliumgewichtsdeelen per Liter bevatten. Twee volgende proeven op deze wijze uitgevoerd leveren ± 160 en ± 180 mgr. kaliumgewichtsdeelen per liter gemiddeld in de uitgeperste vloeistof.

Er werd gedacht aan de mogelijkheid, dat het kalium uitsluitend zou gezeteld zijn in het epitheel.

Van een stuk darm van een nieuw konijn werd het epitheel en de klierlaag afgeschraapt en hiervan het kaliumgehalte bepaald. Voorzichtig werd met een mesje van de opengeknpte darm de binnenste laag afgeschraapt, en dit verzameld. Daar het een dik vloeibare massa is, bestaande uit epitheel en klierlaag wordt hiervan 1 ccM. afgepipetteerd en hiermede de reactie volgens de Koninck-Bousser verricht.

Het kaliumgewicht bedraagt nu ± 170 mgr. per Liter. De rest van

den darm zonder epitheel wordt uitgeperst in het weefselpersje en van de uitgeperste vloeistof het kaliumgehalte bepaald, volgens de Koninck-Bousser, dit bedraagt ± 180 mgr. per Liter. Een duidelijk verschil tusschen het kaliumgehalte van epitheel en klierlaag en de rest van den darmwand kon dus niet aangetoond worden.

Als oorzaak van de automatische standvastigheid kan vermoed worden, dat de in de weefselvloeistof vervatte kaliumionen moeilijk naar het bloed diffundeeren, omdat wanneer de zouten niet gebalanceerd zijn, de diffusie volgens J. Loeb's meening bemoeilijkt wordt.

Evenwel uit een onderzoek op het doorstroomde kikkerhart is mij gebleken, dat in dat orgaan uit de spiercellen een meetbare hoeveelheid kalium wordt losgemaakt. In de spiercellen bevindt zich een zekere hoeveelheid van dit element in vaste chemische binding opgehoopt. Een klein gedeelte van dit kalium schijnt allengs los te laten en in de kunstmatige circulatie over te gaan.

Iets soortgelijks kan men ook hier onderstellen met dit verschil dat de overgang van het opgeloste, vrij beweeglijke kalium uit de cellen naar het weefselvocht plaats heeft.

Hier blijft het, door welke oorzaak dan ook, opgehoopt, zoodat men bij uitpersing van het weefsel en afzonderlijk opvangen van de weefselvloeistof ongeveer 180 mgr. per Liter uitgeperste weefselvloeistof kan aantreffen.

Het is dus wel zeker, dat bij een techniek, die zich tot eenvoudig nu en dan ververschen van de omspoelende vloeistof bepaalt, geen kaliumloosheid van de weefselvloeistof te verkrijgen is.

HOOFDSTUK IIIb.

De automatie van de longitudinale spierlaag van den kattendarm in kaliumlooze Ringer.

In aansluiting aan de in het vorige hoofdstuk beschreven proeven was het belangwekkend na te gaan of de weefselvloeistof in de buitenste longitudinale spierlaag het kalium soms minder lang zou vasthouden dan een darmwand, die in volle dikte wordt gelaten.

Volgens de onderzoekingen van Cohnheim¹⁾ en Magnus²⁾ maakt de geïsoleerde, longitudinale spierlaag van den kattendarm spontane bewegingen, wanneer deze gebracht wordt in Ringersche vloeistof van de opgegeven samenstelling op 38° C. en rijkelijk doorpareld met zuurstof wordt.

De isoleering van de spierlaag geschiedt door met een prepareernaald voorzichtig tusschen de beide spierlagen van den darm in te gaan, daarna wordt de naald opgeheld en een zoo groot mogelijk stuk van de onderlaag geleidelijk afgestroopt, liefst van ± 4 c.M. lengte. Na eenige oefening gelukt dit wel.

Er is een verschil naar gelang de dieren gedood worden,

¹⁾ Cohnheim. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28 S. 419, 1899.

²⁾ Magnus. Pflüger's Archiv Bd. 102 S. 123, 1904.

c. f. Abderhalden's Hdb. der biochem. Arbeitsmethoden, Bd. VI S. 622, 1912.

door verbrijzeling van het verlengde merg of door aether-narcose.

Worden zij door nekslag gedood, dan is de automatie verloren. Bij dood door aether vond ik steeds overeenkomstig de mededeelingen van Magnus, dat de buitenste spierlaag der musculosa van den darm vrij langen tijd onder geschikte omstandigheden in beweging kan blijven.

De volgende proef werd nu genomen:

Een kat werd gedood door narcose met aether onder een glazen klok. Daarna werd de buikholte geopend, een stuk darm er uitgenomen en in kalilooze Ringer gebracht, volgens de vroeger beschreven methode. De darmen onder deze omstandigheden maakten duidelijk bewegingen.

Nu werd een stukje van de longitudinale spierlaag geïsoleerd en opgehangen in kalilooze Ringersche vloeistof op 38° onder toevoer van zuurstof, bij eenvoudige verversching, zonder permanente doorstroming. De automatie bleef nu bestaan en er werden onregelmatige bewegingen gemaakt ongeveer 10 tot 12 per minuut, vaak ongelijk van grootte. De bewegingen hielden na $1\frac{1}{2}$ uur op; een overbrengen in gewone Ringersche vloeistof gaf geen verandering ook niet na 2 uur verblijf hier in.

Ter controle over de aanwezigheid van de Auerbachsche plexus werd het praeparaat na afloop van de proef met een zwakke oplossing van methyleenblauw gekleurd, en bleek de plexus voor een groot deel aanwezig te zijn, onder het microscoop onderzoekend.

Twee volgende proeven werden op dezelfde wijze uitgevoerd, wat betreft het doden van het proefdier en het isoleeren van de longitudinale spierlaag.

Een stukje geïsoleerde spierlaag werd opgehangen in gewone Ringersche vloeistof. Hierin bleef het gedurende $\frac{1}{2}$ uur en maakte bewegingen, afwisselend van grootte en onregelmatig van tijd. Daarna werd de Ringersche

vloeistof vervangen door kaliumlooze Ringer, de beweging onderging hierdoor geen verandering; na 2 uur werd de proef gestaakt. Ook in dit geval eenvoudige verversching.

Een tweede stukje werd, nadat het dadelijk gebracht was in kaliumlooze Ringer in den thermostaat opgehangen, bij eenvoudige verversching. Het maakte bewegingen van denzelfden aard als voorgaande, er was geen invloed merkbaar van het ontbreken van kalium in de vloeistof.

Aldus voerde deze weg niet tot stilstand en stel ik mij voor, dat bij eenvoudige verversching zonder permanente doorstrooming van den inhoud van het proefglasje ook de weefselvloeistof der longitudinale spierlaag niet kaliumvrij wordt, evenmin als van de spierlaag in volle dikte. Bij deze beschouwing ga ik uit van de voorstelling, dat wel is waar de plexus Auerbachii het uitgangspunt der automatie is, maar dat niettemin de toestand van spiervezels zal beslissen of de in de plexus geboren automatie tot uitdrukking kan komen.

Nu zou het overhaast geweest zijn hieruit te besluiten dat de darm zich geheel anders gedraagt dan het hart want in p. 18 kon ik de oorzaak aantoonen, waarom bij den darm kaliumonttrekken geen invloed behoeft te hebben. Het bleek immers, dat wanneer men den darm vele uren lang met kaliumvrije Ringer heeft uitgespoeld, zoowel in de uitgeperste intracellulaire vloeistof als in de spiercellen zelf, aanzienlijke hoeveelheden kalium achter blijven.

Die kaliumhoeveelheden zouden mogelijkerwijs voldoende kunnen zijn om den rythmus in gang te houden. Het is op de in de literatuur tot dusverre vermelde wijze van proefneming niet mogelijk den darm vrij te krijgen van diffusibel kalium.

Van het vaste kalium kan zeer wel een grootere of geringere hoeveelheid in de weefselvloeistof overgaan, zoo dat men niettegenstaande veelvuldige verversching van den

inhoud van het proefglaasje met een kaliumhoudende in plaats van een kaliumlooze vloeistof van Tyrode werkt. Dat voor deze suppositie alle aanleiding bestaat blijkt uit proeven, die ik vroeger aan het kikvorschhart verrichtte.

Afscheiding van kaliumionen naar de doorstromingsvloeistoffen in het algemeen.

In het tweede hoofdstuk werd er reeds op gewezen, dat de mogelijkheid bestond, dat uit de weefselvloeistof kalium werd afgescheiden.

Om dit na te gaan werd gedacht aan de mogelijkheid om kaliumvermeerdering aan te toonen in de vloeistof, welke het kikkerhart doorstroomd had.

Daartoe was het noodzakelijk uit te gaan van een doorstromingsvloeistof, welke geen sporen kalium bevatte.

De reactie volgens de Koninck-Bousser toe te passen lag het meest voor de hand, echter bleek bij de eerste proeven, dat de hoeveelheid kalium, die mogelijkerwijs zou worden vrijgesteld in elk geval uiterst klein is. Daarom heb ik de opgevangen uitstromingsvloeistoffen moeten concentreeren; hetgeen het eenvoudigst door indamping op een waterbad geschiedt. Ten slotte werd tot droog toe verdampt. De ammoniak werd uit verbindingen door verhitting verdreven.

De volgende proef werd nu genomen.

Twee kikkerharten worden doorstroomd met absoluut kaliumlooze Ringer en de vloeistof opgevangen. Waar het zeer moeilijk was het keukenzout, ook het „pro analyse” geheel kaliumvrij te krijgen werd door het Pharmaceutisch Laboratorium een opzettelijk gezuiverd NaCl -praeparaat ter mijner beschikking gesteld, dat aan de eischen voldeed. Op kalium onderzocht gaf de vloeistof 50 maal geconcentreerd geen reactie volgens de Koninck-Bousser, dus bevatte krachtens vroeger bepalingen minder dan 0.08 mgr. K. per Liter.

De doorgestroomde kaliumlooze Ringer werd opgevangen in Jenakolfjes, de eerste 10 cc. werden weggegooid, om mogelijke verontreinigingen met bloed te voorkomen; met de opvanging werd opgehouden 10 minuten nadat het hart was gaan stilstaan. Achtereenvolgens wordt aldus in 70 minuten 300 cc. opgevangen uit de beide harten. Nu wordt hiervan 250 cc. en ook 250 cc. van de blanco vloeistof uit de Jenakolf tot droog ingedampt en daarna in een platina schaalje voorzichtig verhit tot alle ammoniak kan verwacht worden verwijderd te zijn. Dit zout wordt nu opgelost in gedistilleerd water (5 cc.) en de helft ($2\frac{1}{2}$ cc.) van elke portie bewaard voor de controle op ammoniak.

De kaliumreactie wordt dan verricht volgens de Koninck-Bousser en wordt in de doorstroomde portie een troebeling bepaald, die overeenkomt met het neerslag veroorzaakt door een oplossing van 40 mgr. K. gewicht per Liter. Daar de oplossing 50 maal geconcentreerd was, bedroeg de hoeveelheid kalium oorspronkelijk 0.8 mgr. per Liter.

De blanco vloeistof gaf geen reactie volgens de Koninck-Bousser. Om nu na te gaan of het neerslag in de doorgestroomde portie werkelijk gevormd werd door kaliumcobaltnitriet, werd het gecentrifugeerd en uitgewasschen met alcohol om het NaCl te verwijderen, daar dit bij de microchemische reactie met platinachloride bezwaren geeft. De microchemische reactie op kaliumverbindingen werd in de door het hart gestroomde vloeistof duidelijk positief gevonden.

Een tweede proef onder dezelfde controle leverde in 80 minuten een vermeerdering van 0.7 mgr. per Liter in een hoeveelheid van 320 cc. en een derde proef in 70 minuten een vermeerdering met 0.9 mgr. per Liter in een hoeveelheid van 300 cc.

Waar deze kaliumafscheiding enkel gedurende de beweging was nagegaan was het van belang vast te stellen

of ook gedurende den stilstand, deze kaliumafscheiding plaats had.

Daartoe werden de volgende proeven genomen.

Een kikkerhart werd doorstroomd met kalilooze Ringer, nadat het tot stilstand was gekomen, werd de vloeistof, die er doorgestroomd was, opgevangen. In 60 minuten was er 250 cc. vloeistof doorgestroomd. Het bleek, dat in deze vloeistof een vermeerdering van 0.5 mgr. kalium per Liter ontstaan was ten opzichte van de blanco vloeistof.

Een tweede proef leverde bij 300 cc. in 70 minuten een vermeerdering van 0.5 mgr. per Liter.

Een derde proef gaf bij 270 cc. in 60 minuten een vermeerdering van 0.6 mgr. per Liter.

Derhalve komt er wat de kaliumafscheiding aangaat een gering verschil tusschen het rustend en kloppende hart voor den dag.

In een rustend hart is de vermeerdering per Liter doorstromingsvloeistof 0.5 mgr., in een pulseerend 0.8 mgr.

De mogelijkheid werd overwogen of een hart, dat door kaliumloosheid was tot stilstand gebracht en onder invloed van mesothoriumbestraling was gaan kloppen soms tijdens deze bestraling een verschil leverde in kaliumafscheiding.

De quantitative bepaling bij deze proeven werd verricht volgens de methode van Howell en Duke beschreven in het tweede hoofdstuk pag. 13.

De volgende proef werd genomen.

Een kikvorschhart wordt doorstroomd met kalilooze Ringer. Na 20 minuten houden de contracties op. Nu wordt er bestraald met een mesothoriumpraeparaat van 5 mgr. op een afstand van 0.5 c.M. Na een half uur worden de contracties hervat en blijven de contracties bovendien geregeld aanhouden. De vloeistof, welke nu doorstroomt, wordt gedurende 40 minuten opgevangen en bedraagt 200 cc.; dit wordt ingedampt tot 6 ccM.

Ook van de kalilooze Ringer uit het reservoir, die niet het kikkerhart doorstroomd heeft, wordt 200 ccM. ingedampd tot 6 ccM. Nu worden de blanco en doorstroomde portie volgens de methode van Howell en Duke, op de hoeveelheid kalium onderzocht.

Uit het hart dat onder invloed van bestraling klopt, wordt per Liter doorstromingsvloeistof 0.64 mgr. kalium vrijgemaakt. (De vloeistof die tijdens de pulsaties passeerde bevatte 2.92 mgr. per Liter, de voorraadvloeistof 2.28 mgr. per Liter).

Onder alle omstandigheden verliest het hart van den kikvorsch dus kalium. Het minst in rust, het meest in beweging onverschillig of de pulsaties spontaan, dan wel door bestraling ontstaan. Vermoedelijk geschiedt dit door diffusie in ionvorm van uit het kaliumreservoir in de spier. Volgens Macallum, onlangs bevestigd door Woerdeman ¹⁾ komt in groote hoeveelheid in de dubbelbrekende substantie in een chemisch gebonden toestand voor. De veronderstelling ligt voor de hand, dat de door mij gevonden kaliumsporen hieruit afkomstig zijn.

Mutatis mutandis mag men aannemen, dat eenzelfde losmaking van kalium ook uit den spierwand van den darm plaats heeft. Want de gladde spieren zijn volgens Macallum rijk aan kalium en het ligt voor de hand, dat het ion ook dit dépôt in geringe, doch meetbare hoeveelheid zal verlaten, wanneer de cellen omspoeld worden met een kaliumlooze, overigens adaequate vloeistof. Bovendien de darmproeven hadden bij 38°, die met het kikvorsch hart bij kamertemperatuur plaats. De losmaking zal bij 38° allicht grooter zijn.

Mitchell en Wilson ²⁾ hebben in Juli 1921 mededeeling gedaan over de uitscheiding van kalium bij de spieren

¹⁾ M. W. Woerdeman Kon. Akad. v. W. Amsterdam 30 Oct. 1920.

²⁾ P. H. Mitchell and J. W. Wilson, Journ. of Gen. Physiol. Vol. 4 p. 45, 1921.

van kikvorschen. Zij gebruikten voor hun onderzoekingen groote kikvorschen van 125 tot 400 gram. Het kaliumgehalte van de spieren werd bepaald door de spieren uit te trekken met een mengsel van salpeter en zwavelzuur volgens de methode aangegeven door Clausen¹⁾. Zij vonden, dat in de normale spier van de pooten van den kikvorsch het kalium gehalte gemiddeld 0,338 % bedroeg ten opzichte van het totaal gewicht der versche ongedroogde spier.

Zij doorspoelden de spier met kaliumvrije Ringersche vloeistof gedurende 15 minuten met een hoeveelheid van 300 cc., totdat de vloeistof, welke uit de venen kwam macroscopisch geen bloed meer bevatte. Vervolgens werd de arterie van een poot afgebonden en werd gedurende $1\frac{3}{4}$ uur de andere poot met 1500 cc. doorstroomd. Het bleek nu dat b.v. den vastus fermoris na 300 cc. 0,275% kalium bevatte en na 1800 cc. 0,222% kalium. Om de bezwaren te ontgaan, die ontstonden doordat de doorstroomde spier door het oedeem meer water bevatte dan de contrôle spier van de andere poot, werd de kaliumbepaling verricht, nadat de spieren gedroogd waren in een exsiccator. Zij kwamen dan tot de conclusie, dat een nagenoeg zelfde percentage aan kalium is verloren gegaan.

Ook den tijd en de stroomsnelheid hebben zij gecontroleerd. Zij vonden daarbij, dat de stroomsnelheid weinig invloed heeft op het totaal percentage afgescheide kalium. De tijd, gedurende welke doorstroomd werd gaf in de eerste 5 uur wel is waar een stijging te zien, daarna weinig meer.

Ook de beweging of rust van de spier werd gecontroleerd. Zij vonden, dat de spier, die geregeld geprikkeld was, minder kalium bevatte, dus meer kalium afgaf, dan de rustende. Daarbij namen zij intusschen verschillen waar. Werd gedurende de prikkeling doorstroomd met

1) Clausen, S. W. Journ. Biol. Chem. V. 36 p. 479, 1918.

kaliumlooze Ringer, en werd dan de eene spier geprikkeld en de andere niet, dan bleek, was er niets anders geschied, niet veel onderscheid.

Wanneer echter een spier geprikkeld werd tot de *uiterste* vermoeienis dan bleek het verschil in kaliumgehalte tusschen de geprikkelde en de spier, welke met rust gelaten was zeer groot en bedroeg het kaliumgehalte van de eerste 0.89 percent en van de onvermoeide spier 1.70 percent na 98 minuten.

De tot vermoeienis toe geprikkelde spier liet dus haast tweemaal meer kalium los.

De prikkeling geschiedde gedurende de doorstrooming met kaliumlooze Ringer.

Zij komen tot de slotsom:

Spieren verliezen bij doorstrooming met kaliumlooze Ringersche vloeistof 8—15 percent van hun kaliumgehalte, doch het overblijvende kalium houden zij hardnekkig vast.

Spieren, die tot samentrekking geprikkeld worden onder omstandigheden, die geen onherstelbare vermoeienis veroorzaken, vertoonen geen grooter verlies aan kalium, dan dat toegeschreven aan de aanwezigheid van een kaliumvrij medium.

Zoowel op grond van mijn eigen proeven, als op grond van dien van Mitchell en Wilson mag ik dus tot vrijmaking van kalium uit het kaliumdepôt in de spier besluiten. Deze loslating heeft steeds plaats op vrij groote schaal. Wel $\frac{1}{5}$ van het kalium wordt in een paar uur aan de doorstroomingsvloeistof afgegeven. Het kloppende hart verliest op die wijze $1\frac{1}{2} \times$ meer dan het rustend en de tot uiterste vermoeienis toe geprikkelde spier bijkans het dubbelde van de rustende kaliumlooze doorstrooming ontnemt echter aan elken spier, rustend of bewegend een deel van zijn kalium.

HOOFDSTUK IV.

Het antagonisme tusschen kalium en uranium ook in geval van eenvoudige verversching van den reservoirinhoud.

In de proeven, die sinds 1916 verricht waren in het Physiologisch Laboratorium, was gevonden, dat er bij het doorstroomde kikkerhart volgens Kronecker een antagonisme bestaat tusschen de werkingen van het kalium en uranium, dat via de doorstroombingsvloei-stof aan het orgaan wordt toegevoegd. In verband hiermede was er aanleiding de volgende proef te nemen:

Een stukje konijnendarm, van een konijn gedood door nekslag, werd gelegd in kalilooze Tyrode-oplossing. Op de vroeger beschreven methode werd een stukje van ± 4 c.M. lengte in het glazen vat in den thermostaat opgehangen op 38° onder zuurstof toevoer. Toen werden regelmatige automatische bewegingen duidelijk zichtbaar waargenomen.

Wanneer nu langzamerhand uraniumnitraat wordt toegevoegd aan de omgevende vloei-stof, zou oppervlakkig gezien, kunnen verwacht worden, dat op een gegeven oogenblik een evenwicht zou ontstaan tusschen kalium-ionen in de weefsel-vloei-stof en de binnendringende uranium-ionen, welk evenwicht ik veronderstel tot uitdrukking te komen door stilstand van de darmen, waarvoor meer bewegingen in de plaats komen, wanneer het antagonisme wordt verstoord.

Aangenomen dat het perssap verkregen op de wijze beschreven in het derde hoofdstuk dezelfde samenstelling heeft als de weefselvloeistof, dan kon verwacht worden dat ongeveer 100 mgr. uraanzout nodig zou zijn ¹⁾. Met tusschenpoozen van 10 minuten werd nu telkens 1 mgr. uraniumnitraat toegevoegd aan de kalilooze Tyrode in het glazen vat en werd de automatie waargenomen.

Derhalve werd de concentratie geleidelijk gebracht op 100 mgr. uraniumnitraat per Liter en hierop gedurende twee uur achtereenvolgens gehouden onder verversching om de 10 minuten van de overlevingsvloeistof met het zelfde uraniumgehalte (100 mgr. p. L.). Langzamerhand werd zelfs de concentratie verhoogd tot 240 mgr., terwijl de automatie steeds bleef bestaan tot $4\frac{1}{2}$ uur na den aanvang van de proef, waarna deze gestaakt werd.

Intoxicatieverschijnselen deden zich daarbij niet voor, integendeel de automatie ging ongestoord verder.

Een tweede proef met een versch stukje konijnendarm werd op dezelfde wijze verricht en hierbij de concentratie tot 300 mgr. per Liter opgevoerd. Na 4 uur werd de proef gestaakt, omdat de darm zijn automatie begon te verliezen wegens afsterven, hetgeen bleek, doordat normale Tyrode geen verandering kon brengen.

In dit opzicht bestond geen verschil met een stukje darm, dat gedurende denzelfden tijdsduur in gewone Tyrode was geweest en na 4 uur eveneens geen automatie meer vertoonde.

Een derde stukje werd gedurende drie uren op een concentratie van 110 mgr. uraniumnitraat in kaliumlooze Tyrode gehouden. Het bleef 4 uur de automatie vertoonen. Toen eindelijk stilstand optrad, was de tonus verslapt en geen herleving der automatie meer op te wekken.

¹⁾ H. Zwaardemaker. Zittingsversl. Kon. Akad. v. Wetensch. 24—2—'17, 25 p. 1096.

Om tot stilstand te geraken zonder intoxicatie, die overigens merkwaardig lang op zich laat wachten, is klaarblijkelijk een kunstgreep noodig.

Bij doorstroombingsproeven met het kikkerhart was o. a. gevonden dat de fluoresceïneoplossing invloed had op de hoeveelheid kalium, uranium of thorium noodig om een kikkerhart te doen kloppen.

Het nut van fluoresceïne bij proeven met radioactieve elementen is door Zwaardemaker ontdekt naar aanleiding van een gewoonte, welke Benjamins zich bij de bestraling van lupusknobbeltjes in het neusslijmvlies had eigen gemaakt. Dr. Benjamins kleurde het slijmvlies van de lupusknobbeltjes om beter te kunnen waarnemen, met fluoresceïne en bestraalde dan. Hij meende te hebben opgemerkt, dat de bestraling in die gevallen sneller effect had, dan in de gevallen, waarin hij de kleuring met fluoresceïne had daargelaten. In de doorstroombingsproeven toegepast bleek fluoresceïne een buitengewoon effect te hebben. Wanneer 's winters 25 mgr. uraniumzout per Liter vereischt wordt om een door kalium onttrekking tot stilstand gebracht hart aan het kloppen te brengen, kon met 10 mgr. worden volstaan ¹⁾, wanneer vooraf en tijdens de doorstroombing met uraanoplossing 100 mgr. fluoresceïne per Liter was aangewend. Op zichzelf is zulk een fluoresceïne-toevoeging aan de kaliumlooze Ringersche vloeistof zonder uitwerking, maar naast uranium blijkt het de uitwerking van het laatste element te verhoogen. In geringere mate steunt het de kaliumwerking. Wanneer in den winter b. v. 50 mgr. KCl noodig zijn om een kikvorschhart duurzaam aan het kloppen te houden, kan bij aanwezigheid van fluoresceïne met 34 mgr. per Liter genoegen genomen worden.

De werking van fluoresceïne geldt ook voor andere

¹⁾ Ned. Tijdschr. v. gen. 1916, Deel 2, p. 1925.

radioactieve elementen. Wanneer 's winters van colloidaal thoriumhydroxyde 50 mgr. genomen wordt is bij aanwezigheid van fluoresceïne 20 mgr. per Liter voldoende ¹⁾. Van coll. ionium is zelfs $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{4}$ der gewone dosis toereikend, wanneer in de doorstromingsvloeistof gelijktijdig fluoresceïne voorhanden is ²⁾. Daar de mogelijkheid bestond, dat de anilinekleurstof haar effect dankt aan haar fluoresceerend vermogen, tengevolge waarvan misschien lichtstralen worden getransformeerd tot lagere trillingsvormen, die de radioactieve werkingen ondersteunen, zijn de proeven in volslagen duister herhaald ³⁾. Ook toen bleken de doseeringen opmerkelijk klein te kunnen worden genomen. Zwaardemaker gaf aan het verschijnsel den naam van sensibilisatie en trachtte het mechanisme te verklaren door een versterkte adsorptie der radioactieven ionen aan de oppervlakte der cellen, hetzij rechtstreeks aan de spiercellen of aan de deze bedekkende endotheliumcellen.

Met dit mechanisme voor oogen scheen het alleszins rationeel fluoresceïne ook in onze proeven toe te passen. Het zou immers kunnen zijn, dat de uraniumtoevoeging, ondanks het radio-physiologisch antagonisme in gebreke bleef de darm tot rust te brengen, omdat de uranylionen in plaats van zich aan de cellen te hechten in de weefselvloeistof opgelost blijven. In deze weefselvloeistof als zoodanig kunnen zij geen uitwerking hebben, te minder, omdat zij er zoo licht uit worden neergeslagen. In een eiwithoudende vloeistof is de gelegenheid daartoe veel grooter dan in de Ringersche vloeistof zelf. Vandaar dat de verhoudingen om te slagen veel ongunstiger moesten zijn dan in de hartproeven.

¹⁾ A. M. Streef. Diss. Utrecht 1918, p. 34. Onderz. Phys. Lab. (5).

²⁾ W. H. Levend. Diss. Utrecht 1921, p. 50. Onderz. Phys. Lab. (6) II.

³⁾ H. Zwaardemaker. Pflüger's Arciv, Bd. 173, p. 59, 1918.

Deze invloed was altijd in den zin eener versterkte werking, zoodat bij aanwezigheid van fluoresceïne minder uranium, kalium of thorium behoefde genomen te worden. De sensibiliseering voor zwaar metaal was grooter dan voor licht metaal.

Bij toepassing van deze ervaring bij het hart gevonden bestond dus de mogelijkheid, dat door toevoeging van uraniumnitraat-oplossing onder aanwezigheid van fluoresceïne-oplossing in de kaliumlooze Tyrode de konijnendarm zijn bewegingen zou wijzigen, resp. staken.

De volgende proef werd dus genomen: Een stukje konijnendarm wordt op de gewone wijze opgehangen in kaliumlooze Tyrode en blijft zijn automatie vertoonen; nu wordt een fluoresceïne-oplossing toegevoegd, totdat hiervan de sterkte 90 mgr. fluoresceïne bedraagt. Daarna wordt zooals bij de uraniumproeven uraniumnitraat-oplossing toegevoegd met tusschenpoozen van 10 minuten telkens 1 mgr. totdat de concentratie 100 mgr. uraniumnitraat per Liter is geworden. Na 5 minuten houdt de automatie op; deze toestand blijft 30 minuten bestaan. Daarna wordt de geheele oplossing vervangen door kaliumlooze Tyrode; na $\pm$ 10 minuten treden weer bewegingen op, die een uur later nog voortduren.

Nu bestond bij deze proef de voorstelling, dat het antagonisme tusschen het uranium toegevoegd aan de kaliumlooze Tyrode en het kalium in de weefselvloeistof onder invloed van fluoresceïne tot uiting kwam, blijkende uit het ophouden der automatie en het weer terugkomen van deze, indien de vloeistof vervangen werd door kaliumlooze Tyrode. Een evenwichtstoestand tusschen kalium en uranium was onder invloed van fluoresceïne-oplossing opgetreden.

Om dit nog nader te bewijzen, moest een grootere dosis uraniumnitraat worden toegevoegd, waardoor dan een verstoring van het evenwicht plaats had en wederom

automatie optrad. Daartoe werd de volgende proef genomen.

Een konijn wordt gedood door nekslag, een stukje darm wordt er uitgenomen en in den thermostaat in kaliumlooze vloeistof op de automatie gecontroleerd. Nu wordt aan de kaliumlooze Tyrode fluoresceïne-oplossing toegevoegd tot een concentratie van 100 mgr. per Liter, en daarna wordt uraniumnitraat toegevoegd tot een gehalte van 100 mgr. uraniumnitraat per Liter; na 15 min. zijn langzamerhand de bewegingen geheel gestaakt. Onder voortdurende aanwezigheid van fluoresceïne bleek dus, dat bij een concentratie van 100 mgr. uraniumnitraat per Liter het antagonisme tusschen kalium en uranium in evenwicht verkeer kan. Vervolgens werd nog meer uraan gegeven. Boven 110 tot 130 mgr. bestond weer automatie en bij 180 mgr. vergiftiging zoo zelfs, dat de automatie zich niet herstellen kan.

Hoeveel van zulke uranium-toevoegingen in de omspoelingsvloeistof in oplossing bleef is kwalijk te zeggen. Naar alle waarschijnlijkheid werd een zeer groot deel neergeslagen. Tengevolge van de onophoudelijke overgang van eiwit uit de weefsels in de vloeistof bestaat hiertoe zelfs ruimschoots gelegenheid buiten het darmstuk. Hoeveel te meer in het weefsel. Daar geeft de weefselvloeistof zelf gelegenheid tot de overgang van uranyl uit den toestand van ion tot een onomkeerbare vaste uraan-eiwitverbinding, welke in de weefselspleten praecipiteert zonder zich aan de spiercellen te hechten.

Een proef met een nieuw stukje konijnendarm van een ander konijn toonde aan, dat een stilstand der automatie ontstond, indien na voorafgaande fluoresceïneering de concentratie aan uranium 107 tot 116 mgr. per Liter bedroeg; bij 120 mgr. herstelde de automatie zich weer.

Nog een proef met het fluoresceïne-mengsel met een versch stukje konijnendarm geeft stilstand tusschen 105 en 210 mgr. Bij hogere doseering herleven de bewegingen weer.

Deze proeven, waarbij herstelbare stilstand intreedt, zijn echte evenwichtsproeven, want door een grootere hoeveelheid uraniumnitraat te nemen dan bij aanwezigheid van fluoresceïne juist gevorderd wordt voor de compensatie van het natuurlijke kalium, kan de automatie op nieuw beginnen.

Bij een drietal andere proeven kon wel de compensatie bereikt worden, maar had de proef te lang geduurd om nog in de gelegenheid te zijn de automatie aan de andere zijde van het evenwicht te zoeken.

Proeven van Benjamins met den Kikvorschoesophagus.

De in het vorig hoofdstuk beschreven experimenten op den darm van het konijn, waarin het radio-fysiologisch antagonisme ook voor dit orgaan geldig bleek, waren voor Dr. Benjamins aanleiding gedurende de wintermaanden een reeks van experimenten aan den oesophagus van den kikvorsch in te stellen.

Dr. C. E. Benjamins¹⁾ heeft in December 1920 een voorloopige mededeeling gedaan over dit onderzoek door hem op den oesophagus van den kikvorsch uitgevoerd. Het orgaan maakt uit het lichaam genomen en in Ringer'sche vloeistof gebracht uren achtereen zeer langzame automatische bewegingen. Benjamins registreerde ze en zag ze door kaliumonttrekking in den loop van $\frac{1}{2}$ of 1 etmaal tot rust komen. Kaliumtoevoeging deed ze in een paar uur herleven. In plaats van kalium bleek uraan genomen te kunnen worden in een doseering, die ongeveer de helft van die bij het hart bedraagt. De proeven vorderden echter zeer langen tijd, zoodat ze alleen 's winters kunnen worden uitgevoerd. Tijdens den zomer gaan de organen althans partieel, in rotting over. De moeilijkheid is klaarblijkelijk het kalium, dat in het orgaan vervat is, tijdig

¹⁾ C. E. Benjamins. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1921, II, p. 776.

genoeg te verwijderen. Zoolang dit onvolkomen heeft plaats gehad, houden de bewegingen niet op. Ook bemoeilijkt het achtergebleven kalium de hervatting der automatie onder den invloed van uraan, zoodat het misschien hieraan moet worden toegeschreven, dat de uitkomsten in dit opzicht niet altijd positief waren. Wanneer stilstand door kaliumonttrekking was verkregen kon door bestraling met mesothorium (ter sterkte van 3.7 mgr. radium) de verloren gegane automatie weer worden teruggeroepen.

Ook het antagonisme tusschen kalium en uraan werd teruggevonden. Hoewel allerlei hoeveelheden werden beproefd gelukte het slechts voor 2 combinaties een regelmatige wederkeerige opheffing der werking der beide elementen te verkrijgen en wel voor de combinaties (per Liter):

10 mgr. uranylnitraat en 50 mgr. kaliumchloride.

15 mgr. „ „ 100 mgr. „

De samenstelling der Ringersche vloeistof was overigens de voor koudbloedige organen gebruikelijke.

Van een dezer twee evenwichten uitgaande kon Benjamins standvastig de automatie terug doen keeren en wel door of uraan of kalium extra toe te voegen. Hiertoe was van uranylnitraat 25 à 30 mgr., van kaliumchloride 50 mgr. noodig. De automatie, die Benjamins dan zag optreden, is in het eerste geval klaarblijkelijk een uraanautomatie, in het tweede een kaliumautomatie geweest.

Het onderzoek van Benjamins is aangevangen na mijne proeven van 1918, in een tijd derhalve toen het mij wel gelukt was het antagonisme tusschen kalium en uraan bij den zoogdierdarm aan te toonen (met behulp der fluoresceïne-proeven), maar ik er nog niet in geslaagd was een werkelijke stilstand der darmautomatie te verkrijgen door kaliumonttrekking zonder meer. De moeilijkheden, die Benjamins ondervond bij het kalium vrij maken van zijne oesophagi, waardoor zijne proeven zooveel tijd

in beslag namen, werden aansporing om de verversching der omspoelingsvloeistof steeds meer en meer te vervolmaken. Op dien weg voortgaande verkreeg Dusser de Barenne voor den darm door veelvuldige vernieuwing der omspoelingsvloeistof ten slotte in niet al te langen tijd den gezochten stilstand en hiervan uitgaande weldra ook de hervatting der bewegingen op nieuwe kaliumtoevoeging. Van stap tot stap verbetering in de vloeistofverversching aanbrengend en eindelijk tot permanente strooming overgaande bereikten wij eindelijk de volkomen zekere methodiek, die in de latere proeven gevolgd is geworden.

Proeven op muizendarmen.

Uit de reeks proeven, welke ik volgens de bij v. Lidth de Jeude beschreven techniek verrichtte, bleek voldingend, dat de tegenstelling kalium-uranium ook voor de automatie van den darm bestaat. Evenwel eenvoudig was het experiment, dat dit demonstreerde, niet. Zonder toevoeging van den sensibilisator kon ik de beweging van het orgaan, welke op de aanwezigheid van kalium berustte, door de toevoeging van uranium niet tot stilstand krijgen.

Ter volledige verwijdering van het kalium der weefselvloeistof werd allereerst na vervolmaking der ververschingsmethode gestreefd. De verbetering kwam hierop neer, dat aan het zooeven geschetste buisje nog een overloop werd aangebracht. Daardoor kwam een permanente stroom in de plaats van het vernieuwen der omspoelende vloeistof met behulp van een spuit. Bovendien was het mogelijk de doorborreling van zuurstof niet in het proefbuisje te doen plaats hebben, maar in een reservoir ter grootte van een Liter, dat tusschen een zeer groote voorraadflesch en het proefglasje was geplaatst. Door deze kunstgreep werd een groote rust in het proefglasje verkregen, hetgeen voor de registratie een zeer belangrijk

voordeel was. Reservoir van 1 Liter en proefbuisje werden door thermostaten op 38° C. gehouden.

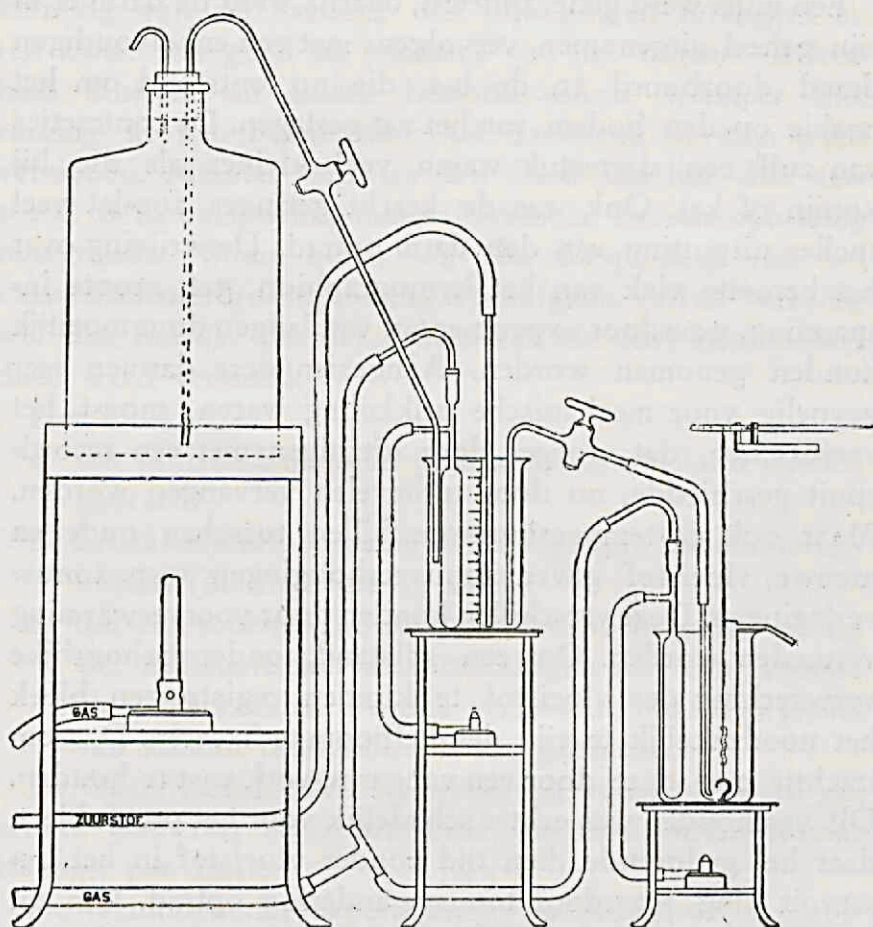


Fig. 1.

Schema van het toestel voor permanente doorstrooming.

Links de groote voorraadsflesch. In 't midden het voorgeschakelde reservoir met verdeeling, waarin de zuurstofbuis uitmondt op den bodem en een thermo-regulateur zich bevindt. Rechts het waterbad met thermo-regulateur, waarin het proefbuisje met het darmstuk waarvan een draad naar den schrijfs, respectievelijk schaduw-hefboom voert.

Eerst moest dus het zoeken in die richting uitgebreid worden. Daar konijnen en katten voor deze soort experimenten te kostbaar waren, werden proeven met den dunnen darm van de muis genomen. Deze dieren bleken zeer gevoelig te zijn voor alle invloeden, welke op den

tonus werken en hadden dus als testobject voor de techniek zeer groote voordeelen.

Een muis werd gedecapiteerd, daarna werd de darm er in zijn geheel uitgenomen, vervolgens met een enkelvoudigen draad doorboord en de lus, die nu ontstond om het haakje op den bodem van het vat geslagen. De contracties van zulk een darmstuk waren veel kleiner als die bij konijn of kat. Ook was de kracht geringer, zoodat veel sneller uitputting van den darm optrad. De wrijving over het beroette vlak van het kymographion gaf groote inspanning, waardoor experimenten van langen duur moeilijk konden genomen worden. Aangezien deze darmen zeer gevoelig voor mechanische prikkeling waren, moest het ververschen, dat vroeger door uitzuigen met een recordspuit geschiedde, nu door uithevelen vervangen worden. Maar ook de temperatuursverschillen tusschen oude en nieuwe vloeistof gaven tonusverhoogingen resp. tonusverlagingen. Deze verschillen konden door voorverwarming vermeden worden. Om een stilstand, onder behoorlijke verversching der vloeistof te kunnen registreeren bleek het noodzakelijk te zijn den hefboom te fixeeren. Daarom trachtte men deze door een vangarm, vork vast te houden. Dit vasthouden was echter schadelijk voor het proefobject, daar het gedurende dien tijd zonder vloeistof in het reservoir hing, waardoor tonusverandering optrad. Om dit te vermijden, moesten wij er wel toe overgaan de verversching zonder droogloopen te laten geschieden en dit kon niet anders als door permanente doorstrooming plaats hebben. Nu bereikte men wel, dat de tonusschommelingen door mechanische prikkeling vermeden kon worden, doch op de oogenblikken, dat het er erg op aan kwam of de darm al dan niet stilstond, veroorzaakte de doorparelende zuurstof registreerbare bewegingen, terwijl bij afzetten der zuurstof de tonus direct veranderde en op deze wijze het experiment stoorde. Dus werd de zuurstof in het voorverwarmde reservoir

gevoerd en de vloeistof daarmee verzadigd. Op deze wijze werd betrekkelijk spoedig een aanmerkelijke verkleining van de excursie der bewegingen verkregen en ten slotte zoo goed als stilstand van het orgaan. Zekerheid omtrent dit laatste bestond alleen, wanneer elke roering in het buisje, dat het darmstuk bevatte, werd vermeden. Meestal werd na den dood van het dier terstond tot de omspoeling met kaliumlooze Tyrode oplossing overgegaan. Soms lieten wij een uitspoeling van het vaatstelsel met zoutoplossing voorafgaan. Men verkreeg wel den indruk, dat het proces van tot rust komen hier door werd versneld.

Het bleek:

- a. dat muizendarmen in drie uren tot stilstand werden gebracht;
- b. dat na kaliumtoediening de bewegingen konden terugkeeren (in ongeveer $\frac{1}{2}$ uur);
- c. dat een soortgelijke doch minder krachtige hervatting der automatische samentrekkingen met een Tyrode vloeistof konden worden verkregen, waarin in plaats van kalium uranyl-nitraat was gebracht.

De dosis kaliumchloride, welke bij voorkeur werd gebruikt was 100 mgr. per Liter, de dosis uranyl-nitraat 10 mgr. per Liter.

De resultaten der experimenten op muizendarmen voldeden ons alleen voor zoover wij niet registreerden. Beproefden wij echter een opteekening der bewegingen met behulp van een schrijfhefboom op een beroeten cylinder, dan was de kracht der organen te spoedig uitgeput.

Wij gingen daarom tot den darm van jonge konijnen over. Wegens de geringe dikte was het te verwachten, dat de weefselvloeistof hier niet na al te langen tijd voor de Tyrodeoplossing zou kunnen plaats maken, waarmee wij het orgaan omringden en welke ook in het inwendige der van beide zijden opengebleven darm aanwezig kon worden geacht.

De automatie van den konijnendarm in kaliumlooze en kaliumhoudende Tyrode-vloeistof en de vervangbaarheid van het kalium onder permanente doorstroming.

Daar met gedeeltelijke verversching van de vloeistof in het proefbuisje door eenvoudige kaliumonttrekking en opvolgende kaliumtoevoeging, geen opheffing en opvolgend herstel van den konijnendarm verkregen werd, kwam de wensch op om de proeven nog eens te herhalen onder ruime, liefst permanente verversching in het proefbuisje, zonder dat aan de voorwaarden van juiste temperatuur en voldoende zuurstofgehalte werd te kort gedaan, liefst onder vermindering van elken mechanischen prikkel.

Daartoe werd het toestel geconstrueerd, zooals het zooeven beschreven werd.

De vloeistof wordt in het voorgeschakelde reservoir op temperatuur gehouden, met zuurstof doorpareld; er bestaat tevens gelegenheid, zonder mechanische prikkels direct op den darm te veroorzaken, andere bestanddeelen aan de vloeistof toe te voegen.

Klaarblijkelijk wordt er uit het groote kaliumreservoir, dat de gladde muskulatuur herbergt, bij proeven als deze uit de weefsels der warmbloeden zoo groote hoeveelheden van kalium vrijgemaakt, dat zeer gunstige voorwaarden voorhanden moeten zijn om de steeds nieuw gevormde kaliumionen in voldoende mate met de uitspoelingsvloeistof te verwijderen. De snelheid van doorstroming van het proefbuisje mag niet geringer zijn dan 1 Liter per $\frac{1}{4}$ uur.

De proeven uit het vorige hoofdstuk werden nu herhaald onder deze voorzorgen.

Een konijn werd gedood door nekslag en nadat het rechter hart geopend was werden van uit de art.mesenterica met een kaliumlooze vloeistof de darmvaten leeggespoeld van het bloed, zoodat macroscopisch geen bloed meer zichtbaar was. Een stukje darm werd nu opgehangen in het buisje en de automatie kon waargenomen worden

aan den schrijfhefboom, waarmede naar keuze direct op den beroeten trommel of wel met behulp van een bundel

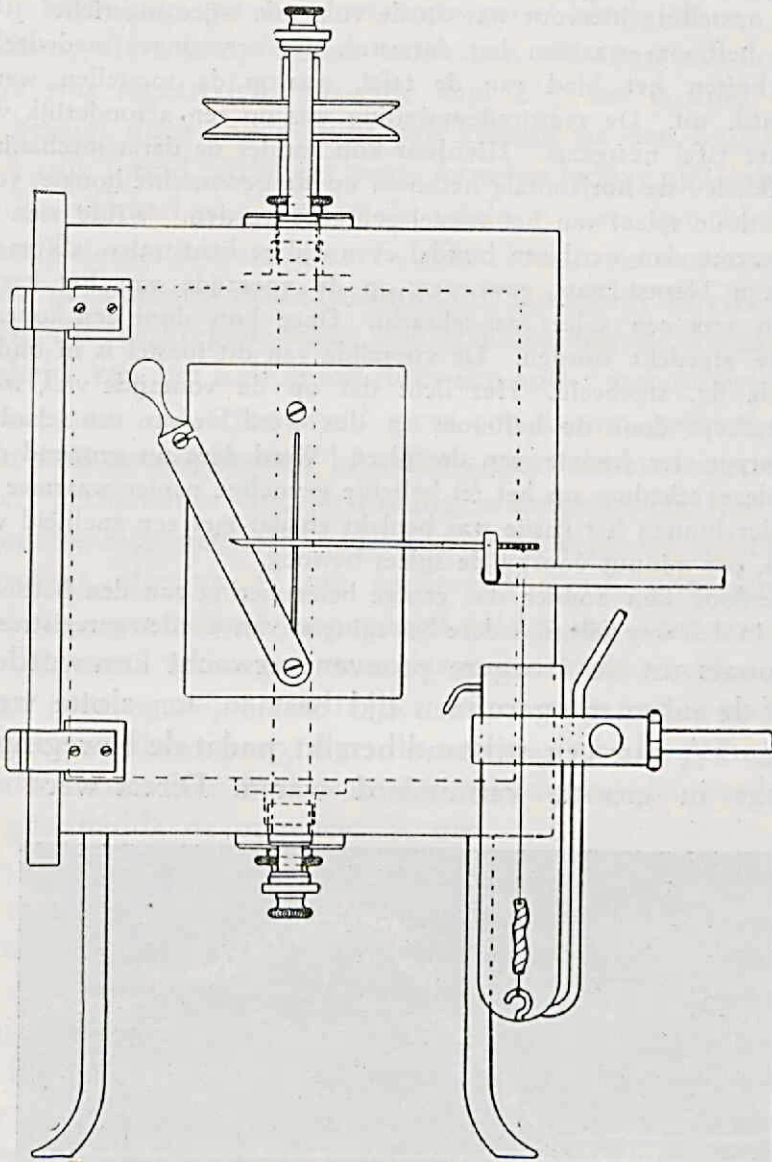


Fig. 2.

Schema van de voorzijde van het toestel voor photographische registratie.

In 't midden de verticale spleet die met een plaatje kan worden bedekt, dit plaatje is in de teekening weggeschoven afgebeeld. De hefboom, die een schaduw heeft te geven, is in de teekening horizontaal voor 't midden van de spleet geplaatst. Aan den top van de figuur ziet men het snekje, dat tot verbinding met het uurwerk dient. Het gevoelig papier is op de trommel geplakt van 55 c.M. omtrek en beweegt zich met een snelheid van ongeveer 1 c.M. per minuut in het lichtdicht gesloten kastje.

evenwijdige lichtstralen op een strook lichtgevoelig papier, geregistreerd kon worden.

De opstelling hiervoor was op de volgende wijze ingericht:

De hefboom waaraan het darmstuk zijn bewegingen mededeelde stak buiten het blad van de tafel, waarop de toestellen waren geplaatst, uit. De registratieopstelling was op een afzonderlijk verstelbare tafel neergezet. Hierdoor kon zonder de darm mechanisch te prikkelen de horizontale hefboom op de gewenschte hoogte, voor de verticale spleet van het toestel gebracht worden. Wilde men nu registreeren dan werd een bundel evenwijdige lichtstralen, afkomstig van een Nernst-lamp, geworpen op de voorzijde van het kastje. Hierin was een spleet aangebracht. Deze kon door een koperen plaatje afgedekt worden. De voorzijde van dit toestel is in onderstaande fig. afgebeeld. Het licht dat op de voorzijde viel, werd onderschept door de hefboom en dus werd hiervan een schaduw ontworpen ter hoogte van de spleet. Werde deze nu geopend dan viel deze schaduw op het fel belichte gevoelige papier waarmee de cylinder binnen het kastje was beplakt en dat met een snelheid van 1 c.M. per minuut voorbij de spleet bewoog.

Hierdoor kon zonder dat eenige belemmering aan den hefboom werd in den weg gelegd, iedere beweging er van worden geregistreerd.

Zooals uit de vroegere proeven verwacht kon worden, bleef de automatie geruimen tijd bestaan, ten slotte werd na $\pm 3\frac{1}{2}$ uur een stilstand bereikt, nadat de bewegingen allengs in grootte verminderd waren. Direct werd nu

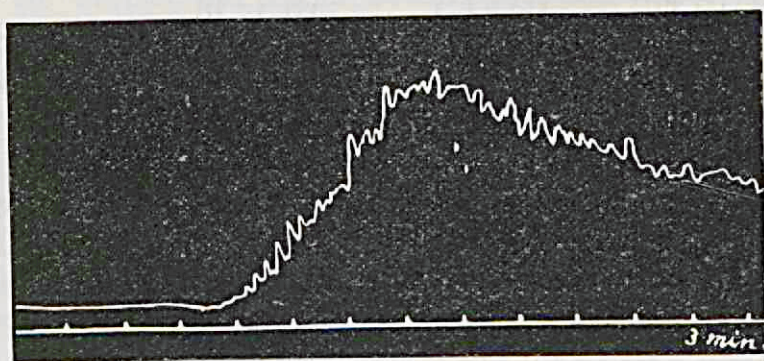


Fig. 3.

Roetcurve.

De snelheid van de trommel bedroeg 1 c.M. per 3 min.

Onder invloed van kaliumonttrekking staat de automatie stil, na toevoeging van 200 mgr. kalium per Liter treedt de automatie weer op onder tonusverhooging.

200 mgr. kalium per liter toegevoegd en na $\frac{3}{4}$ uur werd een herstel der automatie bereikt.

Bij herhaling van bovenstaande proef bleek telkens dat de duur, die verliep totdat volkomen stilstand der automatie was ingetreden, wisselde van $2\frac{3}{4}$ tot 6 uur, dat het herstel door toevoeging van kalium na een half uur tot 4 uur intrad. Mislukkingen konden helaas niet geheel worden vermeden, wanneer de vitaliteit van het bloedvaatstelsel met kaliumlooze Tyrode vloeistof onvoldoende en de permanente doorstrooming te langzaam uitviel.

Nu dit verkregen was, was van belang de vervangbaarheid van het kaliumion door een ander radioactief ion te bewijzen. Daartoe werd weer een konijn gedood, de darm met zoutoplossing bloedloos gemaakt en een stukje onder permanente doorstrooming waargenomen, hoe de automatie zich verhiel. Hiertoe werd eerst de stilstand afgewacht, die na 4 uur verkregen werd, voorzichtig werd nu uraannitrat toegevoegd totdat een concentratie van 19 mgr. verkregen was, langzamerhand nadat eerst eenige groepsgewijze contracties waren opgetreden traden nu weer regelmatig opvolgende automatische bewegingen op, die echter zeer zwak waren en spoedig minder werden. Dit geschiedde na ongeveer $\frac{3}{4}$ uur.

Bij herhaling van deze proeven bleek, dat het herstel slechts zelden optrad en dat ook de automatie en het herstel door toevoeging van uraniumnitrat, meestal niet van langen duur is. Verder bleek, dat de hoeveelheid uranium kon opgevoerd worden tot 20 mgr. per Liter, dat bij grootere concentratie echter een blijvend nadeel voor den darm ontstond.

De moeilijkheden bij deze proeven met uraan-herstel berusten waarschijnlijk op de onzekerheid bij het doseeren van de uraan. Allicht schaadt men door te snel opklimmen den darm definitief. Daardoor is het vaak niet mogelijk het experiment met hetzelfde stukje darm herhaalde malen te doen en mist men in vele proeven het overtuigende

van de volledige opeenvolging van kaliumautomatie, stilstand door kaliumonttrekking, herleving door uraniumtoevoeging. Vooral de registratie van 3 stadia op den beroeten trommel of op de photographische papiervlakte is moeilijk. Daarom hebben we ons moeten tevreden stellen met een zichtbaar herstel, zonder dat wij in de gelegenheid waren hiervan een behoorlijke curve te registreeren.

Het was van belang te onderzoeken of de automatie van den nog contraheerenden darm bij permanente doorstroming ook verandering zou ondergaan door toevoeging van een geringe hoeveelheid uraniumnitraat; immers het antagonisme tusschen de onuitgespoelde kalium- en toegevoegde uraniumionen zou een verandering kunnen doen plaats hebben in de automatie.

Daartoe werd weer een versch stukje konijnendarm van een konijn, dat door nekslag gedood was, genomen. De darm werd om hem bloedleeg te krijgen uitgespoeld met een zoutoplossing en vervolgens in het proefglaasje opgehangen en op de bekende wijze permanent met kaliumlooze Tyrode doorstroomd. Nadat de darm aldus gedurende 1 uur in ruime mate beweging had gemaakt, werd aan de vloeistof 10 mgr. uraniumnitraat per Liter toegevoegd. Op de curve, op een beroeten trommel gemaakt, kon hierbij geen duidelijke overgang in de automatie worden waargenomen, zoodat wij moesten aannemen, dat de aanvankelijke automatische beweging op kalium, had plaats gemaakt voor beweging op uranium. Om dit nu te kunnen vaststellen was het belangrijk na te gaan, hoe thans deze automatie, afhankelijk van het uranium, zich zou gedragen, indien de U-vloeistof vervangen werd door een oplossing van Tyrode, waarin 200 mgr. KCl per Liter. Nu trad een verschijnsel op dat wij paradoxaal noemen, n.l. zooals uit bijgaande curve blijkt. Waar de automatie onder invloed van uranium bestond, trad gelijktijdig door toevoeging van kalium een

plotselinge verslapping van den darm op, met stilstand der automatie. Na eenigen tijd herstelt de automatie zich,

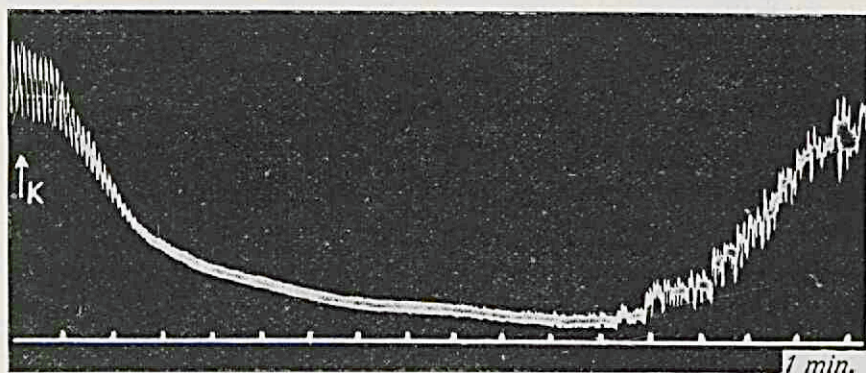


Fig. 4.

Photographisch opgenomen curve.

Verkleind gereproduceerd, met zwart gemaakte achtergrond, beneden tijdlijn in minuten. De darm verkeerde in uraantoeestand en gaf regelmatig contracties. Bij het pijltje wordt de uraanvloeistof vervangen door een kaliumvloeistof van dezelfde temperatuur. De samentrekkingen houden op en de tonus wijkt snel; binnen twee minuten is de darm in verslaptentoeestand, geheel onbeweeglijk geworden. Na 9 minuten keeren de contracties geleidelijk terug, terwijl de tonus zich herstelt. De samentrekkingen voor en na dit hier afgebeelde, zoogenaamde paradoxon waren ongeveer gelijk groot, gelijk snel en gelijk regelmatig.

terwijl de tonus verhoogd wordt. Deze nieuwe contracties veronderstel ik dat door kalium worden onderhouden.

Bij verdere proefnemingen van denzelfden aard kwam de verslapping op het oogenblik van paradoxalen stilstand niet steeds te voorschijn, zooals wij kunnen zien op curve fig. 5. Later, nadat de automatie zich geheel hersteld had, werd bij hetzelfde darmstuk weer uranium toegevoegd, waarop een kleine aanduiding van paradoxaal verschijnsel volgde.

Het blijkt dus, dat bij overgang van kaliumtoestand tot uraantoeestand zonder tusschenschuiving van volledige bevrijding der weefselvloeistof van kalium door middel van permanente doorstrooming soms wel, soms niet een tijdelijke paradoxaal verschijnsel optreedt bestaande in vermindering of ophouden der automatie, welke, wij

meenen, afhankelijk is van de verhouding van het aanwezig kalium en toegevoegd uraan, welke verhouding

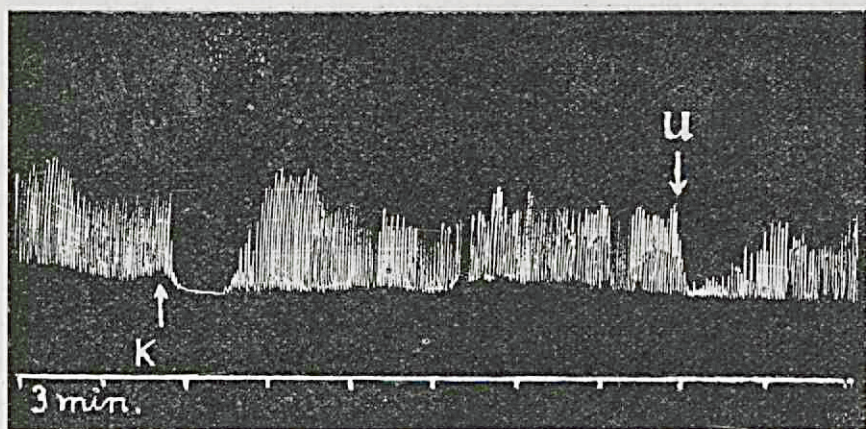


Fig. 5.

Curve in roet.

De tijdlijn aan den voet van de figuur geeft drie minuten aan.

Links Uraantoestand. Bij 't pijltje is de uraanhoudende omspoelingsvloeistof vervangen door een kaliumhoudende van dezelfde temp. Bijkans onmiddellijk stilstand in verslapping. Na drie minuten beginnen even plotseling de contracties opnieuw. Deze kaliumcontracties zijn aanvankelijk hooger dan de uraancontracties, maar dalen weldra tot het gewone niveau; met lichte schommelingen die misschien met de wrijving van den hefboom samenhangen. Bij het pijltje, rechts van boven komend, en met een U gemarkeerd, wordt de kaliumhoudende omspoelingsvloeistof vervangen door een uraanhoudende van gelijke temperatuur. Plotseling sterk afnemen der contracties, die bijna verdwijnen, zonder noemenswaard tonusverlies echter. Na $\frac{1}{2}$ min. keeren de contracties geleidelijk terug en bereiken weldra het gewone niveau. De uraancontracties voor en de uraancontracties na de twee hierboven afgebeelde paradoxen, verschillen onbeduidend in frequentie, hoogte en regelmaat.

niet bekend kan zijn, daar geen volledige kaliumloosheid van te voren heeft bestaan.

Wanneer het paradoxon aanwezig is, is de tonusverlaging soms wel, soms niet voorhanden; - wanneer het paradoxon ontbreekt, vindt men een verwijderde aandoening, in voorbijgaande verkleining der contractiegrootte, verlangzaming van het tempo, onregelmatig worden van de rythmus, fluctuatie van den tonus.

Bij overgang evenwel van den uraan in den kaliumtoestand, doet tusschenschuiving van een volledige bevrij-

ding der weefselvloeistof van kalium door middel van permanente doorstroming een sterke verslapping met herstel van beweging en aanvankelijk verhoogden tonus



Fig. 6.

Photographisch opgenomen curve.

De tijdlijn aan den voet geeft minuten aan. Links kaliumcontracties. Bij 't pijltje is de kaliumhoudende vloeistof plotseling vervangen door een uraanhoudende, van dezelfde temp. Na een minuut beginnen de contracties geleidelijk kleiner te worden en houden na 4 min. geheel op. Ditmaal ontwikkelt zich tevens een lichte verslapping. Na 9 minuten keeren de contracties geleidelijk terug. De verslapping blijft echter voorloopig nog bestaan. Rechts in de figuur uraanccontracties.

optreden. Soms ontbreekt het sterke tonusverschil en bestaat alleen de tijdelijke stilstand der contracties.

Hoe de darm zich gedragen zal, wat tonusschommelingen betreft, is tot nu toe niet vooruit te bepalen en afhankelijk van onbekende factoren.

HOOFDSTUK V.

Beschouwingen.

Het in bovenstaande bladzijden beschreven onderzoek vormt een tweede bijdrage tot de leer der radio-aequivalente vervanging van circulatie kalium bij warmbloedige dieren. Eerst na vele verwikkelingen kon het tot afsluiting worden gebracht. Toen de vernieuwing der vloeistoffen in de proefglaasjes in een langzaam tempo plaats had, bleven de automatische samentrekkingen van het darmstuk urenlang onverflauwd aanwezig. Wij vonden de verklaring in een rijkelijk voorhanden zijn van kalium in de weefselvloeistof. Met dit feit voor oogen kon ook geen tot rust komen verwacht worden. Ik beproefde daarom van het radio-physiologisch antagonisme partij te trekken en door toevoeging van uraan in de omspoelende vloeistof eerst het in de weefselvloeistof aanwezig kalium te neutraliseeren en daarna eventueel aan het orgaan een onmiddellijke uraanwerking op te dringen. Ook dit mislukte. Wel zal het uraan tot in de weefselvloeistof zijn binnengedrongen, maar de uranylionen sloegen er klaarblijkelijk in groote conglomeraten in neder, zoodat zij zich niet als ionen tegen de oppervlakte der cellen vermochten te hechten naast de kaliumionen. Toch moest deze voorwaarde vervuld zijn om het antagonisme tot uitdrukking te brengen, want een midden in de weefselvloeistof zwevend of daarin bezinkend uraanmolecule kan de spiercellen niet met

zijn „deeltjes bereiken, gesteld dat het zwervend uraan-atoom van het molecule aan de beurt is gekomen om een geladen heliumatoom uit te werpen. Eerst wanneer de adsorptie aan het celoppervlak heeft plaats gevonden, mag men aannemen, dat een effect als verwacht, zal kunnen ontstaan.

De kunstgreep met het fluoresceïne voerde onmiddellijk ten doel. Daardoor werd klaarblijkelijk de adsorptie van uranylionen uit de weefselvloeistof aan de spierelementen in zoo hooge mate bevorderd, dat daardoor niet alleen de kaliumwerking werd overwonnen en stilstand verkregen, doch in verder beloop zelfs een uraniumwerking werd tot stand gebracht. Wel werkt fluoresceïne sensibiliseerend zoowel voor kalium als voor uranium, maar ten opzichte van uranium sterker ¹⁾. Dientengevolge werd niettegenstaande de aanwezigheid van kalium de automatie tot rust gebracht. Hierbij bleef het niet. Nadat het evenwicht was verkregen deed meer uranium de schaal naar de andere zijde overslaan. Een regelmatige rythmus van samentrekking nu onder uranium-invloed kwam tot stand. Eigenlijk was hiermee het pleit beslist en de mogelijkheid van uranium-automatie voor een tweede homoiotherm orgaan aangetoond. Darm dus naast hart.

Het verschijnsel had echter een zoo ingewikkelden vorm aangenomen, dat ik het raadzaam oordeelde de verworven uitkomsten te laten liggen en te streven naar een meer eenvoudiger inkleeding van de proef.

Wij verbeterden toen onze techniek op de wijze als bij den muizendarm beschreven en toen gelukte het ten slotte een werkelijk permanente en zeer ruime doorstrooming te combineren met een volmaakt mechanische rust in het spoelwater. Tot dit doel moest, gelijk gezegd, de zuurstof-doorborreling naar een voorgeschakeld reservoir worden overgebracht, hetgeen geen afbreuk behoefde te doen aan

¹⁾ H. Zwaardemaker. Zitt. versl. Kon. Akad. Amsterdam, 29 Sept. 1917.

de verzadiging der oplossing met O_2 , getuige de fijne zuurstofblaasjes overal tegen de glaswanden. De zeer ruime doorstrooming van het proefglasje vorderde op haar beurt weer een dubbel stel thermostaten. Men moet zich kennelijk voorstellen, dat er alleen bij onophoudelijke verversching der vloeistof in den darm voldoende diffusie verval voor de kaliumionen aanwezig is om een voortdurende uittocht van kalium uit de weefselvloeistof naar buiten te bewerken. Nieuwe aanvoer van K -ionen uit de spiercellen wordt terstond te niet gedaan door afvoer van K naar de werkelijke nulvloeistof buiten om. Alleen op die wijze daalt het K -gehalte der weefselvloeistof tot een niveau, laag genoeg om niet meer in staat te zijn K -ionen ter adsorptie aan de spiercellen te leveren. Gaan deze geadsorbeerde K -ionen ontbreken dan sisteert de automatie en is het geschikte oogenblik daar, andere radioactieve elementen in hun plaats te stellen. Onder deze nieuwe omstandigheden is fluoresceïne overbodig. Een eenvoudige toepassing van uraniumzout in aequivalente concentratie is voldoende om de automatie terug te roepen. Ook met thoriumnitraat slaagde een provisorische proef. Zelfs met emanatie gelukte het de automatie te herwinnen. Uit de voorgaande proeven blijkt, dat volledige kaliumloosheid van den darm alleen te verkrijgen is na ruime permanente uitspoeling met kaliumlooze vloeistof.

Bij deze uitspoeling moet de darm onder zoo gunstig mogelijke voorwaarden worden gehouden.

De samenstelling der vloeistof is afhankelijk van het te onderzoeken object. Wij maakten gebruik van de vloeistof van Tyrode voor den konijnendarm zonder glucose en kalium. De noodzakelijke aanwezigheid van andere stoffen als in de vloeistof volgens Tyrode opgelost, is niet gebleken.

De doorstroomingsvloeistof moest verzadigd zijn met zuurstof; het bewijs hiervoor zijn kleine gasbelletjes tegen den darm en den glaswand.

De temperatuur werd gedurende de proeven op lichaams-temperatuur 38° C. gehouden.

Immers het bleek, dat de temperatuur een zeer voorname factor is voor de mate van constanten tonus. Verlaging van temperatuur deed direct de tonus stijgen, verhooging de tonus dalen.

De beste registreering bleek de fotografische te zijn, waarbij de vermoeienis door de wrijving over den be-roetten trommel vermeden werd.

Aan de storing, welke kaliumweglating in de balancer-
ceering te weeg brengt, behoeft men klaarblijkelijk niet veel te hechten, zooals blijkt uit het langdurig voortbe-
staan der automatie ondanks permanente doorstrooming; wel is waar wordt de automatie voortdurend eenigszins zwakker.

In dit stadium is herstel door toevoeging van kalium mogelijk. Langdurig kunnen de contracties dan echter niet voortgaan, aangezien de darm door de permanente uitspoeling aanzienlijk heeft geleden. Men zal met een uur voortgang tevreden moeten zijn.

Is de kaliumwerking te vervangen door uraniumwerking, zooals blijkt uit het herstel der automatie van den stil-
staanden darm door het uranyl-nitraat in de juiste dosis, uit het kalium-uraan-paradoxon volgt de geldigheid van het radio-physiologische antagonisme der α - en β -stralers ook voor den darm.

Met het oog op de onderzoeken van Magnus en le Heux over de prikkelende werking die van choline en nog veel meer van acetylcholine uitgaat, was het gewenscht mijne uitkomsten nog eens opzettelijk te toetsen voor het geval het choline in de darmwand aanwezig bleef. Immers zonder zulk een opzettelijke proef zou misschien deze of gene geneigd kunnen zijn een deel van mijn resultaten toe te schrijven aan het wegspoelen van choline uit den darm, dat plaats had terzelfder tijd dat het kalium weggespoeld werd. Weliswaar herstelden de

bewegingen zich niettegenstaande de strooming voortdurende op kalium en is daarom deze tegenwerking reeds a priori uit te sluiten, maar toch scheen het mij goed, eens te beproeven het choline constant te houden en enkel het kalium te varieren. Dit geschiedde op de volgende wijze:

Een konijn wordt gedood door nekslag en daarna wordt het bloed uit het vaatstelsel van den darm zooveel mogelijk weggespoeld met doorspoeling van uit de arteria mementica superior, met kaliumlooze Tyrode; ongeveer een Liter passeerde het vaatgebied van den darm, waarmede ik wenschte te experimenteren. Macroscopisch was al het bloed verdwenen. Uit den bloedleegen darm werd een stuk genomen, dat in kaliumlooze Tyrode geworpen levendige bewegingen uitvoerde. Dit stuk werd in het proefglasje opgehangen, aan beide kanten open met de bevestigingsdraden slechts door den zijwand.

Daarop werd de permanente omspoeling in gang gezet met kaliumlooze Tyrode, waaraan 10 mgr. choline per Liter was toegevoegd. Ik ontleende dit choline aan een praeparaat Enzytol van de Vereenigde chemische Werke in Charlottenburg, dat een 10% waterige oplossing van boorzure choline bevat. De temperatuur werd nauwkeurig op 38° gehouden met behulp van twee kwikthermoregulateurs, waarvan een was geplaatst in het voorgeschakelde reservoir ter grootte van een Liter en een tweede in het waterbad, dat het proefbuisje van 75 cc. bevatte. De permanente omspoeling geschiedde met ongeveer 2½ Liter per uur. Nadat dit 3½ uur was volgehouden, hielden de redelijk gebleven darmbewegingen plotseling op, zie fig. a, slechts

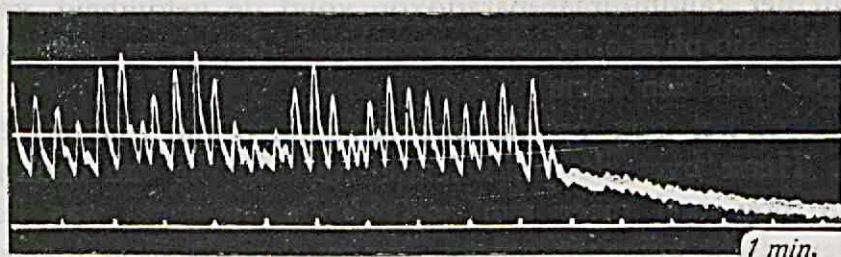


Fig. 7a.

Photographische opname verkleind gereproduceerd.

Cholinedarm, kalium-contracties, de lijn aan den voet geeft minuten aan. De omspoeling geschiedt met kaliumlooze Tyrode, waar aan 10 mgr. choline is toegevoegd. Op een gegeven oogenblik houden de samentrekkingen zoo goed als op.

een uiterst kleine siddering van den hefboom laat zich nog waarnemen. Aan het borrelen van de zuurstof kan dit niet worden

toegeschreven, want dit heeft in het voorgeschakelde reservoir plaats, een kleine dreuning van de geheele opstelling is echter niet uitgesloten, daar de tafels op den gewonen houten vloer geplaatst waren, terwijl in hetzelfde gebouw een motor in beweging verkeerde (bij photographische registratie valt de demping van roet en druk tegen de trommel weg). Op dit tijdstip werd 100 mgr. kaliumchloride per Liter aan de doorstromingsvloeistof per Liter toegevoegd. De doorstroming met 10 mgr. choline en 100 mgr. kalium wordt gedurende de nu volgende uren onverdroten voortgezet, zie fig. b. Toen wederom $3\frac{1}{2}$ uur voorbij gegaan waren, werd een plotseling herstel der bewegingen waargenomen, op een wijze ongeveer symmetrisch aan het in fig. c afgebeelde.

Dit oogenblik werd echter bij de registratie niet gegrepen, wel intusschen wat kort er na plaats had (fig. c). De bewegingen duurden onafgebroken voort. $1\frac{1}{2}$ uur later werd nog eens een opname gedaan, fig. d geeft daarvan reenschap. De frequentie, die vlak voor den stilstand 3.8 per c.M. bedroeg van het photographisch papier, bedroeg onmiddellijk na het ontwaken 6 per c.M. Anderhalf uur later was de frequentie dezelfde gebleven, veel gelijkmatiger en van een grootere excursie. Het eigenaardig alterneeren der samentrekkingen uit de kaliumlooze periode deed zich niet meer voor.

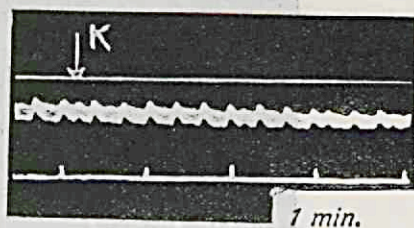


Fig. 7b.

Als voren.

Periode van stilstand op een Tyrodevloeistof zonder kalium, doch waaraan 10 mgr. choline per Liter is toegevoegd. Bij 't pijltje wordt bovendien 100 mgr. kaliumchloride toegevoegd. Er vergaat nog langen tijd, gedurende welke de nagenoeg stilstand behouden blijft. De kleine trillingen van den hefboom moeten aan het dreunen van voorbijgaande wagens worden toegeschreven. Zij geven de eigen trillingen van den hefboom weer.

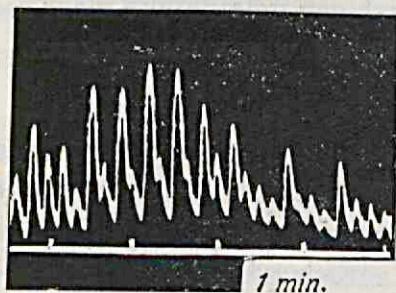


Fig. 7c.

Als voren.

Herstel der kaliumcontracties.

Uit deze proef, waarin het cholinegehalte der omspoelingsvloeistof constant gedurende de uren, die de proef duurde op 10 mgr. per L. gehouden werd, werd alleen het

kaliumgehalte gevarieerd. Eerst volledig weggenomen, later weer toegevoegd. Zonder kalium blijvend komt de

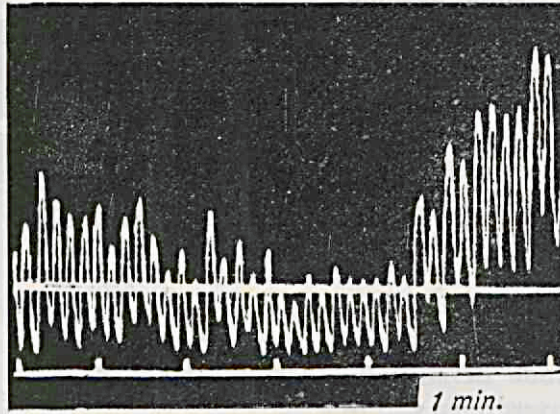


Fig. 7d.

Als voren.

1½ uur later.

darm in $3\frac{1}{2}$ uur tot rust. Met kalium herstelt de darm zich weer, ook voor dit herstel zijn wederom $3\frac{1}{2}$ uur nodig. Zoowel stilstand als het herstel komen ten slotte plotseling tot stand, nadat eerst een geleidelijke maar niet tot het uiterst gaande verzwakking was voorafgegaan.

CONCLUSIES.

Het aantal automatiën, dat onder de heerschappij van radioactieve elementen kan worden gesteld, breidt zich bestendig uit. Reeds de volgende werden stelselmatig bestudeerd:

automatie van het hart van een koudbloedig dier (kikvorsch, pad, aal);

automatie van het hart van een warmbloedig dier (konijn);

automatie van den darm van het konijn;

automatie van den darm van de muis;

automatie van den oesophagus.

Nog andere wachten op nader onderzoek. Steeds werd en de radioaequivalente vervanging en het radiophysio-
logisch antagonisme teruggevonden. Het is dus duidelijk, dat wij hier met een zeer fundamenteel verschijnsel te doen hebben, welks nadere studie dringend is gewenscht. Het antagonisme wijst den weg tot een doordringen tot den grond der quaestie. In den darm geve men aan het antagonisme liefst den vorm van het paradoxon, omdat zeer langdurige proeven op organen van warmbloeden bezwaarlijk kunnen plaats hebben. Wij gelooven niet-temin de experimenteermethode een vorm te hebben gegeven, die het mogelijk maakt de experimenten gedurende eenige uren vol te houden.

1. De darm van het konijn voert in overlevingsproeven permanent automatische bewegingen uit, afhankelijk van :
 - a. behoorlijke temperatuur,
 - b. rijkelijke aanwezigheid van zuurstof,
 - c. doelmatig gebalanceerde en gebufferde Ringer-Tyrode vloeistoffen,
 - d. aanwezigheid van choline,
 - e. aanwezigheid van een radio-actief ion.
2. Bij volledige onttrekking van het kalium aan de Ringer-Tyrode vloeistof houdt de automatie op.
3. Deze volledige onttrekking bereikt men niet door eenvoudige verversching, slechts permanente en ruime doorstroming van het proefglasje, waarin de darm zijne bewegingen uitvoert, met kaliumlooze vloeistof kan de automatie tot rust brengen.
4. De door kaliumonttrekking tot stilstand gekomen automatie herleeft door doelmatige uraannitraattoevoeging. De kleinst toereikende dosis ± 10 mrg. per Liter, de grootst geoorloofde ± 20 mgr. per Liter.
5. Bij overgang van den uraantoestand op den kaliumtoestand staat de zich regelmatig bewegende darm plotseling in extreme verslapping stil (paradoxon).
6. Bij overgang van den kaliumtoestand op den uraantoestand ontmoet men de aanduiding van een dergelijk paradoxon, dat echter zelden zeer uitgesproken is.
7. Een surrogaat voor de wijze van tot standbrenging van het paradoxon is de toevoeging van fluoresceïne aan de door het proefglasje stroomende vloeistof; in dat geval komt een darm omgeven door inactieve Tyrode-oplossing tot rust door de aanwezigheid van uranylionen, voor wier werking het fluoresceïne sensibiliseert. Door verhooging van de uraandosis bereikt men ook in dit geval een op uranium gebaseerde automatie.

8. De noodzakelijkheid eener aanhoudende doorstrooming van het proefglasje berust:
- a. op de hardnekkigheid, waarmee de weefselvloeistof kalium vasthoudt, haar telkens opnieuw verschaft uit de spiercellen zelf;
 - b. op de aanwezigheid van choline, welke zooals wij per analogiam met de hart-automatie mogen aan nemen, de werking van het kalium sensibiliseert.

STELLINGEN

STELLINGEN.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het aangrijpingspunt van de natuurlijke kaliumwerking, respectievelijk van de kunstmatige uraniumwerking op den darm, ligt niet in den plexus Auerbachii.

II.

Choline is een hormone voor de darmbeweging, werkend door de vorming van acetylcholine, dat peripherisch als sensibilisator werkt, zoolang nog een spoor kalium voorhanden is.

III.

Het caesium is een radioactief element.

IV.

Bij het maagonderzoek volgens Mathieu en Rémond is de „rest”-bepaling voldoende betrouwbaar, om een oordeel te vormen over de hoeveelheid vloeibare inhoud in de maag achtergebleven.

V.

Bij empyeembehandeling van de pleuraholte verdient heveldrainage via een intercostaalruimte de voorkeur boven ribresectie.

VI.

In de meeste gevallen van zwangerschap bestaat er een dysfunctie der endocrine klieren.

VII.

Bij cataracta nigra wordt de donkere kleur veroorzaakt door de aanwezigheid van tyrosine in de lens.

VIII.

Dystrophia myotonica is een zelfstandige ziekte, veroorzaakt door een stofwisselingsstoornis.

IX.

Bij de bestrijding van de diphtherie op de school is klasse-sluiting de meest doelmatige maatregel.

