



De vasomotorische prikkelbaarheid onder invloed van radio-actieve elementen en hormonen

<https://hdl.handle.net/1874/277585>

A⁴⁰ 192

11 April 1922

DE VASOMOTORISCHE PRIKKELBAARHEID
ONDER INVLOED VAN
RADIO-ACTIEVE ELEMENTEN EN HORMONEN



Diss.
Utrecht

1922

K. T. A. HALBERTSMA

**DE VASOMOTORISCHE PRIKKELBAARHEID
ONDER INVLOED VAN RADIO-ACTIEVE ELEMENTEN
EN HORMONEN.**

Diss. Utrecht 1922

DE VASOMOTORISCHE PRIKKELBAARHEID ONDER INVLOED VAN RADIO-ACTIEVE ELEMENTEN EN HORMONEN

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
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKIN-
GEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DINSDAG 11 APRIL 1922, DES
NAMIDDAGS TEN 5 URE,

DOOR

KLAAS TJALLING AGNUS HALBERTSMA,
GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE.



AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW
EN
AAN MIJNE OUDERS.

Bij het voltooien van mijn proefschrift maak ik gaarne van de mij geboden gelegenheid gebruik, U, mijne Heeren Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren van de Utrechtsche Medische Faculteit dank te brengen voor het van U genoten onderwijs.

In de eerste plaats geldt dezen dank U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, die mij met Uw zoo zeer gewaardeerden steun en hulp bij de bewerking van mijn proefschrift hebt terzijde gestaan. Door Uwe groote welwillendheid en tegemoetkomendheid, mij ook gedurende mijn assistentschap voor de Physiologie bewezen, hebt Gij mij zeer aan U verplicht. Aan den tijd in Uw laboratorium doorgebracht, zal ik steeds de aangenaamste herinneringen blijven bewaren.

Het is mij een voorrecht geweest, Hooggeleerde SNELLEN, onder Uwe leiding als assistent in het Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders eenigen tijd de Oogheelkunde te hebben mogen beoefenen.

U, Hooggeleerde SPRONCK en PEKELHARING onder mijne oud-leermeesters te mogen tellen, beschouw ik als een groot voorrecht; van Uwe uitstekende lessen hoop ik nog menigmaal voordeel te zullen trekken.

Aan Dr. H. ZEEHUISEN en Dr. J. W. LE HEUX mijn besten dank voor de mij verstrekte gegevens en inlichtingen.

Ten slotte nog een woord van hartelijken dank aan allen, die mij bij mijne studie en de samenstelling van mijn proefschrift behulpzaam zijn geweest.

§ 1. STATISCHE TOESTAND.

Inleiding.

Het onderzoek, waarvan de resultaten hier besproken zullen worden, sluit zich gedeeltelijk aan bij uitkomsten in de litteratuur.

In de eerste plaats geldt dit de werking van enkele hormonen: adrenaline, histamine en choline, die men in dit verband met den naam „vasohormonen” zou kunnen bestempelen.

In de tweede plaats heb ik de uitkomsten van faradische prikkeling in het oog te vatten.

De belangstelling in de litteratuur ten opzichte van de vasohormonen is toenemend. Tal van vraagstukken aangaande hun werking op den bloedsdruk en de vaat-wijdte en het aangrijpingspunt daarvan worden, op alle mogelijke wijze met elkaar verbonden, behandeld.

Wil men een overzicht hebben, dan moet men de quaesties van uit een bepaald standpunt trachten te bezien, en dit is niet anders mogelijk, dan dat men zich het geheel afgeteeënd denkt tegen een achtergrond, die gevormd wordt door wat wij zouden willen noemen: *de statische toestand der bloedvaten*.

Hiervan uitgaande kan men dan de verschillende veranderingen, die zich daarin voordoen, achtereenvolgens beschouwen: zij worden tot stand gebracht door 1. directe- en 2. indirecte invloeden.

De bespreking der uitkomsten, verkregen met vasohormonen-oplossingen, die deel uitmaken van de eerste groep, dient daarom vooraf te gaan aan die van de zenuwinvloeden, hoewel de laatste, de tweede groep vormend, het langst bekend zijn.

Daarna komen de uitkomsten van den invloed van vaatzenuwen en vasohormonen gezamenlijk aan de beurt.

Voorzoover betreft de bij ons onderzoek aangewende radio-actieve zouten, raadplege men het litteratuuroverzicht gegeven door JANNINK ¹⁾ en H. ZWAARDEMAKER ²⁾: la loi de la substitution équiradio-active et la sensibilisation. Verder zij verwezen naar de opgaven bij de bespreking der bijzondere effecten.

¹⁾ E. H. Jannink, Diss. Utrecht 1921.

²⁾ Arch. int. de Physiol. T. 18. 1921. p. 282.

Vasohormonen.

Aan het overzicht van de verkregen uitkomsten moge de geschiedenis der vasohormonen in korte trekken voorafgaan.

TAKAMINE ¹⁾ is het gelukt uit het byniermerg een stof af te scheiden, die hij adrenaline noemde; zij bezit een sterk vaatvernauwende en bloedsdrukverheffende werking. Spoedig daarop werd het adrenaline door STOLZ ²⁾ synthetisch bereid. Het bleek, dat het product, dat hij verkreeg, bestond uit l- en r-adrenaline, waarvan het eerste veel werkzamer is dan het laatste.

Volgens de Amerikaansche schrijvers is HUNT ³⁾, volgens de Duitsche LOHMAN ⁴⁾ de eerste geweest, die choline uit het bynierextract heeft afgescheiden. Nadat het adrenaline was geprecipiteerd vertoonde het overblijvende alcoholische extract een sterke depressorische werking. Door chemische analyse bleek, dat de hiervoor aansprakelijke stof choline was. HUNT en TAVEAU ⁵⁾ onderzochten de werking van talrijke derivaten van het choline en vonden dat van deze het acetylcholine de sterkste bloedsdruk-verlagende werking heeft, veel sterker dan die van choline. De werking is vermoedelijk tengevolge van ontleding, snel voorbijgaande doch zeer intensief. Zij berust waarschijnlijk op perifere vaatverwijding en is door alle latere schrijvers bevestigd.

Het histamine is van de 3 stoffen het laatst zuiver afgescheiden. Zijn aanwezigheid werd in het secale cornutum vermoed, waaruit BARGER en DALE ⁶⁾ en KUTSCHER ⁷⁾ het ongeveer gelijktijdig konden afzonderen. De base bleek identiek in structuur en werking, met een stof door ACKERMANN ⁸⁾ verkregen door bactericide rotting uit histidine. Door hem en andere schrijvers wordt de stof beschouwd als te zijn β -imidazolaethylamine. DALE en LAIDLAW ⁹⁾, die het eerst een uitvoerig onderzoek aangaande zijn werking deden, vonden dat bij carnivora de typische werking bestaat in bloedsdrukdaling; bij het konijn vonden zij door histamine-injectie in de bloedbaan weliswaar uitsluitend stijging van bloedsdruk. De werking op de overlevende organen, bij kat en hond, was echter steeds vaatvernauwend.

¹⁾ Takamine, Proc. Physiol. Soc., 1901, No. 27.

²⁾ Stolz, Ber. d. Deutsche Chem. Ges. 37, 1903.

³⁾ Hunt, Am. Journ. of Physiol. Vol. 3, 1900.

⁴⁾ Lohmann, Zentr. Bl. f. Physiol. Bd. 21, 1907.

⁵⁾ Hunt en Taveau, Brit. Med. Journ. III, 1906.

⁶⁾ Barger en Dale, Zentr. bl. f. Physiol. Bd. 27, 1910 p. 885.

⁷⁾ Ackermann, Zschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 65, 1910 p. 509.

⁹⁾ Dale en Laidlaw, J. of Physiol. Vol. 41 en 43, 1911.

Aangezien ons onderzoek zich uitsluitend bezig hield met de werking van vasohormonen bij doorstrooming der bloedvaten van den kikvorsch, zal de litteratuur zooveel mogelijk hiertoe beperkt worden. In de meerderheid der gevallen echter werden organen van warmbloedigen onderzocht. De verhoudingen zijn daar veel ingewikkelder en bij de beoordeeling der resultaten moet men met veel meer factoren rekening houden. De verkregen resultaten komen ter gelegenertijd ter sprake.

Adrenaline. LÄWEN¹⁾ gaf een nieuwe methode aan ter doorstrooming van de achterste extremiteiten van den kikvorsch, toen hij een quantitatief onderzoek verrichtte aangaande adrenaline-werking. Dit preparaat bleek bijzonder gevoelig; bij doorstrooming met een oplossing van 1 op 50 miljoen in Ringer vernauwden de vaten zich nog.

TRENDELENBURG²⁾ kreeg bij een dergelijk preparaat overeenkomstige resultaten. Hij spoot in de toevoerende gummislang, die de aorta-canule verbond met de Mariotte'sche flesch, telkens 1 cc Ringersche vloeistof, waarin adrenaline was opgelost. Er bleek duidelijk een toename van de gevoeligheid voor adrenalinewerking te bestaan, die ongeveer 1½ uur na het begin der doorstrooming zijn maximum bereikte en eenige uren constant bleef.

Na iedere langdurende afstelling van de doorstroomingsvloeistof (b.v. één nacht) wordt dit maximum in veel korter tijd en een veel grooter gevoeligheid bereikt, zoodat op de 2de en 3de dag zeer kleine hoeveelheden adrenaline (tot zelfs 1 : 1 milliard) een duidelijken uitslag geven.

Het verdient daarom volgens den schrijver aanbeveling om bij vergelijkende proeven eerst het maximum van gevoeligheid te bereiken door Ringer-oplossing gedurende 1 tot 2½ uur door te leiden voor men adrenaline gaat aanwenden; eerst dan krijgt men betrouwbare resultaten, aangezien de gevoeligheid gedurende de eerstvolgende uren nagenoeg constant blijft.

De gemiddelde gevoeligheid varieerde eenigszins; meestal gaf 1 cc. adrenaline 1 : 20 miljoen duidelijken uitslag (vaatvernauwing). Vermeerdering der adrenaline-hoeveelheid of verhooging der concentratie bewerkt en daarmee parallel gaanden uitslag van de proef. Verschillende schrijvers hebben daarom het preparaat voor bepaling van het adrenaline-gehalte van stoffen (o.a. serum)

¹⁾ Låwen, Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 51, 1904.

²⁾ Trendelenburg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 63, 1910, p. 161.

gebruikt. Het oedeem, dat ook LÄWEN in den loop van een proef zag optreden, stoort volgens TRENDLENBURG het verloop der adrenalinewerking niet; de vaatvernauwing komt in dat geval wat langzamer tot stand. *)

In overeenstemming met de vorige schrijvers, vond OGAWA) nooit primaire vaatverwijding tijdens doorstroming met adrenalin. Soms vond hij secundaire verwijding na de primaire vernauwing. Daarna bleef een tijd lang de spanningstoestand van den vaatwand laag. Bij aanwending van adrenaline-Ringer 1: 500 miljoen zag hij nog vaatvernauwing optreden. Bij den kikker blijkt de sterkte van de adrenaline-oplossing in den loop van eenige uren niet te veranderen, in tegenstelling, volgens den schrijver, met hetgeen bij warmbloedigen geschiedt.

O'CONNOR²⁾ heeft het adrenaline-gehalte van konijnenserum trachten te bepalen door de werking te vergelijken met dat van een adrenaline-oplossing van bekende sterkte; hij vond een gehalte van ongeveer 1 : 2.5 miljoen.

Hij nam ook waar, dat na eenige uren doorstroming met Ringersche vloeistof, oedema ontstond; het aantal druppels per minuut verminderde spontaan. Maar ook weinig druppels per minuut lieten de waarde van een adrenaline-oplossing duidelijk sterker of zwakker schijnen.

Door doorstroming met Ringer en adrenaline (1 : 100000 in Ringer) af te wisselen zagen HANDOVSKY en PICK³⁾ in eenige uren vermindering ($\pm 50\%$) van het aantal uitvloeiende druppels per min. optreden. Had doorstroming met adrenaline-Ringer lang genoeg achtereen plaats gehad, dan was tijdens daarop volgende doorstroming met Ringersche vloeistof zelf het oorspronkelijke druppelgetal per min., niet meer te herwinnen; wel nog door andere stoffen, o.a. histamine in bepaalde concentratie ($1 \frac{0}{100}$).

SCHAEFER⁴⁾ vond, dat de uitstroomingssnelheid bij constanten en rhythmischen druk (60 kunstmatige hart contracties per minuut),

*) De doorstromingsmethode, die door de twee laatstgenoemde schrijvers is aangegeven hebben wij bij onze proeven toegepast. In verband daarmee zullen verder, tenzij anders vermeld, de uitkomsten, hiermede verkregen, worden opgegeven.

1) Ogawa, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 67, 1911, p. 89.

2) O'Connor. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 67, 1912 p. 195.

3) Handovsky en Pick. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 71, 1913, p. 189.

4) Schaefer, Pfl. arch. Bd. 151, p. 297.

tijdens doorstroming met Ringersche vloeistof dezelfde is, mits de gemiddelde druk gelijk blijft. Later ging hij den invloed o.a. van adrenaline hierop na: hij vond na toevoeging van adrenaline 1/10 000 in Ringersche vloeistof), dat de uitstroomingssnelheid bij rhythmische doorstroming vergroot was. De druk bedroeg 10—20 c.M. H_2O . Het centrale zenuwstelsel was uitgeschakeld.

ROTHLIN ¹⁾ doorstroomde kikvorschen volgens een modificatie van het Låwen-Trendelenburg preparaat (zooals aangegeven door FÜHNER). Hierbij wordt slechts één achterpoot tegelijk doorstroomd; de instrooming heeft plaats door een arterie-canule in de art. hypogastrica. Het centrale zenuwstelsel was verwoest en de betreffende n.ischiadicus doorgesneden. De hydrostatische druk bedroeg 20—30 c.M. H_2O ; het aantal uitvloeiende druppels uit de v. abdominalis 10—20 p. min. Na toevoeging van adrenaline vernauwden de vaten zich steeds. Na de primaire vaatvernauwing heeft ROTHLIN evenals OGAWA secundaire vaatverwijding waargenomen.

Choline. Betreffende het choline zijn de opgaven wat uiteenlopend. SAMELSON ²⁾ heeft de werking van chol. pur. (Merck) en een 25 % choline-oplossing (Kahlbaum) nagegaan en steeds vaatvernauwing gevonden, hetgeen hij afleidde uit daling van het aantal afvloeiende druppels per min. na injectie van choline (1 %₀₀) in de toevoerende gummibuis. Bij een verdunning van 1 : 40 000 had nog vaatvernauwing plaats. Hij meende, dat splitsingsproducten van choline, ontstaan door het bloot gesteld zijn aan de lucht, deze werking zouden teweegbrengen. Een zuiver choline-zout (HCl) vertoonde geen werking, ook niet in hooge concentraties.

HANDOVSKY en PICK ³⁾ vonden bij doorstroming met choline als HCl-zout (1/1000 in Ringer of serum), altijd vaatverwijding, ook nadat voorafgaande doorstroming gedurende eenige minuten met serum of oxalaatplasma vaatvernauwing had teweeggebracht. Het aantal druppels per min. nam toe b.v. van 13—54 per min.

Bij doorstroming met dezelfde doses als HANDOVSKY en PICK zagen BAUER en FRÖHLICH ⁴⁾ echter steeds vaatvernauwing optreden. Misschien is het verschil zoo te verklaren, dat de eerstgenoemden steeds met choline doorstroomden, nadat het preparaat

¹⁾ Rothlin, Bioch. Ztschr. 111. 1920. 219.

²⁾ Samelson, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 66, 1911, 346.

³⁾ Handovsky en Pick. l.c.

⁴⁾ Bauer en Fröhlich, Arch. f. exp. pathol. u. Pharmacol. Bd. 84, 1920 p. 33.

vooraf met andere vloeistoffen was behandeld, en de laatste schrijvers niet.

AMSLER en PICK¹⁾ doorstroonden met acetylcholine (Kahlbaum) o.a. in een concentratie van 1 op 100000. Zij hebben nooit anders dan vaatvernauwing waargenomen en schrijven deze werking toe aan de „nicotineachtige” component van deze stof; de „muscarine”-werking zou n.l. op het hart plaats hebben.

KOLM en PICK²⁾ hebben het aangrijpingspunt van de werking van acetyl-choline trachten op te sporen door gecombineerde doorstrooming met adrenaline en atropine. Door atropine werd deze werking opgeheven; adrenaline liet haar onveranderd. Een concentratie van $\frac{1}{100.000}$ werkte steeds vaatvernauwend.

Histamine. PICK en zijn medewerkers hebben behalve de werking van choline, ook die van histamine onderzocht. Heeft men, volgens hem en HANDOVSKY³⁾ de vaten in kramptoe-stand gebracht door vooraf serum te laten doorstroomen, dan ziet men duidelijk sterke vaatvernauwing na toevoeging van histamine (1% in Ringersche vloeistof). Verder is hen opgevallen, dat als men door adrenaline ($\frac{1}{100000}$ in Ringersche vloeistof) sterke vaatvernauwing heeft teweeg gebracht, deze door histamine is op te heffen, en dat dan later vermeerdering van de hoeveelheid adrenaline wederom vaatvernauwing geeft. Hier is volgens hen sprake van een echt antagonisme tusschen histamine eenerzijds en adrenaline anderzijds.

AMSLER en PICK⁴⁾ vermelden in een tabel de vaatverwijdende werking van histamine op de achterste extremiteiten, de gebruikte doses worden echter niet opgegeven.

E. ROTHLIN⁵⁾ heeft bij aanwending van histamine nooit vaatverwijding kunnen waarnemen, zelfs niet na injectie van doses kleiner dan 1 : 100 000. Bij doorstrooming van den geheelen kikkvorsch, vanuit een der aortae, in doses varieerend tusschen (1 : 400.000 — 1 : 10.000.000) had vaatvernauwing plaats; bij kleinere doses (1 : 20 000 000) trad een enkele keer vaatverwijding op. De verwijding is volgens den schrijver alleen dan als het gevolg van histamine-werking te beschouwen, als ze snel optreedt, reversibel is en reproduceerbaar in hetzelfde preparaat;

¹⁾ Amsler en Pick, *ibid.* Bd. 85. 1920. p. 61.

²⁾ Kolm en Pick, *Pfl. Arch.* Bd. 184, 1920, p. 79.

³⁾ Pick en Handovsky, *l.c.*

⁴⁾ Amsler en Pick, *l.c.*

⁵⁾ Rothlin, *l.c.*

want vaatverwijding komt in het eerste half uur na het begin van een experiment, waar met gewone Ringer doorstroomd wordt, ook voor.

De hier niet vermelde uitkomsten met vasohormonen-doorstrooming worden, om herhaling te voorkomen, in een ander verband besproken.

De invloed van de samenstelling der doorstromingsvloeistof op de vasohormonen-werking.

Op de werking der vasohormonen oefent de samenstelling der doorstromingsvloeistof een belangrijken invloed uit. In de eerste plaats de chemische reactie, d.w.z. het aantal vrije H- en OH-ionen. Op de beteekenis van de werking van zuren en alkaliën op de vaatwijdte, hebben verschillende onderzoekers de aandacht gevestigd: GASKELL ¹⁾, BAYLISS ²⁾, ROY en SHERRINGTON ³⁾, SCHWARZ en LEMBERGER ⁴⁾, PEARCE ⁵⁾, ISHIKAWA ⁶⁾, FLEISCH ⁷⁾, P. HEYMANN ⁸⁾. De verkregen resultaten zijn wat de werking van zuren betreft, zeer uiteenlopend, alkali werkt steeds vaatvernauwend. Daarom hebben ATZLER en LEHMANN ⁹⁾ systematisch den invloed van de waterstof-ionen-concentratie van diverse en zuren alkaliën op de vaatwijdte nagegaan. Een bepaalde waterstofionenconcentratie (gelegen tusschen $\text{PH} = 5$ en $\text{PH} = 7$) bleek geen invloed op de vaatwijdte te hebben, daaronder en daarboven was duidelijk verandering (vernauwing) waar te nemen, toenemend, al naarmate de H-ionen-concentratie meer afweek.

Men moet onderscheid maken tusschen den invloed van zure of alcalische reactie, al naar gelang in de doorstromingsvloeistof vasohormonen zijn opgelost of niet. Het blijkt n.l. dat de werking der vasohormonen, van de H-, resp. OH-ionenconcentratie afhankelijk is.

ALDAY-REDONNET ¹⁰⁾ heeft uit de Ringersche vloeistof, waar-

¹⁾ Gaskell, Journal of Phys. Vol. 3. 1880. p. 48.

²⁾ Roy en Sherrington, J. of Phys. Vol. 11. 1890.

³⁾ Bayliss, ibid. Vol. 26. 1900/01.

⁴⁾ Schwarz en Lemberger, Pflüger's Arch. Bd. 141. 1911. p. 149.

⁵⁾ Pearce, Ztschrift. f. Biol. Bd. 62. 1913. p. 264.

⁶⁾ Ishikawa, Ztschrift f. allg. Phys. Bd. 16. 1914. p. 223.

⁷⁾ Fleisch, Pflüger's Arch. Bd. 171. 1918. p. 82.

⁸⁾ P. Heymann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90. 1921. p. 27.

⁹⁾ Atzler en Lehmann, Pflüger's Archiv. Bd. 190. 1921. p. 118.

¹⁰⁾ Alday-Redonnet, Bioch. Ztschrift. 110. 1920. p. 306.

aan adrenaline was toegevoegd, het bicarbonas natricus weg gelaten. Het bleek, dat bij relatieve toename van de aciditeit geen verandering ten opzichte van de gevoeligheid voor adrenaline was waar te nemen. Toename van het gehalte aan OH-ionen, door toevoeging van $\frac{1}{2}$ normaal Na OH deed de gevoeligheid daarentegen duidelijk toenemen.

Verder werden aan de physiologische Na Cl-oplossing (6.5‰), resp. bicarbonas-vrije Ringer, waarin adrenaline was opgelost, *buffermengsels volgens Sørensen* toegevoegd, in verdunning van 1 op 10, omdat anders de verhooging van den osmotischen druk op zich zelf toename van de gevoeligheid voor de werking van adrenaline zou kunnen geven. Het bleek nu, zooals trouwens bekend was, dat toename van het quantum vrije OH-ionen, de vaten in een toestand van contractie bracht: tonisatie zooals R. het uitdrukt.

Hij vond $\text{PH} = 8$, het gunstigste milieu voor de adrenalinewerking.

De schrijver heeft aan het feit, dat het optimum van adrenaline-werking in conc. van ($1 : 10^{-8}$) ligt bij alkalische reactie, een beschouwing vastgeknoopt omtrent toename der gevoeligheid voor adrenaline-werking. Gedurende de eerste twee of drie uren, en daarna gedurende de eerstvolgende uren, tot 6 à 7 uur na het begin der doorstrooming blijft deze ongeveer constant. Het lag voor de hand deze spontane „sensibilisatie” voor adrenaline, gegeven de gunstige invloed van het alkalisch milieu, toe te schrijven aan toename van alkaliteit b.v. door afgifte van zuren. Dit bleek nu, zooals door een experiment kon aangetoond worden inderdaad het geval te zijn.

Na injectie van neutraalrood boven de instroomingscanule nam de doorstroomingsvloeistof een gele kleur van; de uitstroomingsvloeistof blijkt een roode kleur te hebben; er heeft dus een vermeerdering van het aantal H-ionen in de vloeistof plaats gehad, er is door het weefsel zuur afgegeven. Dit experiment werd uitgevoerd met adrenaline-Ringer, waaraan een fosphaatbuffermengsel ($\text{PH} = 5 \text{ à } 9$) was toegevoegd.

Alle 30 minuten werd de werkzaamheid van adrenaline bepaald en telkens 15 cc. der uitstroomingsvloeistof met 9 druppels neutraalrood samengebracht en onderzocht. Het bleek nu, dat een gestadige toename van zuurafgifte plaats had, tot na 2 à 3 uur na het begin der doorstrooming. Deze bleef constant tot na 6 à 7 uur. De toename van gevoeligheid voor adrenaline hield hiermee gelijken tred. Hiermede schijnt, volgens den schrijver, bewezen, dat de

regelmatig gevonden toename van sensibilisatie voor adrenaline in het Låwen-Trendelenburg preparaat verklaard kan worden door afgifte van H-ionen tijdens de ruststofwisseling van de weefsels. Ook het optimum van adrenaline-werking bij alkalische reactie, zou hiermee verklaard zijn.

V. GRÖER en MATULA ¹⁾ hebben evenzoo een bevordende werking van de reactie ten opzichte van adrenaline werking gezien.

Ook SNIJDER en CAMPBELL ²⁾ vonden een duidelijken invloed van de reactie op de werking van adrenaline. Als de adrenaline-concentratie niet meer bedroeg dan 1 : 10⁷, werd alleen vaatvernauwende werking gezien; een concentratie van adrenaline van 1 : 10⁻⁹ gaf steeds vaatverwijding. Bij PH = 7 ontstond altijd een duidelijke vaatvernauwing (vóór doorstrooming 49 druppels per min., na doorstrooming 5 p. min.) Afname van het aantal H-ionen (PH = 7.8) versterkte de vaatvernauwende werking (vóór doorstrooming 2 druppels per min., daarna 1 druppel per 3 min.).

SCHMIDT ³⁾ heeft bij langere doorstrooming met Na Cl-oplossing (0.9%) duidelijke vermindering van vaatvernauwende werking van adrenaline gevonden, evenals PEARCE (l.c.). Hij meent dit verschijnsel anders te moeten verklaren dan laatstgenoemde, n.l. door gebrek aan OH-ionen, en wel door afwezigheid van Na HCO₃. Uit zijn proeven bleek n.l., dat het voorhanden zijn of ontbreken van vrije OH-ionen in de vloeistof den doorslag geeft aan de vaatvernauwende werking van adrenaline. Terwijl bij doorleiding van adrenaline, opgelost in normale Ringer in concentratie van 1 : 50 miljoen nog vaatvernauwing optreedt, werkte bij afwezigheid van Na HCO₃ dezelfde concentratie v. adrenaline vaatverwijdend; eerst een concentratie van 1 : 1 miljoen werkte vaatvernauwend. Als 2.5 ‰ $\frac{n}{100}$ NaOH werd doorgeleid, overeenkomstig de alkaliteit der normale Ringersche vloeistof, keerde na 1/2 uur de oude prikkelbaarheid terug; de adrenaline werking bleek dus afhankelijk van het gehalte der OH-ionen, waarbij geen onderscheid viel op te merken, of deze werden toegevoegd als NaHCO₃ of NaOH.

P. HEYMANN (l.c.) bezigde een modificatie van het Låwen—Trendelenburg preparaat volgens PISSEMSKI ⁴⁾, n.l. het hoog leggen der achterpooten van het proefdier om oedeem te voorkomen. De Rin-

¹⁾ v. Gröer en Matula, Zschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 7, 1914.

²⁾ Snijder en Campbell, Am. J. of Physiol. Vol. 54, 1920, p. 199.

³⁾ Schmidt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, 1921. p. 144.

⁴⁾ Pissemski, Pflüger's Archiv. Bd. 156. 1914. p. 426.

gersche vloeistof, waarmee doorstroomd werd bevatte geen NaHCO_3 ; het kalium-gehalte bedroeg 75 mgr. KCl per Liter. Hij vond na langere doorstrooming met zuur ($1/_{1000}$ n.HCl), dat injectie van 1 cc. adrenaline 1 : 1000.000 of zelfs 1 : 1000 geen werking had, of een tegengesteld aan de normale n.l. vaatverwijdend; deze was snel voorbijgaand. Na voorafgaande alkali-doorstrooming (n/500 of n/1000) had niet de geringste wijziging in de werking van adrenaline, in dezelfde concentratie, plaats.

W. TESCHENDORF ¹⁾ heeft de invloed van wijziging der Ringersche vloeistof op de werking van acetylcholine nagegaan; hij vond dit hormoon het werkzaamst van alle basen. Bij doorstrooming met een concentratie van 1 : 1 milliard nam hij bij „warmfrösche” nog duidelijk vaatvernauwing waar. Na voorafgaande doorstrooming met een vloeistof, die vrije OH-ionen bevatte (1 cc. v. 100.000 NaOH), opzichzelf vaatvernauwing geven, ontstond na toevoeging van acetyl-choline (1 : 10 miljoen) vaatverwijding (van 10 tot 20 dr. per min.).

Voor de venae heeft DONEGAN ²⁾ de duur van prikkelbaarheid voor adrenaline nagegaan bij verschillende alkaliteit. De prikkelbaarheid bleef bij PH 8 niet langer bewaard dan bij PH 7.

Behalve de OH- en H-ionen concentratie speelt de aanwezige hoeveelheid anorganische kationen met name Ca, Na, K een belangrijke rol op de vasohormonenwerking.

PEARCE (l.c.) meende het aan de afwezigheid van Ca te moeten toeschrijven, dat bij doorstrooming met zuivere NaCl oplossing, bij adrenaline-doses, die anders vaatvernauwing veroorzaakten, nu uitsluitend vaatverwijding teweeg brachten. Hij meende hierom in dit geval een electieve prikkeling van de vasodilatoren door adrenaline te moeten aannemen. Verhooging van het Ca-gehalte zou de prikkelbaarheid voor adrenaline doen stijgen.

Volgens ALDAY REDONNET (l.c.) vermindert verhooging b.v. verdubbeling der zoutconcentratie in de Ringersche vloeistof de gevoeligheid voor adrenaline-werking. Volgens hem is verhooging van Ca-gehalte in staat het preparaat te sensibiliseeren voor adrenaline-werking. De adrenaline-werking is in het eerste geval ingewikkeld. Het Ca verhoogt op zichzelf den contractietoestand der vaten; doorstrooming met overmaat b.v. 2 % CaCl_2 , gedurende 1 uur, doet de uitvloeijing duidelijk verminderen. Dat dit echter niet

¹⁾ Teschendorf, Bioch. Ztschrift. Bd. 118. 1921. p. 267.

²⁾ Donegan, J. of Phys. Vol. 55. 1921. p. 226.

gebonden is aan de sensibilisatie, blijkt uit het gedrag van kalium, dat in een concentratie van 1 ‰ volgens den schrijver in het geheel niet toniseerend werkt en toch duidelijk sensibiliseert.

SCHMIDT (l.c.) vond vermindering der adrenaline-gevoeligheid na verhooging der Ca-concentratie. Na injectie van 10 mgr. CaCl_2 welke ingreep, zooals bleek uit controle doorstrooming met Ringersche vloeistof, op zichzelf niet door drukverhooging het resultaat der doorstrooming beïnvloedde, was de gevoeligheid van het preparaat voor adrenaline-werking duidelijk gedurende $\frac{1}{2}$ uur verminderd. Ook bij doorstrooming met verhoogd calcium-gehalte 0,24 % CaCl_2 , tegen normaliter 0,24 ‰, bleek de gevoeligheid verminderd, en wel met des te langer nawerking, hoe langer het Ca had ingewerkt. Een uur na ophouden van doorstrooming met verhoogd Ca-gehalte bleek de werking van adrenaline nog duidelijk verminderd. De bedenking, dat de werking van adrenaline door den tijdsduur van de doorstrooming op zichzelf was afgenomen, kon weerlegd worden door aan te toonen, dat het reactievermogen van het proefdier tegenover adrenaline gedurende eenigen tijd (2—3 dagen) constant bleef. Vermindering van het CaCl_2 gehalte bracht vermeerderde gevoeligheid voor adrenaline werking mee. Dat dit werkelijk het gevolg was van het ontbreken van Ca kan worden aangetoond, doordat Ca-toevoeging dit weer te niet deed. (kikvorsch).

Verder vond deze schrijver een duidelijk onderling antagonisme tusschen kalium en natrium ten opzichte van adrenaline-gevoeligheid. Ze vertoonden geen onderscheid betreffende hun onmiddellijke werking op de vaten. Na verschuiving van het bestaand evenwicht K/Na in de Ringersche vloeistof naar den K-kant, bleken vroeger sterk contraheerend werkende doses van adrenaline, nu werkeloos of zelfs had omkeer van de werking plaats (vaatverwijding).

Ook de invloed van vermindering van het aantal kalium-ionen werd nagegaan. Men zou, in verband met het zooeven gezegde, versterking der adrenaline-werking verwachten: relatief is het aantal Na-ionen in de vloeistof toegenomen. Merkwaardigerwijze is nu bij afwezigheid van K-ionen, de door voorafgaand Ca-gebrek gestegen gevoeligheid voor adrenaline werking nog toegenomen. De prikkelbaarheidsverhoogende invloed van kalium-vermindering wordt dus door calcium niet opgeheven.

De invloed van calcium ten opzichte van de werking van acetylcholine heeft TESCHENDORF (l.c.) onderzocht. Na injectie van 1 : 100 miljoen acetylcholine geeft 10 mgr. CaCl_2 versnelling

van de afvloeiing (van 30 tot 40 druppels p. min.).

Bij gelijktijdige injectie van 10 mgr. CaCl_2 en resp. een 10 of 100 millioenste acetyl-choline heeft duidelijke verzwakking of omkeer van de werking plaats.

§ 2. VASOMOTOREN.

CLAUDE BERNARD ¹⁾ zag na doorsnijding van den halssympathicus bij het konijn, het oor aan dezelfde kant rood worden. Hij nam tevens waar, dat het warmer werd. De circulatie in het betreffende orgaan was levendiger geworden. Dit verschijnsel, dat eenigen tijd onveranderd blijft bestaan, wijst op het voorkomen van vezels in de halssympathicus, die in staat zijn de betreffende vaten in een toestand van contractie te houden.

Na elektrische prikkeling der chorda tympani wordt, zooals hij eenige jaren later kon aantoonen ²⁾, de gland. submaxillaris aan dien kant rooder; tevens heeft sterke speekselafscheiding plaats. Snijdt men in zoo'n geval de afvoerende vena aan, dan komt helderrood bloed, na een poosje in rhythmische pulsaties te voorschijn. Tengevolge van de algemeene vaatverwijding, zoowel van arterien als van venen, stroomt het bloed sneller door het betreffende gebied, en staat daardoor relatief minder zuurstof af aan de omringende weefsels; de arterie-golf plant zich door de verwijde venae tengevolge van minder weerstand, ongehinderd voort. Hier hebben blijkbaar zenuwvezels de overhand, die na prikkeling, in staat zijn, de vaten in het betreffende gebied te verwijden.

Zooals uit deze experimenten blijkt, bestaan er twee soorten zenuwvezels, die invloed uitoefenen op de bloedvaten:

- a. vezels, die in staat zijn de vaten in een contractietoestand te houden (vasoconstrictoren).
- b. vezels, die de vaten in staat stellen zich te verwijden (vasodilatoren).

Beide groepen tezamen worden *vasomotoren* genoemd.

Meestal verlopen de 2 soorten vezels (a en b), voor hetzelfde orgaan in een zenuwstam naast elkander. Prikfelt men een dergelijke zenuw, dan zal, naarmate vasoconstrictoren of vasodilatoren de overhand hebben, het betreffende bloedvat zich vernauwen of

¹⁾ Bernard, C. R. Soc. de Biol. p. 163. 1851.

²⁾ Journ. de la Physiol. de l'Homme T. 1, 1858, 237.

verwijden. Bij lage frequentie in de tijdseenheid, en geringe intensiteit van den prikkel is het optreden van vaatverwijding begunstigd, meestal echter nadat eerst vaatvernauwing heeft plaats gehad. Hoe frequenter de prikkel, des te meer treedt de aanvankelijke vaatvernauwing op den voorgrond en de daarop volgende verwijding op den achtergrond, tot tenslotte bij een bepaalde frequentie vaatvernauwing het eenig waarneembare gevolg is.

Vaatverwijdende zenuwen zijn in het algemeen sneller vermoeibaar dan de vaatvernauwende; gedurende prikkeling neemt de werking der vasodilatatoren af; bij herhaalde prikkeling is de summatie van de vasodilatatoren duidelijker dan van de vasoconstrictoren.

De vasodilatatoren degenereeren na zenuwdoorsnijding langzamer dan de vasoconstrictoren; ze verliezen in het algemeen hun prikkelbaarheid later dan de vasoconstrictoren.

De vasoconstrictoren treden uit in het gebied van de eerste dorsale voorwortel tot de 2de of 3de lumbale. Ze verloopden als merghoudende vezels in de witte rami communicantes naar de grensstreng van den sympathicus of naar de periphere ganglia. Hier sluiten post ganglionnaire merglooze vezels aan, die verder in de spinaalzenuwen verloopden of direct naar het betreffende gebied gaan. Zij behooren dus tot het sympathische deel van het autonome stelsel.

De vasodilatatoren verlaten als praeganglionnaire vezels het centrale zenuwstelsel, deels in de hersenzenuwen, deels in de spinaalzenuwen van hals-, borst- en sacraalmerg. De ganglioncellen liggen niet als bij de vasoconstrictoren, meerendeels in de sympathicusgrensstreng, maar meestal perifeer in de betreffende organen.

Het geheel wordt beheerscht door het vasomotorisch centrum, in den bodem van den 4den ventrikel; de lager gelegen centra in de oblongata en de spinale en perifere centra zijn hieraan ondergeschikt en onderling in deze volgorde aan elkander.

Dit schema geldt in het algemeen voor de zoogdieren. Volgens LANGLEY en ORBELI¹⁾ is de bouw van het geheele autonome stelsel bij den kikvorsch, behoudens kleine verschillen, hetzelfde als hier beschreven. In de rami communicantes zijn bij den kikvorsch echter zeer weinig merglooze vezels aanwezig.

¹⁾ Langley en Orbeli, J. of Physiol. Vol. 41, 1911 p. 450.

Het periferisch verloop der vaatzenuwen is door talrijke onderzoekers nagegaan. Voor ons zijn alleen de uitkomsten betreffende de vasomotoren voor de achterste extremiteiten van den kikvorsch van belang.

Reeds HUIZINGA¹⁾ heeft het verloop der vasoconstrictoren van het zwemvlies bij den kikvorsch nagegaan. Volgens hem ontspringen de betreffende vezels uit de hals-zwelling van het ruggemerg, dalen daarna langs de 3de en 4de spinaalzenuw via de rami communicantes naar de grensstreng af, en buigen zich door de achterste rami communicantes naar de n. ischiadicus. Volgens latere schrijvers verlopen de vasoconstrictoren van de geheele achterste extremiteit voor het grootste gedeelte in de zenuw.

ELLIS²⁾ heeft de veranderingen tengevolge van zenuwprikkeling bij de kikkerpoot nagegaan door het zwemvlies microscopisch te bezichtigen en plethysmographisch het volumen van de achterpoot te bepalen. Hij meende uit zijn proeven bij den kikvorsch het bestaan van vasodilatoren naast vasoconstrictoren voor de achterpoot te kunnen afleiden; het vasomotorisch mechanisme zou volgens hem bij den kikvorsch moeilijker in werking te stellen zijn dan bij warmbloedigen.

LANGLEY³⁾ heeft uitvoerig het verloop der vasomotoren van den kikvorschvoet beschreven. Hij vond, dat de vasomotoren voor het zwemvlies na het ruggemerg verlaten te hebben verlopen in de 3de tot 7de spinaalzenuw; al deze zenuwen zijn in staat na prikkeling dezelfde arterie in het zwemvlies te doen samentrekken.

De vasomotoren verlopen verder langs de rami communicantes in de betreffende spinaalzenuwen naar de sympathicus-streng, en verlaten deze langs de r. c. in de 8ste en 9de spinaalzenuw. Zij verlopen verder via den n. ischiadicus naar de periferie.

Over het verloop der vasodilatoren lopen de meeningen uiteen.

De betreffende zenuwstammen bevatten meestal naast deze vezels ook vasoconstrictoren; bij faradische prikkeling hebben de laatste in het algemeen de overhand. Misschien is dit de oorzaak, dat LANGLEY (l.c.) nog twijfel heeft uitgesproken omtrent het bestaan der vasodilatoren voor de kikker-achterpoot.

OINUMA⁴⁾ heeft naar aanleiding van de ontdekking door BAY-

¹⁾ Huizinga, Pfl. Archiv. Bd. II, 1875.

²⁾ Ellis, J. of Physiol. Vol. 6, 1885.

³⁾ Langley, J. of Physiol. Vol. 41, 1911, p. 495.

⁴⁾ Oinuma, J. of Physiol. Vol. 43, 1911 p. 343.

LISS¹⁾, dat mechanische prikkeling der achterwortels bij den hond vaatverwijding in de achterpoot tengevolge heeft, getracht op dezelfde wijze het verloop der vasodilatatoren bij den kikvorsch op te sporen; hij heeft echter geen positieve resultaten verkregen.

PEARCE²⁾ heeft door middel van het Lâwen-Trendelenburg-preparaat (zie pag. 3) beproefd het verloop der vasodilatatoren op te sporen. Hij maakte daarbij aanvankelijk gebruik van een eigenschap die curare volgens hem bezat, n.l. om de vasoconstrictoren te verlammen. Het bleek echter, dat de vasodilatatoren, waarvan de invloed nu voor den dag moest komen, geen werking vertoonden. Hij nam daarom zijn toevlucht tot een andere methode, n.l. doorsnijding en daaropvolgende degeneratie der lumbaalzenuwen. Eenige dagen na zenuwdoorsnijding, zag hij nu na prikkeling van het distale einde, dat in de achterpooten vaatverwijding plaats had als zwakke prikkels werden gebruikt; bij aanwending van sterke prikkels was het verschijnsel niet zoo duidelijk. In ieder geval was hiermee, volgens den schrijver, het bestaan van vasodilatatoren in de lumbaalzenuwen aangetoond. Op overeenkomstige wijze toonde hij het bestaan van vasodilatatoren aan in de achterwortels, na doorsnijding van de overeenkomstige voorwortels en faradische prikkeling van het perifere stuk.

Volgens PEARCE is het aan de groote gevoeligheid der vasodilatatoren toe te schrijven, dat prikkeling der achterwortels zonder voorafgaande degeneratie van de voorwortels, geen vaatverwijding ten gevolge heeft. Hij schrijft hieraan het negatieve resultaat toe, dat OINUMA (l.c.) verkreeg.

Door BAYLISS (l.c.) is met betrekking tot de vaatzenen aan huid en romp, de aandacht gevestigd op sensibele vezels, waarin volgens hem prikkels een beloop nemen, tegengesteld aan het normale. Deze planten zich centrifugaal voort. Hij noemde ze derhalve „antidrome vezels”. De „antidrome” werking komt tot stand door bemiddeling van collateralen, die vanuit de sensibele huidzenen zich naar de vaten begeven.

Onlangs heeft Y. DOI³⁾ het bestaan van dergelijke vezels ook bij den kikvorsch aangetoond in de achterwortels van het ruggemerg. Na doorsnijding der achterwortels (VII en IX) prikkelde

¹⁾ Bayliss, J. of Physiol. Vol. 26, 1900.

²⁾ Pearce, Zschr. f. Biol. Bd. 62, 1913.

³⁾ Y. Doi, J. of Physiol. Vol. 54 1920 p. 227.

hij door knijpen het perifere stuk. Eenige minuten later was plethysmographisch duidelijk volumetoename van de betreffende achterpoot waar te nemen; microscopisch kon worden aangetoond, dat de kleine vaten en capillairen zich verwijd hadden. Na ongeveer $\frac{1}{2}$ uur was de toestand weer normaal.

Uit het bovinstaande blijkt, dat bij den kikvorsch zoowel de lumbaalzenuwen, als de achterwortels vasodilatatoren bevatten. Ze zetten zich meerendeels voort in de n. ischiadicus, waartoe de voornaamste lumbaalzenuwen (n. VIII, IX, X) zich vereenigen. In dezen zenuwstam verloopt, aangezien hij ook de vasoconstrictoren bevat, het meerendeel der vasomotoren van de achterste extremiteit. Van dit feit hebben wij, zooals later bij de beschrijving zal blijken, bij onze proeven gebruik gemaakt.

De theoretische vraag of deze vasodilatoren als parasympathisch moeten worden beschouwd, blijft hierbij natuurlijk ter zijde.

§ 3. VASOMOTOREN EN VASOHORMONEN.

Wanneer men de litteratuur nagaat over het verband tusschen nerveuze invloeden en de werking der vasohormonen, wordt men getroffen door het verschil van opvatting betreffende de werking van adrenaline en choline. Terwijl de eerstgenoemde stof volgens de meeste schrijvers (ELLIOTT¹⁾, LANGLEY²⁾, GASKELL³⁾ e.a.) een typische „sympatico-mimetische” werking heeft, wordt het choline door GASKELL (l.c.) beschouwd als het type van een stof met „parasympatische” werking. Daar het vraagstuk, of de vasomotorische vezels van sympatischen of parasympatischen aard zijn, ons geen belang inboezemt, zullen wij het bij de vermelding van deze opvatting laten.

Belangrijker is voor ons het onderzoek, dat DALE en RICHARDS⁴⁾ eenige jaren geleden verrichtten. Zij hebben de werking van adrenaline, histamine en choline in kleine doses nagegaan, tijdens doorstrooming van enkele organen van katten en honden, zoowel bij intacte innervatie, als na doorsnijding met opvolgende degeneratie der zenuwen.

Er was in het eerste en laatste geval een duidelijk onderscheid

1) Elliott, Journ. of Phys. 32. 1905.

2) Langley, ib. 33. 1905/06.

3) Gaskell, The involuntary nervous System. 1916.

4) Dale en Richards, Journ. of Phys. 52. 1918. p. 110.

waar te nemen. Terwijl 16 dagen na doorsnijding van alle toevoerende zenuwen door kleine doses van alle drie stoffen vaatverwijding optrad, alleen bij adrenaline gevolgd door een lichte vaatvernauwing, vertoonden de vasohormonen bij intacte innervatie zeer uiteenlopende werking. Verschillende factoren spelen hier een rol.

In de eerste plaats de doseering. Afhankelijk hiervan werken alle 3 stoffen vaatverwijdend of vaatvernauwend. De overgang van de eerste soort van werking, die wordt aangetroffen bij lage doseering, naar de tweede soort, die het gevolg is van hogere doses, wordt gevormd door een zekere overgangsgrens, die bij diverse vasohormonen verschillend hoog ligt.

Voor de kat gelden de volgende cijfers:

Voor adrenaline vormt 0.005 mgr. de overgang; daarboven treedt bloedsdrukstijging en vaatvernauwing, daar beneden daling van bloedsdruk en vaatverwijding in het overlevende orgaan op.

Voor histamine ligt deze grens hoger; de typische werking van deze stof is, in kleine doses (0.01—0.1 mgr.), daling van bloedsdruk te veroorzaken. Voor de vaatverwijdende werking aan het overlevende orgaan moeten echter bijzondere voorwaarden vervuld zijn, n.l. de aanwezigheid van adrenaline en roode bloedlichaampjes in de doorstromingsvloeistof. Is een van deze twee of geen dezer voorwaarden vervuld, dan vertoont histamine steeds vaatvernauwing.

Acetyl-choline vertoont binnen betrekkelijk wijde grenzen (0.001—0.1 mgr.) bloedsdrukdalende en vaatverwijdende werking. De vaatvernauwende werking, en ook de overgangsgrens liggen hier bij betrekkelijk zeer groote doses, zooals o.a. door HUNT¹⁾ (aan het konijnenoor) kon worden aangetoond.

Alle drie vasohormonen hebben dus de eigenschap om, zekere voorwaarden vervuld zijnde, twee soorten van werkingen te vertoonen. Ook bij den kikvorsch is dit verschijnsel waargenomen (zie pag. 5 en 6).

In de tweede plaats heeft het al of niet vooraf behandeld zijn met hormonen of een andere stof invloed op den uitslag van het aangewende vasohormone. Men ziet dan vaak de vasohormonen een werking vertoonen, die tegengesteld is aan de normale. In verband hiermede, behoeft het niet te verwonderen, dat men door ge-

¹⁾ Hunt, Am. J. of Phys. 45, 1918.

schikte combinatie van 2 van de drie hormonen, de werking van elk afzonderlijk kan verminderen of zelfs opheffen.

De vaatverwijdende werking van kleine doses adrenaline en histamine blijft na zenuwdegeneratie — in het vervolg korthedshalve voor zenuwdoorsnijding en opvolgende degeneratie — toegenomen, die van acetyl-choline daarentegen is afgenomen. DALE en RICHARDS leidden o.a. uit deze gegevens een theorie omtrent de werking en het aangrijpingspunt van de vasohormonen af. Zij meenen dat de vaatverwijdende werking van histamine en adrenaline in kleine doses zoude aangrijpen op de capillairen; de vaatvernauwende werking berust c.p. op een werking op de arteriolen. Het acetyl-choline daarentegen, dat in hun experimenten steeds vaatverwijdend werkte, dachten zij zich aan te grijpen hoofdzakelijk op de arteriolen.

Ook bij den kikvorsch is er duidelijk verband tusschen de werking van vasomotoren en vasohormonen aan te toonen. De betreffende litteratuur moge hier volgen.

Arteriën. Naar aanleiding van conclusies van PEARCE¹⁾ ten opzichte van het aangrijpingspunt der adrenaline-werking heeft DEL CAMPO²⁾ de n. sympathicus bloot gelegd en geprikkeld met den faradischen stroom. Om contracties van de willekeurige spieren, die als gevolg hiervan zouden optreden, tegen te gaan, heeft hij aan de doorstrotingsvloeistof 0.01 mgr. curare toegevoegd.

Na langeren tijd (± 1 uur) doorstrooming met physiologische Na Cl-oplossing (0,6 %) bleek het effect van sympathicus-prikkeling, ook bij sterkere prikkels verdwenen. De werking, zoowel van adrenaline en als die der vasomotoren, worden tijdens langere doorstrooming met Na Cl oplossing klaarblijkelijk op dezelfde wijze beïnvloed.

Ook BAUER en FRÖHLICH³⁾ hebben een merkwaardig verschijnsel waargenomen dat wees op een mogelijk verband tusschen adrenaline-werking en de invloed van vasomotoren.

Het is hen gebleken, dat bepaalde doses adrenaline, opgelost in Ringersche vloeistof, die bij het normale dier vaatvernauwing geven, na voorafgaande doorstrooming met kleinere doses, een omgekeerde werking vertoonden. Begonnen werd b.v. met door-

¹⁾ Pearce, Zschr. f. Biol. Bd. 63, 1913.

²⁾ del Campo, Zschr. f. Biologie Bd. 69, 1919 p. 87.

³⁾ Bauer en Fröhlich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 88, 1920.

strooming van adrenaline 1 : 500.000; was de vaatvernauwing die hierna optrad voorbij (na $\frac{1}{2}$ uur), dan werd begonnen met doorstrooming van adrenaline 1 : 100.000. Nu bleef òf de vaatvernauwing uit, òf deze was snel voorbijgaande en maakte plaats voor vaatverwijding.

Nu blijkt dat ook faradische prikkeling van den n. ischiadicus die volgens den schrijver normaliter vaatvernauwing geeft, duidelijk, bij gemiddeld sterke prikkel (rolafstand 26 c.M.) vaatverwijding doet ontstaan. Bij sterke prikkels alleen werd vaatvernauwing waargenomen. De schrijvers nemen aan, dat in dit geval het betreffende vaatgebied nog onder invloed van adrenaline-werking verkeert.

Volgens ROTHLIN (l.c.) komt de dubbele werkingswijze van adrenaline op de overlevende vaten van den kikvorsch overeen met dezelfde verschijnselen verkregen door indirecte, chronaxisch afgemeten elektrische prikkeling der toevoerende zenuwen.

DOI (l.c.) heeft de samenhang tusschen de werking van vasomotoren en die van histamine (0.0001 mgr.) kunnen aantoonen bij een onderzoek over het voorkomen van antidrome vezels bij den kikvorsch (zie pag. 16).

De volgorde van de aanwending van histamine en zenuwprikkeling was tamelijk onverschillig.

Na injectie van $\frac{1}{8}$ millioenste acetyl-choline in de vena abdominalis zag hij plethysmographisch volume-toename aan de achterpoot, vaak na voorafgaande afname daarvan, optreden. Microscopisch was dilatatie van de arteriën en arteriolen waar te nemen. Prikkelde hij daarna mechanisch het perifere uiteinde van de achterwortels, dan ontstond duidelijk verwijding, ook van de capillairen.

Venae. De invloed van vasomotoren en vasohormonen op de venae is door HOOKER¹⁾, HELENE CONNET²⁾ en DONEGAN³⁾ nagegaan. Hun experimenten strekken zich alleen uit tot warmbloedigen (kat, hond en konijn). HOOKER prepareerde een stuk darm van de hond vrij met de art. mes. inf. en bijbehorende vena; het preparaat werd aan de beide einden vrij opgehangen. De eenige verbinding met het dier werd gevormd door een zenuw, die

¹⁾ Hooker, Am. Journ. of Phys. 45. 1918. p. 543.

²⁾ Connet, ibid. 54. 1920. p. 46.

³⁾ Donegan, Journ. of Phys. 55. 1921.

van het gangl. mes. inf. verliep naar het darmstuk, en die dit bereikte dicht bij de intredingsplaats van de art. mes. inf. Het bloed werd uitgewasschen met Ringersche vloeistof, waarmee verder werd doorstroomd. De druk in de venae werd gemeten door een manometer, die warme Ringersche vloeistof bevatte. Voor een positieve druk in de vena (30 tot 100 m.M. Ringer) werd gezorgd door deze te verbinden met een drukflesch. Iedere wijziging in de doorsnede van de vena werd aangegeven door stijging of daling van den manometer. Prikkeling van de betreffende zenuw deed deze rijzen. Injectie van 0.2 tot 0.6 mgr. adrenaline in de vena saphena gaf geen stijging van de veneuze druk in het darmstuk, wel wanneer op een dergelijke injectie asphyxie volgde. Dit werd bereikt door tijdelijke afsluiting van de trachea alcanule. Dit schijnt er op te wijzen, dat de venopressorische invloed van adrenaline niet alleen is toe te schrijven aan invloed van het centrale zenuwstelsel, maar ook berust op een periphere werking, op de sympathicus-einden, zooals ook in de arteriolen plaats heeft.

CONNET (l.c.), die deze proeven herhaalde, heeft ook de werking van histamine onderzocht. Volgens haar is de daling van den veneuze bloedsdruk na injectie van histamine en het daar opvolgende uitblijven van reactie op adrenaline een aanwijzing, dat histamine verslappend werkt op de tonus der venae. De werking van adrenaline berust volgens haar op een vasoconstrictorisch mechanisme in de venae zelf.

Een uitvoerig onderzoek omtrent de innervatie van venae is onlangs door DONEGAN (l.c.) verricht. Hij heeft het verloop der venomotoren en hun werking, gedeeltelijk in samenhang met die der vasohormonen, op de vena saphena int. bij de poot van den hond en van het konijn nagegaan.

Hij verdeelde de venae in zijn proeven in 2 typen:

- a. die onmiddellijk op zeer zwakke prikkels reageeren met vernauwing;
- b. die, welke pas na zeer lange latentie zich contraheeren, nadat voor de tweede keer met dezelfde stroomsterkte was geprikkeld.

Wat het verloop der venomotoren aangaat, het volgende: het cellichaam ligt in de grijze stof van het ruggemerg; de praeganglionnaire vezels verlopen in de voorwortels van 1ste, 2de en 3de

lumbaalzenuw. De cellichamen der post-ganglionnaire vezels liggen in de 6de en 7de lumbale sympathische ganglien; de vezels voor de v. saph. int. verloop in den n. ischiadicus. Deze opgaven zijn van BANCROFT¹⁾. Het verloop der vezels werd bepaald door hun gedrag voor en na doorsnijding te bepalen; de ligging der cellichamen volgens de methode van LANGLEY²⁾.

Verder heeft DONEGAN verschillende methoden toegepast om den invloed van adrenaline en histamine na te gaan; hiervan is doorstrooming van de vena met oplossing van de te onderzoeken stof voor ons de belangrijkste; concentraties van 1 : 1 000 000 van beide stoffen deed altijd de v. saphena int., zoo sterk samen-trekken, dat het lumen verdween. De grootere venae, de vena cava en haar vertakkingen, werden door 10 maal zoo sterke concentra-ties niet beïnvloed.

Voorzoover mij bekend is er geen speciaal onderzoek verricht omtrent het verband tusschen de werking van vasomotoren en vasohormonen op de venae van den kikvorsch; ik moet derhalve met deze opgaven volstaan.

CAPILLAIREN.

DALE, en zijn medewerkers RICHARDS³⁾ en LAIDLAW⁴⁾ hebben door hun experimenten de groote beteekenis van de capillairen voor de vaatverwijdende werking van kleine doses en de „shock”-werking van groote doses histamine in het licht gesteld. Nadat de twee eerstgenoemde schrijvers op verschillende gronden tot de conclusie waren gekomen, dat de vaatverwijdende werking van histamine in kleine doses berust op verslapping van capillair-wan-den, hebben zij door een experiment dit beslist: zij doorstroomden een stuk mensenterium beroofd van de bijbehorende darm van uit de toevoerende arteriën; de capillair circulatie was aldus uitgeslo-ten. In doses, waarbij anders vaatverwijding optrad (0.002 — 0.01

¹⁾ An. J. of Ph. 1898. 1. p. 477.

²⁾ Langley J. of Physiol. 12, 1891 p. 347.

³⁾ Dale en Richards, Journ. of Physiol. Vol. 52, 1918 p. 110.

⁴⁾ Dale en Laidlaw, ibid., p. 355.

mgr.), bewerkte histamine nu nooit anders dan vaatvernauwing. Acetyl-choline (0.001 — 0.01 mgr.) daarentegen gaf steeds vaatverwijding.

DALE en LAIDLAW hebben door de werking op de andere onderdeelen van het vaatstelsel uit te sluiten, direct aangetoond, dat de shock-toestand tengevolge van groote doses histamine (1 mgr. en meer intraveneus) berust op een sterke rekking van de endotheelwanden der capillairen.

Bijna al het aanwezige bloed is daarin opgehoopt. De capillairendotheliën zijn in abnormale mate permeabel geworden voor bloedbestanddeelen, met name het plasma. Hieruit is volgens hen ook de „indikking” van het bloed, die men bij shock-toestanden aantreft, te verklaren. Door voortgezette, telkens herhaalde injectie van kleine vaatverwijdende doses histamine, was deze shock toestand te bereiken, echter niet met acetyl-choline.

HOOKE¹⁾ heeft aan het kattenoor na intraveneuse injectie van adrenaline (1 : 50.000) duidelijk vernauwing der capillairen waargenomen, en na histamine (2 mgr. p. K.G.), op dezelfde wijze aangewend, duidelijk verwijding daarvan kunnen aantoonen.

Onlangs zijn door RICH²⁾ de hypothesen van DALE en zijn medewerkers ten opzichte van de beteekenis van de capillairen van de vaatverwijdende en shock werking van histamine, ten volle bevestigd geworden. Op de fraaie fotografiën, die bij het artikel zijn toegevoegd, kan men aan de toenemende uitzetting en vermeerdering van het aantal capillairen, dat aanvankelijk onzichtbaar is, duidelijk de toename van de intensiteit der werking van kleiner tot grooter doses histamine vervolgen. De groote rol, die de capillairen bij histamine-werking op warmbloedigen spelen, is hiermede wel bewezen.

Ook bij koudbloedigen is een afzonderlijke werking van de vasohormonen op de capillairen aan te toonen.

De werking van adrenaline in verschillende concentratie in dit opzicht is bij den kikvorsch door KUKULKA³⁾ onderzocht. Hij bracht daartoe een druppel adrenaline onder het dekglas, waar de membrana nictitans onder lag uitgespreid. Bij verschillende concentraties (1 op 100.000 tot 500.000 in Ringersche vloeistof) werd vernauwing van de capillairen waargenomen.

¹⁾ Hooker, Am. J. of Physiol. Vol. 54, 1920 p. 30.

²⁾ Rich., Journ. of Am. Med. Ass. 33, 1921.

³⁾ Kukulka Arch. f. Pharm. u. exp. Ther. 21, 1920 p. 332.

KROGH ¹⁾ heeft, in aansluiting aan een vroeger onderzoek ²⁾ over de tongcapillairen bij den kikvorsch, de werking der vasohormonen op de capillairen van het kikkerzwemvlies microscopisch onderzocht. Het dier werd genarcotiseerd met urethaan, of ook wel plaatselijk curare aangewend en de te onderzoeken hormonen-oplossing op het zwemvlies gebracht.

Wat adrenaline betreft, heeft KROGH geen werking op de capillairen kunnen waarnemen; alleen de grootere arteriën vernauwen zich, bij voldoende sterke concentratie.

Histamine vertoonde alleen bij sterke oplossing, na subcutane injectie, eenige verwijdende werking op de capillairen. Acetylcholine werkte bij plaatselijke aanwending van 0.005 % soms vaatverwijdend op de capillairen, meestal echter op de arteriën.

ABDERHALDEN en GELLHORN ³⁾ hebben de beteekenis van de capillair-circulatie in het licht gesteld door gezamenlijk met adrenaline stoffen, die zij optonen noemen, te laten inwerken op het zwemvlies van den kikvorsch. Het zijn afbraak-producten van de schildklier, de hypophyse, de thymus, ovaria en testes, verkregen door de inwerking van fermenten en door hydrolytische splitsing met 10 % H_2SO_4 .

Deze stoffen zijn in staat de werking van adrenaline, bij locale aanwending te verminderen, op te heffen of zelfs om te keeren (vaatverwijding). Aan het feit, dat „increetstoffen” zooals zij bovengenoemde producten aanduiden, blijkbaar invloed hebben op de capillairwijdte, meenen zij een verstrekkende beteekenis te moeten toeschrijven ter verklaring van de werking van organen met inwendige afscheiding op de functies van bepaalde weefsels.

Voor warmbloedigen is het bestaan van zenuwinvloeden op de capillairen aangetoond door HOOKER (l.c.). Hij zag de capillairen in den rand van het kattenoor, onder het microscoop zich duidelijk samentrekken na faradische prikkeling van de halssympathicus aan dezelfde zijde; na doorsnijding van de zenuw, had prikkeling van het perifere stuk nooit eenig effect.

STEINACH en KAHN ⁴⁾ zagen als gevolg van elektrische prikkeling van de vasomotoren, die het merg verlaten in de 3de, 4de en 5de spinaalzenuw, onder het microscoop vaatvernauwing optre-

¹⁾ Krogh, J. of Physiol. Vol. 55, 1921.

²⁾ Journ. of Physiol. Vol. 53, 1919, p. 399.

³⁾ Abderhalden en Gellhorn, Pflüger's Archiv. Bd. 193. 1921. p. 47.

⁴⁾ Steinach en Kahn, *ibid.*, Bd. 97, 1903.

den in de capillairen van den membrana nictitans van den kikvorsch. Ook plaatselijk hebben zij deze vaten geprikkeld. De latentie (1—3 sec.) was wat korter dan na prikkeling der spinale zenuwen (4—5 sec.). Zij gebruikten afwisselend de faradische stroom en wisselstroom (70 tot 90 slagen p. min.).

Naar aanleiding van zijn experimenten op de capillairen in de kikkertong meent KROGH¹⁾ dat de reactie, die hij zag optreden nu locale mechanische prikkeling, n.l. vaatverwijding, tot stand kwam door middel van een axon-reflex. Langs de sensibele zenuwen die verondersteld worden talrijke takken af te geven aan de capillairen en kleinere art. zouden de prikkels in antidromen zin (BAYLISS pag. 15) worden voortgeleid.

In een samenvattend artikel heeft EBBECKE²⁾ er den nadruk op gelegd, dat, bij prikkeling der capillairen, met middelen van de meest uit eenloopenden aard, het in den grond van de zaak ging om een chemische regulatie der capillairwijdte door het omringende weefsel. Hij heeft hier speciaal het oog op de hyperaemie en het eventueel optreden van oedeem, nadat een zeker huidgebied is getroffen door mechanische en chemische prikkels.

Deze vaatreactie zou tot stand gebracht worden door chemische stoffen, die door de omringende weefsels, na inwerking van prikkels van buitenaf, worden afgescheiden. Zijn bewering wordt gesteund door de waarneming van enkele bekende feiten: het onderscheid tusschen de zwakke locale vasomotorische reactie bij weefsels met weinig stofwisseling, zooals littekenweefsel, en de sterk uitgesproken reactie bij organen als b.v. de lever en de nier, die in het algemeen een rijke stofwisseling bezitten. Ook is er onderscheid op te merken tusschen de vasomotorische werking van prikkels, die het omringende weefsel weinig beïnvloeden b.v. faradiseering (werking v.n.l. op de sens. zenuweinden) en die van een zwakken, langdurigen, constanten stroom die voornamelijk het omringende weefsel prikkelt.

In dit overzicht zijn hier en daar reeds eenige opvattingen van de schrijvers omtrent het aangrijpingspunt van de werking van enkele vasohormonen aangeduid. Het is gewenscht dit wat uitvoeriger te behandelen in verband met de uitkomsten van onze experimenten. Deze dienen daarom eerst besproken te worden.

¹⁾ Krogh, J. of Phys. Vol. 53. p. 399. 1919—1920.

²⁾ Ebbecke, Die Naturwissenschaften, Jg. 9. 1921. Hft 23 en 32.

§ 4. ONDERZOEK NAAR DE VASOMOTORISCHE PRIKKELBAARHEID.

De uitkomsten van het onderzoek zijn te verdeelen in twee groepen:

- a. de uitkomsten bij doorstrooming met radio-actieve zoutoplossingen;
- b. de uitkomsten bij doorstrooming met radio-actieve zoutoplossingen, waaraan vasohormonen zijn toegevoegd.

Aangezien de methodiek in hoofdzaak voor beide groepen dezelfde was, is het gewenscht de bespreking hiervan vooraf te doen gaan. Daarna zullen de verkregen uitkomsten in de bovengenoemde volgorde beschouwd worden.

Gevolgde methodiek.

Voor onze proeven was de doorstrooming van den kikvorsch volgens de methode, zooals die door LÄWEN-TRENDELENBURG¹⁾ is aangegeven, de geschiktste. Hierbij beperkt men zich tot de kunstmatige doorstrooming van de achterste extremiteiten. Wij gingen als volgt te werk:

Een kikvorsch wordt door decapitatie en verwoesting van het ruggemerg gedood. Het dier wordt vervolgens met den rug op een kurkplaatje gelegd. De buikhuid word caudaalwaarts omgelegd, de voorste buikwand, te beginnen van af het borstbeen, los geprepareerd in een strook van 3—4 c.M. breedte. Het vrijgemaakte stuk wordt omgeklapt, en over de huidlap heengelegd.

Daarna worden de blaas en het rectum, na losgeprepareerd te zijn, met de schaar gezamenlijk verwijderd. Het is gewenscht om vooraf een ligatuur om den steel van deze organen en het distale stuk der oviducten te leggen. Vervolgens wordt het geheele intestinum los gemaakt en verwijderd. Onder het achterste peritoneum zijn de nieren dan zichtbaar.

De venae advehentes renales,²⁾ die de voornaamste toevoeren de venae zijn voor het poortaderstelsel in de nier (voortzetting in de v. Jacobsoni) worden onderbonden. Door de vv. iliacae ant. en vv. ischiadicae ontvangen ze samen met de v. abdominalis al het veneuse bloed uit de extremiteiten. Door onderbinding van de vv. advehentes stroomt dit, eventueel de doorstroomingsvloeistof, door

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Pd, 52, 1904 en Bd. 63, 1910.

²⁾ Ecker-Gaupp. Die Anatomie des Frosches, Bd. II, p. 419.

de v. abdominalis af. Vervolgens worden de nieren, geslachtsklieren en hun uitvoergangen verwijderd, terwijl de zenuwen en de groote bloedvaten zorgvuldig worden gespaard. Met een fijne schaar wordt daarna een kleine opening in den voorwand van de aorta abdominalis gemaakt. Een fijne arterie-canule gevuld met doorstromingsvloeistof wordt ingebracht en doorgeschoven tot even boven de splitsing van de aorta in de beide artt. hypogastricae. Daarna wordt de canule vastgebonden met een van te voren onder het vat klaargelegden draad, en ten slotte in een statief vastgeklemd.

Het vrije uiteinde wordt vervolgens in een gummislang bevestigd, waaruit de benodigde doorstromingsvloeistof langzaam vloeit; toetreding van lucht wordt tijdens deze bewerking zorgvuldig vermeden.

De lap van den buikwand en de buikhuid worden op een kurkje of wattenlaag bevestigd. Bij grootere exemplaren wordt een vena-canule in het distale uiteinde van de v. abdominalis geschoven. Bij kleinere, waar zulks groote moeilijkheden opleverde, werd de lap van den buikwand voorzichtig in een aan beide einden open glazen cylinderbuis geschoven. De doorstromingsvloeistof loopt gewoonlijk af gemengd met wat bloed. Langzamerhand wordt tegelijk met de afname van het gehalte aan erythrocyten de uitstromingsvloeistof helderder. Ten slotte, na verloop van $\pm \frac{1}{2}$ uur vloeit een volkomen helder en kleurloos vocht af. Microscopisch is echter na eenige uren nog bloed aan te toonen.

Het proefdier werd door natte watten op de bloot gelegde organen voor uitdrogen bewaard. Het prepareeren geschiedde zoo snel mogelijk, met het oog op bloedstolling. Bij voorkeur werden groote exemplaren onderzocht van *Rana temporaria* en *R. esculenta*. Het leverde geen bezwaren op beide soorten door elkaar te gebruiken.

Als doorstromingsvloeistof werd die samengesteld volgens S. RINGER gebruikt. Hierin werden nadat kalium was weggelaten ook de verschillende te onderzoeken stoffen opgelost. Nadere bijzonderheden daaromtrent zijn te vinden in de volgende hoofdstukken.

Op verschillende manieren kan men nu de toevoeging van andere stoffen bewerkstelligen. De meeste schrijvers maken gebruik van injectie van een oplossing der te onderzoeken stof in de gummislang, die het preparaat verbindt met het vloeistof-reservoir. Anderen brengen haar in het vloeistof-reservoir. In verband met onze opstelling verdiende deze laatste methode de voorkeur.

Een combinatie van 3 Mariottesche flessen, ieder van 2 L. inhoud, met een gezamenlijke afvoerbuis, waarin 3 aanzetstukken uitmonden, elk voorzien van een kraan, bleek voor ons doel het geschiktste. In een der flesschen bevond zich de te onderzoeken vloeistof, in een ander Ringersche vloeistof zonder eenig radio-actief bestanddeel, in de derde, dezelfde vloeistof als in de eerste, doch zonder de nader te onderzoeken stof. Door omzetting van een kraan kon men snel de gewenschte vloeistof laten toetreden. Hierbij werd nauwkeurig zorg gedragen, dat, alvorens de kraan om te zetten, het verschillende vloeistof-niveau binnen en buiten de stijgbuis in de nieuwe flesch even hoog was als in de oude. Bij alle experimenten werd begonnen met doorstrooming van kaliumlooze Ringer (KIR). Daaraan aansluitend volgde dan doorstrooming met de te onderzoeken vloeistof. Was een experiment afgelopen, dan werd, wanneer onmiddellijk daarna een ander zou genomen worden, in den tusschentijd meestal met kaliumlooze Ringer doorstroomd. Voorzoover de KIR-doorstrooming niet afzonderlijk bij de verslagen der proeven is vermeld, heeft men zich deze dus steeds als onmiddellijk voorafgaande aan het gegeven experiment c. q. daaraan aansluitende te denken. Voor een constanten doorstroomingsdruk werd gezorgd door de vloeistof te laten uitvloeien onder een gemiddelden druk van 20—25 c.M. H_2O . De hoeveelheid vloeistof, die gedurende een bepaald experiment of een deel daarvan uitstroomde werd afgelezen aan een schaalverdeeling op de flesch. Het was van belang deze hoeveelheid te kennen om hieruit de benodigde hoeveelheid van een of ander, dat ter onderzoek aan de vloeistof toegevoegd moest worden, te berekenen. Met behulp van indicatoren werd de reactie der doorstroomingsvloeistof nagegaan.

Voor kaliumlooze Ringer, die niet ouder is dan 24 uur bedraagt $P_H = \pm 7.8$. Dit getal neemt, als men de vloeistof laat staan, in den loop van den tijd toe; voor kaliumlooze Ringer, die 4 dagen oud is, bedraagt $P_H = 8.3$. De vloeistof, die wij gebruikten, was nooit ouder dan eenige dagen; meestal werd voor iedere nieuwe proefreeks de Ringeroplossing versch bereid. De gemiddelde H-ionen concentratie bedroeg dus 1×10^{-8} . Toevoeging van kalium deed de waterstofionenconcentratie in het algemeen een weinig toenemen, evenredig met het stijgen der doseering; uraan-toevoeging verlaagt de exponent der H-ionen concentratie, evenwel bij physiologische doses onbeteekenend.

De stroomsnelheid, d.w.z. de hoeveelheid vloeistof, die in de

tijdseenheid doorstroomde, werd bepaald, door het aantal druppels te tellen, dat per min. uit de canule in de v.abdominalis afvloeide. Dit geschiedde met het horloge in de hand of door een electrischen druppelteller¹⁾, die het aantal gevallen druppels op een kymografion registreerde. Aangezien de druk constant gehouden werd, was de doorstromingssnelheid evenredig met de vaatwijdte in het doorstroomde gebied. Uit een vermindering van het aantal druppels per min. werd derhalve vaatvernauwing, uit een vermeerdering vaatverwijding afgeleid.

FLEISCH²⁾ en ATZLER en LEHMANN³⁾ gaven aan deze methode de voorkeur boven de microscopische bezichtiging van de vaatwijdte. Op grond van opgedane ervaring, sluiten wij ons bij deze schrijvers aan.

Voor zoover bij onze proeven de invloed van faradische zenuwprikkeling werd nagegaan, geschiedde dit door beiderzijds, na elkander, de n.ischiadicus, op de plaats waar zich de lumbaalzenuwen tot een stam vereenigd hebben in den plexus lumbosacralis, te treffen. Om redenen, die vroeger zijn vermeld werd deze plaats daartoe uitgekozen.

De zenuw werd op 2 platina elektroden gelegd, die verbonden waren met de secundaire klos van een inductorium, gevoed door een accumulator van 2 Volt. De onderlinge klosafstand werd zoo gekozen, dat bij sluiting van de faradische keten, geen zichtbare contractie van de willekeurige spieren als gevolg van zenuwprikkeling optrad. De ervaring had ons n.l. geleerd, dat zelfs de geringste contractie der omringende skeletspieren het aantal afvloeiende druppels per min. belangrijk deed verminderen. Met het oog op registratie werd telkens in het geheel gedurende 1 minuut geprikkeld. De tijdsduur van den prikkel werd over beide nn. ischiadici gelijkelijk verdeeld. Het bleek gewenscht, zooals enkele experimenten in die richting genomen ons geleerd hadden, tusschen twee opvolgende faradisaties minstens 5 min. te laten verloopen. Werd in dien tusschentijd geprikkeld, dan had men last van nawerking van de voorafgaande faradisatie. Het aantal inductieslagen bedroeg in alle proeven 48 per sec.

Bij de verslagen der proeven zal de aangewende klosafstand in c.M. worden opgegeven. De intensiteit van de prikkels, die daarmee overeenkomt kan men hieruit afleiden, dat een afstand van

¹⁾ Dusser de Barenne, Arch. Neerl. de Phys. T. II. 1918. 534.

²⁾ Fleisch, Pflüger's Archiv. Bd. 171. 1918. 86.

³⁾ Atzler en Lehmann, l. c.

14 c.M. overeenkomt met $1/250$ van de intensiteit, wanneer de klossen geheel over elkaar geschoven zijn.

Bij doorstrooming met kaliumlooze Ringer, werd op verschillende tijdstippen de invloed van faradisatie, telkens met dezelfde prikkelintensiteit, nagegaan.

Exp. No. 1.

5 u 23 Begin doorstrooming met KIR, aantal druppels per min. = 28.

5 u 33	faradisatie (klosafstand 14.5);	aantal druppels per minuut	onmiddellijk vóór prikkeling =	{ 28
			na pr. =	{ 26
5 u 43	"	"	vóór pr. =	{ 26
			na pr. =	{ 24
5 u 53	"	"	vóór pr. =	{ 24
			na pr. =	{ 14

De vasoconstrictoren hebben dus na faradisatie de overhand.

Vervolgens werd aan de vloeistof een zekere hoeveelheid kalium toegevoegd, 100 mgr. KCl p. L., en opnieuw de invloed van faradisatie, met dezelfde intensiteit als zooeven nagegaan. Ook nu bleek het aantal druppels per minuut na faradisatie duidelijk verminderd.

Exp. No. 2.

4 u 10 Begin 100 mgr. KCl p. L. Ringer; aantal dr. p. min. = 50

4 u 20 aantal druppels p. min. = 50

4 u 25 " " " " = 50

4 u 30 faradisatie (14.5)

aantal druppels per min. voor pr. = 50

" " " " na pr. = 30.

De vasomotorische prikkelbaarheid, zich uitend in verandering van het aantal druppels per minuut, bleek nu gedurende langen tijd, zoowel bij doorstrooming met KIR als kalium-houdende Ringer behouden te blijven.

Daar wij de veranderingen in de vasomotorische prikkelbaarheid wenschten na te gaan werd een kunstgreep toegepast, die in ons laboratorium voor het kikvorschhart wordt aangewend. Wanneer men n.l. een hart doorstroomt met KIR, ziet men soms na toevoeging van eenige mgr. uraanzout de stilstand, die anders niet of zeer moeilijk te bereiken is, weldra optreden. De automatie wordt blijkbaar dank zij deze ingreep geheel opgeheven.

In verband daarmee voegden wij eenige mgr. U-zout p. L. aan de kaliumlooze Ringer toe en gingen nu opnieuw de werking van faradische prikkeling na. Merkwaardigerwijze veranderde nu het aantal druppels per minuut na faradisatie, $\frac{1}{2}$ uur tot $\frac{3}{4}$ uur na het begin der doorstrooming, niet. Bij verschillende prikkelintensiteit (diverse klosafstanden) kon dit aangetoond worden. Er was blijkbaar vasomotorische *onprikkelbaarheid* opgetreden.

Exp. No. 3.

4 u Begin doorstrooming met KIR bevattend 3 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ p. L.;
aantal druppels p. min. = 23

4 u 15 Faradisatie (28.5)

Aantal druppels per min. onm. vóór pr. = 23.

" " " " " na pr. = 23

Onprikkelbaarheid.

4 u 17 Aantal druppels per min. = 23

4 u 32 Faradisatie (28.5)

Aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 23.

" " " " " na pr. = 23.

Onprikkelbaarheid.

Hiermee is dus het bestaan van een doorstroomingvloeistof aangetoond, die in staat is om de vasomotorische prikkelbaarheid te doen verdwijnen. De samenstelling moet al naar gelang van het jaargetijde gewijzigd worden. 's Zomers is gemiddeld 2 à 3, 's winters 3 à 4 mgr. U-zout p. L. benodigd. Heeft men eenmaal, na eenig zoeken — men kan volstrekt niet van te voren zeggen, dat een mengsel volgens bovenstaande gegevens samengesteld in een gegeven geval zal voldoen — het juiste mengsel gevonden, dan ligt het voor de hand om hiervan uitgaande, andere mengsels van radioactieve stoffen met dezelfde eigenschap op te sporen.

Hoe dit geschiedde, zal in de volgende § worden uiteengezet. Het feit dat dit mengsel, wegens de bovengenoemde eigenschap ook voor verder onderzoek het uitgangspunt vormde was voor ons aanleiding dit met den naam „*nul-mengsel*” aan te duiden.

N.B. Wat de motorische prikkelbaarheid der dwarsgestreepte musculatuur aangaat, hebben wij den indruk gekregen, dat die bij matig sterke prikkels (20—25 c.M. klosafstand) zoo als wij in onze experimenten aanwendden, tijdens doorstrooming met nul-mengsel, minimaal was.

Radio-actieve zoutoplossingen ¹⁾).

Aangezien in den loop van onze experimenten gebleken is, dat enkele doorstrooming, zoowel met radio-actieve zoutoplossingen als met vasohormonen-vloeistoffen, invloed uitoefent op de vaatwijdte is het goed, de daarmee verkregen op zich zelf staande uitkomsten vooraf te bespreken. Daarna zal de invloed van faradische prikkeling tijdens doorstrooming beschouwd worden. Het geheel laat zich derhalve verdeelen in:

1. *Statische uitkomsten*; dit zijn die welke betreffen de werking van radio-actieve zouten en vasohormonen op den vaatwand tijdens doorstrooming.
2. *Vlug voorbijgaande of dynamische uitkomsten*; dit zijn die van faradische zenuwprikkeling, terwijl doorstroemd wordt met oplossingen van radio-actieve zouten en vasohormonen.

Tijdens korte doorstrooming, met kaliumlooze Ringer (minder dan 1 mgr. p. L. bevattend) werd het aantal druppels in de eerste en laatste min. der doorstrooming geteld. Er bleek meestentijds geen verschil tusschen te bestaan; het aantal bedroeg ongeveer 30 per minuut.

Onmiddellijk daarna werd doorstroemd met kaliumhoudende Ringer, die 100 mgr. KCl p. L. bevatte. Hiertoe werd echter niet overgegaan, voor dat de uitstroomingsvloeistof volkomen helder doorliep. De doorstrooming duurde even lang als die met kaliumlooze Ringer, gemiddeld $\frac{1}{2}$ uur, en wederom werd het aantal druppels per min. aan het begin en het einde der doorstrooming geteld. Er bleek een duidelijk verschil te bestaan met de voorafgaande kaliumlooze doorstrooming; het aantal druppels per min. was

¹⁾ Behalve hetgeen in het overzicht van Jannink l. c. omtrent de litteratuur over K en U te vinden is moet nog gewezen worden op de uitkomsten van Braun en Held ²⁾ en van Soref ³⁾.

De beide eerstgenoemde schrijvers deden proeven met kaliumzouten op de circulatie bij eenige zoogdieren. Na injectie van kleine doses (0.005 — 0.01 gr.) volgde geringe stijging van den bloedsdruk; bij injectie van 0.01 tot 0.2 gr. trad na aanvankelijke stijging en daarop volgende daling een 2e stijging op.

Bij de gedecerebreerde kat vond Soref (l. c.) na intraveneuse injectie van U- en Rb- zouten, en ook van een oplossing van emanatie, stijging van den bloedsdruk.

²⁾ Pflüger's Archiv. Bd. 103. 1904. p. 476.

³⁾ Soref, Journ. of Phys. Vol. 54. 1920. Proc. LXXXIII.

gewoonlijk in dit half uur toegenomen van gemiddeld 30 tot 40 per min. Werd echter de doorstrooming met kaliumhoudende Ringer langer voortgezet, dan nam dit getal in den loop van de eerstvolgende paar uren geleidelijk af. Ook bij doorstrooming met kaliumlooze Ringer gedurende eenige uren werd dit verschijnsel trouwens waargenomen, doch dan ging daarmee een langzaam toenemend oedeem van de achterpooten gepaard.

Iets dergelijks heeft GUNZBURG ¹⁾ eenige jaren geleden waargenomen, toen hij den geheelen kikvorsch doorstroomde vanuit een der aortae met kaliumlooze Ringer. Door tijdig aan de doorstroomingsvloeistof kalium of een der kalium-vervangers toe te voegen, kon het oedeem geheel of gedeeltelijk voorkomen worden. Een hoeveelheid van 100 mgr. KCl resp. 12.5 mgr. uranyl nitraat p. L. Ringer bleken daartoe voldoende. In verband met dit feit heeft GUNZBURG (l.c.) de uitstroomingsvloeistof quantitatief onderzocht op kalium, terwijl doorstroomd werd met KIR. De mogelijkheid bestond n.l. dat tijdens deze doorstrooming aan de circulatie vloeistof kalium werd afgestaan. Na onderzoek volgens verschillende methoden, bleek de vloeistof, in porties uit de v. abdominalis opgevangen, kalium te bevatten, tot een gehalte, dat overeen kwam met gemiddeld 15 mgr. KCl per L. Dit kalium was waarschijnlijk gedeeltelijk afkomstig uit de verschillende kaliumdepots in het doorstroomde gebied; een ander zeer klein gedeelte zou geleverd kunnen worden door de aanwezige erythrocyten.

Het lag voor de hand om naar aanleiding van deze gegevens, ook in ons geval het K-gehalte van de uitstroomingsvloeistof op bepaalde tijdstippen tijdens doorstrooming met KIR na te gaan.

JANNINK ²⁾ heeft in zijn proefschrift eenige methoden voor de quantitative bepaling van kalium in vloeistoffen uitvoerig beschreven n.l. die volgens HOWELL en DUKE ³⁾, DE KONINCK ⁴⁾ en BOUSSER ⁵⁾, welke laatste methode een verbetering is van die van DE KONINCK. Voor ons bleek de methode volgens BOUSSER het meest doelmatig. De reactie werd als volgt uitgevoerd:

Nadat ongeveer 10 cc. der te onderzoeken vloeistof zijn ingedampt, en het residu voorzichtig is verhit, teneinde zooveel mogelijk alle ammoniak te verdrijven, wordt de overblijvende rest in

¹⁾ Gunzburg, Arch. neerl. de Physiol. T 2. 1918. p. 364,

²⁾ Jannink. Diss. Utrecht. 1921.

³⁾ Howell en Duke, Am. J. of Physiol. Vol. 21, 1909 p. 60.

⁴⁾ De Koninck. Ztschr. f. anal. Chemie No. 20, 1891. p. 390.

⁵⁾ Journ. of the Am. Chem. Soc. 1912, p. 1567.

10 cc. gedistilleerd water opgelost. Hiervan wordt de helft gebruikt om met Nessler's reagens ammoniak, die nog aanwezig mocht zijn, op te sporen. Als de uitkomst negatief is wordt met de andere helft gereageerd op kalium. Anders wordt het geheele proces herhaald tot alle NH_3 verdreven is. Aan 5 cc. vloeistof, wordt nu een weinig azijnzuur en 1 cc. N.cobaltnitriet (de Konincks reagens) toegevoegd. Daarna wordt 5 cc. 95 % alcohol bijgeschonken. Dezelfde bewerking wordt toegepast op eenige vloeistoffen, waarvan het kalium-gehalte bekend is. In de reageer-glazen ontstaat nu een neerslag, dat onderling wordt vergeleken. Men krijgt aldus een indruk omtrent het K-gehalte der proefvloeistof; de reactie heeft, niettegenstaande ze zeer gevoelig is — een kalium-gehalte tot 1 : 500 000 kan hiermede nog worden aangetoond — het nadeel, dat slechts relatieve uitkomsten kunnen worden verkregen.

De methode van HOWELL en DUKE (l.c.), heeft tegenover die wij kozen het nadeel, dat een voldoende kleursterkte van de proefvloeistof bij deze colorimetrische bepaling, zeer lang op zich laat wachten (12—24 uur).

Overzicht der uitkomsten.

(Vloeistof opgevangen uit de v. abdominalis).

TABEL I.

	Vloeistof	Aantal uren doorstroomd	Aantal mgr. KCl per L.	Gemiddelde.
Zomer 1918	I	1	16	20.5
	II	2	22	
	III	4	28	
	IV	6	16	
Najaar 1918	I	1	20	23.75
	II	2	25	
	III	4	28	
	IV	6	22	
Winter 1918/19	I	1	21	23.25
	II	2	20	
	III	4	28	
	IV	6	25	
Voorjaar 1919	I	1	12	14
	II	2	14	
	III	4	16	
	IV	6	14	

Uit deze gegevens komen eenige feiten naar voren:

1. de gemiddelde hoeveelheden kalium in de uitstroomingsvloeistof zijn in het voorjaar en den zomer lager dan in het najaar en den winter.
2. de hoeveelheid kalium in de uitstroomingsvloeistof neemt in de eerste 4 uren doorstroming toe, en is het grootste op het einde daarvan. Daarna neemt ze weer af.

Van de radio-actieve zouten werden uit de groep van de α -stralers uranium-zouten (uranyl-nitraat en -sulfaat door elkander) en thoriumnitraat onderzocht.

Bij aanwending van het thoriumnitraat ($\text{Th}(\text{NO}_3)_4$) moest met eenige bijzonderheden rekening worden gehouden. De Th-R-oplossing mocht met het oog op spoedig bederf niet ouder zijn dan eenige uren. Voor iedere proefreeks moest deze derhalve verscb bereid worden. Verder doet dit zout in bepaalde concentraties de oplossingsvloeistof, in casu KIR, een zure reactie aannemen, die schadelijk is voor de omringende weefsels; met behulp van Na_2CO_3 werd daarom de doorstromingsvloeistof zooveel mogelijk geneutraliseerd. Als indicator diende neutraalrood.

Bij de doses, wie wij onderzochten (5 tot 20 mgr. Th-nitraat p. L.) bleek steeds oedeem aanwezig te zijn.

Wat de β -stralers betreft, hebben wij ons met kalium en rubidium bezig gehouden.

Bij doorstroming met kleine hoeveelheden kalium-zout (10—20 mgr. KCl p. L.) werd steeds licht oedeem waargenomen. Bij aanwending van hogere doses scheen het oedeem op den duur niet zoo sterk toe te nemen als bij kleine hoeveelheden het geval bleek te zijn.

Een hooge dosis rubidium-zout (250 mgr. RbJ p. L.) deed gedurende eenige uren (2 à 3) het aantal per minuut afvloeiende druppels constant blijven; bij doorstroming met lagere doses werd steeds oedeem waargenomen.

Men vergelijke voor den invloed van radio-actieve zouten op het ontstaan van oedeem de uitkomsten door GUNZBURG (l.c.) verkregen met de bovengenoemde stoffen.

Uranium. Wij hebben gezien, dat toevoeging van een bepaalde hoeveelheid U-zout aan kaliumlooze Ringer in staat is, de vasomotorische prikkelbaarheid te doen verdwijnen. Na verhooging van het U-gehalte der vloeistof bleek deze terug te keeren en binnen zekere grenzen behouden te blijven.

Exp. No. 4.

3 u 20 Begin doorstrooming met nul-mengsel (4 mgr. uranyl-nitraat p. L.)

3 u 50 faradisatie (21.5)

aantal druppels p. min. onm. vóór pr. = 30.

" " " " " na pr. = 30.

onprikkelbaarheid

4 u 00 toevoeging van 10 mgr. uranyl-nitraat p. L.

4 u 10 faradisatie (21.5)

aantal druppels p. min. onm. vóór pr. = 30.

" " " " " na pr. = 25.

Voor het U zijn de grenzen, gerekend van af het nul-mengsel 5 en 40 mgr. U-zout p. L.; bij hoeveelheden kleiner dan die voor het nul-mengsel opgegeven bleek, zooals te verwachten was, prikkelbaarheid aanwezig.

Thorium. Nadat bij doorstrooming met het nul-mengsel, door middel van faradisatie, onprikkelbaarheid was vastgesteld, werden eenige mgr. Th-nitraat toegevoegd, en opnieuw de prikkelbaarheid nagegaan. Bij 5 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ p. L., was deze duidelijk waar te nemen. Het aantal druppels p. min. wijzigde zich bij deze dosis, 15 min. na het begin der doorstrooming, na faradisatie; na de daaropvolgende prikkeling (15 min. later) echter niet. Kleine doses Th-zout werden nu achtereenvolgens toegevoegd; bij 7 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ bleek een dergelijke eigenaardige toestand te bestaan, als bij de voorafgaande (5 mgr. p. L.). Hoe hoger de dosis Th, waarmee doorstroomd werd, steeg, des te duidelijker kwam de prikkelbaarheid voor den dag, n.l. bij 10, 12.5 en 15 mgr. p. L. Bij 20 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ p. L. echter was na faradisatie in verschillende proeven nooit eenige prikkelbaarheid te vinden. Bij de dosis, die in de proefreeks, daaraan onmiddellijk vooraf ging, (15 mgr. Th-nitraat p. L.) werd echter steeds duidelijk prikkelbaarheid waargenomen. Deze werd derhalve als de bruikbare maximum-dosis Th-nitraat beschouwd.

Exp. no 5.	11 u 35	Begin 4 mgr. $\text{UO}_2 (\text{SO}_4)$ p. L. KIR
	12 u 35	aantal druppels p. min. = 5.
	2 u 05	faradisatie (30.5)
		aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 6.
		" " " " " na pr. = 6.
		onprikkelbaarheid.
	2 u 09	aan de vloeistof wordt 5 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ p. L. toegevoegd.
	2 u 24	faradisatie (30.5)
		aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 3.
		" " " " " na pr. = 2.
		prikkelbaarheid.
	2 u 39	faradisatie (30.5)
		aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 3.
		onprikkelbaarheid.

Het Th kan volgens deze gegevens slechts binnen nauwe grenzen (5 resp. 15 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ p. L.) de vasomotorische prikkelbaarheid doen behouden blijven.

Rubidium. Op dezelfde wijze als voor de α -stralen was geschied, werd de invloed van β -stralen op de vasomotorische prikkelbaarheid onderzocht. Aan het nul-mengsel werden enkele mgr. RbJ p. L. toegevoegd en de prikkelbaarheid opnieuw nagegaan. Ook hier was duidelijk waar te nemen, dat deze teruggekeerd was.

Exp. no. 6.	4 u 50	Begin doorstrooming met nul-mengsel,
	5 u	faradisatie (30.5)
		aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 17.
		" " " " " na pr. = 12.
		onprikkelbaarheid.
	5 u 05	aan de vloeistof wordt 10 mgr. RbJ p. L. toegevoegd.
	5 u 20	faradisatie (30.5)
		aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 18.
		" " " " " na pr. = 16.
		Prikkelbaarheid teruggekeerd.

In een reeks van proeven werden nu achtereenvolgens geleidelijk hooger doses Rb toegevoegd, en telkens de prikkelbaarheid nagegaan. Deze bleek binnen een zeker gebied aanwezig te zijn. De kleinste hoeveelheid RbJ, waarbij de prikkelbaarheid terugkeerde, na 2 opvolgende faradisaties, bedroeg 10 mgr. p. L. Bij 120 mgr. RbJ p. L. bleek geen vasomotorische prikkelbaarheid meer te bestaan. Werd nu het Rb-zout door middel van doorstrooming met het nul-mengsel, uitgewassen, dan keerde de prikkel-

baarheid weer terug. Na faradisatie werd bij doses hooger dan 120 mgr. RbJ p. L. onprikkelbaarheid waargenomen. De hoogste dosis, waarbij geregeld prikkelbaarheid kon worden aangetoond, bedroeg 100 mgr. RbJ p. L. De grenzen, waarbinnen dus Rb, na toevoeging aan het nul-mengsel de prikkelbaarheid doet terugkeeren, liggen bij 10 resp. 100 mgr. RbJ p. L.

Kalium. Ook voor het K kon aangetoond worden, dat het, na toevoeging van het nul-mengsel, binnen een zeker gebied, in staat is de verdreven prikkelbaarheid te doen terugkeeren. Dit gebied strekt zich verder uit dan van één der andere radio-actieve zouten.

- Exp. no. 7. 10 u 25. Begin doorstrooming met 3 mgr. Uranyl-nitraat p. L. KIR.
 10 u 30. Aantal druppels p. min. = 7.
 10 u 35. faradisatie (27)
 Aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 4.
 " " " " " na pr. = 4.
 Onprikkelbaarheid.
 10 u 40. Aan het nul-mengsel wordt 10 mgr. KCl p. L. toegevoegd;
 begin der doorstrooming.
 10 u 45. Aantal druppels p. min. = 2.
 10 u 50. faradisatie (27)
 Aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 1.
 " " " " " na pr. = 2.
 Prikkelbaarheid.

De „prikkelbaarheids”-grenzen van het kalium liggen bij 10 resp. 350 mgr. KCl p. L.

Opmerking.

Men zou uit hetgeen op pag. 34 is gezegd, in verband met bovenstaande uitkomsten kunnen opmaken, dat bij doorstrooming met respectievelijk alle „prikkelbare” doses radio-actief zout steeds na korter of langer tijd in den loop van het experiment oedeem optreedt. Dit is inderdaad het geval gebleken en het is de moeite waard er den lezer hier opmerkzaam op te maken. Beide verschijnselen, vasomotorische prikkelbaarheid en oedeem kunnen dus naast elkander voorkomen, doch zijn onafhankelijk van elkaar, alhoewel zij beide door de radio-actieve elementen worden beïnvloed.

Het is in verband hiermede de moeite waard op te merken, dat het optimum van werking ten opzichte van de vasomotorische prikkelbaarheid — hetgeen voor kalium en uraan ongeveer in het

midden tusschen de opgegeven grenswaarden moet gelegen zijn — verschilt van de door GUNZBURG (l.c.) gevonden optimum-waarden ten opzichte van den invloed van deze stoffen op het ontstaan van oedeem. Voor het Th en Rb die hij ook in die richting onderzocht, geeft hij in het zooeven aangeduide artikel, geen optimum-waarde op; wij moeten derhalve een vergelijking als ten opzichte van K en U gemaakt, hier achterwege laten.

§ 5. RADIO-PHYSIOLOGISCHE EVENWICHTEN.

K/U-mengsels. In de voorafgaande § is de terugkeer der prikkelbaarheid na toevoeging van eenige radio-actieve elementen aan het nul-mengsel vermeld. Het is nu gebleken, dat wanneer men dit laatste op een bepaalde wijze laat geschieden, de prikkelbaarheid weer kan verdwijnen. Daartoe is noodig, dat men, niet zooals tot nu toe geschied was, één radio-actief element, in achtereenvolgens steeds hogere doses toevoegt, maar twee elementen α - en β -straler, gemengd. Wanneer men dan iedere keer opnieuw faradiseert, dan blijkt op een gegeven oogenblik, dat bij faradisatie, ook met verschillende intensiteit (klosafstand), geen prikkelbaarheid is waar te nemen.

- Exp. no. 8. 3 u 14. Begin doorstrooming met (200 mgr. KCl + 44 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ p. L.
- 3 u 15. Aantal druppels per min. = 26.
- 3 u 29. faradisatie (28.5)
 Aantal druppels p. min. onmidd. vóór prikkeling = 17.
 " " " " " na " = 17.
 Onprikkelbaarheid.
- 3 u 44. faradisatie (25.5)
 Aantal druppels per min. onm. vóór pr. = 14.
 " " " " " na pr. = 14.
 Onprikkelbaarheid.

Op dezelfde wijze als boven beschreven te werk gaande, heeft men indertijd voor het kikvorschhart zgn. „evenwichtsmengsels” gevonden, waarbij tijdens gezamenlijke doorstrooming van α - en β -stralers geen automatie was waar te nemen. Deze was na toevoeging opnieuw van een der aangewende radio-actieve elementen of tijdens opvolgende doorstrooming met KIR te herwinnen.

Buitendien is aangetoond, dat men, uitgaande van een dergelijk

evenwichtsmengsel, van dezelfde methode gebruik makende, als voor opsporen daarvan aangewend, opnieuw hogere evenwichtsmengsels kan vinden.

Precies hetzelfde vonden wij in onze experimenten terug met betrekking tot de vasomotorische prikkelbaarheid.

Wij zouden derhalve de mengsels van radio-actieve stoffen, die tegelijkertijd een α - en β -straler bevatten, en bij doorstrooming waarmee geen prikkelbaarheid is aan te toonen, met den naam van „evenwichtsmengsels” willen bestempelen.

Exp. no. 9. 2 u 50. Begin doorstrooming (350 mgr. KCL + 49 mgr. $\text{UO}_2 \text{SO}_4$) p. L.

3 u 05. 5 druppels p. min.

3 u 14. 9 „ p. min.

3 u 20. faradisatie (25.5)

Aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 9.

„ „ „ „ „ na pr. = 9.

Onprikkelbaarheid.

3 u 22—3 u 37. Doorstrooming met KIR.

3 u 37. Begin doorstrooming met (400 mgr. KCl + 49 mgr. $\text{UO}_2 \text{SO}_4$) p. L.;

Aantal druppels p. min. = 6.

3 u 52. faradisatie (25.5)

Aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 3.

„ „ „ „ „ na pr. = 2.

Prikkelbaarheid.

4 u 02. Aantal druppels p. min. = 3.

4 u 07. faradisatie (25.5)

Aantal druppels onmiddellijk vóór pr. = 3.

„ „ „ „ na pr. = 3.

Onprikkelbaarheid.

4 u 10. Begin doorstrooming met (425 mgr. KCl + 49 mgr.

$\text{UO}_2 \text{SO}_4$) p. L.

4 u 17. Aantal druppels p. min. = 2.

4 u 25. faradisatie (25).

Aantal druppels p. min. onmidd. vóór en na pr. = 1.

4 u 40. faradisatie (25).

Aantal druppels onmidd. vóór en na pr. = 1.

Onprikkelbaarheid.

STREEF¹⁾ heeft eenige jaren geleden aangetoond, dat toevoeging van fluoresceïne (100 mgr. p. L.) aan de doorstroomingsvloeistof, bij het hart in staat is K/U „evenwichtsmengsels” te ver-

¹⁾ Streef, Onderz. Physiol. Laborat. Utrecht. 5de Reeks. XIX. p. 1.

schuiven naar de U-kant, d.w.z. er moest K toegevoegd worden om opnieuw een evenwichtsmengsel te doen ontstaan.

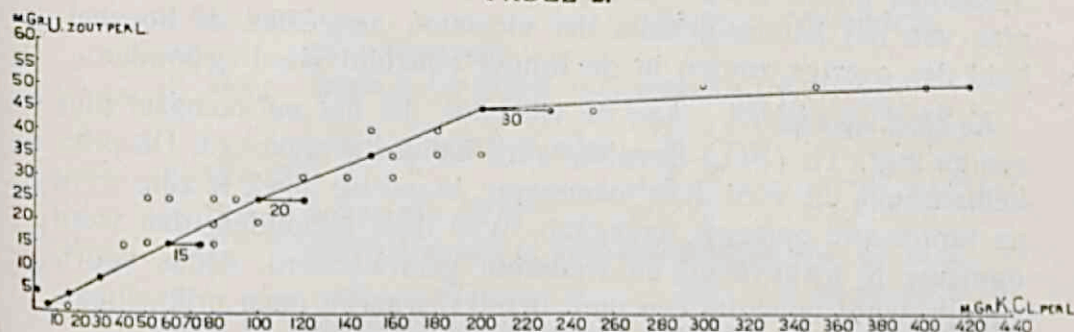
De overeenkomst met onze evenwichtsmengsels deed ons besluiten na te gaan of ook in ons geval na fluoresceinetoevoeging de onprikkelijkheid zou verdwijnen. Inderdaad kon dit voor eenige evenwichtsmengsels worden aangetoond. Door toevoeging van extra-kalium keerde evenals bij het hart het evenwicht, in casu de onprikkelijkheid, terug. Voor hetzelfde evenwicht was dit bij verschillende klosafstanden aan te toonen.

- Exp. no. 10. 3 u 15. Begin doorstrooming met (100 mgr. KCl + 25 mgr. Ur. sulfaat) p. L.
- 3 u 25. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. onmidd. vóór en na pr. = 21.
onprikkelijkheid.
- 3 u 45. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. " " " " " = 8.
onprikkelijkheid.
- 3 u 50. toevoeging van 100 mgr. fluoresceïne p. L.
- 4 u Aantal druppels p. min. = 9.
- 4 u 05. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 9, na pr. = 10.
prikkelijkheid teruggekeerd.
- 4 u 20. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. onmidd. vóór pr. = 9, na pr. = 8.
prikkelijkheid.
- 4 u 27. Begin doorstrooming met (120 mgr. KCl p. L. + 25 mgr. $\text{UO}_2 \text{SO}_4$) p. L.
- 4 u 34. Aantal druppels p. min. = 15.
- 4 u 42. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. onm. vóór en na pr. = 15.
onprikkelijkheid.
- 4 u 57. faradisatie (30.5)
Aantal druppels p. min. onm. vóór en na pr. = 13.
onprikkelijkheid.

De hoeveelheden K, die voor evenwichtsherstel benodigd waren, namen met het stijgen der evenwichten toe. Op het overzicht zijn deze door cijfers, naast de lijnen, die de richting van evenwichtsverschuiving aanwijzen, weergegeven. STREEF (l.c.) vond bij zijn evenwichten iets overeenkomstigs.

Overzicht der aangewende K/U mengsels.

TABEL 2.



○ beteekent prikkelbaarheid.

● „ onprikkelbaarheid.

Op eenige feiten moge hier nog in het bijzonder de aandacht gevestigd worden.

Bij de lagere doseeringen, zoowel van K als van U bleek bij faradisatie de prikkelbaarheid der vasoconstrictoren de overhand te hebben. Bij doorstrooming met wat hogere doses daarentegen zoowel van ieder der beide stoffen afzonderlijk als van deze gezamenlijk in elkaar niet compenseerende hoeveelheden werd opgemerkt, dat de vasodilatatoren de overhand hadden. In beide gevallen werd met ongeveer dezelfde intensiteit gefaradiseerd. Bij zeer hoge doses komt het tot verlamming van beiden.

Na faradisatie, die langeren tijd, ongeveer een uur na het begin der doorstrooming plaats had, werden af en toe contracties waargenomen van de willekeurige spieren, terwijl dit bij voorafgaande faradisatie met dezelfde intensiteit niet het geval was. Door de klossen wat verder uit elkaar te schuiven, kon dit bij hernieuwde prikkeling voorkomen worden.

Een enkele keer hadden na langere doorstrooming met verschillende vloeistoffen spontane spiercontracties plaats. Door de samenstelling der vloeistof te veranderen hield het verschijnsel op. Het experiment werd daarna voortgezet met het nieuwe mengsel als uitgangspunt.

GUNZBURG (l.c.) heeft een overeenkomstige waarneming gedaan. Bij doorstrooming van een kikvorsch met kaliumlooze Ringer, die 20 mgr. U-zout p. L. bevatte, heeft hij heftige clonische contracties van ongeveer alle skeletspieren zien ontstaan.

In de reeks proeven, die het opsporen en vinden van het hoogste evenwicht mengsel (425 mgr. KCl + 49 mgr. UO_3SO_4) p. L. voorafgingen, werd opgemerkt, dat terwijl geen oedeem aanwezig was,

toch het aantal afvloeiende druppels p. min. geleidelijk afnam. Misschien moest dit in verband gebracht worden met het toeneemen van het kalium-gehalte der vloeistof, aangezien de hoeveelheid der overige zouten in de Ringer constant werd gehouden.

K/Th Evenwichten. Aan de vloeistof, die het nul-mengsel plus eenige mgr. Th (NO_3) bevatte, werd kalium toegevoegd. De prikkelbaarheid, die vóór deze toevoeging aanwezig bleek te zijn, werd na faradisatie opnieuw nagegaan. Was deze behouden, dan werd opnieuw K toegevoegd en wederom gefaradiseerd. Aldus voortgaande werd tenslotte een punt bereikt, waarbij geen prikkelbaarheid meer kon worden aangetoond.

- Exp. no. 11. 11 u 01 Begin doorstrooming met nul-mengsel + (5 mgr. Th (NO_3)₄ + 10 mgr. KCl) p. L.
 11 u 07 aantal druppels p. min. = 3.
 11 u 11 faradisatie (26.5)
 Aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 3.
 " " " " " na pr. = 2.
 prikkelbaarheid.
 11 u 12—11 u 15 Doorstrooming met nul-mengsel.
 11 u 15 begin doorstrooming met nul-mengsel + (5 mgr. Th (NO_3)₄ + 20 mgr. KCl) p. L.
 11 u 20 aantal druppels p. min. = 2.
 11 u 25 faradisatie (26.5)
 aantal druppels p. min. onm. vóór pr. = 1.
 " " " " " na pr. = 2.
 prikkelbaarheid.
 11 u 30 Begin doorstrooming met nul-mengsel + (5 mgr. Th (NO_3)₄ + 30 mgr. KCl) p. L.
 11 u 35 2 druppels p. min.
 11 u 40 faradisatie (26.5)
 aantal druppels p. min. vóór pr. = 1.5.
 " " " " " na pr. = 1.5.
 onprikkelbaarheid.

Werd nu weer K of Th toegevoegd dan keerde de prikkelbaarheid terug. In het laatste geval was door toevoeging van K opnieuw een mengsel samen te stellen, bij doorsrooming waarmee de prikkelbaarheid verdween. Ook door omgekeerd Th aan nul-mengsel, dat K bevatte, toe te voegen, kon zulk een mengsel worden samengesteld.

- Exp. no. 12. 11 u 40—11 u 45 nul-mengsel.
 (vervolg 11 u 45 Begin doorstrooming (7 mgr. Th (NO_3)₄ + van no. 11) 30 mgr. KCl) p. L.
 11 u 50 1 druppel per min.

11 u 55 faradisatie (26.5)

Aantal druppels p. min. vóór pr. = 1.

" " " " na pr. = 1.5 (bijna 2).
prikkelbaarheid.

12 u Begin nul-mengsel + (7 mgr. Th $(\text{NO}_3)_4$ +

40 mgr. KCl) p. L.

aantal druppels p. min. = 3.

12 u 05 " " " " = 3.

12 u 10 faradisatie (26.5)

aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 3.

" " " " " na pr. = 3.
onprikkelbaarheid

12 u 15 aan de vloeistof van 12 u. wordt 10 mgr. KCl p. L. -
toegevoegd.

12 u 20 3 druppels p. min.

12 u 25 faradisatie (26.5)

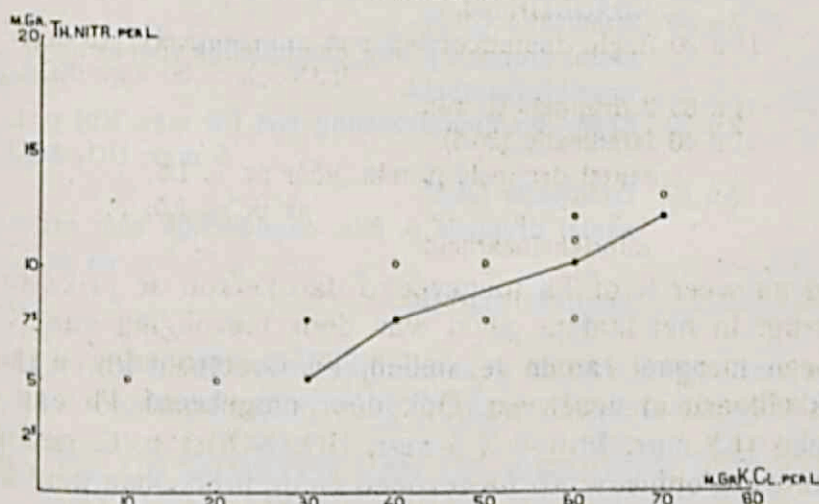
aantal druppels p. min. vóór pr. = 2.

" " " " na pr. = 1.
prikkelbaarheid.

Op dezelfde wijze als beschreven voor het K en U, werden derhalve K/Th mengsels opgespoord, die dezelfde eigenschappen bezaten, als de K/U-evenwichtsmengsels. Het Th blijkt dus als antagonist van het kalium, U te kunnen vervangen ten opzichte der vasomotorische prikkelbaarheid.

Overzicht der aangewende K/Th-mengsels.

TABEL 3.



○ beteekent prikkelbaarheid.

● " onprikkelbaarheid.

Rb/U Evenwichten. Naar aanleiding van de opheffing van a-

prikkelbaarheid door een β -straler, welke in het voorafgaande beschreven is, was het wenschelijk nu ook eens na te gaan of het omgekeerde mogelijk was, n.l. opheffing van β -prikkelbaarheid door een α -straler. Hiervoor was toevoeging van U aan het nul-mengsel + Rb, het doelmatigst en eenvoudigst. Was Th of een andere α -straler toegevoegd geworden, dan had men met nieuwe factoren rekening te houden.

Spoedig werd, door aan de combinatie van (nul-mengsel + 30 mgr. RbJ p. L.) eenige mgr. U toe te voegen een mengsel gevonden, waarbij geen prikkelbaarheid was te vinden. Toevoeging van Rb daarna deed de prikkelbaarheid terugkeeren.

Exp. no. 13.	12 u 40	Begin doorstrooming met nul-mengsel (bevat hier 2 mgr. $\text{UO}_2 \text{ SO}_4$ p. L.)
	1 u 40	aan de vloeistof wordt 3 mgr. $\text{UO}_2 \text{ SO}_4$ p. L. toegevoegd.
	2 u 05	aan de vloeistof wordt 30 mgr. RbJ p. L. toegevoegd. aantal druppels p. min. = 14.
	2 u 20	faradisatie (30.5) aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 14. onprikkelbaarheid.
	2 u 35	faradisatie (30.5) aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 14. onprikkelbaarheid.
	2 u 40	faradisatie (26.5) aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 15. onprikkelbaarheid.
	2 u 45	faradisatie (24.5) aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 12.5 onprikkelbaarheid.
	2 u 50	Begin der doorstrooming met (35 mgr. RbJ p. L. + 5 mgr. $\text{UO}_2 \text{ SO}_4$) p. L.
	3 u 07	faradisatie (26.5) aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 15. " " " " " na pr. = 13. onprikkelbaarheid.

Door verhooging van de gezamenlijke hoeveelheid Rb en U werd nu een volgend mengsel, waarbij geen prikkelbaarheid was waar te nemen (65 mgr. RbJ + 7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$) p. L. gevonden. Hieraan werd opnieuw Rb toegevoegd en de prikkelbaarheid kwam weer voor den dag.

Exp. no. 14.	10 u 35	Begin doorstrooming (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 65 mgr. RbJ) p. L.
--------------	---------	--

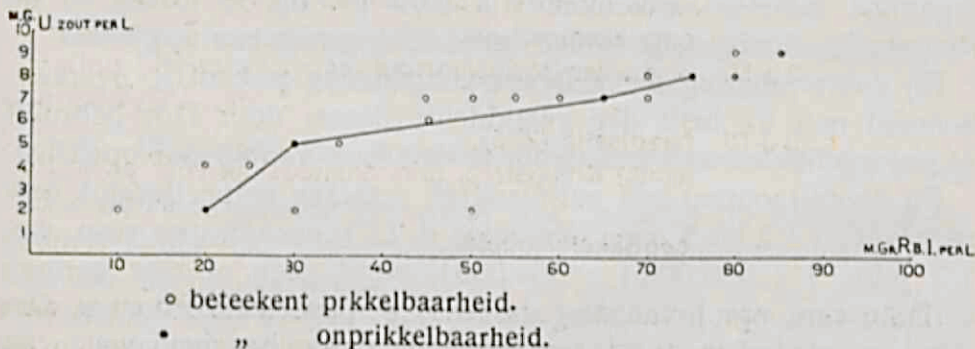
- 10 u 50 faradisatie (25.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór pr. = 2.
 " " " " " na pr. = 2.
 onprikkelbaarheid.
- 11 u 05 faradisatie (25.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 1.
 onprikkelbaarheid.
- 11 u 10 faradisatie (22.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 1.5
 onprikkelbaarheid.
- 11 u 15 faradisatie (22.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk vóór en na pr. = 1.
 Onprikkelbaarheid.
- 11 u 19 Begin doorstrooming met (7.5 mgr. UO_2 (NO_3)₂ +
 70 mgr. RbJ) p. L.
- 11 u 23 aantal druppels p. min. = 4.
- 11 u 29 faradisatie (22.5)
 aantal druppels p. min. vóór pr. = 4.
 " " " " na pr. = 2.
 prikkelbaarheid.

Ook hier werden derhalve op dezelfde wijze als voor de andere radioactieve zouten beschreven, door herhaalde afwisselende toevoeging van α - en β -straler evenwichtsmengsels opgespoord.

Het Rb blijkt dus evenals het K antagonist van U ten opzichte van de vasomotorische prikkelbaarheid, en is in staat bij gezamenlijke doorstrooming met U deze eventueel op te heffen.

Overzicht van de aangewende Rb/U mengsels:

TABEL 4.



§ 6. DE UITKOMSTEN VAN DE WIJZIGING DER VASOMOTORENWERKING DOOR VASOHORMONEN.

Uit het gegeven litteratuur overzicht blijkt voldoende welk een invloed de vasohormonen op de vaatwijdte uitoefenen. Alvorens

de werking van de vasohormonen op de vasomotorische prikkelbaarheid na te gaan, moest dus allereerst worden onderzocht, in welke concentraties zij aan het Lāwen-Trendelenburg preparaat de vaatwijdte beïnvloeden. Pas nadat dit geschied was, kon worden overgegaan tot de bestudeering van hun invloed op de vasomotorische prikkelbaarheid.

Adrenaline. Voor het onderzoek werden oplossingen aangevend, die verkregen waren door verdunning van het preparaat van Parke, Davis & Co. (conc. 1 : 1.000). In een concentratie van 1/20 miljoen p. L. nul-mengsel bleek adrenaline gedurende eenige uren in het algemeen geen invloed uit te oefenen op de vaatwijdte. Met een concentratie van 1/10 miljoen waren de uitkomsten wisselend, d.w.z. soms werd geen invloed op de vaatwijdte en soms vaatvernauwing gevonden. Bij doorstroming met concentraties van 1 op 5, 1 op 2, 1 op 1 miljoen werd vaatvernauwing waargenomen, de sterkte toenemend in deze volgorde. Concentraties van meer dan 1/20 miljoen, bleven als voor ons van ondergeschikt belang, buiten beschouwing.

De H-ionen concentratie van onze doorstromingsvloeistoffen was, in verband met hetgeen op pag. 8 gezegd is, gunstig voor de adrenaline-werking. Met het oog op spoedig bederf bij staan aan de lucht werd de adrenaline-oplossing voor iedere proefreeks versch bereid.

Histamine. De histamine-oplossingen werden vervaardigd door ergamine tabletten (Welcome) à 0.03 gr. op te lossen in de Ringersche vloeistof (1 tablet bevat 0.01 gr. histamine).

Bij doorstroming met 0.01 mgr. histamine p. L. KIR, overeenkomend met de helft der gemiddelde doses, door DOI gebruikt zagen wij lichte vaatvernauwing in den loop van 1/2 uur optreden.

Bij doorstroming met nul-mengsel, waaraan respectievelijk was toegevoegd 1,2 en 3 mgr. histamine p. L. (concentraties resp. van 1/1 mill., 1 : 500 000, 1 : 300.000), werd geen of zeer geringe vermindering van het aantal druppels p. min. waargenomen. Om deze hoeveelheden te kunnen vergelijken met de gegevens in de litteratuur moeten ze omgerekend tot de absoluut gebruikte hoeveelheden; deze zijn respectievelijk gelijk aan: 0.007, 0.02 en 0.03 mgr. histamine. Deze cijfers zijn merkwaardigerwijze veel hoger dan die, welke de hoeveelheden histamine aangeven, waarvan de werking volgens ROTHLIN (zie pag. 6) de over-

gang vormt tusschen vaatverwijding en vaatvernauwing. De aangewende oplossingen waren versch bereid of hoogstens eenige etmalen oud.

Acetyl-choline. In aansluiting aan de schrijvers werd een derivaat van het choline, acethyl-choline aangewend. Volgens een methode, mij medegedeeld door Dr. LE HEUX, werd het als volgt bereid uit choline: aan een afgewogen hoeveelheid (eenige mgr.) choline, in substantie, werden eenige druppels azijnzuur-anhydride toegevoegd; en het geheel daarna in een schaalte, boven een waterbad, tot droog toe ingedampt. Vervolgens werden opnieuw enige druppels azijnzuur-anhydride toegevoegd en wederom tot droog toe ingedampt. Nadat dit in 't geheel 3 à 4 keer was gedaan, werd het acetyl-choline, dat nu ontstaan was, opgelost in kalilooze-Ringer. Ongeveer 80 à 90 % van de oorspronkelijke hoeveelheid choline is nu in acetyl-choline overgegaan.

DALE ¹⁾ vond, dat de oplossing van acetyl-choline in Ringer, ook in zeer geringe concentraties, spoedig zijn werkzaamheid verliest. De oplossingen werden in verband daarmee telkens versch bereid.

Toevoeging aan het nul-mengsel van 0.5 mgr. acetyl-choline p. L., tennaastenbij overeenstemmend met de concentratie van 1 : 2.5 miljoen gebruikt door Dor (l.c.), bleek bij herhaalde experimenten op zichzelf geen invloed te hebben op de vaatwijdte. Lagere doses (0.05, resp. 0.1 mgr. p. L.) vertoonden evenmin eenige werking. Bij hogere doses werd vaatvernauwing waargenomen.

Gevolgen van zenuwprikkeling tijdens den door vasohormonen gewijzigden toestand der vaten.

A. Uitgaande van doorstrooming met het nul-mengsel.

Nu een concentratie gevonden was, waarbij de vasohormonen gedurende den duur van onze proeven, geen hinderlijken invloed uitoefenden op de vaatwijdte, konden wij overgaan tot het onderzoek betreffende hun invloed op de vasomotorische prikkelbaarheid. Verandering in het aantal afvloeiende druppels p. min., na faradisatie, is hier dus toe te schrijven aan den invloed der vasomotoren.

¹⁾ Dale, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 6. 1914. p. 147.

Adrenaline. Om te zien of adrenaline eenige werking uitoefende, werd allereerst doorstroomd met het nul-mengsel, en nadat on-prikkelbaarheid was vastgesteld, adrenaline toegevoegd tot een concentratie van 1/20 miljoen p. L., en opnieuw gefaradiseerd. De prikkelbaarheid bleek nu teruggekeerd te zijn. Ook bij 1/10 miljoen adrenaline was prikkelbaarheid aan te toonen.

Exp. No. 14. 12 u 18 Begin doorstrooming met 2 mgr. uraan nitraat p. L. (zomer-nul-mengsel).

12 u 23 aantal druppels p. min. = 10.

12 u 28 faradisatie (27)

aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 6.

onprikkelbaarheid.

12 u 28 — 12 u 35 KIR.

12 u 35 begin doorstrooming met (2 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 + 0.05$ mgr. adr. p. L.).

12 u 45 faradisatie (27)

aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 4.

" " " " " na pr. = 3.

prikkelbaarheid (vasoconstr.) teruggekeerd.

Exp. No. 15. 10 u 25 begin KIR.

11 u 10 aan de vloeistof wordt 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. toegevoegd.

aantal druppels p. min. = 4.

11 u 25 faradisatie (26.5)

aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 9.

11 u 26 aan de vloeistof wordt adrenaline 1/10 miljoen p. L. toegevoegd.

11 u 30 14 druppels p. min.

11 u 40 faradisatie (26.5)

aantal druppels p. min. onm. voor prikkeling = 15.

" " " " " " " = 14.

prikkelbaarheid (vasoc.) teruggekeerd.

De vraag deed zich nu voor, aan welke omstandigheid de terugkeer van de prikkelbaarheid was te danken.

Eenige mogelijkheden moesten overwogen worden: ten eerste kon kalium- of uraan-prikkelbaarheid aanwezig zijn; in de tweede plaats bestond de mogelijkheid, dat de teruggekeerde prikkelbaarheid adrenaline-prikkelbaarheid was. Tenslotte was het mogelijk, dat zoowel radio-actieve- als adrenaline-prikkelbaarheid in het spel was. Om dit uit te maken, werd K aan de vloeistof, bestaan-

de uit (nul-mengsel + adrenaline) toegevoegd. Bestond nu de eerst genoemde mogelijkheid, dan zou eventueel door K-toevoeging de onprikkelbaarheid hersteld kunnen worden. Was dit het geval, dan kon men kaliumprikkelbaarheid wel uitsluiten. De mogelijkheid van adrenaline en van (adrenaline + U)-prikkelbaarheid was echter niet te sluiten; het zou n.l. heel goed kunnen zijn, dat K ten opzichte van de vasomotorische prikkelbaarheid antagonist was aan het adrenaline, en deze dus zou kunnen opheffen.

Na toevoeging van K was nu inderdaad onprikkelbaarheid te herwinnen. Wij zullen hier alleen de mogelijkheid van U-prikkelbaarheid onder het oog zien. De mogelijkheid van adrenaline-prikkelbaarheid, hoe belangrijk ook als feit op zich zelf, laten we, om de zaak niet al te ingewikkeld te maken, buiten beschouwing.

Exp. no. 15a 12 u 10 2 à 3 druppels p. min.
 (vervolg v. 12 u 15 begin doorstrooming met (3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 0.1
 vorige) mgr. adr. + 10 mgr. KCl) p. L.
 12 u 20 2 à 3 druppels p. min.
 12 u 25 faradisatie (26.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na
 prikkeling = 1.
 onprikkelbaarheid

Er is nog een andere aanwijzing dat men met een radio-actieve verstoring der onprikkelbaarheid te doen heeft na toevoeging van adrenaline aan het nul-mengsel. Aan een quantum U-zout (1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$) p. L., waarbij te voren was vastgesteld, dat prikkelbaarheid aanwezig was, werd adrenaline toegevoegd. Na faradisatie bleek de prikkelbaarheid behouden te zijn. Werd nu kalium (5 mgr. KCl) toegevoegd, dan verdween de prikkelbaarheid. De combinatie van (1.5 mgr. U + 5 mgr. KCl p. L.) heeft klaarblijkelijk, dank zij de aanwezigheid van adrenaline, dezelfde eigenschap gekregen als het nul-mengsel; weglating van adrenaline doet de prikkelbaarheid terugkeeren.

Exp. No. 16. 3 u 30 Begin (1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 0.05 mgr. adrenaline)
 p. L. KIR.
 3 u 40 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. voor pr. = 4.
 " " " " na pr. = 3.
 prikkelbaarheid (vasoconstrict.)
 3 u 45 Begin doorstrooming met (1.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.
 + 0.05 mgr. adr. + 5 mgr. KCl) p. L.
 3 u 50 4 druppels p. min.

- 3 u 55 faradisatie (26).
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 3.
 onprikkelbaarheid.
- 4 u — 4 u 10 Doorstrooming met KIR; gemiddeld aantal
 druppels p. min. = 3.
- 4 u 10 begin doorstrooming met $(1.5 \text{ UO}_2(\text{NO}_3)_2 \text{ p. L.} + 5 \text{ mgr. KCl}) \text{ p. L.}$
- 4 u 15 aantal druppels p. min. = 6.
- 4 u 20 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min onmiddellijk voor pr. = 4.
 " " " " " na pr. = 5
 prikkelbaarheid (vasodilat.)

Opnieuw toevoegen van radio-actief bestanddeel doet de onprikkelbaarheid weer verdwijnen.

- Exp. No. 17. 2 u 15 Begin KIR; aantal druppels p. min. = 14.
- 2 u 45 Begin $(1.5 \text{ mgr. UO}_2(\text{NO}_3)_2 + 5 \text{ mgr. KCl} + 0.05 \text{ mgr. adr.}) \text{ p. L.}$
- 3 u 00 faradisatie (26.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 6.
 onprikkelbaarheid.
- 3 u 10 aan de vloeistof wordt $1.5 \text{ mgr. UO}_2(\text{NO}_3)_2 \text{ p. L.}$ toegevoegd.
- 3 u 13 aantal druppels p. min. = 14.
- 3 u 16 " " " " = 9
- 3 u 20 " " " " = 9.
- 3 u 23 faradisatie (26.5)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 9
 " " " " " na pr. = 10.
 prikkelbaarheid.

De verkregen uitkomsten schijnen er derhalve op te wijzen, dat de terugkeer der prikkelbaarheid na adrnaline-toevoeging, ook bij het nul-mengsel berust op radio-actieven invloed.

Dit laatste pleit er voor, dat men ook bij het nul-mengsel te doen heeft met een mengsel van kalium- en uraan-zout. Het verschil echter, dat men tusschen de beide besproken mengsels ten opzichte van de prikkelbaarheid in verband met adrenaline vindt, duidt er op, dat het nul-mengsel van een anderen aard is als het zoo juist besprokene. Wij komen hier op terug.

Acetyl-choline. Om den invloed van acetyl-choline ten opzichte van de vasomotorische prikkelbaarheid na te gaan, werd weer

eerst aan een nul-mengsel het betreffende hormone toegevoegd. Bij 2 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. (zomer-nul-mengsel) bleek acetyl-choline in staat te zijn de toestand van onprikkelbaarheid te doen verdwijnen.

- Exp. No. 18. 10 u 30 Begin KIR (18 druppels p. min.)
 10 u 45 begin 2 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. KIR.
 11 u 00 faradisatie (26).
 onprikkelbaarheid; aantal druppels p. min. onm. voor
 en na pr. = 12.
 11 u 00 — 11 u 15 Doorstrooming KIR.
 11 u 15 begin doorstrooming met (2 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 0.5
 mgr. acetyl-choline) p. L. KIR.
 11 u 25 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 9
 " " " " " na pr. = 6.
 prikkelbaarheid teruggekeerd.

Toevoeging van U deed de onprikkelbaarheid weer terug komen;
 K bleek hiertoe niet in staat te zijn.

- 11 u 35 begin doorstrooming met (3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 0.5
 mgr. acetyl-choline) p. L. KIR.
 11 u 50 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 6.
 " " " " " na pr. = 7.
 prikkelbaarheid teruggekeerd.
 11 u 50 — 11 u 55 KIR.
 11 u 55 begin doorstrooming met (3.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 0.5
 mgr. acetyl-choline) p. L. KIR.
 12 u 00 12 druppels p. min.
 12 u 05 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 7.
 " " " " " na pr. = 7.
 onprikkelbaarheid.
 12 u 05 — 12 u 20 KIR.

Door nu aan het laatste mengsel Kalium toe te voegen keerde
 de verdwenen prikkelbaarheid terug.

- 12 u 20 Begin doorstrooming met (3.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 10
 mgr. KCl + 0.5 mgr. acetyl-choline) p. L.
 12 u 25 9 druppels p. min.
 12 u 30 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 7.
 " " " " " na pr. = 6.
 prikkelbaarheid.

De vraag deed zich voor of misschien toevoeging van meer kalium de bestaande prikkelbaarheid zou doen verdwijnen. Dit is echter niet het geval gebleken.

Exp. No. 19. 3 u 05 begin doorstrooming met (3.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 16 mgr. KCl + 0.5 mgr. ac.-choline) p. L.

3 u 15 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. onm. voor pr = 6.

" " " " " na pr. = 8.
prikkelbaarheid.

3 u 20 aan het mengsel van 3 u 05 wordt 3 mgr. KCl p. L. toegevoegd.

3 u 30 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 8.

" " " " " na pr. = 7.
prikkelbaarheid.

Daarentegen treedt na verhooging van het U-gehalte wel onprikkelbaarheid op.

Exp. No. 20. 12 u 15 — 12 u 45 KIR.

12 u 45 begin (4 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 15 mgr. KCl + 0.5 mgr. ac.-choline) p. L.

1 u 00 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 12.

" " " " " na pr. = 11.
prikkelbaarheid.

1 u 00 — 1 u 05 KIR.

1 u 05 begin (5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 15 mgr. KCl + 0.5 mgr. acetyl-choline) p. L.

1 u 15 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 11.

onprikkelbaarheid.

Het bleek echter niet mogelijk, om, gelijk dit bij adrenaline het geval was, door toevoeging van het hormone aan een K/U-mengsel, waarbij prikkelbaarheid bestond, onprikkelbaarheid te voorschijn te roepen.

Histamine. Histamine werd aan het nul-mengsel toegevoegd en opnieuw de prikkelbaarheid nagegaan, evenals dit voor de andere vasohormonen geschied was. Doses lager dan 1 mgr. p. L. brachten geen wijziging in den toestand van onprikkelbaarheid. Hoogere doses, 1, 2, resp. 3 mgr. p. L. waren in staat de prikkelbaarheid te doen terugkeeren.

- Exp. No. 21. 2 u 55 Begin KIR.
 3 u 10 Begin doorstrooming met 3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. KIR.
 3 u 20 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 27.
 " " " " " na pr. = 27
 onprikkelbaarheid.
 3 u 30 begin (3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. + 2 mgr. hist.) p. L. KIR.
 3 u 40 faradisatie (29)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 24
 " " " " " na pr. = 23
 prikkelbaarheid.
 3 u 40 begin doorstr. (3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 3 mgr. hist.) p. L. KIR.
 3 u 55 faradisatie (29)
 aantal druppels p. min. voor pr. = 20
 " " " " " na pr. = 14.
 duidelijk prikkelbaarheid (vasoconstr.)

Aan het laatste mengsel werd kalium toegevoegd en opnieuw faradisch geprikkeld; bij herhaling hiervan werd de prikkelbaarheid verdreven.

- Exp. (ver- 4 u 05 Begin doorstrooming met (3 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 3
 volg v. h. mgr. hist. + 10 mgr. KCl.) p. L. Ringer.
 vorige) 4 u 15 faradisatie (30)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 10.
 " " " " " na pr. = 11.
 prikkelbaarheid.
 4 u 20 aan het mengsel van 4 u 05 wordt 10 mgr. KCl p. L.
 extra toegevoegd.
 4 u 30 faradisatie (30).
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr.
 = 7.
 onprikkelbaarheid.

Werd nu opnieuw radio-actief zout toegevoegd, dan keerde de prikkelbaarheid terug. Toevoeging van de antagonist deed deze verdwijnen.

- Exp. No. 22. 3 u 40 Begin doorstrooming met (20 mgr. KCl + 3 mgr.
 $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 3 mgr. hist.) p. L.
 3 u 50 faradisatie (30)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 9.
 " " " " " na pr. = 9.
 onprikkelbaarheid.

- 3 u 55 aan het mengsel wordt 2 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.
extra toegevoegd.
begin der doorstrooming.
- 4 u 05 faradisatie (30)
aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 8.
" " " " " na pr. = 7.
prikkelbaarheid.
- 4 u 10 aan het mengsel van 3 u 55 wordt 20 mgr. KCl ex-
tra toegevoegd; begin der doorstrooming.
aantal druppels p. min. = 6.
- 4 u 25 faradisatie (30)
aantal druppels p. min. onmiddellijk voor en na pr. = 7.
onprikkelbaarheid.

Overzien wij de verkregen resultaten, dan blijkt o.a., dat adrenaline en histamine in staat zijn, om de prikkelbaarheid, die vroeger bij een K/U-mengsel was vastgesteld, te doen verdwijnen; voor het acetyl-choline echter is dit niet aangetoond kunnen worden.

Het was de moeite waard, na te gaan wat in het omgekeerde geval gebeuren zou en den invloed der vasohormonen te onderzoeken op enkele K/U-mengsels, waarbij vroeger onprikkelbaarheid was gevonden. Daarover handelen de volgende bladzijden.

B. Uitgaande van hoogere evenwichten.

Het is het beste om bij de bespreking van den invloed der vasohormonen op de K/U-evenwichten enkele bepaalde evenwichtsmengsels te beschouwen. Deze zijn: (4 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 15 mgr. KCl) p. L. en (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr. KCl) p. L. Naar aanleiding van de uitkomsten der experimenten zullen wij adrenaline en histamine te zamen bespreken, tegenover acetyl-choline.

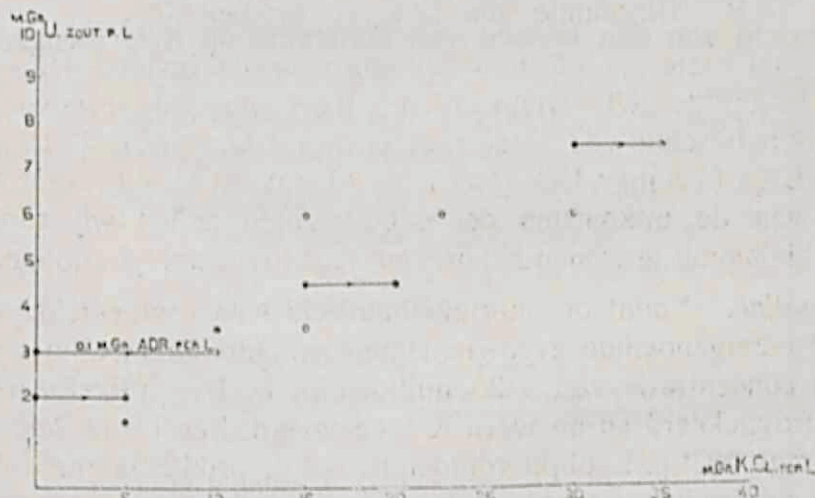
Adrenaline. Nadat de onprikkelbaarheid was vastgesteld, werd aan het eerstgenoemde evenwichtsmengsel adrenaline toegevoegd tot een concentratie van 1/20 miljoen p. L. De prikkelbaarheid bleek teruggekeerd en nu werd K toegevoegd. Een kleine hoeveelheid, 5 mgr. KCl p. L. blijkt voldoende, om de prikkelbaarheid weer te doen verdwijnen; werd opnieuw radio-actief-zout toegevoegd, dan keerde deze terug.

- Exp. No. 23. 11 u 10 Begin (4.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 15 mgr. KCl) p. L.
11 u 20 faradisatie (24)
aantal druppels p. min. onm. vóór pr. = 6.
" " " " " na pr. = 5.
prikkelbaarheid.

- 11 u 20 — 11 u 25 KIR.
 11 u 25 aan de vloeistof wordt adrenaline (1/20 miljoen p. L.) toegevoegd.
 begin der doorstrooming.
 11 u 35 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. vlak voor pr. = 4.
 " " " " na pr. = 3.
 prikkelbaarheid.
 11 u 40 Begin doorstrooming met (4.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 20 mgr. KCl + 1/20 mill. adrenaline) p. L. Ringer.
 onprikkelbaarheid.
 11 u 50 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. voor pr. = 3.
 " " " " na pr. = 3.
 11 u 50 — 12 u 10 KIR.
 12 u 10 Begin (6 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 20 mgr. KCl + 1/20 mill. adr.) p. L. Ringer.
 12 u 15 aantal druppels p. min. voor pr. = 3.
 " " " " na pr. = 2.
 prikkelbaarheid.

Overzicht van den invloed van adrenaline op K/U-mengsels.

TABEL 5.



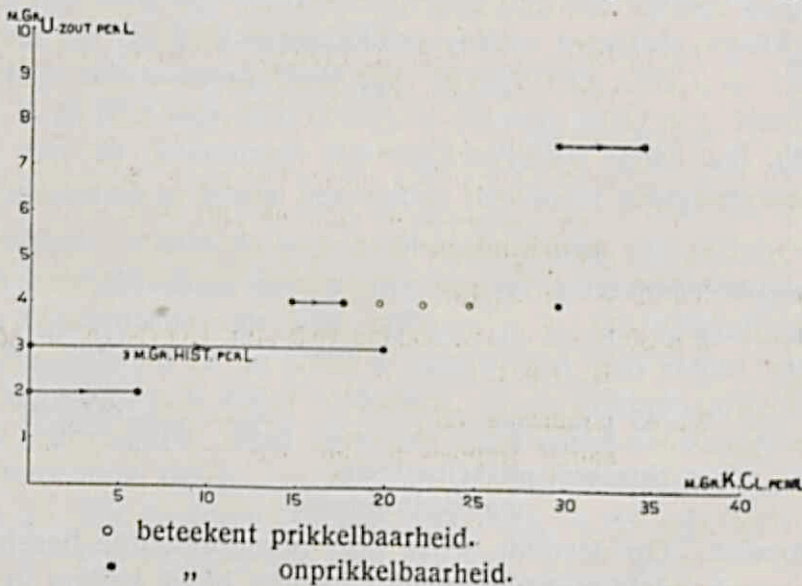
- beteekent prikkelbaarheid.
 • " onprikkelbaarheid.

Histamine. Op dezelfde wijze als voor adrenaline beschreven, werd nu gehandeld met histamine. Ook hier bleek kalium in ongeveer even groote hoeveelheden (± 5 mgr. KCl) p. L., de teruggekeerde prikkelbaarheid te doen verdwijnen. Weglating van his-

tamine of opnieuw toevoegen van een der aangewende radio-actieve zouten, kalium of uranium deed de prikkelbaarheid terug keeren.

- Exp. No. 24. 2 u 30 Begin doorstroming met (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr. KCl + 1 mgr. histamine) p. L. Ringer.
 2 u 45 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 8.
 " " " " " na pr. = 7.
 prikkelbaarheid.
 2 u 50 Begin doorstroming met (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 35 mgr. KCl + 1 mgr. histamine) p. L. Ringer.
 2 u 55 16 druppels p. min.
 3 u 00 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 11.
 " " " " " na pr. = 11.
 onprikkelbaarheid.
 3 u 00 — 3 u 20 KIR.
 3 u 20 Begin doorstroming met (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 35 mgr. KCl) p. L. Ringer.
 3 u 35 faradisatie (26)
 aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 9.
 " " " " " na pr. = 10.
 prikkelbaarheid.

Overzicht van den invloed van histamine op K/U mengsels.



Acetyl-choline. De invloed van het acetyl-choline op K/U-mengsels is blijkbaar een andere dan die van het adrenaline en hista-

mine. Werd bij deze twee stoffen de teruggekeerde prikkelbaarheid door K-toevoeging te niet gedaan, hier bleek zulks niet mogelijk. Alleen toevoeging van U bleek de onprikkelbaarheid weer te kunnen herstellen. Werd het hormone weggelaten, dan keerde de prikkelbaarheid terug.

Exp. No. 25. 2 u 20 — 2 u 40 KIR.

2 u 40 Begin (7.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr. KCl) p. L.
Ringer.

2 u 45 7 druppels p. min.

2 u 50 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. voor pr. = 6.

" " " " na pr. = 6.

onprikkelbaarheid.

2 u 50 — 3 u 00 KIR.

3 u 00 aan de vloeistof wordt 0.5 mgr. acetyl-choline toe-
gevoegd.

3 u 05 8 druppels p. min.

3 u 10 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. onmiddellijk voor pr. = 8.

" " " " na pr. = 6.

prikkelbaarheid.

3 u 10 — 3 u 15 KIR.

3 u 15 Begin (8.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr. KCl + 0.5
mgr. acetyl-choline) p. L.

3 u 25 faradisatie (26)

aantal druppels p. min. voor pr. = 8.

" " " " na pr. = 8.

onprikkelbaarheid.

3 u 25 — 3 u 30 KIR.

3 u 30 Begin doorstrooming (8.5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 30 mgr.
KCl) p. L.

3 u 45 faradisatie (26)

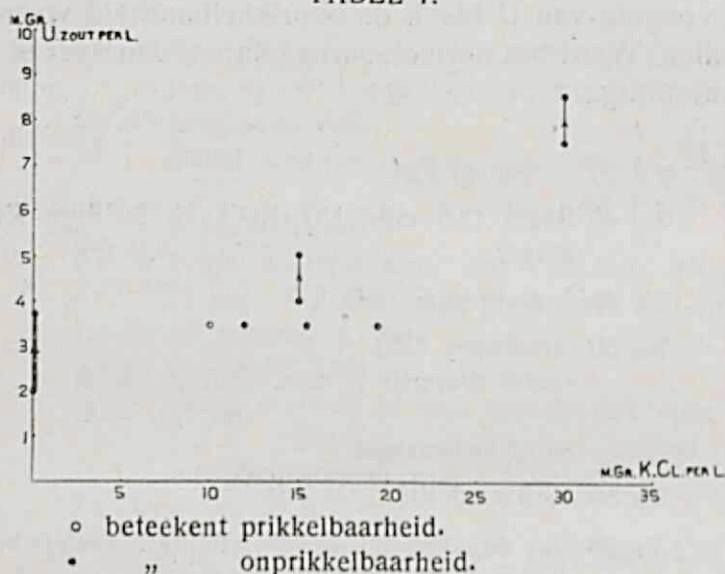
aantal druppels p. min. onm. voor pr. = 2.

" " " " na pr. = 1.

prikkelbaarheid.

Overzicht van den invloed van acetyl-choline op K/U mengsels.

TABEL 7.



Wanneer wij de in § 6 verkregen uitkomsten overzien, zijn er enkele bijzonderheden, die in het oog vallen.

Zij hebben betrekking in de eerste plaats op de gevonden evenwichtsmengsels.

Het zal den lezer bij beschouwing van de gegeven tabellen opgevallen zijn, dat de hoeveelheden kalium, die bij histamine en adrenaline in staat zijn het evenwicht te herstellen — immers de nieuwe evenwichtstoestand wordt door wijziging van een der componenten verbroken — onafhankelijk zijn van de hoogte der resp. K/U evenwichten; hetzelfde geldt voor het uraan in verband met acetylcholine.

Op pag. 54 is opgemerkt geworden, dat door middel van hormonen-toevoeging van een K/U mengsel onprikkelbaarheid is te verkrijgen. Dit geldt met betrekking tot adrenaline en histamine.

Dergelijke mengsels, zouden wij, in verband met de gevonden evenwichten met den naam van „adrenaline resp. histamine-evenwicht” willen bestempelen. Want zij hebben evenals de radiofysiologische evenwichtsmengsels een bijzondere eigenschap ten opzichte van de vasomotorische prikkelbaarheid en buitendien wordt het evenwicht in beide gevallen op precies dezelfde wijze, n.l. door toevoeging van radio-actief zout verbroken.

In de tweede plaats het nul-mengsel.

Bij de tabellen betreffende adrenaline en histamine is op te mer-

ken, dat met een hogere concentratie van het hormoon, de hoeveelheid radio-actief zout, noodig om de onprikkelbaarheid van het nul-mengsel te doen weerkeren, toeneemt. Voor het acetyl-choline was zulks niet aan te toonen, aangezien bij aanwending van concentraties hooger dan 1 op 2 miljoen de vaatwijdte door het hormoon duidelijk werd beïnvloed. Wij moesten dit derhalve achterwege laten.

Bij onze beschouwingen, die thans aan de orde zijn, zullen het nul-mengsel en de evenwichts-mengsels, mede naar aanleiding van de bij het onderzoek verkregen uitkomsten, tezamen besproken worden.

§ 7. Beschouwingen.

In onze experimenten hebben wij van het nul-mengsel, wegens zijn bijzonderen eigenschap ten opzichte van de vasomotorischen prikkelbaarheid, als uitgangspunt van onderzoek gebruikt gemaakt.

De vraag echter, waar en hoe men zich kan voorstellen, dat dit mengsel werkt, is niet aangeroerd geworden. Langs experimenteelen weg hebben wij getracht de oplossing van deze quaestie te benaderen. De methode, die werd toegepast, en de redenen, die ons tot de keuze daarvan gebracht hebben, zullen ons nu hebben bezig te houden.

Wanneer wij de vaatwand physiologisch analyseeren, dan bestaat deze, afgezien van het endothelium en elastische elementen uit contractiele elementen, met tot anatomisch substraat de verschillende spierlagen en zenuw elementen, die gevormd worden door zenuwuiteinden (terminale uitloopers) en de zenuwvezels, die in den vaatwand verlopen. Dit wat betreft het vaatgebied buiten de capillairen. In de wand der capillairen zelf, moeten zooals de proeven van Doi, e.a. geleerd hebben, zenuweinden aanwezig zijn. Wij zullen de contractiele elementen, waarvan het bestaan in de capillairen nog als precair beschouwd moet worden, laten rusten.

Even belangrijk als de beide genoemde elementen echter is zeker de plaats van overgang van het eene element (spier) op het andere (zenuwelement). Hierover later meer.

Bij het overwegen van een geschikte werkwijze, werd het ons bovenstaande in gedachte houdend, duidelijk, dat we van de tot nu toe bij onze experimenten gevolgde methoden weinig voor ons

doel te wachten hadden. Want de beschouwing van de vaatwijdte tijdens doorstrooming, de statische methode dus, zou ons alleen omtrent den contractie-toestand van de vaatwand, m. a. w. het gedrag van de contractiele elementen, die dezen toestand momentaan bepalen, kunnen onderrichten. Faradisatie zou ons eventueele veranderingen in de vaatwijdte door zenuwprikkeling, het domein van de nerveuze elementen, kunnen leeren kennen. Maar omtrent hetgeen gebeurt in de overgangsplaats, waar dus de prikkel van het eene element op het andere wordt overgedragen, zouden wij in het duister tasten. Hoogstens zouden wij, als veranderingen in de vaatwijdte gezien zouden worden na faradisatie, kunnen zeggen, dat de prikkeloverdracht van zenuw op spier tot stand gekomen was.

KROGH ¹⁾ heeft onlangs op de werking van locale mechanische prikkels op de vaten van het kikkerzwemvlies opmerkzaam gemaakt. Hij prikkelde daartoe plaatselijk de capillairen en de arteriolen met drukharen van bepaalde drukkracht. Bij aanwending van haren van 1—5 mgr. werden slechts enkele nauwe capillairen geopend; haren van 15—50 mgr. gaven soms medecontractie van een of twee aangrenzende capillairen; sterkere prikkels (50mgr.) deden de arteriën en arteriolen ook contraheeren, maar de latentie duur was hier langer dan bij de capillairen. De werking, die eenige minuten duurde, trad gemiddeld voor de capillairen na 1—5 sec. in; bij de arteriën na 5—15 sec. De kikvorschen waren genarcotiseerd met urethaan of gecurariseerd; aan de circulatie was niets veranderd geworden.

De aanwending van deze methode nu heeft in ons geval bruikbare resultaten opgeleverd.

Het zwemvlies van een kikker werd tijdens doorstrooming met nul-mengsel uitgespannen op een glas plaat, en bij doervallend licht onder het microscoop (Leitz oc. 3, obj. 2) bij zwakke vergrooting (45 $\times$) overeenkomende met de opgave van Krogh bezichtigd. Nadat de doorstrooming eenigen tijd heeft geduurd, wordt met een drukhaar een bepaald vat in het gezichtsveld geprikkeld door er eenige malen langs te strijken. Bij aanwending van een haar van 30 mgr. drukkracht ziet men dan een kleiner vat na eenigen seconden duidelijk vernauwd; dit duurt enkele minuten, dan heeft het vat de normale doorsnede weer bereikt. Uit de wanddikte en de topografie moet afgeleid worden of men met een kleine arterie of vena te doen heeft, aangezien pulsaties ontbreken. De capillair-

¹⁾ Journ. of Physiol. Vol. 55. 1921.

doorsneden vertoonden geen verandering.

Nadat het betreffende vat de normale wijdte weer had aangenomen, werd na een poosje van uit de zenuw gefaradiseerd, op de wijze als bij de methodiek aangegeven. Tijdens deze faradisatie werd nu opnieuw mechanisch geprikkeld, met dezelfde drukhaar als zooeven. Nu bleek het vat zich te vernauwen, hetgeen het anders tijdens faradisatie niet deed. Het verschijnsel hield iets eerder op dan straks; de latenteperiode was wat korter. Aan de capillairen waren tijdens faradisatie en mechanische prikkeling ook nu geen veranderingen in de doorsnede waar te nemen.

Het feit, dat de vaatwand tijdens faradisatie, van de zenuw uit, in staat is te reageeren op mechanische prikkels wijst er op, dat de contractiele elementen bij doorstrooming met nul-mengsel hun functie behouden. Wat de zenuwen betreft, konden wij alleen vaststellen, dat zij de toegevoerde prikkels niet zoodanig konden overdragen, als bij doorstrooming met actieve mengsels blijkbaar het geval was.

De vraag was, of men niet verder zou komen, als doorstroomd werd met andere mengsels, waarin radio-actieve stoffen aanwezig waren, en waarbij evenmin als bij het nul-mengsel farad. prikkelbaarheid bestond. Daartoe werd doorstroomd met (4 mgr. UO_2 (NO_2)₂ + 15 mgr. KCl) p. L. Tijdens faradisatie van de zenuw uit, werd nu opnieuw de mechanische prikkelbaarheid nagegaan. Maar hier was de toestand schijnbaar anders dan zooeven. Het kleine vat, dat bezichtigd werd, trok zich tijdens faradisatie, zij het nog zoo weinig, toch (toevallig) iets samen. Nu volgde tijdens mechanische prikkeling een levendige reactie: het vat trok zich nu sterk samen.

De zenuwelementen reageerden hier klaarblijkelijk nog eenigszins op den vaatwand, al werd de indruk verkregen, dat zij duidelijk belemmerd waren in hun functie.

De conclusie lag voor de hand dat hier de overdracht van de zenuwprikkels op de spierelementen moeilijk kon plaats hebben.

Omtrent de plaats, waar bij het nul-mengsel de stoornis te zoeken was, waren wij dus niets bepaalds te weten gekomen. Het vermoeden, dat de geleiding op de overgangsplaats van spier op zenuw verstoord was, kreeg alleen versterking.

Wanneer men de uitkomsten met radio-actieve zoutoplossingen en vasohormonen met betrekking tot het opheffen der vasomotorische prikkelbaarheidstoestand bij het nul-mengsel en de hogere

evenwichten onderling vergelijkt, valt een treffende overeenkomst op te merken. Niet alleen, dat in beide gevallen de prikkelbaarheid op volkomen analoge wijze kan worden opgeheven en hersteld, ook de wijze waarop men uitgaande van den nieuwen toestand beide keeren opnieuw een evenwicht kan bereiken, is geheel dezelfde. Dat ook het aangrijpingspunt der werking, zooals zoo aanstonds nader blijken zal, inderdaad hetzelfde is, pleit eveneens voor de opvatting, dat het *nul-mengsel tot de evenwichtsmengsels behoort*.

Zooals uit de experimenten blijkt, vormt het nul-mengsel in de rij der evenwichten het laagste mengsel van radio-actieve stoffen, waarbij onprikkelbaarheid is te vinden. Wij zouden het derhalve „*minimum-evenwichtsmengsel*” kunnen noemen.

Het ligt voor de hand, in verband met hetgeen op pg. 34 betreffende de hoeveelheid kalium in de uitstroomingsvloeistof gezegd is, aan te nemen, dat het *evenwicht bij het nul-mengsel gevormd wordt tusschen deze hoeveelheid eenerzijds en een bepaalde hoeveelheid U-zout ('s zomers 2 à 3, 's winters 3 à 4 mgr. p. L.) anderzijds*.

Twee experimenten zijn verricht, gelijksoortig aan de op p. 60 beschrevene, die het boven uitgesproken vermoeden betreffende het aangrijpingspunt v. nul-mengsel en evenwichts-mengsels steunen.

In het eene werd adrenaline 1/10 mill. toegevoegd aan het nul-mengsel en de faradische en mechanische prikkelbaarheid van een klein vat nagegaan. Beiden bleken aanwezig. Vervolgens werd 10 mgr. KCl toegevoegd en de bewerking herhaald. Nu bleek de mechanische prikkelbaarheid behouden (vernauwing), maar de faradische, zooals ook vroeger was gebleken, verdwenen.

Het andere experiment was in principe geheel gelijk aan het eerste; hier werd 0.5 mgr. acetyl-choline aan het nul-mengsel toegevoegd en de bepaling der directe mechanische en der indirecte faradische prikkelbaarheid herhaald, na toevoeging van 1 mgr. U-zout. De faradische prikkelbaarheid was verdwenen, de mechanische bleek echter behouden te zijn.

Hieruit vloeit in de eerste plaats voort, dat de onderzochte hormonen adrenaline en choline blijikbaar in staat zijn de door het nul-mengsel gestoorde prikkelgeleiding te herstellen.

Wat histamine betreft, de volkomen overeenstemming in wer-

king met adrenaline ten opzichte van de K/U evenwichten, doet ons vermoeden, dat zijn aangrijpingspunt hetzelfde is als dat van de genoemde stof.

Verder blijkt, dat de conclusie waartoe wij per exclusionem zijn gekomen, nl. *dat bij K/U evenwichtsmengsels de storing in de prikkelgeleiding hoogstwaarschijnlijk zetelt in de overgang van spier- op zenuwelement* door onze gezamenlijke experimenten wordt gesteund.

Want het feit, dat alle onderzochte radio-actieve zouten en hormonen de vasomotorische prikkelbaarheid uitgaande van eenige vaste punten: het *nul-mengsel* en hogere evenwichten op dezelfde wijze beïnvloeden, en elkaar in dit opzicht, gedeeltelijk kunnen vervangen kan geen toeval zijn en maakt een zelfde aangrijpingspunt in al deze gevallen zeer waarschijnlijk.

Bij de mengsels van radio-actieve stoffen, waaraan al of niet vasohormonen zijn toegevoegd, en bij doorstrooming waarmee vasomotorische prikkelbaarheid is aan te toonen denken wij ons de stof, die in een bepaald geval de prikkelbaarheid bepaalt, aan te grijpen op de overgangsplaat van spier- op zenuwelement.

Indien bij dergelijke mengsels geen vasomotorische prikkelbaarheid is aan te toonen, is de prikkelgeleiding op die plaats verstoord.

Alvorens het mechanisme van de werking van vasohormonen en radio-actieve zouten te bespreken, is het gewenscht een en ander mee te delen omtrent de aangrijpingsplaats van al deze invloeden. Aangezien onze experimenten in dat opzicht niets beslissends aan het licht hebben gebracht, moeten wij volstaan met de opvattingen der schrijvers weer te geven.

De uitkomsten verkregen met adrenaline zijn voor het begrip van de voorstellingen, die men zich omtrent de overgangsplaat van spier- en zenuw-element heeft gevormd, het belangrijkste.

In aansluiting aan BRODIE en DIXON¹⁾ zijn het vnl. ELLIOTT²⁾ en LANGLEY³⁾ geweest, die o.a. naar aanleiding van experimenten over het verband tusschen de werking van adrenaline en sympathicus-innervatie een min of meer scherp omschreven beeld van de aangrijpingsplaats hebben gegeven.

BRODIE en DIXON (l.c.) localiseerden de werking van adrena-

¹⁾ Brodie en Dixon. J. of Physiol. Vol. 30, 1904.

²⁾ Elliot, Journ. of Physiol. Vol. 32, 1905.

³⁾ Langley, J. of Physiol. Vol. 33, 1906.

line op de sympathische zenuwuiteinden, die zij definieerden als de verbindingschakel tusschen spier en zenuwvezel en die een integreerend bestanddeel van één van beiden zou zijn. Deze plaats zou niet noodzakelijk degenereren na zenuwdoorsnijding.

Ook ELLIOTT (l.c.) sprak van de myo-neural junction, daarmee willende aanduiden, dat op de overgangsplaat van spier op zenuwelement een verbinding tusschen beiden bestond.

Zij zou een product zijn van de samenwerking van spier- en zenuwprikkeling en specifiek gevoelig voor den invloed van adrenaline. De werking van deze stof op een bepaald weefsel zou van den aard van dit product afhangen; hoe meer de m.n.j. is gedifferentieerd hoe grooter de gevoeligheid voor adrenaline is. Dit laatste schijnt af te hangen van de hoeveelheid normaliter toegevoerde sympathicusprikkels.

Ook ELLIOTT (l.c.) sprak van een myo-neural junction, daarmee willende aanduiden, dat op de overgangsplaat van spier op zenuwelement een verbinding tusschen beiden bestond.

De theorie van LANGLEY (l.c.) zegt, dat de werking van stoffen berust op celdifferentiatie in de phylogenetische ontwikkeling, onafhankelijk van den aard van de zenuw. Het essentiele verschil met Elliott's opvatting bestaat dus hierin, dat de laatstgenoemde zich de aangrijpingsplaats van stoffen ontstaan denkt door samenwerking van spier en zenuwelement en LANGLEY „discontinuïteit”, zooals hij het uitdrukt¹⁾, hieromtrent aanneemt. Het verschil in werking van zgn. „parasympathische en sympathische” stoffen wordt zoo verklaard, dat de eerste als zijnde het oudste in de ontwikkelingsgeschiedenis het eerst verbindingen aangaan met bepaalde cellen. Aangezien zij zich gezamenlijk onder bepaalde fysisch-chemische voorwaarden ontwikkelen verkrijgen deze cellen een bepaalde gevoeligheid voor de werking van parasympathische giften. In een later stadium ontwikkelde zich het sympathisch stelsel, en de cellen, die hiermee verbonden werden, verkregen andere chemische en fysische eigenschappen (misschien deels ten gevolge van de aanwezigheid van adrenaline), die hen in staat stelde alleen te reageeren op „sympathische” prikkels. De werking van sympathische zenuwen hangt er van af in hoeverre de cellen, waarmee ze verbonden waren de nieuwere eigenschappen hadden aangenomen en in hoeverre zij de oude behielden. De plaats, waar de zenuwprikkels de cel binnentreden en die zich

¹⁾ Langley, The autonomic nervous system, 1921.

over een veranderlijke afstand uitstrekt, vormt de „neural-region.” De verandering die soms de prikkelbaarheid van de cel voor zekere stoffen vermeerdert en soms aanleiding tot het tot stand komen van de werking daarvan geeft, is afhankelijk van de natuur van de cel en zou voortgebracht worden door zenuwprikkelers.

De fysische eigenschappen van stoffen zijn niet in staat hun werking te verklaren; wel de intensiteit daarvan. Als gevolg van deze opvatting neemt LANGLEY een chemische verbinding van tusschen de stof en een bestanddeel van de cel, de *receptieve substantie* aan. Deze substantie is volgens LANGLEY, bij wijze van zuivere hypothese — in het kader van Ehrlich's theorie — een zijketen van het protoplasma molecule. Hij is in lossere combinatie in de neuralregion aanwezig, dan er buiten.

Twee groote groepen van receptieve substanties worden gevormd; remmende (inhibitory subst.) en aanzettende (motor subst.)

De werking van de aangevoerde prikkel hangt af van de verhouding van deze twee substanties. In de gevallen, waar de werking van de prikkel duidelijk gelocaliseerd is, b.v. de verlammen- de werking van chrysotoxine op de sympathische motorische vezels, spreekt LANGLEY van „*synapse*.” Deze benaming kan overigens toegepast worden op alle soorten van cellen.

Met de opvatting van ELLIOTT (l.c.) is LANGLEY het niet eens. zij steunt op het, volgens hem bestaande, parallelisme tusschen de werkingen van een bepaalde stof, met name adrenaline en een bepaalde groep van zenuwen, n.l. sympathische vezels.

Verschillende weefsels, waarop adrenaline werkt, hebben een gemeenschappelijk punt, d.i. hun innervatie met een bijzondere soort vezels. De natuurlijke gevolgtrekking, die men hieruit kan maken is, dat de adrenaline-werking niet afhankelijk is van de weefsels zelf, maar hun verbinding met de zenuwelementen. Voor deze opvatting pleit buitendien, dat adrenaline wordt gevonden in cellen, die tijdens de ontwikkeling nauw verbonden zijn met het sympathische stelsel.

De bezwaren van LANGLEY hier tegen zijn de volgende: zijn voornaamste is, dat doorsnijding van de sympathische vezels geen atrophie geeft van de stof, waarop adrenaline werkt. Als deze substantie werd voortgebracht als gevolg van de vereeniging van de zenuw met de gladde spier, dan zou deze zeker spoedig verminderen of verdwijnen als de verbinding ophield. Maar noch in de zenuwcellen, noch de gladde of gestreepte musculatuur is er

eenig bewijs, dat zenuwdegeneratie meer atrophie veroorzaakt in de receptieve substantie dan in de „hoofdsubstantie” (protoplasma). Buitendien is het resultaat hetzelfde of de doorsnijding plaats heeft bij jonge of oude dieren.

Verder geeft LANGLEY verschillende voorbeelden van werking ook van andere giften dan adrenaline, waaruit blijkt, dat de eigenschappen in de receptieve substantie als geheel niet afhangen van het zenuwstelsel, waaraan het verbonden is. Daarom is de opvatting van ELLIOTT n.l. dat, als gevolg van specifieke werking van een bepaalde stof (i. c. adrenaline) een zenuwvezel van een gegeven systeem bij vereeniging met een cel aanleiding geeft tot het ontstaan van een bepaalde stof, onjuist.

De myo-neural junction aanvaardt LANGLEY *mutatis mutandis*. Hij beschouwt ze als een deel van zijn receptieve substantie, die in de spier zelf gelegen is. Wij moeten veronderstellen, zegt hij, of dat in iedere zenuwgroep verschillende variëteiten zijn, en dat iedere variteit zijn eigen synapse doet ontstaan, of dat de vezels in iedere groep van zenuwen dezelfde zijn, maar aanleiding geven tot het ontstaan van verschillende synapsen, omdat de cellen, waarin de zenuwen eindigen, verschillend zijn.

De eerste hypothese verschuift de differentiatie van cel naar zenuwvezel; volgens LANGLEY zijn er intrinsieke verschillen in beide, die onafhankelijk zijn van elkaar.

De tweede neemt intrinsieke verschillen in de cel aan, maar veronderstelt dat deze geen waarde hebben, tenzij vereeniging plaats heeft met de zenuw. Beide opvattingen stranden echter op het feit dat de synapse niet degenereert na degeneratie van de zenuwvezels.

BOEKE¹⁾ is langs morphologischen weg tot de slotsom gekomen, dan het anatomisch substraat zoowel van LANGLEY's receptieve substance, als van ASHERS's „neuroplasmatische Zwischensubstanz” wordt gevormd door wat hij noemt het „periterminale netwerk” van de motorische eindplaat.

Deze structuur voldoet volgens hem aan de eischen, die LANGLEY aan de receptieve substance stelt, tot het aannemen van welks bestaan hij langs andere weg gekomen was. Immers zij vormt de overgang tusschen de neurofibrillen, waarlangs dus prikkels aan en af gevoerd kunnen worden, eenerzijds en de spierfibrillen, de contractiele elementen, anderzijds.

Voor zijn opvatting voert BOEKE verschillende argumenten aan.

¹⁾ Boeke, *Ergebnisse der Physiologie*. Bd. 19, 1921. p. 448.

In de eerste plaats de opvatting van LANGLEY¹⁾ zelf, die zegt dat als een zenuw in functioneele verbinding treedt met een cel, de receptive substance, die hij treft, neiging heeft te worden ge-fixeerd en waarschijnlijk in zulke gevallen in de nabijheid van het axoneinde moet gelocaliseerd worden. De „fixatie” kan volgens den schrijver in dit geval morphologisch moeilijk anders bestaan dan in een netwerk, wanneer men niet de diffuse infiltratie van het celplasma met deze stof wil aannemen, wat ten opzichte van de structuur van het protoplasma weinig waarschijnlijk is.

Verder is het netwerk, zooals ook door LANGLEY ten opzichte van de rec. subst. wordt gepostuleerd, om het zenuweinde (eindplaatje) het duidelijkst zichtbaar. Ten slotte wordt het bij regeneratie der motorische zenuweinden altijd weer het eerst geregenereerd om de in het sarcoplasma ingegroeide jonge einduitloopers en van hieruit schijnt de differentiatie zich verder in de spiervezels uit te breiden. Dit voorzoover betreft de morphologische opvatting der rec. substantie.

De physiologische opvatting echter bepaalt zich niet, zooals BOEKE ter andere plaatse²⁾ opmerkt, tot de dwarsgestreepte spiervezels. Hij vraagt zich af, of men niet geneigd is, in ieder geval van een synapse, ten minste van een verbinding van zenuweinde met een perifeer element, hetzij van een efferente of afferente natuur, een „receptive substance” aan te nemen, die in staat is om prikkels te ontvangen, of over te dragen. Deze moet gelocaliseerd worden als een „intervenient medium” tusschen het ongedifferentieerde protoplasma en de neuro-fibrillaire structuur van het zenuweinde.

Aan de hand van eenige voorbeelden komt de schrijver tot de slotsom, dat niet alleen motorische, maar ook bij verschillende vormen van sensibele zenuweinden een nauwe verbinding bestaat tusschen de zenuweinden en de omgevende „lemmoblastische” elementen dat ons het recht geeft te spreken van „syncytiale” samenwerking. En in de tweede plaats, zegt hij, mogen wij aannemen, dat overal tusschen de neurofibrillen van deze zenuweinden en het protoplasma een duidelijk netwerk aanwezig is, dat het histologisch substraat voor de receptive substance der physiologen vormt.

Uit een en ander blijkt, hoewel de waarnemingen van BOEKE de opvatting over den receptieven substantie — blijkens de laatste zinsneden ook in ons geval — in een zekere richting bepalen, daarom-

¹⁾ Gecit. naar Boeke, l. c.

²⁾ Brain, Vol. 44. Part 1. 1921.

trent noch physiologisch, noch morphologisch een algemeen gangbare scherpe voorstelling is verkregen.

Daar onze experimenten ten opzichte van het werkingsmechanisme der aangewende stoffen geen aanwijzing hebben gegeven, zullen wij ons van een beschouwing daaromtrent hebben te onthouden.

Alles samenvattend komen wij tot de slotsom, dat de samenwerking van spier- en zenuwelement in het vaatstelsel onder invloed staat der radio-activiteit.

Dit geldt tot nu toe uitsluitend met betrekking tot experimenten op proefdieren, waar de doorstroomingsvoorwaarden zoo eenvoudig mogelijk waren gehouden. De enkele gegevens uit de literatuur duiden er op, dat ook de vaten der warmbloedigen, althans door K en U, beïnvloed worden. Wij hopen aangetoond te hebben, dat niet alleen de capillairwanden, gelijk GUNZBURG reeds gevonden heeft, maar ook de overige deelen van het vaatstelsel, zooals bleek uit de microscopische waarnemingen onderhevig zijn aan radio-actieven invloed.

Uit de samenwerking van enkele vasohormonen en radio-actieve zouten hebben wij getracht iets naders te weten te komen omtrent de plaats waar en de wijze waarop, de zooeven genoemde invloed werkt. Onze experimenten hebben het waarschijnlijk gemaakt, dat men zich deze werking te denken heeft op de overgangsplaat van spier- op zenuwelement. Of dit de geheele synapse betreft of een gedeelte daarvan hebben wij niet kunnen vaststellen.

Het zou van groot belang zijn, ook uit een algemeen biologisch oogpunt, aangaande het mechanisme van de besproken werkingen iets naders te weten te komen; misschien dat verder onderzoek ook in onze richting in deze licht zal brengen.

Conclusies.

1. Met behulp van een kunstgreep — toevoeging van 's zomers 2 à 3, 's winters 3 à 4 mgr. uraanzout p. L. aan kaliumlooze Ringer — is het mogelijk, de faradische prikkelbaarheid der vasomotoren, die bij doorstrooming van den kikvorsch volgens LÄWEN TRENDLENBURG, met eenvoudige kaliumlooze Ringersche vloeistof blijft voortbestaan, te doen verdwijnen.

2. Hiervan uitgaande is het mogelijk, door toevoeging van verschillende radio-actieve ionen (kalium, rubidium, uraan thorium) de

prikkelbaarheid te herwinnen.

3. Het nulpunt van de prikkelbaarheid, door de kunstgreep verkregen, is het eerste van een reeks punten, die men *evenwichtspunten* zou kunnen noemen. Men zoekt ze op, door aan het *nul-mengsel* (kaliumlooze Ringersche vloeistof + 2 à 4 mgr. uraanzout) zowel K- of Rb- als UO_2 - of Th-ionen toe te voegen. Zoodra van de lichte en zware metalen de juiste hoeveelheden tegen elkaar zijn opgewogen is *onprikkelbaarheid bereikt*.

Bij afwijking van dit evenwicht keert de prikkelbaarheid terug.

4. Kiest men de hoeveelheden lichte ionen tot abscis, de hoeveelheden zware ionen tot ordinaat, dan laat zich door de aldus opgespoorde punten van evenwicht een vloeiende lijn leggen, die in den beginne sterk, allengs echter minder steil opsteigt en ten slotte haast horizontaal verloopt. Deze lijn werd bij doorstrooming met kalium-uraan, kalium-thorium en rubidium-uraan mengsels vastgesteld.

5. Adrenaline, histamine en choline doen na toevoeging aan het nul-mengsel en aan de hogere K-U evenwichten de prikkelbaarheid terugkeeren.

6. Het choline versterkt den invloed der lichte radio-actieve ionen (K), adrenaline en histamine dien der zware radio-actieve ionen (UO_2).

Na toevoeging van een bepaalde hoeveelheid van het antagonistische ion is deze invloed weer op te heffen. Opnieuw toevoegen hetzij van het aangewende hormone of van het radio-actieve ion (K of UO_2) doet de prikkelbaarheid weer terugkeeren.

STELLINGEN.

I.

Verschuiving van radio-physiologische evenwichten kan zoowel door nieuwe toevoeging van radio-actieve elementen als door nieuwe toevoeging van vasohormonen worden teweeggebracht.

II.

Bij het beoordeelen van de klinische beteekenis van ongelijke pupillen moet met mogelijke laesies van de afferente banen rekening gehouden worden.

III.

Het ontstaan van traumatischen shock berust op het vrijkomen van histamine in de bloedbaan.

IV.

Choline is in staat de werking van radium- en Röntgenstralen op de huid te versterken.

V.

Ten onrechte wordt geleerd, dat eenzijdige hydrothorax pleit tegen transsudaat en voor exsudaat.

VI.

Als oorzaak van rhachitis moet bij het jonge kind een samenvallen van het ontbreken van bepaalde voedselbestanddeelen met een tijdperk van sterken groei aangenomen worden.

VII.

Bij de bestrijding der diphterie verdient vaccinatie met een z.g.n. TA preparaat alleszins aanbeveling.

VIII.

Het standpunt van sommige chirurgen om bij dubbelzijdige nier-tuberculose de meest zieke nier weg te nemen is onjuist.

INHOUD.

§ 1.	Statische toestand	1
§ 2.	Vasomotoren	12
§ 3.	Vasomotoren en Vasohormonen	16
§ 4.	Onderzoek naar de Vasomotorische prikkelbaarheid . .	25
§ 5.	Radio-Physiologische evenwichten	38
§ 6.	De uitkomsten van de wijziging der Vasomotorenwerking door Vasohormonen	45
	A. Uitgaande van doorstrooming met het nul-mengsel . .	47
	B. Uitgaande van hoogere evenwichten	54
§ 7.	Beschouwingen	59

