



Uterusbewegingen en radioactiviteit

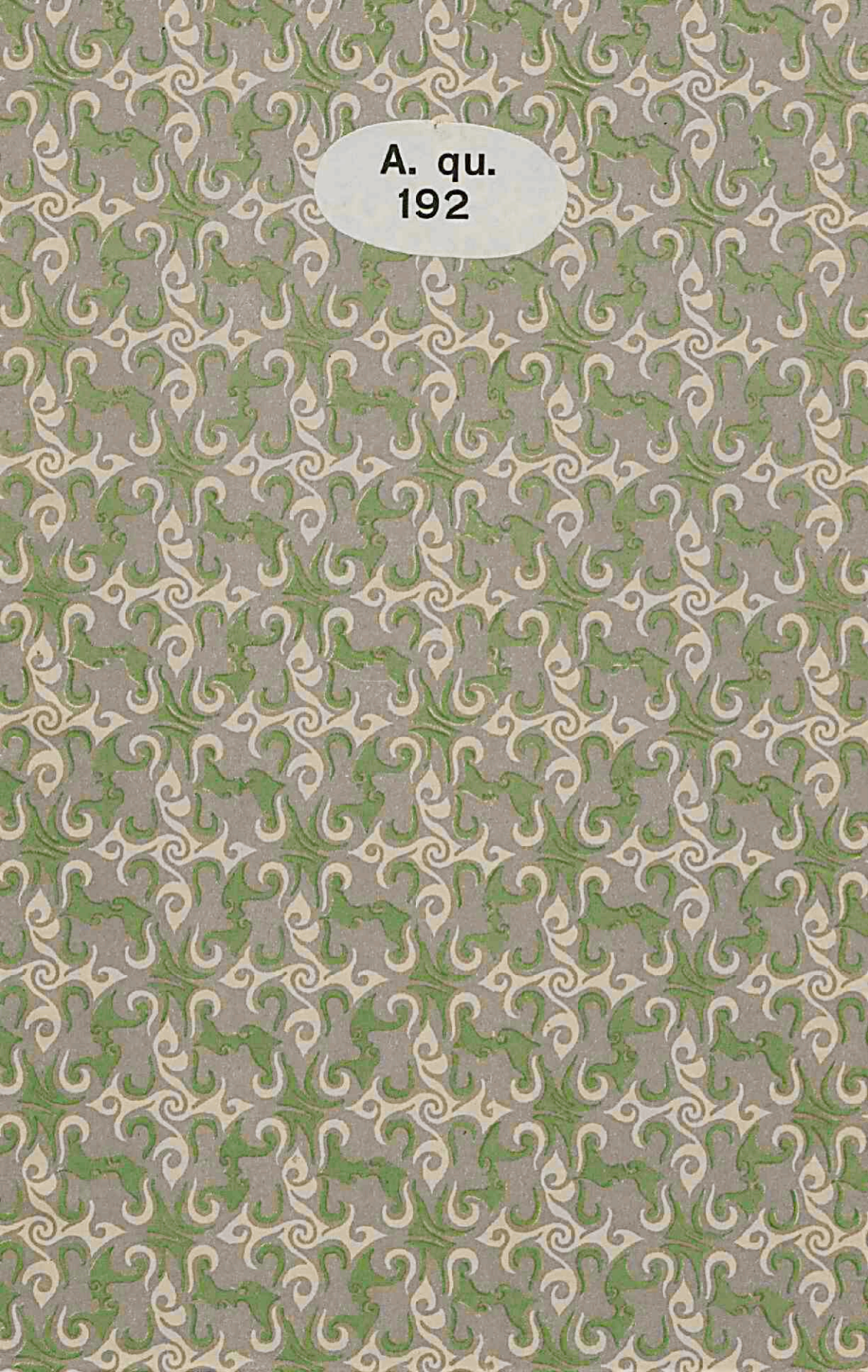
<https://hdl.handle.net/1874/278365>

1922

UTERUSBEWEGINGEN
EN RADIOACTIVITEIT

H. DE RAAD

ss.
cht
2



A. qu.
192



UTERUSBEWEGINGEN EN RADIOACTIVITEIT

LIBRARY
UNIVERSITY OF TORONTO
1954

UTERUSBEWEGINGEN EN RADIOACTIVITEIT

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNI-
VERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR
MAGNIFICUS DR. J. A. C. VAN LEEUWEN, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID,
VOLGENS HET BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE OP
DINSDAG 4 JULI 1922, DES NAMIDDAGS TE 5 URE,

DOOR

HENRI DE RAAD

GEBOREN TE AMSTERDAM

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

*AAN MIJNE OUDERS
EN AAN MIJNE AANSTAANDE VROUW*

Bij het voltooiën van dit proefschrift is het mij een groot voorrecht, U Hoogleraren en Lectoren van de Utrechtsche Geneeskundige Faculteit te kunnen bedanken voor hetgeen ik van U leerde.

In 't bijzonder U, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, Hooggeachte Promotor, dank ik zeer voor Uwe vriendelijke leiding bij mijn proefnemingen.

Op grooten prijs stel ik 't, dat ik bij U, Hooggeleerde KOUWER, assistent kon worden. Veel stel ik mij voor van de opleiding, die U mij geven zult.

INHOUD.

	Bladz.
§ 1. Inleiding	1
§ 2. Historisch Overzicht	3
§ 3. Techniek	11
§ 4. Stilstand op nulvloeistof, herstel op kaliumhoudende .	21
§ 5. Stilstand op nulvloeistof, herstel op uraanhoudende .	24
§ 6. Stilstand op nulvloeistof, herstel op thoriumhoudende .	28
§ 7. Radio-physiologisch Antagonisme	29
§ 8. Paradoxon Uraan-Kalium	34
§ 9. Paradoxon Kalium-Thorium	37
§ 10. Paradoxon Thorium-Kalium	39
§ 11. Niet-radioactief Paradoxon	41
§ 12. Proeven met Caviae	42
§ 13. Beschouwingen	46
Samenvatting.	

§ 1. Inleiding.

De kern van alle atomen is, volgens de theorie van RUTHERFORD-BOHR, opgebouwd uit waterstof en helium.

Bij de radioactieve substanties treedt op onregelmatige tijden in die kern een explosie op. Bij het radium worden daarbij 3 soorten stralen uitgezonden.

ZWAARDEMAKER ¹⁾ vergelijkt deze met de verschijnselen van een vulkanische eruptie. Daarbij worden vooreerst groote blokken steen weggeslingerd. Daarnaast wordt een aschregen uitgestooten, terwijl gedurende de explosie ook nog een aardbeving plaats vindt, welke op grooten afstand wordt waargenomen. Bij de uitbarstingen in de radiumkern geschiedt iets dergelijks. De α -stralen bestaan uit deeltjes ter grootte van een heliumatoom, die met $1/10$ van de lichtsnelheid worden weggeslingerd. Wanneer men deze vergelijkt met de grootte van de steenblokken, dan zijn de β -stralen van de orde van den aschregen. Deze zijn 7400 keer kleiner dan de grootte der α -stralen, de snelheid echter bedraagt de helft der lichtsnelheid.

Met de aardbeving komt dan een electromagnetische golfbeweging der γ -stralen overeen.

De lichte metalen, kalium en rubidium, zenden slechts β -stralen uit, de zware, uranium en thorium, α -stralen; ze zijn alleen in zover met elkander te vergelijken, dat het beide corpusculaire stralen zijn, en staan dan ook als zoodanig tegenover de electromagnetische γ -stralen.

Om α - met β -stralen te kunnen vergelijken moet men teruggaan of tot hun kinetische energie of tot hun ioniseerend vermogen.

In the Americ. Journ. of Phys. nam ZWAARDEMAKER ²⁾ deze laatste eigenschap tot uitgangspunt. Het ioniseerend vermogen van kalium is $1000 \times$ zwakker dan dat van uraan, dit is op zijn beurt weer 1 miljoen \times zwakker dan radium. De juiste verhouding der radioactiviteit van het kalium tot die van radium is als 4 :milliard.

1) H. Zwaardemaker. Ergebnisse der Physiologie Bd. XIX p. 329. Über die Bedeutung der Radioactivität für das tierische Leben.

2) H. Zwaardemaker. The American Journ. of Physiology, Vol. 45, 1918.

De radioactiviteit van het radium is 1.38×10^6 erg. p. sec. en per gram. Hiervan is 3.2 % het resultaat der β -stralen en dus kan men deze rekenen op 4.4×10^4 erg. p. sec. Om nu het ioniseerend vermogen van kalium te verkrijgen moet men de energie hoeveelheid van het radium deelen door 250 millioen. In dit geval vindt men 17.6×10^{-5} erg. Nu is echter het doordringend vermogen van de kaliumstralen 8 \times grooter dan dat van de β -stralen van het radium, terwijl de energie van iederen straal ongeveer 4 \times grooter is. Brengt men deze factor in rekening, dan krijgt men als energiekwantum van het kalium 7×10^{-4} erg. per sec.

Op deze wijze heeft men een ongeveer indruk van de stralende kracht der kalium-atomen. Zij is verbazend gering. Trouwens de ontdekkers CAMPBELL en WOOD beschrijven dit aldus en de Proff. ZWAARDEMAKER en RINGER vonden in het Utrechtsch Laboratorium het door de ontdekkers aangegeven bedrag (ruim 2 maal het gewone luchttek, onder gunstige proefvoorwaarden 10 maal het luchttek) volkomen bewaarheid.

De vergelijking van α -straling met β -straling is, hoewel beide ioniseerend vermogen bezitten, vrij willekeurig. ZWAARDEMAKER en FEENSTRA maakten zoo goed mogelijk een berekening en kwamen tot een gelijkstelling van 53 mgr. kalium (voorkomend in de gewone vloeistof van S. RINGER) met 2.5 micromilligram radium. Toen beproefd werd het kalium in de doorstromingsvloeistoffen door radium te vervangen bleek 3 micromilligram doeltreffend te zijn. Aequiradio-actief met 3 micromilligram radium is 7.5 milligram uranium (want 1 gram uraan zendt per sec. evenveel α -deeltjes uit als 0.34×10^{-6} gr. radium) of, (aangezien thorium minder warmte ontwikkelt dan zuiver uranium) met 21 mgr. thorium. Empirisch kwam men tot 12 mgr. uraan en 24 mgr. thorium per Liter doorstromingsvloeistof.

De in het voorjaar van 1916 gevonden doseeringen 53 mgr. kalium, 12 mgr. uraan, 24 mgr. thorium, 3 micromilligram radium mogen dus aequiradio-actieve doseeringen geheeten worden, omdat zij practisch met de berekende waarden overeenstemmen. De later opgespoorde zomer-doseeringen wijken niet veel meer af. De wet der aequiradio-actieve vervangers was daarmee bewezen. Een uur of langer bleven de onderzochte harten ongestoord voortpulseeren. Op zichzelf reeds sterk pleitend voor een physische opvatting der werkingen, doordien bij het radium met hoeveelheden wordt gemanipuleerd, die chemisch verwaarloosd mogen worden, werd een volkomen beslissing verkregen, toen het gelukte, om harten, die na doorstroming met kaliumzooze Ringer tot stilstand waren

gebracht, door bestraling met radium, mesothorium of polonium-preparaten tot regelmatige contracties terug te brengen. Ook emanatie kan niet chemisch werkzaam zijn, daar het geen affiniteit bezit, en toch is het mogelijk door de juiste hoeveelheid emanatie aan de doorstroomingsvloeistof toe te voegen, het hart tot regelmatige contracties te brengen.

De experimenten op het kikvorschenhart leverden, behalve de mogelijkheid het kalium in de Ringersche vloeistof door radio-actieve straling, in welken vorm ook, te vervangen, kort daarna nog een 2de merkwaardig resultaat. Het bleek, dat α - en β -stralers aan elkander tegengesteld zijn, wanneer zij ter zelfder tijd op een orgaan werken.

Tot dusverre zijn op het hier betreden radiophysiologicalisch terrein uitkomsten verkregen bij proeven met de harten van kikker, pad, aal, prik en konijn. Verder aan den oesophagus en den zoogdierdarm. De doorlaatbaarheid van het vaatepithelium vertoont evenzeer verwante verschijnselen. Eindelijk komt HALBERTSMA in zijn proefschrift tot het resultaat, dat de synapsis tusschen vasomotorische zenuwen en vaatwand in haar functie gebonden is aan de aanwezigheid van kalium of zijn aequiradio-actieve vervangers.

Het doel van dit proefschrift is na te gaan of de automatie van den uterus in den kring der radio-actieve werkingen moet worden getrokken. De vraag laat zich beantwoorden door aan de natuur de vraag voor te leggen of

1° de radio-actieve vervangers,

2° de radio-physiologische tegenstellingen, zich ook in dit orgaan kunnen openbaren.

§ 2. Historisch Overzicht.

Tot ongeveer in het midden der 17e eeuw waren nog geen bewegingen van de baarmoeder bekend en tot lang daarna had men geen juiste voorstelling over het baringsmechanisme, noch van de houding van den foetus in utero, welke laatste door allerlei kinderlijke afbeeldingen voorgesteld werd¹⁾. Zelfs werd aan den uterus gedurende de baring geen actieve rol toegekend, daar men veronderstelde, dat de foetus door eigen spierbewegingen geboren werd.

HARVEY²⁾ is de eerste geweest, die contracties van den uterus

1) Roeslins Rosegarten. Darstellung verschiedener Lagen des Kindes in der Gebärmutter. 1513.

2) Zie hiervoor: T. A. Helme. Contributions to the physiology of the uterus and the physiological action of drugs upon it. Reports from the Laboratory of the Royal College of Physicians, 1891 Vol. III p. 70.

heeft waargenomen. Bij een zwangere hond, waarvan hij de buikholte had geopend, kon hij den partus volgen en zag hij levendige, rythmische samentrekkingen van het orgaan.

Reeksen onderzoekingen moesten echter nog volgen, voordat het besef van het belang van deze bewegingen tot de vroedmeesters doordrong.

Tot in 1857 werden alleen waarnemingen aan het orgaan in situ gedaan en zoo bleef de vraag, of de oorsprong der bewegingen, willekeurig of onwillekeurig was, uitsluitend aan speculatieve overwegingen onderworpen.

Eerst CALLIBURCÈS¹⁾ isoleerde het orgaan, en aangezien hij alle zenuwen doorsneden had, kwam hij tot de conclusie, dat de oorsprong der bewegingen in het orgaan zelf moest zijn gelegen en men dus met een zuiver plaatselijke automatie te doen had.

Hij maakte vooraf studie aan het hart en den darm van koud- en warmbloedige dieren en herhaalde toen dezelfde proeven met uteri van katten en konijnen. „J'avais remarqué que chez les grenouilles „les intestins sortis de la cavité abdominale, devenaient le siège des „mouvements péristaltiques beaucoup plus intenses quand on les „exposait à la température des animaux à sang chaud.

„De plus je m'étais convaincu que cette augmentation des mouve- „ments péristaltiques des intestins ne dépendaient ni de l'influence „de la circulation modifiée par la chaleur, ni de celle du système „nerveux cérébro-spinale, car ayant excisé complètement les intestins „j'avais constaté plusieurs heures encore après l'excision le même „phénomène.

„J'ai été ainsi conduit à rechercher s'il ne se présentait pas aussi „chez les animaux à sang chaud. L'appareil dont je me sers pour „ces expériences consiste en un vase de verre de volume convenable. „Le vase est fermé par un bouchon en liège à travers lequel passent „1^o. un thermomètre centrigade divisé en cinquièmes de degré, et „destiné à mesurer la température de l'air contenu dans l'appareil, „2^o. un tube en verre pour empêcher l'explosion du vase. Enfin à „la partie inférieure du bouchon est fixé un crochet auquel on „suspend l'organe. La partie inférieure de l'appareil est plongée dans „un bain-marie chauffé par une flamme d'intensité mediocre afin „qu'on puisse obtenir une augmentation graduelle de température.

1) M. B. Calliburcès. Recherches expérimentales sur l'influence du calorique sur les mouvements péristaltiques du tube digestif et sur les contractions de l'utérus. C. R. hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 1857 T. 45 p. 1095.

„Exposé à l'action de la chaleur sèche ou humide de l'appareil, „l'utérus en gestation ou non (des chiennes, des chattes, des lapins) „laissé en communication avec les systèmes nerveux et circulatoire „de l'animal, devient le siège des contractions très énergiques.

„Les mêmes effets se produisent dans l'utérus complètement séparé „de l'animal. Dans l'utérus en état de gestation et séparé complète- „ment de l'animal j'ai vu les contractions être assez énergiques pour „provoquer dans certains cas d'expulsion d'un ou deux embryons. „L'utérus était suspendu dans l'appareil au moyen de deux fils, par „les extrémités de ces deux tubes”.

Voor KÖRNER¹⁾ waren soortgelijke waarnemingen aanleiding om daarin een argument voor een myogene theorie te zien. Nadat hij alle zenuwvezelen doorsneden had, gelukte het hem, door directe prikkeling, de spier tot contractie te brengen.

RUNGE²⁾ deed in 1878 uitgebreide onderzoeken over den invloed van koude en warmte op de baarmoederbewegingen. Als eenvoudigste techniek dient wel vermeld te worden, dat hij o.a. den geïsoleerden uterus op een spons legt, die met bloed op lichaams-temperatuur werd gebracht.

Tot slot zegt hij:

„Die Hitze und Kälte local applicirt ist ein kräftiger Reiz für die „Uterusmusculatur, welche in Form einer oder mehreren Contracti- „onen auf denselben antwortet. Unter dem Einflusse der tagelang „gesteigerten Eigenwärme des Blutes treten spontane Contractionen „des Uterus auf, jedenfalls erhöht dieselbe die Reizbarkeit des Uterus”.

Over het zoo belangrijke en nog steeds onopgeloste vraagstuk naar den oorsprong der bewegingen werden steeds nieuwe onderzoeken gedaan. Daarbij werden veelal centrale en peripherische innervatie tegenover elkaar gesteld.

Na velerlei beschouwingen van voor en tegen zegt b.v. RÖHRIG in 1879³⁾: „ich meine aber, dass wir in einem Organ, wie es der „Uterus ist, dessen Circulationsverhältnisse nicht nur bei dem perio- „dischen Wiederkehr der Menstruation, sondern auch bei der gewal- „tigen Entwicklung der Gewebe während der Schwangerschaft und „derer raschen Rückbildung während des Wochenbetts eine so

1) Körner. Monatschr. f. Geb. kunde 1864. 24.

2) Runge. Die Wirkung hoher u. niedriger Temperaturen auf den Uterus des Kaninchens u. des Menschen. Arch. f. Gynaecol. Bd. 14 1878.

3) A. Röhrig. Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. (Virchow), 1879 Bd. 76 p. 56.

„eminent wichtige Rolle spielen und so weit gehenden Veränderungen „unterworfen sind, entschieden gewisse nervöse Apparate voraussetzen müssen, welche den Wechsel der Blutbewegung beherrschen, und dass wir uns ganz gut die Uterusganglien als mit dieser Function „betraut, als sogenannte periphere Gefässganglien vorstellen können“.

REIN ¹⁾ toonde aan, dat de contracties niet onder den invloed stonden van een extra-uterine centrum, en komt, wanneer hij alle zenuwen doorsneden heeft tot de slotsom: „In einem von allen „seinen Verbindungen mit cerebrospinalen Centren losgelösten „Uterus sind alle die hauptsächlichlichen Vorgänge möglich, welche „mit Empfängnis, Schwangerschaft und Geburt verknüpft sind.“

Daar er echter op geweest was, dat er nog andere centra zouden kunnen bestaan, doordat in den wand van uterus en vagina, maar voorn. in het cervicale gedeelte door verschillende onderzoekers afzonderlijke ganglien waren aangetoond, breidde REIN zijn onderzoekingen ook in die richting uit door het z.g. ganglion cervicale te extirpeeren, „in „einem derartigen meiner Versuchen, warf eine am Ende der „Schwangerschaft sich befindende Hündin, trotzdem bei ihr beiderseits „die Extirpation der genannten Ganglien gemacht worden war, am „vierten Tage nach der Operation theils lebenden, theils todte Junge,“ en hij komt tot de slotsom:

„Dass die Cervicalganglien des Uterus keine Bedeutung als auto- „matische Uteruscentren haben.“

Tot nu toe waren de bewegingen uitsluitend met het bloote oog gevolgd. FROMMEL was de eerste, die tot registratie overging ²⁾. In 1882 publiceerde hij zijn eerste resultaten, hij maakte gebruik van een canule, die in de vagina gebracht werd. Door hieraan nu een watermanometer te verbinden konden de volume-veranderingen van de afgesloten holte worden geregistreerd. FROMMEL trekt hieruit besluiten over de bewegingen van den uterus.

Terecht zegt JACUB ³⁾, dat men hier even goed met bewegingen van de vagina te doen kan hebben, terwijl bij het inbrengen van de canule laesie's zouden kunnen ontstaan, die een storenden invloed op de contracties hadden. Daarom ziet hij van de manometer-methode af en bevestigt de beide horens afzonderlijk aan den registratie-hefboom.

1) G. Rein. Beiträge zur Lehre von der Innervation des Uterus. Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger). 1880 Bd. 23 p. 83.

2) R. Frommel. Zeitschr. f. Geb.h. u. Gijn. 1882. Bd. VIII, Ueber die bewegingen des uterus. S. 205.

3) Jacub. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1884 über die rhythmischen Bewegungen des Kaninchen Uterus. S. 170.

Hij bevestigt de resultaten door FROMMEL verkregen en zegt: „Die kräftigsten und regelmässigen rhythmischen Contractionen „macht ein Uterus aus welchem seit ein paar Tagen die Foeten „ausgestossen sind. Die schwächsten, aber ebenfalls regelmässigen giebt den Uterus von jungfräulichen Kaninchen”.

En door electriche prikkeling van de medulla oblongata en het ruggemerg komt hij tot de conclusie: „ein Erregungscentrum für die Uterusbewegungen liegt im Lendenmarke, dass Hemmungscentrum in der Medulla oblongata.”

HELME ¹⁾, die in 1891 een uitgebreid onderzoek publiceerde over den invloed, die de temperatuur op de baarmoederbewegingen heeft, en tevens vele pharmacologische vragen naar voren brengt, houdt ook een uitvoerige beschouwing over de aloude strijdvraag: „What is the origin of these rhythmic movements?”

Dat deze het gevolg zouden zijn van een rhythmische werking van de vaten bestrijdt hij:

- „1. The movements go on when the uterus is totally severed from „the nervous system.
- „2. They go on for a time without any interference with their rythm, „when, by the action of chloral hydrate, the bloodvessels are „markedly dilated and no rhythmic change in the rate of blood „flow can be recognised.
- „3. They go on for a time when all circulation is entirely stopped, „if the excised organ is put into a warm bath.
„How far they may be due to local nerve influence is still „uncertain and although in animals small ganglia are said to „have been seen in the submucous tissue connected with the „non-medullated nerve fibres, the probability is very strong that „the rythmical character of the contractions is due to a primary „inherent function of the muscular tissue itself.”

Toen men het myometrium verdeelde in een circulaire en een longitudinale spierlaag, werd het vraagstuk der innervatie opgelost in dien zin, dat voor beide lagen afzonderlijke zenuwinvloeden bestonden. Volgens v. Rasch en Hoffmann, Fellner zou de nervus erigens de longitudinale laag tot contractie brengen en de circulaire doen verslappen, terwijl de nervus hypogastricus een juist tegenovergestelde werking zou hebben.

Met LANGLEY en ANDERSON ²⁾ is hieraan een eind gekomen; uit

1) Helme, 1. c.

2) J. N. Langley and N. K. Anderson. The innervation of the pelvic and adjoining viscera. Journ. of Physiol. 1895—96 Vol. 19 p. 122.

hun onderzoekingen bleek, dat beide spierlagen door eenzelfde zenuwbaan geïnnerveerd werd. „Both in the rabbit and the cat, the „motor fibres supply the longitudinal as well as the circular muscular „coat. The lumbar nerves have two effects on the uterus and on „the vagina; they cause contraction of the small arteries leading to „pallor of the organ, and contraction of the whole musculature. The „uterus and the vagina do not always respond equally to nerve „stimulation and in such cases either one or the other may be the „more sluggish.

„The efferent fibres are motor for the muscular walls and vaso- „constrictor for the small arteries. The effect (after stimulation of „the several lumbar nerves) is more constant in the rabbit than in „the cat, though in both it varies with the state of the uterus with „regard to parturition.

„Unilateral stimulation gives sometimes slight contraction and „pallor of the uterus on the opposite side.”

Tenslotte kwam het zwaartepunt van alle beschouwingen in de peripherische innervatie te liggen, want KURDINOWSKY ¹⁾ publiceert in 1904 een uitgebreid onderzoek, waarin hij, onder zeer veel meer, beschrijft, hoe hij in staat was de baring aan het geïsoleerde orgaan te volgen.

„Die sich am Ende der Schwangerschaft befindende isolierte „Gebärmutter is zweifellos des Geburtsactes fähig. Bei Beobachtung „dieses letztern ziehen besonders die ganz selbstständigen und im „Sinne des Geburtsmechanismus durchaus zweck entsprechenden „Zusammenziehungen des breiten Mutterbandes die Aufmerksamkeit „auf sich, übrigens nehmen auch ausserhalb der Schwangerschaft „die beiden (sowie auch die runden) Mutterbänder einen thätigen „Antheil an den Contractionen der Gebärmutter.

„Die Entscheidung der Frage betreffs ihrer Innervation hängt die „Gebärmutter wenig von den Einflüssen des Centralnervensystems „ab. Die Beobachtung der isolierten Gebärmutter rückt die wichtige „Rolle ihrer lokalen Innervation in den Vordergrund”.

Toch blijven de naar den uterus loopende zenuwen de aandacht boeien.

In 1905 ging CUSHNY ²⁾ na, welken invloed door prikkeling van den n. hypogastricus de bewegingen van den baarmoeder ondervond. „Stimulation of the hypogastric nerve generally induces powerful „contraction of the whole organ, this contraction reached its maximum

1) F. M. Kurdinowsky. *Physiol. und pharmacol. versuche an der Gebärmutter.* Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1904. Suppl. Bd. p. 323.

2) R. Cushny. *Journ. of Physiol.* 1906 — '07 Vol. 35.

„in 4—15 sec. and was followed by a relaxation at first rapid and „slower, and often interrupted by renewed contraction. When the „stimulation was continued longer, the uterus remained in a state „of extreme contraction (tetanus uteri), but soon oscillations began „and then a slow relaxation followed. Stimulation causes contraction „of the uterus. The contractions differed from the spontaneous pen- „dulum movements in that the whole organ was insolved simulta- „neously. The relaxation was sometimes followed by marked „dilatation and inhibition of spontaneous movements, showing that „inhibitory fibres also are contained in the hypogastric”.

In de groote publicatie van A. KEHRER ¹⁾ vindt men een samen- vatting van wat toen over de uterus-beweging bekend was. Samen met die van HELME in 1891, krijgt men hierdoor een vrij volledig overzicht. Verder beschrijft KEHRER bovendien zijn pharmacologische waarnemingen.

Hij ontleedt de bewegingen van den uterus en toont aan, dat deze uit drieërlei soort contracties is opgebouwd.

- a. „peristaltische, von der Hornspitze nach unten zu verlaufende „Contractionen, seltener antiperistaltische.
- b. „Zusammenziehungen in Form merkwürdiger Schraubenbewe- gungen, „die am ursprung der ligg. rotunda beginnen und spiralig „zur cervix hinunterlaufen.
- c. „Windungen und Drehungen der freien Hornspitze in die Schnitt- „fläche der Scheide”.

SCHINDLER ²⁾ neemt ook nog locale, niet voortschrijdende con- tracties waar en legt vooral den nadruk op de antiperistaltische bewegingen, waaraan hij een groote rol toekent bij voortschrijdende gonorrhoeische infectie.

Niet alleen, dat het aantal der pharmacologische onderzoeken zich uitbreidt in de latere jaren, ook de invloed der extracten van organen werd bestudeerd.

In 1915 was het BARRY ³⁾, die de werking van ovariaal-extracten naging. „While there is nothing decisive about the results here given, „they point to a specific action of the ovary on uterine muscle. The „contractions of the uterine muscle of the cat a little after the „first half of pregnancy, exhibit distinct increase in frequency resul- „ting from local action of ovarian extract. Local application caused „increased amplitude as well when tried later. Injection into blood

1) F. A. Kehrer. Arch. f. Gynaecologie 1907 Bd. 81 p. 160.

2) Schindler. Arch. f. Gynaecologie. Bd. 87.

3) D. T. Barry, Journ. of Physiol. 1915-'16 Vol. 50.

„stream causes increase in frequency and force of the contractions.

„In all cases the muscle tone was increased”.

In 1919 maakte ENGELHARD,¹⁾ extracten van organen van zwangere en niet zwangere koeien. Nadat deze op een bepaalde wijze bereid waren, werd de vloeistof toegevoegd aan de Tyrode-oplossing, waarin de geïsoleerde uterus van een konijn. Hij kwam tot het resultaat, dat deze vloeistoffen een zoodanigen invloed hadden, dat de automatische bewegingen van den uterus krachtiger werden.

Ook BACKMAN²⁾ deed in 1921 dergelijke proeven. Hij gebruikte biodialysaten van konijnen uteri, welke een prikkelenden invloed op den darm hadden, en dewelke door atropine niet wordt te niet gedaan en dus niet op choline zou berusten. Waterige en alcoholische extracten hebben een prikkelende werking, niet alleen op den uterus van konijn en cavia, maar ook op den darm van het konijn. Uit zijn proeven blijkt, dat choline geen invloed heeft op de automatie van den uterus, wat ook door mijn proeven bevestigd kan worden.

Ziet men nu verder af van het groot aantal pharmacologische onderzoeken, die sinds HELME zijn gepubliceerd, dan blijven onder de proeven, die verband houden met de resultaten van dit proefschrift, alleen nog die van ATHIAS³⁾, RANSOM⁴⁾ HANKE en KOESSLER⁵⁾ te vermelden.

ATHIAS deed zijn waarneming vnl. aan gecasteerde en virginale uteri van caviae en heeft de groote verdienste tonus en automatie van elkander gescheiden te houden, waardoor zijn werk overzichtelijker wordt dan de resultaten van het meerendeel der pharmacologen.

Het blijkt hem, dat de automatie onder invloed staat van de interne secretie der ovaria. Na castratie verzwakt zij zeer, houdt zelfs op, terwijl de tonus intact blijft.

1^o. „Le muscle utérin possède, comme tous les autres tissus „musculaires, la double fonction contractile: la fonction clonique et „la fonction tonique. La fonction clonique se manifeste sous la forme „de contractions automatiques rythmiques plus ou moins amples. „La fonction tonique se révèle par des oscillations du tonus et des „contractures de durée variable.

1) Engelhard. Nederl. Tijdschr. v. Verlosk. en Gynaecol 1919. 27.

2) E. L. Backman. Die Erregung des überlebenden Uterus und Darmen durch organextracte und dialysate (besonders aus dem Uterus). Pflüger's Archiv. 1921 Bd. 189, p. 261.

3) M. Athias. Effets de la castration sur les mouvements automatiques de l'uterus chez le cobaye. Journ. de Physiol. et de Pathol. gen. 1921 T. 18 p. 742.

4) R. Ransom. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1920 Vol. 10 p. 181.

5) M. T. Hanke u. R. R. Koessler. J. Biol. Chem. 1920 Vol. 43 p. 521.

2°. „La contraction entraîne des modifications profondes de la „motilité de l' utérus, qui consistent en un affaiblissement graduel „de l'intensité des contractions automatiques allant jusqu' à leur „disparition complète, avec conservation de la fonction tonique, qui „se montre quelquefois un peu exaltée.

3°. „Ces modifications doivent être attribuées à la suppression „de la sécrétion interne de l'ovaire. Elles ne se montrent pas chez „les femelles sur lesquelles on pratique la greffe ovarienne après la „castration”.

RANSOM veranderde de samenstelling der vloeisloffen zoodanig, dat hij geen calcium eraan toevoegde, waarbij hij vond dat de overlevende kattenuterus geen bewegingen meer maakte, terwijl na toevoeging van strophantus herstel optrad. Een korte inwerking van strophantus zou den uterus zeer gevoelig maken voor Ca. Sommige bloedingen na den partus zouden terug te brengen zijn op Ca-arm dieet. Therapie is dan intraveneuse injectie van strophantus.

HANKE en KOESSLER bestudeerden de inwerking van kalium en rubidium en vonden, dat deze beide metalen tonische contracties veroorzaakten van den virginalen cavia uterus. Caesium doet hetzelfde, terwijl Rb een 8 × sterkere werking dan het kalium zou hebben.

§ 3. Techniek.

a. Doorstroomingsvloeistof.

De doorstroomingsvloeistof werd naar het voorschrift van TYRODE bereid. Het oorspronkelijke recept luidt als volgt.

Aq. communis	1000
Chloret. calcicum pur. sicc.	0.2
Chloret. natricum	8
Bicarbon. natric. pur. pulv. p. a.	1
Chloret. magnesium c. a.	0.2
Biphosphas natric.	0.05
Chloret. kalicum.	0.2
Glucose	1

Aangezien het ons doel was de werking van het kalium en hare vervangers na te gaan, werd het kalium-chloride uit het recept weggelaten.

Glucose is bezwaarlijk geheel kaliumvrij te verkrijgen, en dus zou een besmetting hiermede moeilijk te vermijden zijn. Wij lieten het eveneens weg. Dit leverde geen bezwaren op, aangezien de proeven niet van zoo'n langen duur waren, dat aan het compenseeren

van het glycogeenverlies in de spier veel aandacht hoefde te worden geschonken.

De samenstelling der vloeistof werd dan nu:

Aq. communis	1000
Chloret. calcium pur. sicc.	0.2
Chloret. natric. (kaliumvrij)	8
Bicarbon. natric. pur. pulv. p. a.	1
Chloret. magnesticum	0.1
Biphosphas natricus	0.05

Het Utrechtsche leidingwater bevat 60 mgr. calciumchloride per Liter, zoodat wij aan 140 mgr. anhydrisch chloorcalcium voldoende hadden.

Ter vergelijking werd bij sommige proeven het recept gevolgd, zooals dat door Sidney Ringer destijds voor warmbloedige dieren is gegeven.

Ook hier werd het kaliumchloride weggelaten, de vloeistof bevatte dus de volgende hoeveelheden:

Aq. communis	1000
Chloretum natricum	9
Chloretum calcium pur. sicc.	0.2
Bicarbon. natric. pur. pulv.	0.1

De zouten werden in de volgorde van het recept in de met water gevulde flesch gedaan; deze kon 10 L. bevatten; er werd zorg gedragen, dat geen nieuw zout werd toegevoegd, voordat het voorgaande geheel was opgelost.

Op deze wijze werd bicarbon. natricus steeds het laatst toegevoegd, teneinde een neerslag van CaCO_3 te voorkomen, dat zeker ontstaat, wanneer CaCl_2 bij aanwezigheid van carbonaat wordt opgelost — en waardoor de juiste samenstelling zou worden verbroken.

De op deze wijze bereide vloeistoffen waren geheel helder. Verwarmde men ze echter ver boven lichaamstemperatuur dan ontstond evenzeer een neerslag, waarvan de samenstelling niet is nagegaan, maar dat waarschijnlijk Ca-zouten bevat.

Wenschelijk schijnt het te zijn de vloeistoffen 24 uur voor de proefneming te bereiden; de alcaliciteit verandert dan een weinig. Wij gingen haar volgens de indicatoren-methode na en bevonden haar $\text{pH} = 7$ à 8 .

In den vervolge zullen bovenbeschreven vloeistoffen aangeduid worden als kalilooze TYRODE- resp. kalilooze RINGER.

Het kaliumchloride, dat bij de bereiding der vloeistoffen was weggelaten, werd zoo noodig afzonderlijk toegevoegd of vervangen door uranyl-nitrat, eventueel thorium-nitrat.

Hiertoe werden van deze stoffen standaard-oplossingen gemaakt, waarin respectievelijk:

100 mgr. KCl
 25 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$
 50 mgr. Th. $(\text{NO}_3)_4$

per cm^3 aanwezig waren.

Het bleek, dat de benodigde hoeveelheid van kalium en zijne vervangers individueel en bij de verschillende soorten proefdieren varieerde.

Bij het begin der experimenten met muizen, konijnen en caviae was uitgegaan van een hoeveelheid, resp. 100 mgr. 150 mgr., 300 mgr. KCl p. L.

b. Toestel.

Bij het begin van mijn experimenten maakte ik gebruik van eenzelfde toestel als JANNINK in zijn dissertatie over den invloed van het kalium op de beweging van den darm beschrijft.

Het bestaat uit een cascade van drie boven elkaar geplaatste vaten. In het bovenste, een groote 10 L. flesch was de onverwarmde kalilooze Tyrode vloeistof.

Van hieruit werd deze vloeistof, zoo noodig overgeheveld naar het tweede vat, een bekerglas, dat 1 L. vloeistof kan bevatten en met behulp van een thermoreguleator op 38°C . werd gehouden.

Door in deze vloeistof zuurstof te leiden was het mogelijk haar hiermede te verzadigen.

Aan de op deze wijze bereide vloeistof werd zoo noodig, het kalium of andere stoffen — die men noodig achtte, toegevoegd.

Deze vloeistof werd nu naar het laatste vat, het proefglasje, waarin het orgaan was gehangen, overgeheveld. Dit werd in een waterbad, met behulp van een andere thermoreguleator op lichaams-temperatuur gehouden. (Zie fig. 1).

Hoe fraai ook de resultaten zijn, die met dit apparaat bij den darm zijn verkregen, bleek het weldra, dat de uterus andere eischen stelde.

Tijdens het bijvullen van het bekerglas was het niet mogelijk temperatuursverschillen van de orde van een graad te vermijden, en terwijl dit bij den darm geen noemenswaarde stoornis opleverde, reageerde de baarmoeder er dadelijk op met sterke toename van den tonus, waardoor de registratie zeer bemoeilijkt werd. Tevergeefs werd getracht hieraan tegemoet te komen door de voorraadflesch op een zandbad te verwarmen, dit voerde niet tot een doel. Het

bleek echter mogelijk het bezwaar te ondervangen door een beker-glas, dat 2 Liter kon bevatten, als vierde cascade tusschen voorraadflesch en mengvat in te schakelen, en met behulp van ther-

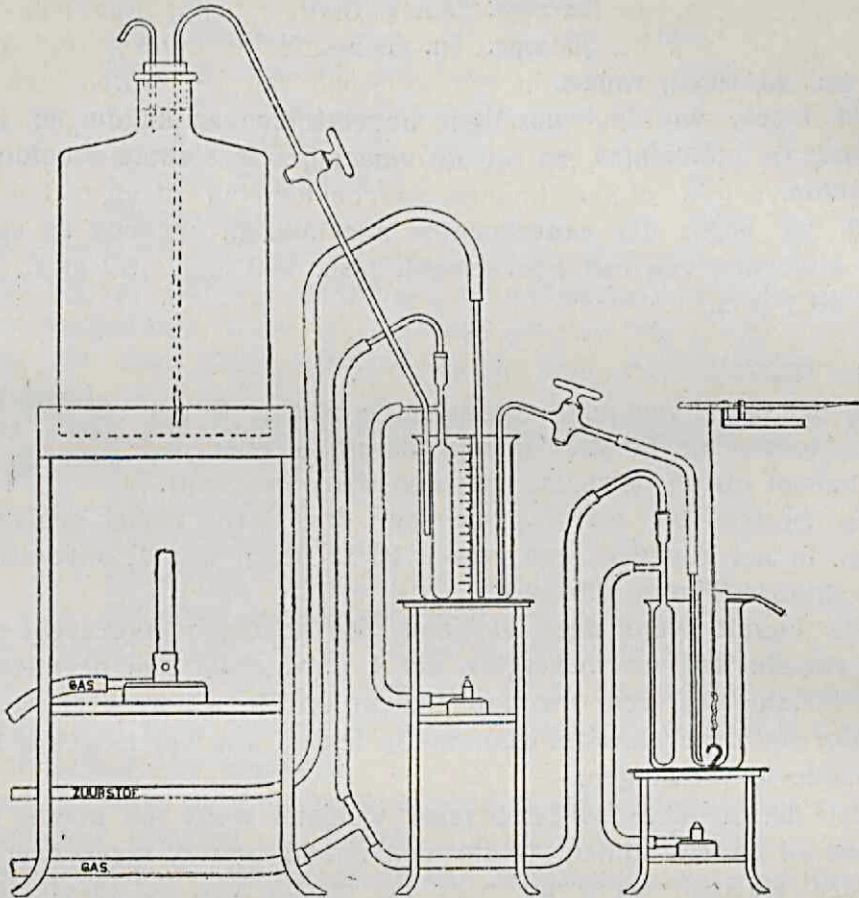


Fig. 1.

Schema van de cascade-opstelling.

Links boven voorraadflesch — in het midden literglas, waarin zuurstof-doorborreling plaats vindt — rechts beneden het proefglasje.

moreguleur op iets hogere temperatuur te houden. Het bijvullen kon nu steeds met vloeistof van 38° geschieden.

In den loop der experimenten bleek het wenschelijk de verschillende bijgevoegde stoffen naar willekeur te kunnen wisselen, evenals men dat bij de doorstrooming van de koudbloedige dieren in het laboratorium gewoon was te doen.

Voortbouwend op het principe der cascade werd nu een nieuw apparaat geconstrueerd, waarbij alle vroegere bezwaren werden ondervangen.

In plaats van de groote 10 L. flesch werd een gemailleerde pan genomen van ongeveer denzelfden inhoud.

Hierin werd de vloeistof direct op 39° verwarmd, zoo noodig en met behulp van een thermoregulateur op deze temperatuur gehouden.

In plaats van het mengvat kwamen drie bekeerglazen, elk van 1 L. inhoud, die tezamen in een waterbad van 39° waren geplaatst.

Door hevelwerking was het mogelijk hen vanuit de pan bij te vullen. De vloeistof werd op de oude wijze van zuurstof voorzien; de bijgevoegde stoffen konden gescheiden blijven en met behulp van drie hevels was het nu mogelijk de uterus met vloeistoffen van eenzelfde temperatuur te omspoelen.

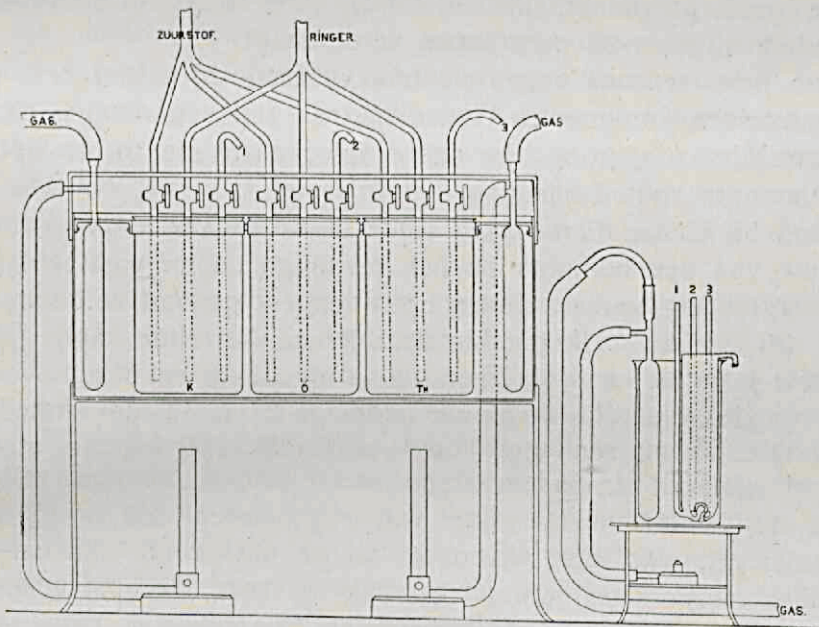


Fig. 2.

Schema van de 3 Liter glazen, waarin de omspoelingsvloeistoffen, doorpareld met O_2 , gereed staan, en waarvan afwisselend een glas kan worden gebruikt.

Rechts beneden het omspoelingsvat, waarin het orgaan opgehangen wordt. Door de buizen met corresponderende cijfers te verbinden, wordt de vloeistof overgebracht.

Doordat de hevelbuizen buiten de vaten loopen en uit den aard der zaak een bepaalde lengte moeten bezitten om een voldoende soepelheid te verkrijgen, waren geringe afkoelingen op den weg tusschen mengvat en proefglasje niet te vermijden.

Deze bezwaren, die trouwens gemakkelijk te ondervangen zijn hadden echter niet zoo grooten invloed, dat zij de regelmatigheid der uitkomsten te zeer stoorden.

c. Registratie.

Dezelfde bezwaren die JANNINK bij zijn registratie met den beroeten trommel ondervond, deden zich ook bij mij voor. Het bleek, dat de kleine bewegingen van uteri van jonge proefdieren, door de wrijving van den hefboom in het roet, soms geheel werden onderdrukt, terwijl het, door het omspoelen met kalilooze vloeistof sterk verzwakte orgaan er geheel door uitgeput werd, zoo zelfs, dat de sterke uterus van een cavia bij herstel slechts uitslagen van enkele millimeters kon opteekenen. Het schrijven in roet gaat steeds met schokken gepaard, terwijl wanneer door verslapping van het orgaan de hefboom het vlak van den trommel verlaat, er een sterke mechanische prikkel ontstaat, die een hinderlijken tonus tot stand brengt en anders uitgebleven contracties veroorzaakt.

Voor oriënteerende experimenten voldeed zij echter zeer goed. Bij volwassen konijnen en caviae had zij zelfs voordeelen daar de uitslagen hier zoo groot zijn, dat zij fotografisch niet zonder optische verkleining te volgen zijn.

Alleen bij kleine dieren ging ik er dus toe over, de weg van den schaduw van den hefboom op het gevoelige papier vast te leggen, b.v. vergrooting van de bewegingen tengevolge van hefboomlengte 10 ×, 20 ×, 30 ×. Ik maakte daarbij van hetzelfde kastje gebruik dat door JANNINK in zijn dissertatie is afgebeeld en beschreven.

De lengte van den hefboom bedraagt 27 c.M., de aanhechting geschiedde bij muizen uteri op $\frac{1}{2}$ à 1 c.M., bij caviae uteri op $3\frac{1}{2}$ c.M. afstand van het draaipunt.

Hoe aangenaam deze wijze van registreeren ook is, bij snelle verplaatsingen van den hefboom, welke het gevolg zijn van zeer krachtige contracties, schiet zij vaak te kort. De opstijgende lijn wordt dan zeer smal, haast onzichtbaar. Een bredere hefboom zou dit bezwaar ondervangen, maar daarbij zouden kleine uitslagen niet tot hun recht komen en het voordeel worden prijsgegeven, dat boven de roetregistratie werd verkregen. De geheel vrije opstelling van den hefboom, die nu geen remming van het roet ondervindt, was oorzaak, dat trillingen in het gebouw (loopen enz.) zich evenzeer in de curven openbaarden, waaraan sommige onregelmatigheden in de paradoxfiguren te wijten zijn.

De methodiek, die bij de definitieve experimenten werd gevolgd, bestond dus uit een permanente toevoer van versche omspoelingsvloeistof, van zeer constante temperatuur. Het te veel werd door een overloop direct afgevoerd, hierdoor ontstond een stroom die van onder naar boven langs het orgaan streek en waardoor het

mogelijk was de door het object afgestane stoffen direct te verwijderen.

Door het zooveel mogelijk vermijden van alle mechanische en thermische prikkels, worden hinderlijke schommelingen in tonus vermeden en krijgt men in de figuren een tamelijk juist beeld van de bewegingen in longitudinalen zin.

d. Keuze van het proefdier.

Het eerste experiment werd gedaan op een uterus van een niet-zwanger, groot konijn; het orgaanstuk was ongeveer 5 cM. lang en vertoonde levendige bewegingen, die bij gebrek aan zuurstof uitblijven. De permanente doorpareling van den inhoud van het voorgeschakelde literglas voorkwam dit. Na toevoeging van voldoende KCl en voldoende zuurstof is men zeker de contracties spoedig na het ter plaatse brengen van het orgaan te zien terugkeeren.

Na omspoeling van het orgaan met K-looze vloeistof kon nagenoeg stilstand worden bereikt; deze kon worden opgeheven met 5 mgr. uranyl-nitrat per Liter doorstroomingsvloeistof. Het was dus waarschijnlijk, dat de wet der aequiradioactiviteit ook voor dit orgaan zou gelden.

In den loop van dit experiment werden eveneens het paradoxon kalium-uraan en uraan-kalium waargenomen, zoodat ook de tweede wet: het physiologisch antagonisme tusschen α - en β -straler tot uiting kwam. Om oeconomische redenen werd nu nagegaan of misschien dezelfde experimenten ook aan jonge proefdieren konden worden herhaald. Hierbij leerde een reeks van vijf proeven mij, dat de virginale uterus wel automatie bezit, van eenzelfde type als van de volwassen voedster. De uitslagen zijn echter zoo gering, dat het bezwaar der roetregistratie zich hierbij scherp doet gevoelen en de bewegingen van den hefboom gemakkelijk onderdrukt worden. Bij fotografische registratie echter zijn de uitslagen bij de optimum dosis kalium niet grooter dan ongeveer 1 cM.

Voor mijn doel waren de jonge proefdieren dus niet geschikt, vooral het onregelmatig optreden der contracties maakte de beoordeeling der paradoxen zeer bezwaarlijk.

Dat gravide uteri een ander type van bewegingen vertoonen dan niet zwangere, was reeds lang in de litteratuur bekend. Ook mij bleek, uit een 2 à 4-tal proeven met zwangere konijnen-uteri, dat de contracties met groote, onregelmatige tusschenpoozen op elkaar volgen; de samentrekkingen zelf zijn zeer groot en buitengewoon krachtig, nu eens traag, dan weer plotseling en snel.

Voor mijn onderzoek was dit ongeschikt. Vooral het zoeken der

juiste kaliumdosis leverde door de lange tusschenruimten bezwaren, waardoor de experimenten een langdurig karakter kregen.

Er werd dus naar een ander proefdier gezocht.

Aangezien uit de proeven van JANNINK, de doseering voor kalium en uraan bij den darm van de witte muis bekend waren, en het te verwachten was, dat voor den uterus ongeveer dezelfde hoeveelheden noodig zouden zijn, werd eerst dit dier onderzocht.

Terwijl de darm op den langen duur ongeschikt was gebleken, voldeed de baarmoeder voortreffelijk. Het is mij gebleken een zeer gemakkelijk proefobject te zijn, zeer geschikt ook voor de pharmacologie.

In het eerst werd geen acht geslagen op leeftijd of zwangerschap. De grootte der contracties bleek echter bij de verschillende dieren te varieeren.

De virginale uterus vertoont dezelfde relatief kleine uitslagen van den hefboom, als die bij de jonge konijnen worden waargenomen.

Er werd dus zorg gedragen, dat de sexen niet gescheiden bleven.

De zwangere uterus had ook hier lange tusschenpoozen, afgewisseld door krachtige of langzame contracties. In het puerperium waren diezelfde krachtige bewegingen zeer traag.

Het meest regelmatig en voor ons doel daarom het meest geschikt bleken uteri, welke ongeveer een maand voor de proefneming hadden gebaard.

Een speciaal onderzoek naar de gedragingen der baarmoeder, op bepaalde tijden voor en na de zwangerschap, gedurende de bronst en in het climacterium viel buiten het bestek van dit proefschrift, maar zou op dit proefdier en met onze methodiek zeer gemakkelijk uit te voeren zijn.

Nadat alle hoofdfeiten aan de baarmoeder van de witte muis waren nagegaan en zooveel mogelijk in figuren waren vastgelegd, werden dezelfde experimenten aan de baarmoeder van een 6-tal caviae herhaald. Ook dit orgaan gedroeg zich geheel als de voorgaande organen. De contracties waren van eenzelfde orde als bij het volwassen konijn en leverden dezelfde bezwaren, resp. voordeelen.

e. Anatomie. ¹⁾

De uterus van een volwassen konijn bestaat uit twee horens,

¹⁾ W. Krause. Die Anatomie des Kaninchens.

J. Sobotta. Arch. f. Microsc. Anat. 1891. Bd. 38.

A. Fischel. Arch. f. Entw. Mech. 1914. Bd. 39.

waarvan het corpus ligt in het caudale deel der buikholte tusschen blaas en spieren.

De beide horens liggen ter weerszijden van de wervelkolom, bereiken bij niet-zwangere konijnen een lengte van 7 c.m. en wijken lateraal uiteen.

Beide eileiders monden op een paar millimeters afstand van den uitersten horenpunt, uit in den uterus en loopen spiraalvormig naar de eierstokken; deze liggen ter hoogte van den 4^{en} lendenwervel, op den m. psoas major.

Aan de onderzijde is de uterus gefixeerd door zijne aanhechting aan de vagina. De vagina zelf is \pm 5 c.m. lang.

Uterus en eileiders liggen in een duplicatuur van het peritoneum en zijn door rijkelijk vetweefsel omgeven.

De baarmoeder van het konijn is een uterus bipartitis, immers de holten van beide helften blijven volkomen gescheiden en monden ieder afzonderlijk uit in de vagina. De spierlagen zijn niet van elkaar gescheiden, zoodat men dus niet met een uterus duplex te doen heeft.

De beide holten loopen dicht aaneengesloten gedurende 1/10 van de lengte van het orgaan naast elkander voort, om daarna met een hoek van ongeveer 35° uiteen te wijken.

Het gemeenschappelijk gedeelte noemt men corpus, de afzonderlijk loopende deelen cornua.

Histologie.

De histologische bouw van de vagina heeft voor dit onderzoek geen beteekenis.

De uterusholte ligt eenigszins excentrisch naar mediaal en wordt bekleed door cilinderepitheel.

De mucosa bevat veel lymphvaten, lange tubuleuze klieren en zal naar gelang het stadium van geslachtelijke ontwikkeling waarin het dier verkeert, een ander aanzien vertoonen.

Het slijmvlies wordt omgeven door een circulaire spierlaag, die gladde spiervezels bevat, en een compacten ring vormen. Enkele van deze vezels dringen ook in het slijmvlies zelf binnen.

Deze circulaire spierlaag wordt omgeven door los bindweefsel, waarin groote bloedvaten verlopen, en is op deze wijze van een tweede laag spierweefsel gescheiden, welke bestaat uit vezels, die in de lengterichting van het orgaan verlopen en als longitudinale bundels zijn gescheiden.

De mate van ontwikkeling der beide spierlagen is afhankelijk van het stadium van sexueele ontwikkeling, waarin het dier verkeert.

Bij dieren, welke meermalen gebaard hebben, overtreft de longitudinale

laag sterk die der circulaire vezelen, terwijl juist bij virginalen uteri, de ringmusculatuur op den voorgrond treedt.

De lengte-musculatuur is nauw verbonden met het peritoneum, het subperitoneale bindweefsel dringt tot tusschen de spiervezels door.

Het ligamentum latum hangt op deze wijze direct met de lengte-musculatuur samen.

In het algemeen zijn de gegevens, hier over het konijn vermeld, zonder meer, ook op de uteri van muizen en cavia's toepasselijk. Met dien verstande echter, dat men zoowel bij de cavia als de muis, niet met een uterus bipartitus, maar met een uterus bicornis te doen heeft, zoodat de holten in de beide uterus helften niet ieder afzonderlijk blijven, doch in het corpus uteri tot één kunnen versmelten.

f. Voorbereiding.

De konijnen en de cavia's werden meestal door nekslag gedood, de muizen door decapitatie.

Met scherp schaar werden de buikharen verwijderd, de huid ingeknipt en vrijgeprepareerd, waarna het peritoneum geopend werd. Hierna werden de darmen geheel omhoog geschoven, zoodat uterus en adnexa duidelijk zichtbaar werden.

Om geen onnoodige laesies aan het orgaan toe te brengen, werden eerst de ovaria vrijgeprepareerd en van hieruit werd op geleide van de tuba verder gegaan. Het ligamentum latum werd daarna dwars doorsneden. Het peritoneum werd tot dicht bij de baarmoeder weggenomen, om zooveel mogelijk vaten en zenuwelementen te verwijderen.

De op deze wijze van zijn omgeving vrijgemaakte uterus werd vlak bij de vagina afgeknipt en de beide helften van elkander gescheiden. Dat gedeelte, dat ik dadelijk voor proefnemingen wenschte te gebruiken, werd aan beide uiteinden met een scherpe naald doorboord. Door de wonde werd een dun zijden draad gehaald, aan het caudale deel een lus gemaakt, die bestemd was om het haakje op den bodem van het proefglasje geslagen te worden. Aan het craniale deel werd de draad vastgeknoopt, en op deze wijze aan den hefboom bevestigd.

Het gedeelte van de baarmoeder, dat niet dadelijk gebruikt werd, werd in de koude bewaard, en kon na 24 uur nog goed dienen voor experimenten.

Bijzondere voorzorgsmaatregelen werden bij het uitnemen van het orgaan niet genomen, alleen werd er zorg voor gedragen het niet

meer dan strikt noodzakelijk te beschadigen. Het werd dus niet zelf in het pincet geklemd, doch steeds aan een der adnexa vastgehouden, ook trekken werd vermeden.

Het risico, dat Kehrer als noodzakelijk beschrijft bij deze proefnemingen, werd door mij niet gevonden. Waarschijnlijk zal het ongunstig verloop van vele zijner experimenten, dat hij aan den langen duur van de operatie toeschrijft, te wijten zijn aan een onjuiste kaliumdoseering.

Bij de volgende experimenten zal immers blijken, dat deze individueel moet worden gekozen en zeer afhankelijk is van de soort proefdieren.

§ 4. Stilstand op nulvloeistof — herstel op kaliumhoudende.

De beide wetten, die bij het onderzoek naar den invloed van de radioactiviteit op de verschillende organen naar voren waren gekomen, werden ook hier nagegaan.

Zie pag. 3, 5de alinea.

Hiertoe diende in de eerste plaats te worden aangetoond, dat de aanwezigheid van kalium een voorwaarde is voor het behoud van de automatie.

Hieronder wordt verstaan, het behoud van het vermogen van het orgaan, om zonder prikkels van buiten, voortdurend dezelfde contracties uit te voeren gelijk aan die, welke het orgaan in normale omstandigheden toekomen, en welke hun oorsprong hebben in het orgaan zelf. Om het probleem zoo eenvoudig mogelijk te stellen werd alleen acht geslagen op de samentrekkingen in longitudinalen zin.

Direct na het uitnemen werd de uterus opgehangen in het proefglasje en omspoeld met K-looze Ringer of Tyrode-vloeistof. In de meeste gevallen duurde het eenigen tijd, van enkele seconden tot minuten (soms zelfs een kwartier) voordat contracties begonnen.

Bij het kikvorschhart is iets dergelijks opgemerkt en wordt daar teruggebracht tot shock. Ook hier zou dezelfde oorzaak mogelijk zijn. Waarschijnlijk is dit evenwel niet. De dood was voor alle proefdieren dezelfde, terwijl die dieren, waarbij de contracties langen tijd op zich lieten wachten, ook voor het verdere verloop van de experimenten minder geschikt waren, zoodat men hier misschien met een individueele eigenschap van het orgaan te maken heeft. Veel aandacht werd aan het verschijnsel niet besteed.

Nadat het gebleken was, dat het orgaan goed reageerde, werd een

zekere hoeveelheid kaliumchloride toegevoegd, bij de muis was deze hoeveelheid 100 mgr. per L., bij het konijn 150 mgr. p. L. en bij de cavia 300 mgr. p. L. De beide eerste getallen waren gekozen in analogie met de optimum dosis door JANNINK bij den darm gevonden. Was de hoeveelheid te veel en werden de contracties weldra minder, dan gelukte het meestal door omspoeling met K-looze wederom de oorspronkelijke uitslagen terug te verkrijgen. Was de dosis te weinig, dan had dit in 't eerst geen invloed op den aard der contracties, maar deze werden gaandeweg minder groot en namen af in frequentie. In het laatste geval werd meer kaliumchloride toegevoegd, totdat men al tastende de juiste dosis had bereikt.

Hierbij waren de uitslagen van den hefboom maximaal en regelmatig, terwijl de frequentie wisselde naar den aard van het orgaan.

Individueel verschilde het type der bewegingen zeer, zoodat de curven telkens een ander beeld vertoonden. Meestal waren het open neergaande lijnen, die de geheele breedte van het roetpapier — 12 c.M. — in beslag namen. De neerdalende is daarbij aan den voet sterker gebogen dan de opstijgende lijn, waaruit blijkt, dat de verslapping eerst geleidelijk maximaal wordt.

Vooraf de roetfiguur vertoonde dit eenvoudige type. Bij fotografische registratie blijkt echter, dat sommige contracties een gesaccadeerd verloop hebben, terwijl bij het verslappen in de neerdalende lijn kleine verheffingen te zien zijn.

Wanneer de opstijgende lijn dit type vertoont en hierin dus enkele kleine topjes voorkomen, zonder dat hierop een volledige verslapping volgde, moet men hieruit concludeeren, dat er naast de contracties ook nog een tonusverschijnsel is. Dit laatste wordt vooral zeer duidelijk, wanneer men met vloeistoffen werkt, waarin de verhouding kalium tot calcium gestoord is en men dan met slechte balanceering in den zin van LOEB te doen heeft.

Soms bleef de spier na maximale contractie in sterken tonus. De hefboom bleef dan zelfs eenige minuten op gelijke hoogte. De kleine verheffingen in de curve wezen erop, dat de automatie ook hierbij doorging, maar door den sterken tonus verhinderd werden op de gewone wijze tot uiting te komen.

Het orgaan was na 5 minuten geheel verslapt, om na tusschenpoozen van 6 à 7 minuten weder in tonus te geraken.

Wij onderscheidden dit verschijnsel als tonusgroepen van een ander, dat aan een te geringe hoeveelheid kalium te wijten was en als gewone groepvorming werd aangeduid en waarbij 5 à 10 regelmatige slagen afwisselden met telkens wederkeerende, geruime

tusschenpoozen. Bij het hart worden dergelijke groepen eveneens aangetroffen, en ook hier kan men ze door meer kaliumtoevoeging doen verdwijnen.

De tonusgroepen daarentegen zijn het gevolg van een slechte balanceering.

Om dit te herstellen werd eerst de calciumdosis verhoogd en gebracht op 300 mgr. CaCl_2 p. L. Uit proeven van FEENSTRA en van Mej. KAISER op het kikvorschhart was reeds gebleken, dat in dergelijke gevallen ook de voor de automatie benodigde hoeveelheid kalium verhoogd moet worden.

Aangezien dit verschijnsel zich vooral voordeed bij de cavia, en de kalium dosis bij dit proefdier reeds bijzonder hoog ligt, moest vaak tot 500 of 600 mgr. KCl p. L. worden gestegen.

Dit effect laat zich verklaren, wanneer men aanneemt, dat het calcium den gemiddelden tonus verhoogt, terwijl daarnaast bekend is, dat het een desensibiliseerenden invloed uitoefent op de radio-actieve werking van het kalium en het dus te begrijpen is, dat ook deze K-dosis moet worden verhoogd.

Ook is het mogelijk dat men hier met een eenvoudig gestoorde balanceering te maken heeft.

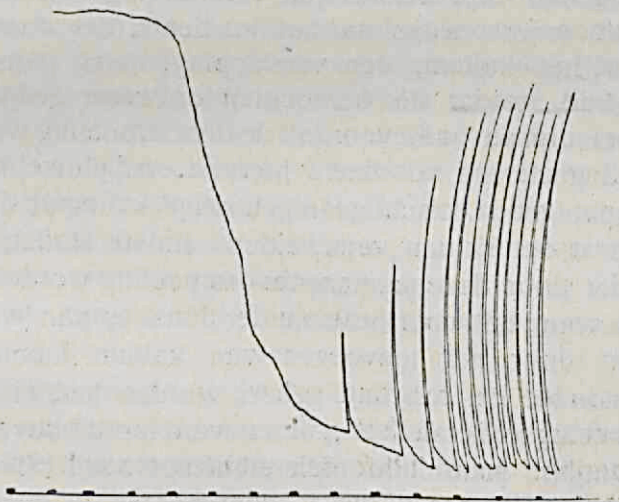


Fig. 3.

Curve in roet op $\frac{1}{2}$ grootte gebracht.
Herstel der contracties met kaliumhoudende Tyrode-vloeistof. Bij het kruisje wordt de kaliumlooze omspoelingsvloeistof door een vloeistof, waarin 100 mgr. kaliumchloride, vervangen. Tijd 3 min.

De optimumdosis kaliumchloride per Liter doorstroomingsvloeistof bleek uit lagere en hogere kiezend:

muis 100 mgr.
 konijn 150 „
 cavia 300 „ te zijn.

Nadat alle onregelmatigheden uit de curven waren weggenomen, werd de uterus onspoeld met K-looze Ringervloeistof.

Nadat gedurende eenigen tijd de contracties ongestoord en regelmatig zijn voortgegaan, worden zij gaandeweg kleiner, tegelijkertijd neemt de tonus langzamerhand toe, terwijl er soms groepvormingen optreden, welke de beoordeeling van het tijdstip, waarop de absolute stilstand is ingetreden, bezwaarlijk maken. Gemiddeld duurde het 5 uren, nadat met doorstrooming met K-looze was begonnen, voor dit oogenblik was bereikt.

Was dit het geval, dan werd het orgaan met dezelfde vloeistof onspoeld, als waarin het voordien, bij het begin van het experiment, regelmatige contracties had vertoond.

De tijd, waarin het herstel optrad, wisselde van 15 min. tot zelfs enkele uren.

Soms was het ineens volkomen, met krachtige regelmatige uitslagen, soms gingen enkele kleinere hieraan vooraf en duurde het eenigen tijd voor dat de oude toestand was hersteld.

Steeds ging aan het herstel een verandering in tonus vooraf in dien zin, dat vrij spoedig na het toedienen der doorstroomingsvloeistof van het kalium, een verslapping, hetzij plotseling, hetzij gelijdelijk intrad, totdat de hefhoogten ongeveer gelijk waren aan die, welke het orgaan had, voordat de doorstrooming was begonnen.

De figuur 3 geeft een voorbeeld hiervan: vrij plotseling invallende atonie met opvolgende krachtige regelmatige kaliumuitslagen.

Hoewel naast het kalium verscheidene andere stoffen uit de cellen der baarmoeder door deze permanente onspoeling worden verwijderd, blijken deze voor het voortbestaan der functies van weinig belang te zijn, want door het toevoegen van kalium kunnen de oude verhoudingen in de cel terstond geheel worden hersteld.

De noodzakelijkheid van het kalium werd op de bovenbeschreven wijze voor de drie soorten proefdieren aangetoond. Steeds was het mogelijk na herstel nog een reeks experimenten te doen.

§ 5. Stilstand op nulvloeistof — herstel op uraanhoudende Ringervloeistof.

Nadat was aangetoond, dat het kalium voor het behoud der automatie noodzakelijk is, bleef de vraag open of dit het gevolg is

van de radioactiviteit van het kalium — die in zoo geringe hoeveelheid aan dit metaal toekomt, — dan wel van een gestoorde balanceering, die op de massa-werking van de in de vloeistof aanwezige ionen moet worden teruggebracht.

Voor het hart is op afdoende wijze aangetoond, dat de automatie aan de β -stralen van het kalium moet worden toegeschreven. Immers het is mogelijk geweest, dit orgaan door eenvoudige bestraling met radium, mesothorium en polonium, de verloren automatie terug te doen krijgen.

Dit strenge bewijs is bij grootere organen niet te leveren, daar deze altijd door grootere hoeveelheden vloeistof moeten worden omgeven en daardoor het object voor de stralen moeilijk toegankelijk wordt.

Het is JANNINK evenwel gelukt een enkele proef met emanatie omspoeling te doen, maar het is zeer de vraag, of dit bij herhaling een gewenscht resultaat zou opleveren.

Het laboratorium beschikt immers alleen over een toestel dat per 24 uur 100 cm^3 . met 300 Mache eenheden kan leveren. Het is niet zeer waarschijnlijk, dat deze hoeveelheid in staat zou zijn de automatie te herwinnen. Daarnaast zijn bovendien nog talrijke technische bezwaren te overwinnen.

Er bleef dus niets anders over, dan de aequi-radioactieve vervanging van het kalium door zware metalen te beproeven.

Hierbij kan een herstel der balanceering nog mogelijk zijn, iets waarop ook de titel van de eerste publicatie van deze reeks onderzoekingen, door T. P. FEENSTRA „een nieuwe reeks balanceerende atomen”¹⁾ wijst. Onwaarschijnlijk wordt dit echter, wanneer men ziet, hoe het mogelijk is de hoeveelheid K en U, die antagonistisch op elkaar inwerken, zoodanig te verhoogen, dat hierdoor toestanden worden geschapen, waarbij van balanceering tegenover Ca moeilijk meer sprake kan zijn, terwijl toch de automatie ongestoord blijft voortbestaan.

Ook deze bewijsvoering is echter alleen aan het kikvorschhart te geven, daar het onmogelijk is bij een gecompliceerde vaatverhouding zooals die bestaat bij een orgaan als de uterus, dergelijke evenwichten te bereiken.

Steunende echter op de analogie der resultaten van mijn onderzoek met de ervaringen bij andere organen opgedaan, werd de vrijheid gevonden van een dergelijke strikte bewijsvoering af te zien en er mede tevreden te wezen, ons eenvoudig af te vragen, of de

1) T. P. Feenstra. Onderzoekingen Utrecht (5) XVII p. 137.

uterus na stilstand op K-looze, zijn bewegingen zou hervatten, nadat op dezelfde wijze als door omspoeling met kalilooze Ringer stilstand was bereikt. Daartoe werd een hoeveelheid uranylmetaat toegevoegd, waarvan men mocht verwachten, dat zij ongeveer aequi-radioactief was aan de optimumdosis, die voor kalium voor het hart was gevonden.

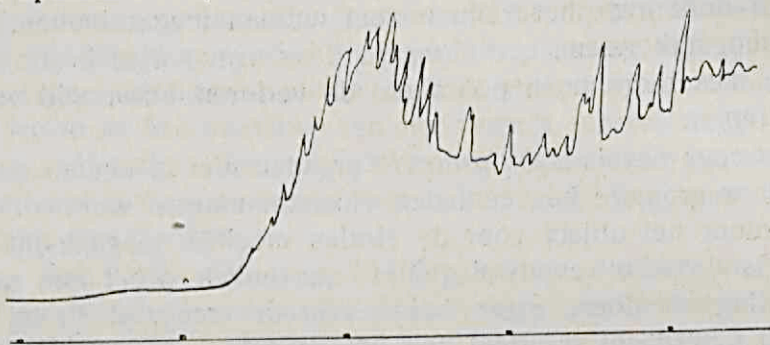


Fig. 4. Curve in roet.

Herstel der contracties met uraan-houdende Tyrode-vloeistof. Bij het kruisje wordt de kaliumlooze omspoelingsvloeistof door een vloeistof, waarin p. L. 10 mgr. uranylmetaat, vervangen. Tijd 3 min.

Meestal nam men een verhouding van 1 tot 10. Hiermede was men echter niet zeker de juiste dosis te hebben gevonden. De lange duur der experimenten belette dit van te voren vast te stellen. En zoo laat het zich verklaren, dat soms een herstel eerst optrad, wanneer men de toegevoegde hoeveelheid van het zware metaal verhoogde, of het orgaan opnieuw met kalilooze omspoelde. In dit geval werd natuurlijk de uraanhoudende vloeistof verdund.

Een herstel, dat op deze wijze was verkregen, week echter op belangrijke wijze af van het herstel met kaliumchloride.

De contracties waren zeer klein, de tonus daalde niet in zoo sterke mate als bij het kalium en nadat deze zwakke bewegingen eenigen tijd hadden geduurd, bleek het orgaan volkomen uitgeput en was alleen met behulp van kaliumdoorstroming te redden.

Het zware metaal had dus wel de automatie doen behouden blijven, was echter niet in staat de totale functie van het orgaan te herstellen. Dit hoeft ook niet te verbazen, daar het kalium naast zijn stralende werking, ook nog als atoom een belangrijke plaats in het mechanisme der cel inneemt. Deze nu kan door het uraan-ion niet worden ingenomen, immers het heeft een andere valentie, en veel grooter atoomgewicht.

Misschien is het later mogelijk om in deze lacune bij het herstel met zware metalen te voorzien, door de plaats van het uitgespoelde

kalium te doen innemen door een niet-radioactief, licht, eenwaardig kat-ion.

Een enkele proef in die richting werd door mij genomen door naast het uranyl nitraat lithiumchloride toe te voegen; zekere resultaten leverde dit echter niet op.

Naast deze hypothese zijn er aan het uraan nog eenige tastbare bezwaren verbonden.

De onzekerheid bij het kiezen van de juiste dosis, stelt het orgaan bloot aan langdurige doorstromingen met onwerkzame doses. Middekerwijl blijft de giftigheid, welke aan dit metaal eigen is, inwerken op het orgaan. Sinds lang is in de litteratuur reeds bekend, dat ongeveer 1 mgr. uranyltraat per K.G. gewicht bij een konijn ingespoten, na \pm 24 uur uitgebreide laesies der vaatwanden, ook in de nieren veroorzaakt.

Als men zich nu indenkt, dat een orgaan van misschien 20 gram gewicht, dat bovendien zeer verzwakt is door de langdurige omspoeling met K-looze, blootgesteld wordt aan 10 mgr., dan laat het zich begrijpen, dat hiervan toch in elk geval een schadelijke werking zal zijn te verwachten. Zij kwam ook steeds tot uiting. Dat dit bezwaar zich bij de paradoxa niet doet gevoelen, kan worden toegeschreven aan het feit, dat men hier slechts korten tijd met een stilstand van het orgaan te maken heeft, terwijl daarna levendige contracties de inwerking van het schadelijke agens op steeds dezelfde plaatsen tegengaan.

Daarenboven heeft men hier met een volkomen intact orgaan te doen, dat waarschijnlijk nog over alle natuurlijke afweerstoffen de beschikking heeft.

Om de hoeveelheid van het uraan zooveel mogelijk te beperken, maakte ik gebruik van eenzelfde kunstgreep als waarmee JANNINK bij zijn proeven zooveel succes gezien had: 100 mgr. fluoresceïne p. l. aan de doorstromingsvloeistof toegevoegd, was bij zijn proeven in staat het orgaan zoodanig voor α -stralen te sensibiliseeren, dat 10 mgr. uraan in staat waren het effect van 25 mgr. te weeg te brengen.

Mij is van een dergelijke sensibiliseerende werking op de baarmoeder niets gebleken, zoodat ik met of zonder fluoresceïne steeds dezelfde dosis uranyl nitraat moest toevoegen om het gewenschte resultaat te bereiken.

§ 6. Stilstand op nul-vloeistof — herstel op thorium-nitrat bevattende Ringervloeistof.

Uitgaande van de veronderstelling, dat misschien nitras thorii minder schadelijk op de baarmoeder zou inwerken dan het uranyl-nitrat, werd geprobeerd met thoriumnitrat een herstel der bewegingen te verkrijgen.

Beide metalen zenden α -stralen uit, het thorium is echter minder sterk, zoodat in plaats van de verhouding 1 : 10, 1 : 5 moet worden genomen.

Nadat op dezelfde wijze door eenige uren doorstrooming met kalilooze een stilstand van het orgaan was bereikt, werd het zout in bovengenoemde verhouding toegevoegd.

Door de aanwezigheid van de opgeloste zouten in de vloeistof vertoont zich weldra binnen een half uur een witvlokkig neerslag, waarschijnlijk uit Th-hydroxyde bestaande.

Door de groote concentratie die ik noodig had, en misschien ook door de verwarming in de tegenwoordigheid van veel zuurstof, ontstond dit bij mij veel sneller, dan FEENSTRA voor de hart-vloeistof beschrijft ¹⁾.

Het neerslag maakt een nauwkeurige doseering geheel onmogelijk, zoodat ik bij mijn latere experimenten, onverschillig wat de kaliumdosis ook zij, uitging van 50 mgr. Th-nitrat per Liter.

Het zou geen zin hebben hierbij cijfers te noemen, daar zelfs ruwe schatting onmogelijk is.

Bij enkele proeven met caviae, waar zeer groote hoeveelheden noodzakelijk waren (150 mgr. p. L.) trad het neerslag direct op en was het geheele orgaan door witte wolken omgeven.

Toch werd op deze wijze een herstel verkregen. Dit onderscheidde zich op den langen duur niet van het gedrag van den uterus na een herstel op uraanvloeistof, zoodat men meer en meer aan de gestoorde balanceering een rol zal moeten toekennen. In den beginne waren echter de contracties groot en leek het orgaan weinig geleden te hebben. Na eenigen tijd werden de samentrekkingen kleiner en kleiner. Ten slotte hielden de contracties op. Indien zulk een uterus gedurende eenigen tijd zonder beweging is gebleven, is intusschen het vermogen tot automatie niet verloren gegaan. Het kan slechts niet tot uiting komen. Op kaliumvloeistof worden de samentrekkingen hervat.

1) T. P. Feenstra l. c. p. 151.

Om de vorming van het neerslag te voorkomen, had ik eerst eenige experimenten gedaan met coll. Th. hydr. Dit werd op de

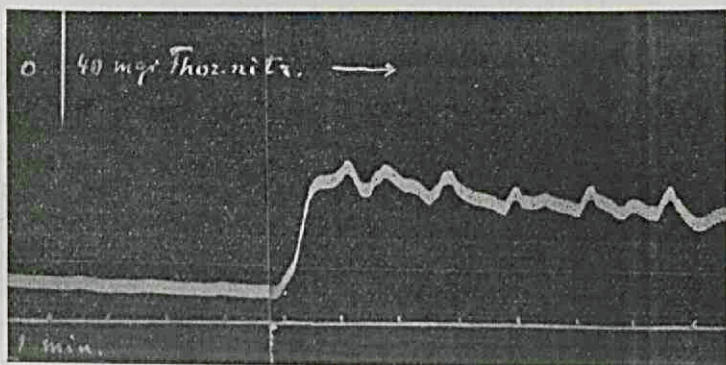


Fig. 5. Photographische opname 2/3 ware grootte.

Herstel der contracties met 40 mgr. Th. nitraat p. L. Links boven bevindt zich het signaal, dat het oogenblik aangeeft, waarop de kaliumlooze omspoelingsvloeistof door een vloeistof, waarin 40 mgr. thoriumnitraat, wordt vervangen.

wijze bereid als beschreven bij STREEF. Onderz. Utrecht (5) XIX p. 11.

Hiermede werden dezelfde resultaten bereikt als met het nitras thorii.

Had zulk een orgaan dienzelfden tijd zonder te bewegen in K-looze vloeistof doorgebracht, dan zou een herstel met kalium niet niet meer mogelijk zijn geweest en was het orgaan onherroepelijk verloren.

§ 7. Radio-physiologisch antagonisme.

Nadat in de vorige § is aangetoond, dat α -radio-actieve stoffen de functie van het kalium kunnen overnemen, diende nu nog onderzocht te worden of het antagonisme, dat bij andere organen naar voren was gekomen, ook voor den uterus bestond.

Dit is op twee wijzen na te gaan. Ten eerste door van de eene vloeistof op de andere over te gaan, zonder dat doorstroming met K-looze vloeistof wordt tusschengeschakeld. Hierbij moet noodzakelijkerwijze een oogenblik intreden, waarbij beide soorten radio-actieve invloeden tegelijkertijd aanwezig zijn en dus elkander opheffen, wanneer zij aan elkander antagonist zijn. Is het tegenovergestelde het geval en zijn beide werkzaam in eenzelfden zin, dan zou een teveel aan radio-activiteit de resultante van beide kunnen zijn en hierdoor stilstand van het orgaan intreden. Deze onwerk-

zaamheid kan dan door toevoeging van K-looze vloeistof worden opgeheven, terwijl een evenwicht door antagonisme ontstaan, wordt verbroken door vermeerdering van een van beide stoffen.

Ten tweede door na te gaan, of evenwichten zijn te verkrijgen, zooals die door STREEF, FEENSTRA en Mejuffrouw KAISER, HALBERTSMA zijn beschreven. Dit is echter bij de moeilijk te doorstroomen organen uterus en darm, bezwaarlijk te verkrijgen, zoodat deze laatste methode bij onze proefnemingen niet was toe te passen en wij ons tot de eerste beperkten.

Zulke experimenten zijn loonender dan die met een eenvoudig herstel en werden daarom in grooter getale gedaan; wanneer men eenmaal de overtuiging heeft, dat het werkelijk de radio-activiteit van het kalium is, die een noodzakelijke voorwaarde vormt voor de bewegingen, dan zijn zij ook even bewijzend als de voor het denken eenvoudiger proeven met herstel.

Proeven met konijnen.

In verband met de door tonus-stoornis bezwaarlijke registratie bij deze dieren, werd in deze gevallen volstaan met de bewegingen van den hefboom met het oog te volgen.

Bij den aanvang van ieder experiment werd gezocht naar de kaliumdosis, waarbij het orgaan in zijn uitingen zooveel mogelijk het grondtype der bewegingen zooals dat in § 4 werd beschreven, vertoonde. Andere dan regelmatig optredende contracties van ongeveer gelijke grootte, lieten een juiste beoordeeling niet toe.

Was het eenmaal gelukt de optimum-dosis te vinden, dan werd verder omspoeld met een naar schatting aequi-radioactieve dosis van het zware metaal. Bij deze experimenten werd uranyl-nitraat gebruikt. De overgang kon gemakkelijk geschieden zonder het orgaan bijzonder te prikkelen. Hiertoe werd de uraanvloeistof geheel met zuurstof verzadigd. Was dit eenmaal het geval, dan werd het mogelijk, door het sluiten van de hevelwerking uit het kaliumvat en de toevoer te openen uit het uraanglas, de omspoelingsvloeistof geleidelijk te vervangen. Daar deze manipulaties geheel buiten het proefglasje om konden worden verricht en de vloeistoffen in hetzelfde waterbad werden verwarmd, waren tonusverschillen op grond van mechanische schokken of temperatuurwijziging uitgesloten en mag men dus aannemen, dat iedere tonusverandering aan de andere samenstelling van de vloeistof is te wijten.

De tijd, waarbinnen de overgangsverschijnselen optraden, was afhankelijk van de snelheid, waarmede nieuwe vloeistof werd toe-

gelaten. Op het karakter der contracties had dit geen invloed; meestal bleek dit onveranderd. Stroomde de vloeistof slechts druppelsgewijs uit de afvoerbuis en had dus de vervanging in het proefglasje langzaam plaats, dan duurde het eenigen tijd, voordat een verandering der bewegingen was waar te nemen. Na twee of drie slagen echter werden de uitslagen kleiner, tegelijkertijd werd soms een kleine verheffing van den tonus waargenomen. Deze ging echter spoedig voorbij en maakte veelal plaats voor een geleidelijke daling. Bij iederen volgenden slag was de uitslag van den hefboom wat kleiner. Soms werd een volledige stilstand bereikt.

Dit is volkomen in analogie met wat bij de eerste experimenten in 1916, zóó tegen alle veronderstellingen in werd gevonden, dat het sindsdien als paradoxon werd beschreven. De verslapping was gedurende den stilstand maximaal, om bij het hervatten der bewegingen tezamen met de hefhoogte geleidelijk te stijgen. De contracties, die dan volgden, werden als uraankloppen van de normale beweging onderscheiden. Zij waren gekenmerkt door een geringe hefhoogte, groote frequentie en wat onregelmatig verloop; waarschijnlijk waren de veranderingen te wijten aan een niet geheel juiste doseering van het uraan, want in gelukkig getroffen oogenblikken waren de uraan-contracties volkomen gelijk aan die van het kalium. Meestal ging de uraantoeestand gepaard met wat verhoogden tonus.

In de meeste gevallen werd bij de overgangen K—U volledige stilstand niet bereikt. Men ontwaarde niets dan geleidelijke veranderingen in tonus, hefhoogte en frequentie.

Tusschen zulke haast onmerkbare overgangen en den volledige stilstand, komen verschillende tusschentypen voor. Soms werd stilstand van het totaal verslapte orgaan door kleine verheffingen onderbroken. Al zulke variaties wil ik als onvolledig paradoxon aanduiden.

Proeven met muizen.

Het geringe aantal proeven met konijnen gedaan, gaf wel voldoende aanwijzing dat bepaalde resultaten te verwachten waren, doch liet niet toe besliste gevolgtrekkingen te maken. Het aantal muizen, dat onderzocht werd was veel grooter, terwijl daarbij ook zeer goed en heel gemakkelijk kon worden geregistreerd.

In den beginne werden de bewegingen van den hefboom op een beroeten trommel geschreven.

Om de bezwaren, die zich hierbij voordeden te ondervangen, werd bij de definitieve proeven fotografisch geregistreerd. Doordat

nu de waarnemingen werden vastgelegd, konden de verkregen resultaten beter met elkander worden vergeleken.

Wanneer men afziet van de individueele verschillen in den aard der contracties, dan bleek het, dat de doses kalium en uraan, die op het orgaan hun invloed uitoefenen, in staat zijn, zoowel den vorm der contracties als den vorm van het paradoxon te beheerschen.

De overgang werd bestudeerd bij 21 proefdieren, in verschillende stadia van sexueele ontwikkeling, mits hun contracties regelmatig waren en aan het grondtype voldeden.

In slechts 3 gevallen werd een volledig paradoxon $K. \rightarrow U.$ waargenomen.

In twee van deze werd de stilstand door regelmatige uraancontracties gevolgd. Deze uraanautomatie ging gepaard met een lichte verhooging van den tonus. De frequentie was iets grooter dan bij het kalium. De hefhoogte werd iets kleiner, wat in verband met het stijgen van den tonus geen verwondering hoeft te wekken.

De doseeringen waren in deze proeven 250 mgr. KCl p. L. tegenover 20 mgr. $UO_2(NO_3)_2$ p. L. resp. 100 mgr. KCl p. L. tegenover 12,5 mgr. uraan.

Het derde volledige paradoxon werd gevolgd door onregelmatige uraancontracties, klaarblijkelijk was de uraandosis niet geheel juist.

De stilstand duurde in deze 3 gevallen 3, 5 en 6 minuten.

Bij de onvolledige paradoxa duurde het gemiddeld 4 à 5 slagen vóór een telkens weer terugkeerend type van bewegingen optrad.

In enkele gevallen werd geen overeenstemming met de kaliumcontracties gevonden.

Het is misschien goed om het nu besprokene met een 2-tal figuren toe te lichten. (fig. 6 en 7).

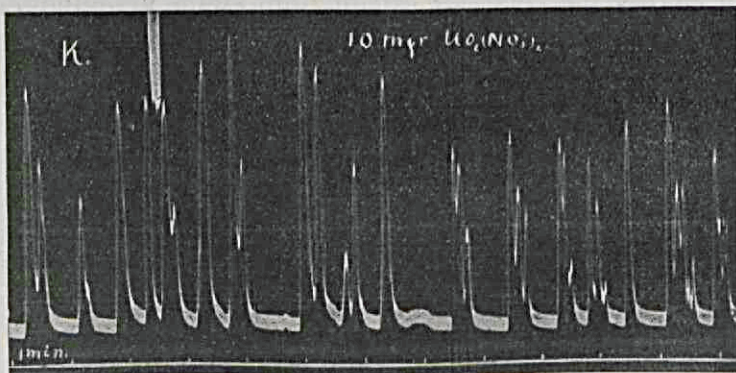


Fig. 6. Fotografische opname $2/3$ der ware grootte. Overgang kalium-uraan. Bij signaal links boven wordt de 150 mgr. KCl bevattende vloeistof vervangen door eene, die 10 mgr. uraannitraat p. L. houdt. Geen verschillen in tonus.

De kaliumcontracties waren niet volkomen regelmatig, waarschijnlijk was de dosis 150 mgr. p. L. iets te hoog. Bij de interpretatie van deze curve doet zich nu een moeilijkheid gelden, die bij alle fotografische figuren naar voren komt. Bij iedere groote verheffing bestaat de opstijgende tak uit een niet-onderbroken rechte lijn. De contractie verloopt dus enkelvoudig. De daaropvolgende verslapping echter wordt door een nieuwe contractie onderbroken. Hierdoor ontstaat een verheffing, die nooit tot de oorspronkelijke hoogte geraakt. Soms volgt hierop verslapping, soms wordt deze opnieuw door een volgende verheffing onderbroken. Ook hiervan is de hefhoogte meestal kleiner dan de voorgaande. Een enkele maal stond gedurende de verslapping de hefboom een oogenblik stil, er volgde dan geen verheffing; men kan dit dus opvatten als een contractie, die alleen in staat is de verslapping op te heffen, maar niet bij machte om een volgende verheffing tot stand te doen komen.

Wanneer wij nu deze redeneering op onze figuren toepassen, dan blijkt, dat in den eersten tijd na de uraan-omzetting het tijdsverloop tusschen twee verheffingen niet noemenswaard verschilt; er werd verder omspoeld met K-looze Ringer, waaraan 10 mgr. uranyl-nitrat was toegevoegd.

Dan volgt een oogenblik, waarin de hefboom in totale verslapping slechts een zeer geringen uitslag vertoont, dit duurt echter niet langer dan een soortgelijke toestand bij de K-automatie en mag dus niet als een kortdurend paradoxon worden opgevat, te meer daar daarna nog 5 verheffingen volgen, die zich in niets van de kalium-contracties onderscheiden. Ook nu volgt weder een volledige verslapping.

De contracties, die zich daarna voordoen, hebben echter een geheel nieuw type. De verheffingen volgen elkander veel sneller op. De totale hefhoogte wordt geringer, iedere verslapping is 2 à 3 maal onderbroken. Ook de groote verheffingen liggen in de curve dichter opeen. Na 6 min. wordt de fig. eenvoudiger en volgt op de meeste contracties een volledige verslapping.

Alle verschil in tonus is gedurende den geheelen overgang afwezig en ook bij den hieropvolgenden overgang van uraan op kalium treedt zij niet op.

Een ander object was zeer sterk aan tonusveranderingen onderhevig. Ook bij de kaliumcontracties — 140 mgr. p. L. — ziet men voorbijgaande stijgingen. Niet zoodra echter wordt met uraan omspoeld — 10 mgr. per L., — of de tonus stijgt en in dit hoogere tonusniveau blijven de vroegere aanwezige tonusschommelingen bestaan. Er treedt geen volledige verslapping op, vóór weder opnieuw kalium is toegelaten.

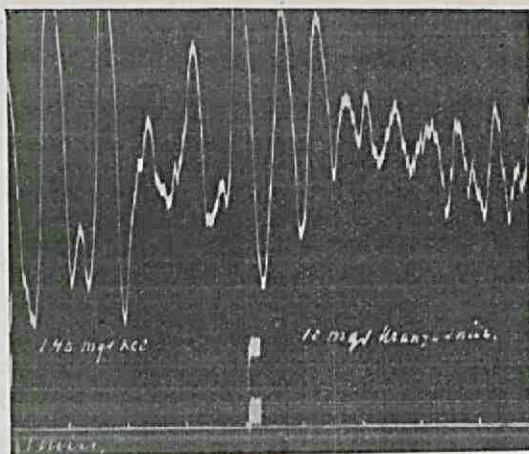


Fig. 7.

Overgang kalium-uraan. Fotografische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte. Signaal beneden in het midden geeft het oogenblik aan, waarop van een vloeistof met 140 mgr. kaliumchloride per Liter op 10 mgr. uranyl-nitrat wordt overgegaan.

Door dezen toestand wordt de snelheid van verslappen vertraagd en dus blijven de voetpunten der verheffingen op een hooger niveau.

Deze oogenschijnlijk geheel verschillende vorm van overgang kan men dus terugbrengen op verschil in tonusverhoudingen. In 't algemeen treden veranderingen na het toevoegen van uraan aan de omspoelingsvloeistof zeer snel op, gemiddeld binnen 1 minuut.

§ 8. Paradoxon U→K.

Wanneer door den overgang van kalium naar uraan regelmatig uraankloppen was verkregen, werd dit eenigen tijd waargenomen. Deze uraan-contracties hebben een geheel ander karakter dan die, welke in § 5 werden beschreven. In dit vroeger geval was het weefsel door de doorstrooming hypodynamisch geworden. Dit is bij deze proeven vermeden en het blijkt, dat men bij een onverzwakt orgaan de uraancontracties geheel mag vergelijken met die van het kalium. Dit steunt den indruk, dat uraan in zijn verhouding tot de automatie in de plaats kan treden van het kalium. Toch zal op den langen duur het weefsel er door worden beschadigd en daarom werd de doorstrooming met het zware metaal nooit al te lang voortgezet, stel b.v. $\frac{1}{2}$ tot 1 uur.

Soms wilden wij de overgangsverschijnselen vermijden. Dan werd met K-looze omspoeld; het uraan verwijderd en daarna opnieuw het kalium toegelaten.

Wanneer men echter zich ten doel gesteld had de verschijnselen te bestudeeren, die het gevolg zijn van den overgang, dan kon men ze heel gemakkelijk te voorschijn roepen, door op de beschreven wijze het uranium zonder meer in de omspoelingsvloeistof door kalium te vervangen. Dit werd in 16 gevallen gedaan. Hierbij werd in 11 gevallen volledige stilstand bereikt.

Wij hadden dus hier beter dan bij den overgang K—U, waarbij een duidelijk paradoxon zelden voorkomt, gelegenheid het volledige paradoxon te bestudeeren. Wanneer het uraan door het kalium was vervangen zag men in den regel na 2 of meer slagen, een min of meer snelle daling van den tonus, waarna stilstand in maximale verslapping optrad. Deze volledige stilstand duurde meestal van 7 tot 10 minuten.

In de meeste gevallen kwamen de beide eigenschappen van het paradoxon: het dalen van den tonus en het uitblijven der contracties duidelijk naar voren.

Het herstel was soms terstond volkomen, soms namen de contracties eerst langzamerhand in grootte toe. De tonusverhoudingen bij het hervatten der contracties uit een evenwichtstoestand zijn geheel anders dan die bij een herstel der bewegingen van K-looze doorstroming uit. In het laatste geval bespeurt men gewoonlijk een tonusafname. Hier ontstaat daarentegen na de volledige verslapping steeds een verhooging van tonus.

Zooals reeds opgemerkt werd, scheidt de uraan-toestand andere tonusverhoudingen dan de kaliumtoestand, daar steeds de voetpunten der uraancontracties op een hooger niveau liggen dan die van het kalium en dus de tonus in zijn geheel verhoogd is.

Omtrent de vraag of paradoxa op eenzelfde orgaan bij herhaling met dezelfde doseeringen steeds aan elkaar gelijk zijn, heb ik niet voldoende ervaring. Wel kon ik, nadat ik eerst een paradoxon had zien optreden zonder dit te registreeren, het een tweede maal op het gevoelige papier vastleggen.

De 5 onvolledige paradoxa, die bij den overgang van U—K werden neergeschreven, naderden allen zeer dicht tot het volkomen type.

De overgang bestond of uit een stilstand, die door eenige uitlagen van geringere hefhoogte werd onderbroken, of uit een onafgebroken reeks kleine verheffingen.

Evenals dat bij K—U overgangen het geval was, kon men de paradoxa, die met tonusverlaging gepaard gaan, afscheiden van die, waarbij dit verschijnsel ontbrak.

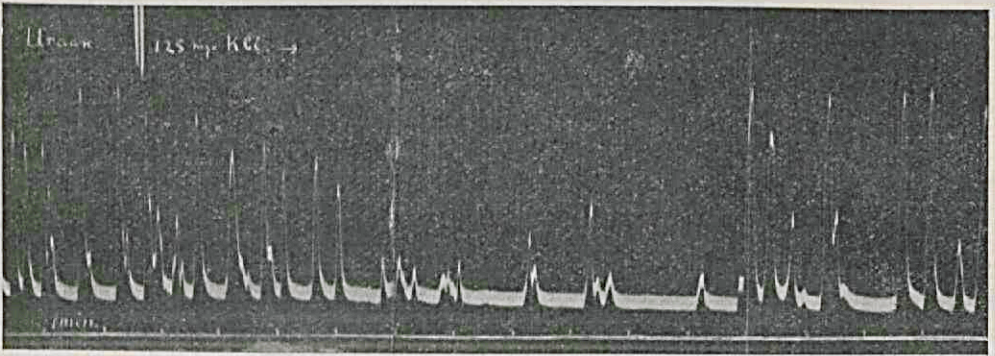


Fig. 8.

Paradoxon Uraan-Kaliun. Photographische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte. Bij dubbel signaal links boven wordt de 10 mgr. uranylmetaat-houdende vloeistof vervangen door een, die per L. 125 mgr. KCl bevat. Onvolledig paradox figuur zonder tonusverschil. Deze opname is genomen aan hetzelfde object, als waarvan fig. 6. de overgang K—U aangeeft.

Nadat het orgaan eenigen tijd met 10 mgr. uranylmetaat regelmatig contracties heeft vertoond, wordt verder met Ringer vloeistof omspoeld, waaraan 125 mgr. KCl was toegevoegd. Dadelijk ziet men een afnemen van de hefhoogte, waarbij deze tot $\frac{1}{7}$ van zijn vroegere hoogte daalt. De snelheid, waarmee de verheffingen op elkander volgen, neemt evenzeer af. In de daaropvolgende 7 minuten deden zich slechts 11 zeer kleine, over groepjes verdeelde verheffingen voor. Dan volgen opeens groote slagen, waarin men weer zonder moeite de oude kaliucontracties kan herkennen.

Evenals dat in fig. 6 het geval was, bleven ook hier alle tonusschommelingen uit.

Geheel anders wordt dit bij de overgangen, die op 4 Jan. '22 werden geregistreerd. fig. 9.

Zij zijn genomen van denzelfden uterushoren als waarvan fig. 7 afkomstig is.

Zoals daar is beschreven bestonden bij dit orgaan zeer labiele tonusverhoudingen.

Nadat de uraancontracties zonder van karakter te veranderen eenigen tijd zijn doorgegaan, wordt omspoeld met kaliuholdende vloeistof. Dadelijk zakt de tonus tot beneden het niveau der vroegere kaliucontracties.

Het duurde 4 minuten voor de extreme verslapping was bereikt. In deze periode werden geen contracties waargenomen. Niet zoodra echter houdt de tonusverlaging op, of er doet zich een kleine, echte

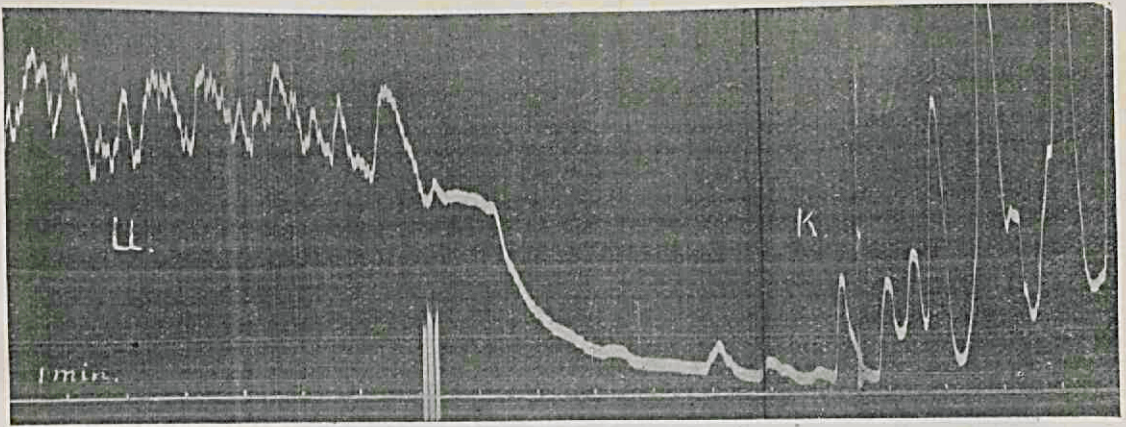


Fig. 9.

Paradoxon uraan-kalium. Fotografische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte. 10 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ (permanent 100 mgr. fluoresceïne). Bij 3 voudig signaal in den tijdlijn, 1 minuut te laat aangebracht, wordt de 10 mgr. uranylhoudende vloeistof door een met 140 mgr. KCl . p. L. vervangen.

In de uraanvloeistof was bovendien per Liter 100 mgr. fluoresceïne opgenomen.

contractie voor; 4 min. later beginnen eerst de groote verheffingen, welke door 3 kleine toppen worden voorafgegaan. Evenals dat in fig. 7 het geval was, verschillen deze kaliumcontracties zeer van de uraan-automatie. De bewegingen zijn buitengewoon snel en de hefhoogte groot, zoo zelfs, dat volledige registratie onmogelijk werd. Tegelijkertijd stijgt de tonus.

§ 9. Paradoxon K—Th.

Behalve overgangen uranium-kalium en vice-versa werden ook overgangen kalium-thorium bestudeerd.

Dezelfde voor- en nadeelen, die zich met dit metaal bij het herstel uit kaliumlooze toestand voordeden, lieten zich ook hier gelden. Onder de nadeelen ontmoeten wij de onzekerheid van doseering ten gevolge van neerslag. Daar echter de experimenten van korten duur waren, konden meestal reeds resultaten worden bereikt, zonder dat een noemenswaard neerslag zichtbaar was, zoodat althans bij de eerste experimenten met het orgaan de dosis kon worden aangegeven en het groote nadeel van het werken met thorium dus wegviel.

De voordeelen kwamen echter zooveel te sterker uit.

Tonusstoornis was veel minder aanwezig. De contracties met

thorium waren sneller en kwamen meestal met die van het kalium overeen. De hefhoogte was echter iets geringer.

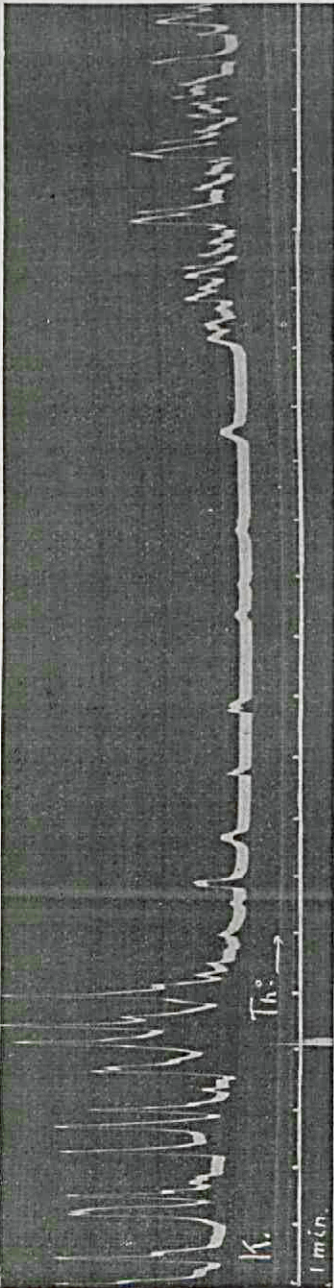


Fig. 10. Paradoxon kalium — thorium. Fotografische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte. Bij het signaal links in de tijdlijn wordt het oogeblik aangegeven, waarop van een vloeistof, die per Liter 100 mgr. kaliumchloride bevat, op een met 40 mgr. thoriumnitraat wordt overgegaan.

Er werden 10 overgangen van K—Th bestudeerd, 3 daarvan gaven een volledig paradoxon te zien, de overigen onderscheidden zich slechts door enkele onregelmatigheid op het punt van overgang. Soms ook was geenerlei stoornis merkbaar. De gemiddelde tijdsduur der paradoxa was 6 tot 8 minuten, terwijl de doseering gemiddeld 100 kalium en 45 thorium genomen werd.

Wanneer men afziet van eenige kleine verschillen in tonus, waren de kalium-contracties (100 mgr. KCl p. L.) vrij regelmatig. Nadat een tiental groote verheffingen waren geregistreerd geworden, werd het orgaan met thoriumnitraat bevattende vloeistof omspoeld. In den aanvang was hierin 50 mgr. $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$. Het duurt gewoonlijk nog geen minuut of dan komt een duidelijk paradoxon tot stand. Van tonusverlaging is bijna geen sprake. Ook blijven de contracties zelden geheel weg. Het rythme is echter zeer vertraagd. Gedurende 11 min. is de hefboom meerendeels geheel stil. Lichte variaties van het evenwicht verraden zich door kleine topjes. Als de schommelingen om den evenwichtstoestand een einde nemen, ziet men een zeer kleine verheffing van tonus, waarna de contracties frequenter worden, de hefhoogten toenemen en een tijdlang hogere contracties met lagere afwisselen.

De doseering is dus vermoedelijk niet geheel juist, doch het voortdurend toenemend neerslag maakte het ook vrij nutteloos hiernaar te streven.

De mogelijkheid om met thorium goede en regelmatige contracties te verkrijgen, zal bij het beschouwen van de figuren duidelijk blijken.

§ 10. Paradoxon Th—K.

Het toeval, dat bij deze soort experimenten de dosering beheerscht, was ons ditmaal buitengewoon gunstig. Direct na den overgang van K op Th traden geheel normale contracties op, ook toen het thorium volledige heerschappij had gekregen. Doordat een neerslag ontstond werd echter de juiste dosering iets verbroken,

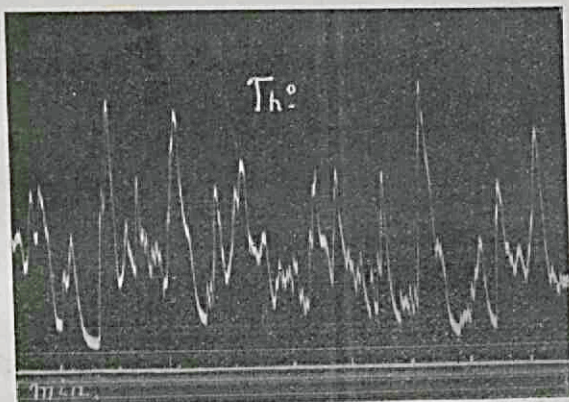


Fig. 11.

Thorium-contracties. Fotografische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte.

maar toch kon ik gedurende 40 minuten regelmatige, levendige bewegingen waarnemen. Zie figg. 11 en 12. Nadat ik deze gedurende een kwartier had geregistreerd, werd de vloeistof door kaliumhoudende vervangen. Nog 3 minuten bleven de contracties op de oude wijze doorgaan, daarna wordt het verloop onregelmatig. Dit duurt ongeveer 4 minuten. De contracties zijn intusschen zeer klein geworden, dan volgen nog 2 groote slagen, waarna een stilstand optreedt. Deze duurt 6 minuten; de laatste $2\frac{1}{2}$ minuut is de hefboom volkomen roerloos.

Nadat een zeer kleine uitslag is voorafgegaan, herstelt zich de automatie. Deze groeit eerst langzamerhand tot een volkomen regelmaat aan en de kaliumtoestand, waarvan uitgegaan, herstelt zich weder.

Ook bij dit experiment bleef verschil in tonus achterwege. Wel bestonden er eenige variaties, doch deze waren ook gedurende de kaliumcontracties aanwezig en behoeven dus niet bijzonder de aandacht te trekken.

Om aan de bezwaren, die door het snelle neerslaan van thorium-

hydroxyde ontstaan, te gemoet te komen, werden ook experimenten gedaan met thoriumhydroxyde in colloidalen vorm.

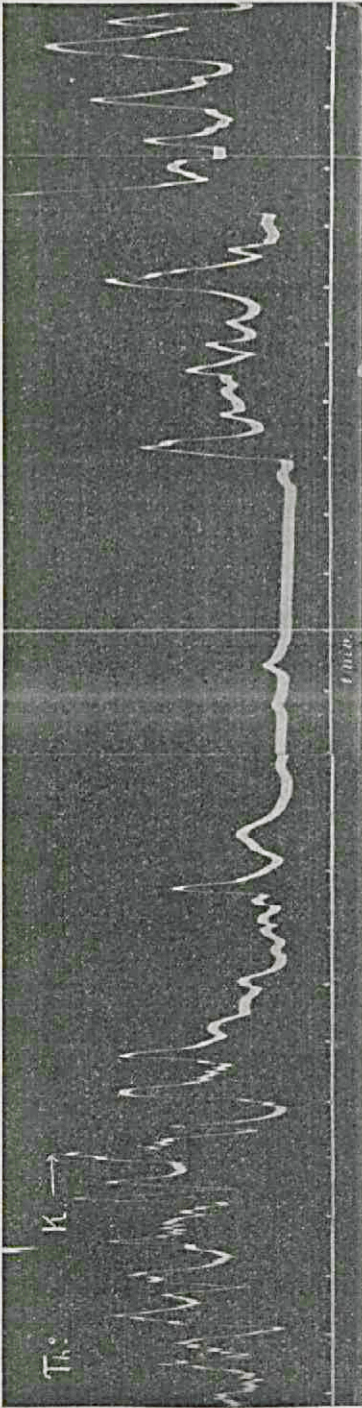


Fig. 12. Paradoxon thorium-kalium. Fotografische opname $\frac{2}{3}$ ware grootte. Bij signaal links boven wordt de p.L. 50 mgr. thoriumnitraat houdende Ringervloeistof door 125 mgr. kaliumhoudende vervangen.

A. M. STREEF ¹⁾ had dit bij de bewerking van zijn proefschrift met veel succes bij het doorstroomde kikkerhart toegepast. Zooals hij aanneemt, heeft deze methode tevens het voordeel, dat men hier waarschijnlijk niet met ionenwerkingen te maken heeft. Immers de colloïdale deeltjes zullen zich niet als zoodanig door de celmembraan heen bewegen, terwijl de sol als zoodanig blijft bestaan. STREEF veronderstelt hierbij dat het deeltje in zijn geheel aan het celoppervlak wordt geadsorbeerd, en van hieruit een stralende werking doet gevoelen.

De resultaten die ik verkreeg, bevestigden volkomen de waarde van deze wijze van vervanging. De verwarming echter en de verzadiging met O_2 waaraan bij mij de vloeistoffen onderhevig waren, verminderde waarschijnlijk de stabiliteit van den sol en ook nu ontstond een neerslag. Daar de bereiding van het colloïdale thorium ²⁾ nogal tijd neemt, terwijl de bezwaren blijven bestaan, werden er slechts een tweetal experimenten mee gedaan. De overgangen van thorium- naar kaliumautomatie gaven in deze gevallen een duidelijk geheel

¹⁾ A. M. Streef. Diss. Utrecht.

²⁾ H. Zwaardemaker. Ueber die Bedeutung der Radioactiviteit für das tierische Leben. Ergebnisse der Physiologie Bd. 19 p. 349.

volledig paradoxon van 25 mgr. colloidaal Th-hydroxyde naar 100 mgr. KCl per Liter.

De hoeveelheid thorium, die hierbij was genomen, was klaarblijkelijk iets te weinig, de contracties waren niet zoals zij konden zijn. Daarom werd, nadat de kaliumautomatie regelmatig was geworden op de dubbele thoriumdosis overgegaan. Nu ontstonden uitslagen, die men geheel met de kaliumcontracties kon vergelijken.

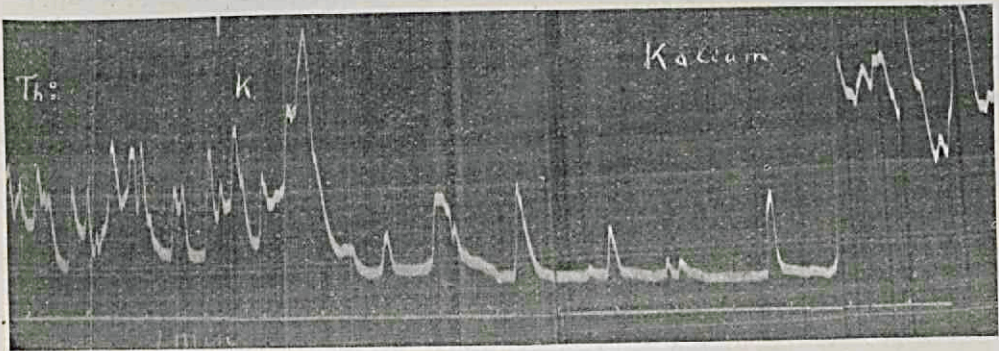


Fig. 13.

Paradoxon Th—K, nadat 1 uur thorium-automatie is voorafgegaan.

Opname $\frac{2}{3}$ ware grootte.

Signaal links boven geeft het oogenblik aan, waarop 20 mgr. thoriumnitraat-houdende vloeistof voor een met 100 mgr. kaliumchloride is verwisseld.

Om aan te toonen, dat het thorium in staat is de automatie gedurende langen tijd te onderhouden, werd een proef genomen, waarbij de uterus ruim 1 uur omspoeld werd met Th-nitraat bevattende Ringervloeistof, de contracties bleven van eenzelfde type, fig. 13 geeft hiervan een afbeelding. Bij het signaal wordt 100 mgr. KCl toegevoegd; de overgangsverschijnselen, die dan volgen, toonen aan, dat men hier werkelijk met thorium automatie te doen had.

§ 11. Niet-radioactief Paradoxon.

LIBBRECHT beschrijft in Arch. int. de Physiol. 1921, Vol. 16 verschillende methoden, waarop verschijnselen kunnen worden verkregen, die aan ons paradoxon herinneren. Aanleiding in zijne gevallen is een plotselinge sterke verhooging van de aanwezige hoeveelheid kalium. Zijne bevinding was eenige malen in het Utrechtsch laboratorium aan harten van koudbloedige dieren bevestigd, doch had dan nooit zeer langen duur. Ook ik ontmoette het eenige malen. Maar dan was de duur van het Leuvensch ver-

K-looze Ringersche vloeistof omspoeld, totdat onbeweeglijkheid gedurende eenigen tijd verkregen was.

Later werd ook een herstel met uraan en thorium verkregen. Hierbij deden zich dezelfde bezwaren voor als in §§ 5 en 6 zijn opgesomd.

Aangezien wij niet wisten, waaraan dit zou zijn te wijten en heel goed aan een specifieke, schadelijke invloed van het uraan of thorium zou kunnen worden gedacht, was het wenschelijk, deze proeven ook nog met een andere α -straler, liefst in colloidalen vorm te herhalen.

LEVEND gebruikt hiertoe bij zijne proeven over kaliumvervanging in het kikvorschhart, het colloidaal-ioniumhydroxyde ¹⁾.

Ik maakte hiervan gebruik om bij de baarmoeder, die door kalium-onttrekking tot rust was gekomen, ook met deze stof een herstel te beproeven.

LEVEND nam bij kikvorscharten gemiddeld 2 mgr. IoTh(OH)_4 p. L. en geeft als minimumdosis 1.5 mgr., als maximum dosis 3 mgr. p. L. aan.

De caviae, waarmee ik mijn proeven deed, vertoonden eerst bij 600 mgr. KCl. p. L. behoorlijke contracties. Het was dus te verwachten, dat hier een veel grootere dosis aangewend zou moeten worden.

Geheel zeker waren wij hiervan echter niet, en wij begonnen dus met aan de vloeistof $\frac{3}{4}$ mgr. p. L. toe te voegen. Natuurlijk was dit onvoldoende. Geleidelijk werd nu opgeklommen tot 7 mgr. p. L. Een neerslag echter maakte, dat omtrent de juiste doseering geen zekerheid kon worden verkregen.

Geleerd door de ervaring van JANNINK, dat met behulp van fluoresceïne de werking van uraan kon worden verhoogd, werd deze zelfde kunstgreep toegepast op het ionium. Dadelijk was het effect merkbaar. De geringe bewegingen werden grooter, en er trad een herstel op, dat van dezelfde orde was, wat vroeger met uraan en thorium was bereikt.

Om de gestoorde balanceering zoo mogelijk eenigszins op te heffen werd nu een metaal van dezelfde valentie als kalium gekozen. Op geleide van de cijfers door FEENSTRA naar zijn theorie berekend (zie hiervoor diss. FEENSTRA) werd een hoeveelheid van 120 mgr. lithiumchloride aan de vloeistof toegevoegd. De door het ionium

1) Een weinig van deze vroeger gebruikte sol was nog in het laboratorium aanwezig en in nog volmaakt stabielen toestand.

Ook deze bereiding is door Zwaardemaker beschreven in *Ergebnisse der Physiologie* (p. 349).

ontstane tonus daalde nu direct, iets wat analoog schijnt aan de tonusverlaging bij kaliumherstel. Er werd nu getracht door verhooging van de ioniumdosis met 5 mgr. de contracties sterker te doen zijn. Dit had echter een geheel contrair effect.

Aan de K-looze Tyrode werd nu ook lithiumchloride toegevoegd en hiermede werd de omspoelende vloeistof verdund.

De contracties werden dan dadelijk hervat en de uitslagen waren nu grooter dan bij dezelfde doseering zonder de toevoeging van lithium.

Het gebrekkige der contracties, die bij herstel der uterusautomatie door uranium, thorium of ionium in de lang uitgespoelde, van kalium diepgaand ontdane baarmoeder gezien worden, is misschien te wijten aan de gestoorde tonusverhouding.

Bij het herstel op uranium, thorium of ionium blijft tonusverlaging, die men regelmatig bij kaliumherstel ziet tot stand komen, uit.

Het zou dus aanbeveling verdienen op den door mij ingeslagen weg voort te gaan en een speciaal onderzoek hieromtrent te doen. Mij echter zou het te veel van mijn eigen onderwerp verwijderen, terwijl toch het meest essentieele reeds is aangetoond, immers het is gebleken, dat uranium, thorium en ionium, drie zware metalen die α -stralen uitzenden, in staat zijn de β -radio-activiteit van het kalium te vervangen, in dien zin, dat na hun toevoeging opnieuw contracties worden waargenomen, daar, waar zij na doorstroaming met K-looze vloeistof geruimen tijd achterwege waren gebleven. Anders als voor radio-actieve vervanging kunnen zij niet dienen, zoodat zij begrijpelijkerwijze niet in staat kunnen worden geacht in de plaats van andere functies te treden. Het bleek, dat hun aanwezigheid in staat is het vermogen tot automatie te herstellen, zij het verzwakt, en deze zelfde automatie zoo in stand te houden, dat bij latere kaliumtoediening ze volkomen ongeschonden voor den dag kan komen.

Paradoxa bij caviæ.

Bij de overgangen van kalium naar uraan deden zich bij caviæ dezelfde vormen voor als waarvan bij de besprekingen van de proeven met muizen werd melding gemaakt.

Men kan bijvoorbeeld, opmerken hoe de kalium-contracties — 280 mgr. KCl per Liter voor uraan-automatie — 20 mgr. UO_2 (NO_3)₂ — kunnen plaats maken, zonder dat overgangsverschijnselen zich voordoen. Het type verandert niet door toevoeging van hogere doseeringen uranyl-nitrat en men zou zelfs in onzekerheid verkeerden

of men hier werkelijk met deze laatste te maken heeft, wanneer niet, na overgang van 40 mgr. uraan op 480 mgr. KCl een duidelijk paradoxon optreedt.

De contracties, die bij dit object door U worden teweeg gebracht, zijn meestal geheel analoog aan de K-contracties, zoodat dit proefdier voor deze soort onderzoekingen buitengewoon geschikt is.

Het groote voordeel tegenover de muis is, dat men bij volwassen dieren gemakkelijk op roet kan registreeren, zoodat men ook proeven van langen duur kan vastleggen. Hoe sterk het orgaan is, blijkt uit het feit, dat nog 13 uren na het begin der proef, na eenige uren doorstroomen met verschillende uraan-hoeveelheden, — meerendeels in roet geschreven, — toch nog een behoorlijk paradoxon met kalium kon worden vastgelegd. (zie beneden exp. 7. 4. 22.)

Ook de overgangen K — Th en Th — K leverden weinig verrassends. De thorium-uitslagen zijn mooi, groot en regelmatig. Dat Th en U beiden in denzelfden zin werken en te zamen aan het kalium antagonistisch kunnen zijn, blijkt uit de volgende proef.

7 — 4 — '22. Uterus cavia.

Dosis 300 mgr. Ca.

Optimum K-dosis 600 mgr. p. L.

Eerst Ringervloeistof, daarna Tyrode, geen verschil merkbaar.

Regelmatige K-contracties.

150 mgr. Th-nitrat: direct neerslag.

Onvolledig paradoxon.

Thoriumcontracties worden gedurende 2 uur onderhouden, door bij iedere verversching 75 mgr. daaraan toe te voegen. Doseering onmogelijk te schatten. Th-contracties zijn anders dan K-uitslagen. Een wit, vlokkig neerslag bedekt den bodem van het proefglasje en omhult het orgaan geheel.

Bij de toevoeging van niet Th-houdende vloeistof zal van het neerslag een gedeelte oplossen, dat weer aan de cellen geadsorbeerd kan worden. Het nieuw toe te voegen kalium moet antagonist zijn met het dan nog steeds permanent aanwezige thorium. Daarom werd om een paradoxon te kunnen verkrijgen 1000 mgr. KCl toegevoegd. Dit treedt ook op.

Gedurende den stilstand geleidelijk verdund tot 600 mgr. KCl.

Na 8 min. stilstand komt er een groep contracties, welke niet aanhoudt. Kaliumdosis verhoogt tot 700 mgr. Geen resultaat.

800 mgr. KCl. Herstel der contracties, na 30 min. waren deze iets minder.

900 mgr. KCl herstel vroegere toestand.

Rekening houdende met het nog steeds aanwezige thorium wordt 10 uraan toegevoegd; ook nu komt een paradoxon. Langzamerhand word echter het aanwezige Th-neerslag weggespoeld en in verband daarmee is het noodzakelijk de uraandosis geleidelijk tot 30 mgr. p. L. te verhoogen. Op deze wijze werden steeds contracties van 6 à 7 c.M. hefhoogte onderhouden. Dit was het orgaan, dat 13 uur na het begin der proeven nog het antagonisme vertoonde.

§ 13. Beschouwingen.

Het groote argument der myogene theorie bij het hart is, dat de automatie van het hart reeds begint vóór dat de zenuwaanleg dit orgaan heeft bereikt.

Dit is natuurlijk voor de baarmoeder niet na te gaan, zelfs over de automatie van de baarmoeder van een voldragen vrucht is nog niets bekend en het bestaan van automatie bij de virginalere uterus wordt door velen betwijfeld.

Een hypothetisch zenuwnet, dat voor de automatie aansprakelijk zou kunnen worden gesteld is nog niet aangetoond, doch de aanwezigheid van vele zenuwelementen tusschen de beide spierlagen maken dat het niet onmogelijk is dat een dergelijk net bij een betere onderzoekmethode gevonden kan worden.

Een der nieuwste argumenten, in het voordeel der myogene harttheorie werd door HABERLANDT¹⁾ gevonden. Na bevrozing van het geïsoleerde kikvorschhart, toonde hij aan, dat de bewegingen in Ringersche vloeistof weder optraden, terwijl de functie van het vagus-apparaat volkomen opgeheven blijkt.

Deze methode is natuurlijk ook voor den uterus van de muis heel goed mogelijk. Het probleem zelf ligt echter buiten dit proefschrift.

Aan mijn proeven kan ik geen argumenten voor een van beide theorien ontleenen. Naar analogie met de verschijnselen bij het hart, voor welke over het algemeen de myogene theorie bevredigt, zou ik geneigd zijn, ook bij de baarmoeder de oorsprong van de automatie in de spier zelf te zoeken.

Zooals ik in mijn litteratuuroverzicht heb beschreven, onderscheidt Kehrer 3 soorten van bewegingen.

Zooals ik reeds eenige malen heb gezegd, gaat mijn onderzoek uitsluitend over de bewegingen in longitudinalen zin. Hieruit laat zich nu ook verklaren, waarom de virginalere uterus minder geschikt

1) Haberlandt. Gefrierversuche am Froschherzen. Zeitschr. f. Biol. 1920. Bd. 71 p. 35.

is voor dit soort experimenten. De circulaire spierlaag is daarbij zooveel sterker ontwikkeld dan de longitudinale, zoodat de contracties van die vezelen de overhand zullen hebben. Nadat mij echter gebleken was, dat het antagonisme bij den virginalen uterus voor de spierlaag in longitudinalen zin bestond, deed ik met hetzelfde orgaan een enkele proef over den invloed van het kalium op de bewegingen in circulairen zin. Hiertoe werd een ringetje uit den anderen uterus-horen opengeknipt en in het proefglasje ophangen. Ik heb de bewegingen ook toen kunnen waarnemen. Het is dus alleszins waarschijnlijk, dat de beide wetten der radio-activiteit ook hierbij gelden.

Het komt mij voor, dat de verschillende auteurs niet voldoende onderscheid tusschen automatie en tonus maken. En toch laten zij zich scherp onderscheiden. Slechts Athias is in dit opzicht zeer beslist. 1).

Slechts de zwakke tonusschommelingen tijdens de verslapping laten nog een andere mogelijkheid voor verklaring over. Volgens de opvatting die op p. 7 bij de verklaring der figuren (K—U) werd aangehangen, zou men deze onderbrekingen in de curven moeten verklaren als uitingen van automatie met zeer langzame verslappingsphasen, aan de contracties toekomend. Alleen de automatie ondergaat een radio-actieven invloed.

Zowel de stilstand na K-looze doorstrooming, als die gedurende het paradoxon berusten op gebrek aan radio-actieve straling. Toevoeging van kalium of een zijner vervangers veroorzaakt evenwel in beide gevallen daarenboven nog een verschil van het gedrag in tonus. Dit kan niet een radio-actieve invloed zijn, want deze is in zulke oogenblikken nul. Er moet derhalve nog een andere eigenschap bestaan, die men tonus noemt en van den toestand, waarin het orgaan verkeert, afhankelijk blijft.

Deze toestand verschilt bij de goed geconserveerde baarmoeder, bij welke paradoxa werden waargenomen, zeer sterk van die van het langdurig uitgespoelde orgaan. Hieruit werden steeds door de permanente doorstrooming met K-looze Ringer tal van stoffen uitgespoeld. Welke die zijn is bij den uterus niet nagegaan. Voor het hart echter zijn eenige gegevens aanwezig.

Voor al die van CLARK zijn hierbij van veel belang. Uit zijn gegevens blijkt, dat reeds na 2 uur $\frac{1}{3}$ en na 6 uur $\frac{1}{2}$ van het vroeger aanwezige kalium was weggenomen.

JANNINK vond soortgelijke getallen, toen hij naging, hoeveel het

1) M. Athias. l. c. p. 742.

weefsel van hart en darm bij een geruime uitspoeling aan kalium verloor en evenzoo MITTSCHHELL en WILSON, toen zij de willekeurige spieren aan een onderzoek onderwierpen.

Het is dus te verwachten, dat deze kalium-loslating bij permanente doorstrooming nog zooveel sterker het geval zal zijn; en dus zullen alle stofwisselingsprocessen hierdoor gestoord zijn; immers het kan niet anders of het wegnemen van een element uit de huishouding van een cel, moet het evenwicht tusschen de andere verstoren en hoogstwaarschijnlijk de functie benadeelen. Het blijkt dan ook, dat bij het doorstromen met K-looze Ringer de kracht voortdurend afneemt, de tonus steeds stijgt. Ook ATHIAS beschrijft zulke gevolgen.

Het tonusverschijnsel zou verklaard kunnen worden door de relatieve vermeerdering van de hoeveelheid calcium in de cel. Dat dit element grooten invloed heeft op den tonus, blijkt, behalve uit de litteratuur, die over dit onderwerp buitengewoon omvangrijk is, ook uit mijn eigen ervaringen bij mijn proeven met caviae gedaan. Hier was het door vermeerdering van het calciumgehalte mogelijk, de storende tonusgroepen te doen verdwijnen door den gemiddelden tonus te verhoogen. Ook bij TATE en CLARK¹⁾ kan men verhoogingen van tonus door toevoeging van CaCl_2 vinden.

In het uitgespoelde orgaan kan men, door kalium aan de omspoelingsvloeistof toe te voegen, voor een groot gedeelte van het verloren gegane element aan het weefsel teruggeven. De oude verhoudingen worden dan weer ten naaste bij hersteld.

Uit de proeven van HANKE en KOESSLER²⁾ blijkt, dat ditzelfde mogelijk is met rubidiumchloride, (zelf heb ik deze vervanger niet gebruikt,) maar ook CLARK³⁾ zegt op het einde van zijn artikel:

„Rubidium acts as a perfect substitute to potassium in all of the „isolated tissues examined; thorium and uranium do not act as „substitutes to potassium, but they act as irritants to the frog's „heart and will induce automatic beats in hearts arrested by lack „of potassium”.

Hij vond nl. in tegenstelling met wat FEENSTRA en JANNINK in in hun onderzoek over den invloed van het uraan als kaliumvervanger bij het konijnenhart aantonden, en met de resultaten van dit proefschrift, geen effect. Alleen bij het kikvorschenhart werden de proeven door hem bevestigd. Uit zijn fig. blijkt echter, dat hij

1) G. Tate and A. J. Clark. Arch. int. de Pharm. et de Therapie. Vol. fasc.

2) Hauke en Roessler. l.c.

3) A. J. Clark. The mode of action of potassium upon the isolated organs. Journ. Pharm. and exp. Ther. No. 6, Jan. '22.

vnl. aan het tonusverhoogende effect aandacht besteedt, en in dat geval zijn zijn resultaten niet langer in strijd met onze bevinding, dat het uraan, het thorium resp. ionium alleen wat betreft de automatie in de plaats van het kalium kunnen treden. Het herstel met deze stoffen onderscheidde zich immers van een herstel met kalium, door de kleine en zwakke contracties, die ongeveer gelijk waren aan de uitslagen even voordat het orgaan tot stilstand was gekomen en die dus overeenkomen met de kalium-automatie van een verzwakt orgaan. Geen der zware metalen is in staat in andere opzichten dan in van radio-activiteit afhankelijke functies herstel te geven, omdat zij verschillen in moleculaire bouw en in valentie en dus nooit de plaats van het kalium in de chemische organisatie van een cel kunnen innemen.

De gestoorde verhoudingen in het inwendige van de cel komen nog op een andere wijze naar voren. In § 11 over het paradoxon van LIBBRECHT, werd er op gewezen, dat in sommige gevallen, nadat de doorstroming met K-looze vloeistof eenigen tijd was voortgegaan, een stilstand der contracties, na toevoeging van een optimale kaliumdosis optrad. Dit trachtte ik te verklaren door aan te nemen, dat het orgaan zich aan een geringe hoeveelheid kalium had aangepast en door nu plotseling de kaliumdosis te verhogen, de aanwezige hypothetische sensibilisatoren op een veel grootere hoeveelheid kalium komen te werken waardoor een te sterke werkzaamheid der radio-actieve functie wordt bereikt, en dus een stilstand volgt.

Voortgaande in deze gedachtengang en veronderstellende, dat door het steeds nieuw vormen van sensibilisatoren de steeds verminderende kaliumhoeveelheid wordt gecompenseerd, moet men aannemen, dat op een goed oogenblik òf deze sensibilisatoren aan de oppervlakte komen en weggespoeld worden, òf dat de grondstoffen gaan ontbreken, waaruit ze worden gevormd.

In beide gevallen zou het nog aanwezige kalium te kort schieten; de radio-actieve werking gaat te gering worden, en de stilstand treedt op.

Uit de proeven van JANNINK met choline blijkt, dat er ook werkelijk een oogenblik komt, dat hoewel deze stof aanwezig is, het effect niet meer gezien wordt; dit valt samen met den stilstand van het orgaan, dat dan alleen door een grootere kaliumhoeveelheid opnieuw tot werkzaamheid kan worden aangezet¹⁾.

1) J. W. le Heux. Pflüger's Archiv. Bd. 173, 179, 190, 191, 193, 1919-1922, houdt choline voor de specifieke hormone der darmbeweging. In Jannink's gedachtengang is deze hormone de sensibilisator voor de kalium-werking.

Hieruit kan men tot de mogelijkheid besluiten, dat de aanwezige hoeveelheid kalium zoo zwak geworden is, dat het ondanks de hulp van de sensibilisatoren machteloos is.

Om nu na te gaan, of ook bij den uterus een dergelijke sensibilisator zou kunnen worden gevonden, heb ik proeven gedaan met choline en fluoresceïne.

Bij proeven op harten is gebleken, dat fluoresceïne een sensibiliseerenden invloed heeft, zoowel voor K als U; choline nagenoeg alleen voor K. Noch het choline, noch het fluoresceïne was bij de baarmoeder werkzaam. Anders was dit met het pituitrine. Ik heb hieromtrent te geringe ervaring om een besliste meening te uiten, doch ik kreeg den indruk, dat het naast een tonusverhoogende werking, ook een gunstigen invloed op de automatie geeft.

SAMENVATTING.

1. De overlevende volwassen uterus gebracht in Tyrode of Ringersche vloeistof, op 38° C, goed met zuurstof verzadigd, voert regelmatige, periodische bewegingen uit. Deze komen ook aan virginale baarmoeders toe en zijn heel goed te bestudeeren aan niet-zwangere muizen-uteri van dieren, die een maand te voren hebben gebaard.
2. Zulk een geïsoleerde uterus is bovendien onderhevig aan tonschommelingen. Deze kunnen opgewekt worden door temperatuursveranderingen en mechanische invloeden.
3. Alleen door permanente doorstrooming van het proefglasje, waarin zich de uterus bevindt, kan men ten slotte de kalium-onttrekking zoo volledig maken, dat onbeweeglijkheid van het orgaan verkregen wordt.
4. Door kalium-toevoeging wordt in zulk een geval de verloren gegane automatie wederom hersteld.
5. Hetzelfde resultaat kan worden verkregen door toevoeging van uranium, thorium of ionium in hoeveelheden aequi-radioactief aan het te voren voor het onderhouden van automatie noodzakelijk bevonden kalium.
6. Ook het radio-physiologisch antagonisme doet zich bij den uterus voor. Het uit zich in al dan niet volledige paradoxon-figuren. Bij den overgang van zwaar naar licht metaal komt een volledig paradoxon vaker voor dan omgekeerd. De overgang van licht naar zwaar metaal echter geschiedt in vele gevallen onmerkbaar. Wanneer men dan na $\frac{1}{2}$ tot 1 uur ongeveer de zekerheid heeft verkregen, dat in de weefselvloeistof alle licht metaal door zwaar vervangen is, mag men het onder die omstandigheden constant geziene paradoxon als het rechtstreeksche bewijs van het bestaan eener α -automatie beschouwen, die zich uiterlijk van de β -automatie alleen onderscheidt, doordat een continuee tonustoestand de excursie der samentrekking der overlangsche uterus-spierlaag eenigszins kleiner doet zijn dan normaal. De voetpunten der contractielijnen liggen dan niet zeldzaam op een niveau ongeveer halverwege voetpunt en top der normale contracties, terwijl de lijn, die de toppen vereenigt ternauwernood is gedaald.

STELLINGEN.

1.

Men verrichte geen keizersnede voor het begin der weeën.

2.

Bij acute pancreatitis draineere men de galwegen.

3.

Met de meeste slijmvliezen, heeft ook de menschelijke maag de eigenschap gemeen, om somtijds tengevolge van een of ander ontstekingsproces kysten te vormen.

4.

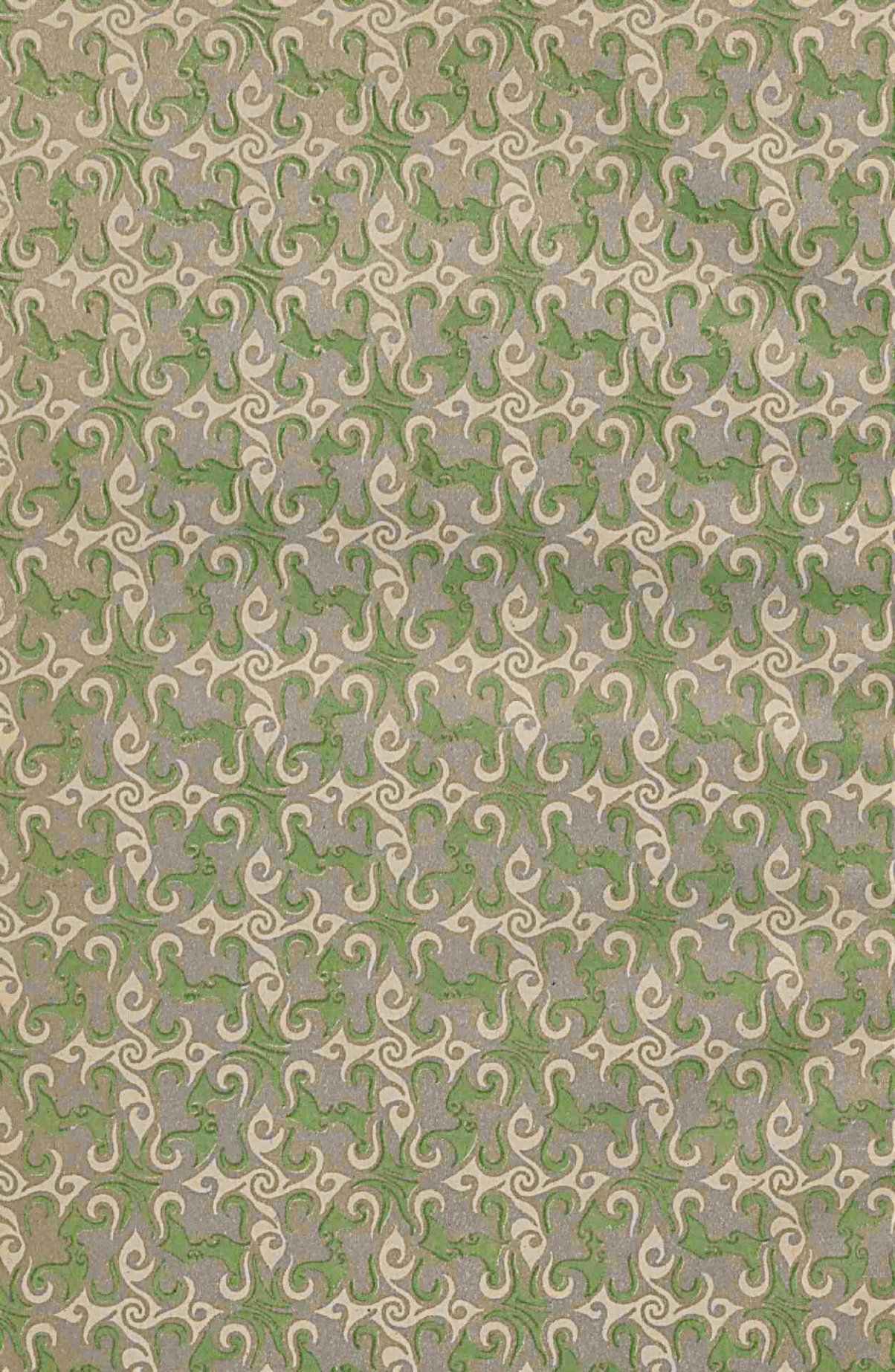
Voor het ontratten van schepen gebruike men cycloongas.

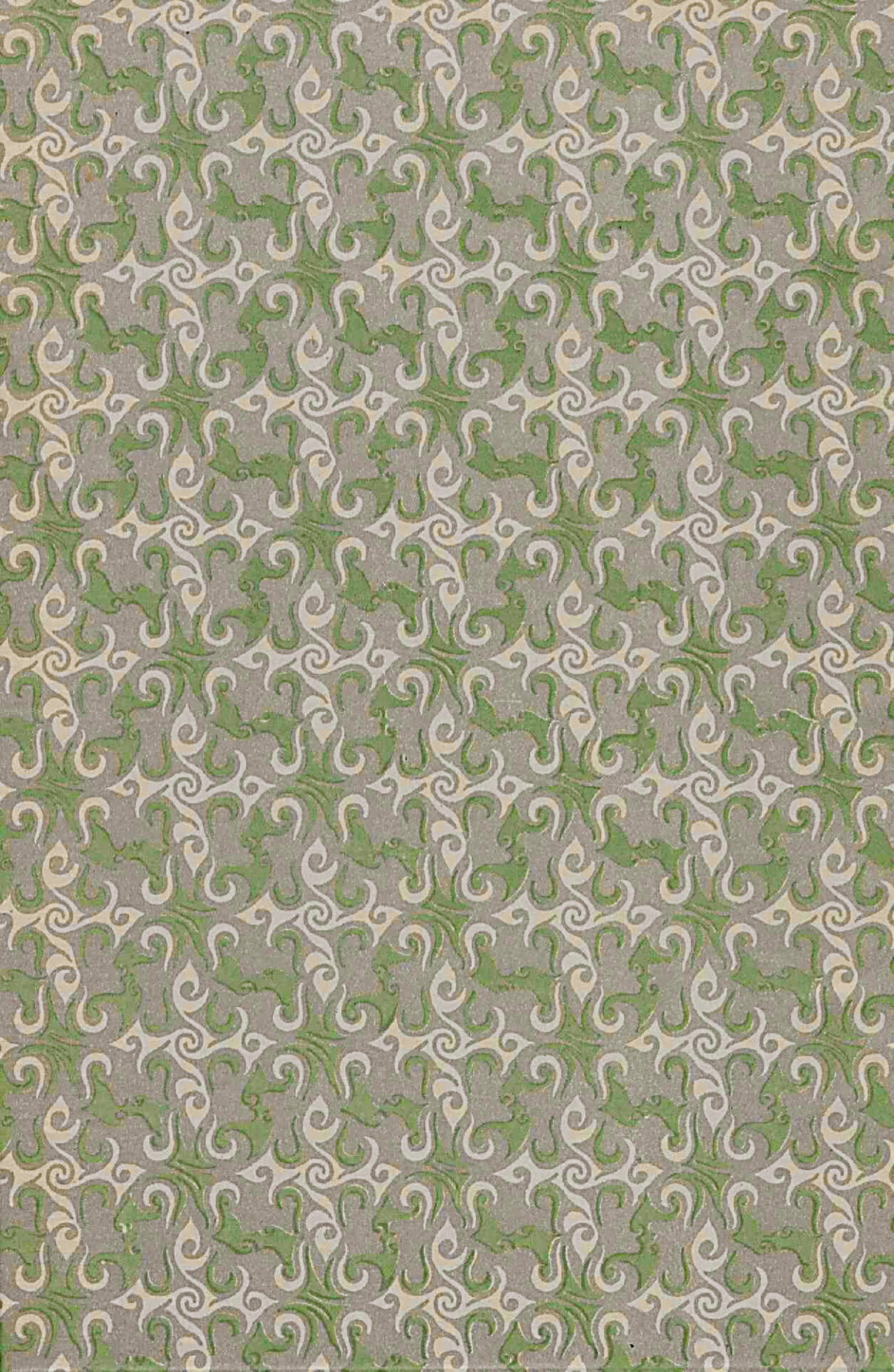
5.

De werking van novocaine op den sceletspier-tonus berust op vergiftiging der receptieve substanties.

6.

De vaak geuite meening, dat de eigenaardige schildertrant van „el Greco” door astigmatisme zou zijn veroorzaakt, is onjuist.





U
2