



De automatische bewegingen van den oesophagus en radio-activiteit

<https://hdl.handle.net/1874/281589>

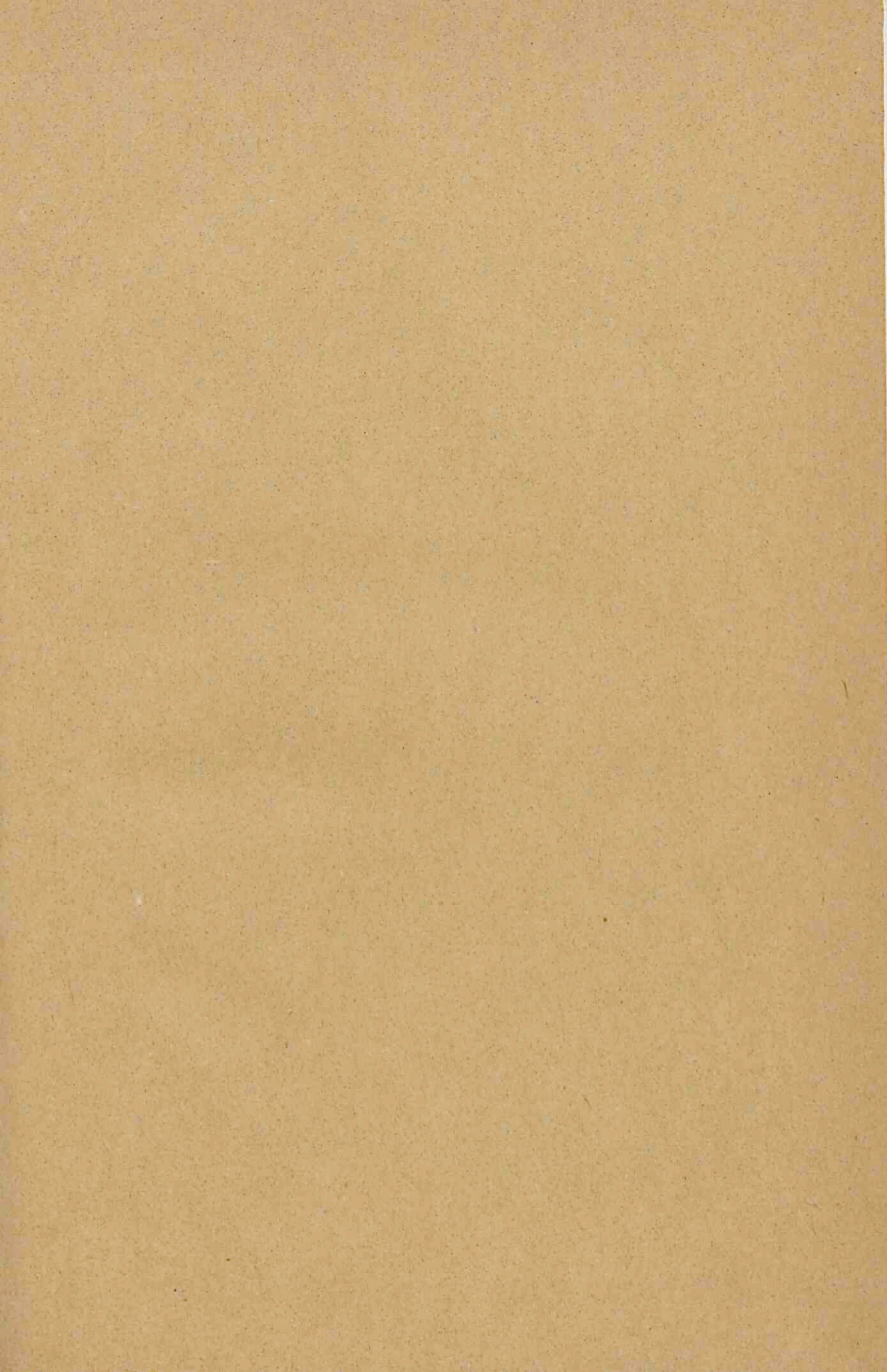
4. qu. 192, 1924

**DE AUTOMATISCHE BEWEGINGEN
VAN DEN OESOPHAGUS
EN RADIO-ACTIVITEIT**

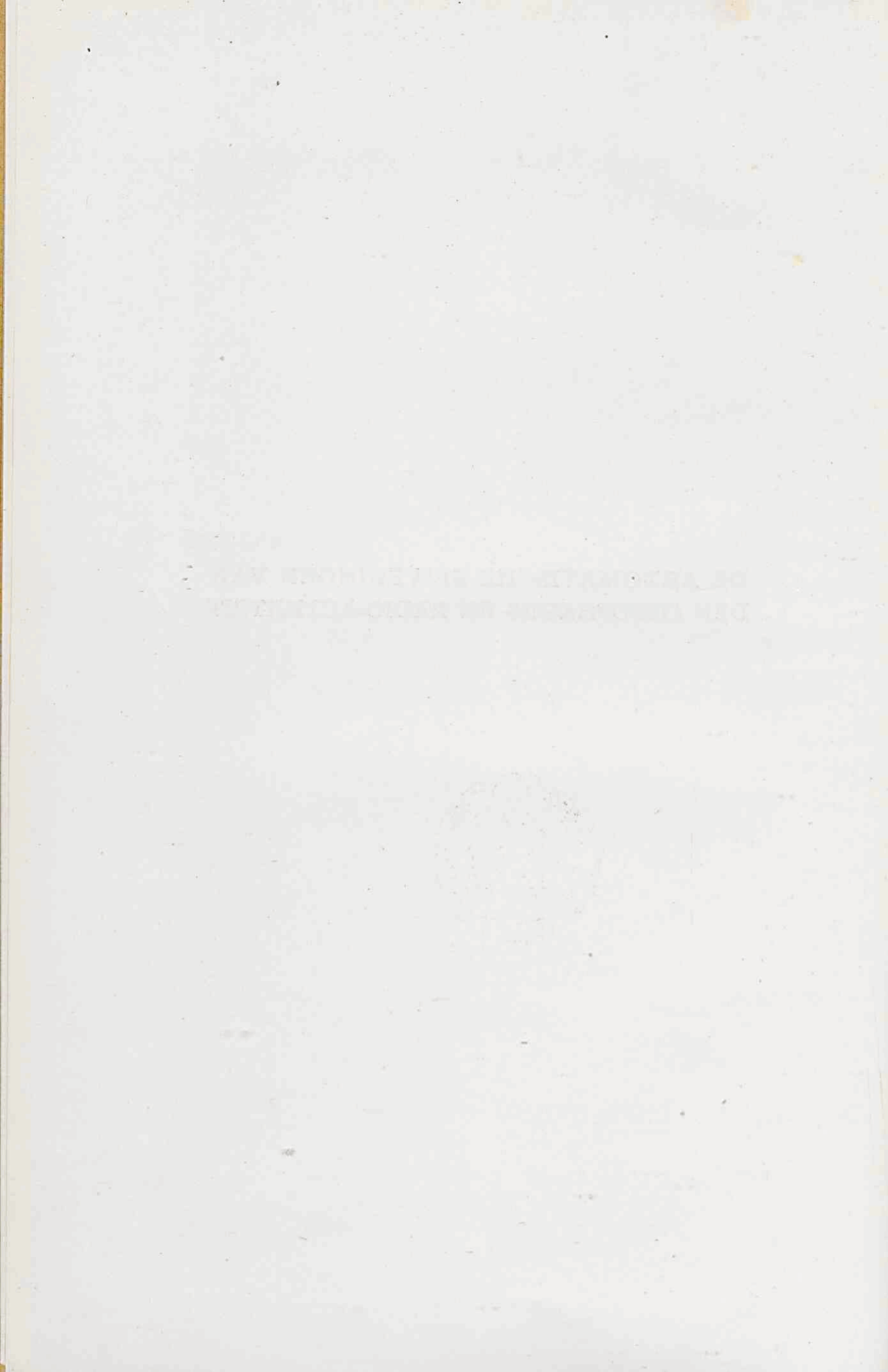


Diss.
Utrecht
1924

B. BAKKER



**DE AUTOMATISCHE BEWEGINGEN VAN
DEN OESOPHAGUS EN RADIO-ACTIVITEIT**



Diss. Utrecht 1924.

DE AUTOMATISCHE BEWEGINGEN VAN DEN OESOPHAGUS EN RADIO-ACTIVITEIT

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS Dr A. J. P. VAN DEN BROEK,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER
UNIVERSITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP DINSDAG 17 JUNI 1924, DES NAMIDDAGS TE
VIER UUR, DOOR **BALTUS BAKKER**, ARTS, GEBOREN
TE PARAMARIBO



P. DEN BOER

SENATUS VETERANORUM TYPOGRAPHUS ET LIBRORUM EDITOR
UTRECHT MCMXXIV

THE AUTOMATICITY OF THE HUMAN MIND

THE AUTOMATICITY OF THE HUMAN MIND
IS A CONCEPT WHICH HAS BEEN
DEVELOPED IN THE LAST FIFTY YEARS
AND IS THE RESULT OF THE
RESEARCHES OF THE PSYCHOLOGISTS
OF THE LAST FIFTY YEARS
WHO HAVE BEEN CONCERNED
WITH THE STUDY OF THE
HUMAN MIND AND ITS
FUNCTIONS. THE CONCEPT
OF AUTOMATICITY IS A
CONCEPT WHICH HAS BEEN
DEVELOPED IN THE LAST FIFTY YEARS
AND IS THE RESULT OF THE
RESEARCHES OF THE PSYCHOLOGISTS
OF THE LAST FIFTY YEARS
WHO HAVE BEEN CONCERNED
WITH THE STUDY OF THE
HUMAN MIND AND ITS
FUNCTIONS.

Het voltooien van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren der Amsterdamsche Medische Faculteit, mijn erkentelijkheid te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

In 't bijzonder betuig ik U, Hooggeleerde Zwaardemaker, Hooggeachte Promotor, mijn oprechten dank voor de gastvrijheid op Uw Laboratorium genoten en voor Uw raadgeving en hulp bij het bewerken van dit proefschrift.

Hooggeachte Snellen, hartelijk dank ik U voor de oogheelkundige opleiding, genoten gedurende den tijd dat ik het voorrecht had, op de polikliniek van het Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders werkzaam te mogen zijn.

Met diepe erkentelijkheid neem ik deze gelegenheid te baat U, Hooggeachte Benjamins, mijn hartelijken dank te betuigen voor het uitstekende onderricht, van U genoten gedurende den tijd, dat ik als Uw assistent mocht werkzaam zijn. De groote toewijding, betoond bij mijne opleiding, Uw vriendschappelijke omgang en de bereidwilligheid, waarmede Gij mij steeds behulpzaam waart, hebben mij zeer aan U verplicht. Ik acht het een groot voorrecht mij tot Uwe leerlingen te mogen rekenen en hoop van ganscher harte mijn leerrijke werkkring nog eenigen tijd te mogen blijven vervullen. Dit proefschrift, met Uw steun en voorlichting samengesteld, moge een bewijs zijn van mijne groote erkentelijkheid en dankbare waardeering voor het vele, dat ik onder Uwe leiding heb mogen leeren.

Zeergeleerde Van Romunde, ook U breng ik mijn welgemeenden dank voor de praktische lessen van U ontvangen.

Ten slotte een woord van dank aan Dr. Zeehuisen en U allen die mij bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER
AAN MIJN MOEDER

AAN MIJN VROUW

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Historisch overzicht	4
HOOFDSTUK II. Proefopstelling	11
HOOFDSTUK III. De automatie van den kikvorschoesophagus onder invloed van het kalium	14
HOOFDSTUK IV. De automatie onder invloed van uraan en vrije bestraling	22
HOOFDSTUK V. Evenwichten $K \rightleftharpoons U$	26
HOOFDSTUK VI. Sensibilisatie door fluoresceïne en eosine	30
HOOFDSTUK VII. Paradoxon $K \rightleftharpoons U$	32
HOOFDSTUK VIII. Aanpassingsparadoxa	38
HOOFDSTUK IX. Tonusschommelingen	42
HOOFDSTUK X. Oesophagus automatie en vagusprikkeling	44
HOOFDSTUK XI. Invloed van de hormonen, choline en adrenaline op de oesophagus automatie	54
HOOFDSTUK XII. Werking van nicotine op de oesophagusauto- matie	62
FEITELIJKE UITKOMSTEN	67
BESCHOUWINGEN	71
STELLINGEN	79

INLEIDING.

De zwakke radio-actieve straling, die van het element kalium uitgaat, is in 1906 door Campbell en Wood ontdekt, doch eerst 10 jaren later gelukte het aan H. Zwaardemaker¹⁾ en zijn medewerkers in het Physiologisch Laboratorium, alhier, de beteekenis der nieuw gevonden fysische eigenschap voor een reeks van functies in het licht te stellen.

Voor zoover het kalium als bron van radioactiviteit optreedt, spreekt Zwaardemaker van fysiologische radioactiviteit. Deze „natuurlijke” radioactiviteit bleek echter vervangbaar door andere radio-actieve elementen, onverschillig of deze alpha-stralen dan wel beta-stralen uitzenden, mits werd zorg gedragen, dat de vervangers in aquiradio-actieve hoeveelheden aanwezig waren.

Het met een Ringersche vloeistof kunstmatig doorstroomde hart van een kikvorsch, dat bij afwezigheid van kalium op den duur onherroepelijk tot stilstand gedoemd is, hervat zijn kloppingen, wanneer in plaats van het kalium, uranium, radium, emanatie of thorium aanwezig is (Zwaardemaker, Feenstra²⁾). Ook de vrije bestraling met radium, mesothorium of polonium, vanuit de onmiddellijke nabijheid, bleek in staat het kalium der Ringersche vloeistof te vervangen.

1) H. Zwaardemaker. Kalium en hartautomatie. N. T. v. G. I 1918 p. 1179.

Id. De vervangbaarheid van het kalium der z.g. Ringersche vloeistof door radium in aquiradioactieve hoeveelheid. K. A. v. W. p. 153.

2) T. P. Feenstra. Een nieuwe groep van balanceerende atomen. Onderz. Physiol. Lab. Utrecht. 5e R. LXVII. 1916.

In aansluiting aan deze vondsten hebben verschillende onderzoekers den invloed der radioactiviteit op de automatie van verscheidene organen tot onderwerp van uitvoerige studie gekozen.

Tot dusverre werden uitgebreide onderzoeken verricht met de harten van kikker, aal, pad (verschillende onderzoekers) en konijn (E. H. Jannink en T. P. Feenstra ¹⁾), met het hart van *Petromyzon fluviatilis* (J. B. Zwaardemaker ²⁾), met de darmen van konijn, muis en kat (E. H. Jannink ³⁾) en met den uterus van konijn, muis en cavia (H. de Raad ⁴⁾).

In 1920 heeft C. E. Benjamins ⁵⁾ een reeks van experimenten ingesteld met betrekking tot de automatische bewegingen van den kikker-slokdarm.

Het orgaan werd daartoe uit het lichaam genomen en in de Ringersche vloeistof gebracht. Bij dit onderzoek zijn de volgende feiten naar voren gekomen:

De bewegingen van den slokdarm zijn gebonden aan het kalium. Het kalium in de Ringersche vloeistof bleek vervangbaar door uraan. Vrije bestraling met een mesothorium-preparaat ter sterkte van 3.7 mgr. radium deed de door kalium-onttrekking verloren gegane automatie herleven.

Tevens werd de antagonistische werking tusschen kalium en uranium voor den kikvorsch-oesophagus aangetoond en werden twee evenwichten gevonden, t.w., $K \rightleftharpoons U$ voor de hoeveelheden 50 mgr. KCl p. L. tegenover 10 mgr. uranyl nitraat p. L. en evenzoo voor de hoeveelheden 100 mgr. KCl en 15 mgr. uranyl nitraat p. L.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek is de voort-

1) E. H. Jannink en T. P. Feenstra, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1920 dl II p. 1406.

2) J. B. Zwaardemaker, Dissert. Utrecht 1922.

3) E. H. Jannink, Diss. Utrecht 1921.

4) H. de Raad, Uterusbewegingen en radioactiviteit, Diss. 1922.

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

zetting van de door B e n j a m i n s in 1920 aangevangen experimenten.

Ik stelde mij daarbij in de 1^{ste} plaats tot doel na te gaan of de oesophagus-automatie zich gedraagt overeenkomstig de radiumphysiologische vondsten bij andere organen, 2^e welken invloed de prikkeling van den n. vagus op de automatie van het orgaan heeft.

HOOFDSTUK I.

Historisch Overzicht.

a. *Slokdarmbewegingen.*

Magendie 1) is de eerste geweest, die in 1838 waarnam, dat in het onderste gedeelte van den oesophagus plaats heeft „un mouvement alternatif de constriction et de relâchement qui existe d'une manière continue”.

In 1857 beschreef Basslinger 2) rhythmische bewegingen van de „cardia Kuppe”, naar boven en beneden, bij een uitgesneden konijnenmaag.

Moritz Schiff 3) kon door een maagfistel een vinger in den oesophagus brengen en aldus peristaltische bewegingen waarnemen. In 1868 schreef hij over de oesophagusbewegingen: „Il ne s'agit pas ici d'un simple mouvement de contraction et de dilatation limité au niveau de l'orifice cardiaque, mais bien d'une constriction continue se déplaçant alternativement en haut et en bas dans le bout inférieur du canal oesophagien et atteignant de temps en temps, lors du retour de l'onde péristaltique, l'anneau cardiaque”.

A. M o s s o 4) beschreef contracties van de longitudinale en circulaire spierbundels van een uitgesneden stuk oesophagus van een hond en van een kat, opgehangen in een vochtige kamer.

1) Magendie. „Précis élémentaire de physiologie” 5e Ed. 1838 p. 282.

2) Basslinger. „Rhythmische Zusammenziehungen an der Cardia des Kaninchenmagens”. Sitzungsber. Kaiserl. Akad. f. Wisschsch. Wien. Bd. 37 — 1857.

3) Moritz Schiff. Leçons sur la phys. de la digestion. Tome II p. 322 — 1868.

4) A. M o s s o. Ueber die Bewegungen der Speiseröhre. Untersuchungen Moleschött. Bd. XI p. 327 — 1876.

Met een kogeltje aan een ijzerdraad bevestigd en in het onderste gedeelte van een hondenslok darm gebracht, trachtte *Mosso* peristaltische bewegingen aan te toonen.

Tot ongeveer het midden der 19^e eeuw was men de meening toegedaan, dat spijzen uitsluitend door contractie der slikspieren via den oesophagus naar de maag werden gedreven. Later is men aan de peristaltische bewegingen van den oesophagus zelf eene belangrijke beteekenis gaan toekennen. Na een reeks van onderzoekingen verwierp *Mosso* de *Volkmann'sche* theorie, volgens welke de oorzaak van de peristaltische bewegingen moest gezocht worden in een prikkel ontstaan door de samentrekking der pharynxspieren bij de slikbeweging. De *Wild'sche* hypothese 1), volgens welke de oesophagusbewegingen als een directe voortgeleiding van de slikbewegingen zouden ontstaan, waarbij het gecontraheerde gedeelte een prikkel zou uitoefenen op het daaronder gelegen deel, werd door *Mosso* eveneens weerlegd.

Valentin 2) snoerde met een zijden draad het onderste gedeelte van den oesophagus af en kon hierdoor verhinderen, dat willekeurige bewegingen in het bovenste deel voortgeleid werden op het afgesnoerde gedeelte.

De automatische bewegingen der organen met gladde spieren zijn echter eerst door de onderzoekingen van *Engelmann* 3) aan den konijnen-ureter naar voren gekomen, hoewel reeds in 1854 *Ludwig* en *Haffter* 4) aan den darm automatische bewegingen hadden waargenomen.

Fil. Bottazzi 5) nam in 1906 waar, dat de uitgesneden oesophagus van een kip langer dan eenig ander glad-spierweefselapparaat buiten het lichaam zijn automatische bewegingen behoudt.

1) *Wild*. Ueber die peristaltische Bewegungen des Oesophagus usw. *Z. f. rationelle Medicin* 1846 p. 98.

2) *Valentin*. Leistungen in der Physiologie 1846 p. 180.

3) *Engelmann*. *Arch. f. ges. Physiol.* II 1863 p. 343.

4) *Haffter*. *Z. f. rat. Medicin N. F.* Bd. 4 p. 322, 1854.

5) *F. Bottazzi*. *Pflügers Archiv* Bd. 113, 1906.

Stiles 1) vond, dat de spontane automatische bewegingen van den geïsoleerden kikvorschoesophagus sterker zijn dan van elk ander gedeelte van den tractus intestinalis.

b. *Innervatie.*

Evenals andere vegetatieve organen heeft de oesophagus een dubbele innervatie, deels uit de sympathicusstreng, deels door vezels afkomstig van het parasympathische, cranio-autonome systeem.

Mosso beschouwde de oesophagusbewegingen als reflectorische, waarvan het centrum in de medulla oblongata gelegen zou zijn. Doorsnijden der n. vagi deed de beweging ophouden, terwijl het zenuwvlechtwerk in het orgaan, alsmede de spieren, intact gebleven waren. Na dwarse doorsnijding van het cervicale gedeelte van den oesophagus, zag hij de peristaltische beweging zich toch voortplanten op het onderste gedeelte. Evenmin kon door uitsnijden van een stuk uit het halsgedeelte, de voortplanting van de peristaltiek op het onderste deel verhinderd worden, mits dit stuk met de n. vagus in verbinding bleef.

Eenzijdige vagusdoorsnijding met prikkeling van de centrale stomp heeft een tetanische kramp van den oesophagus tengevolge.

In 1885 nam Waters 2) bij den kikvorsch waar, dat prikkeling van de 3^e zenuw bij haar uittreding uit het ruggemerg, contracties van oesophagus en maag tengevolge had.

Steinach en Wiener 3) zagen bij prikkeling van de 2^e en 3^e achterste spinaalwortels contracties van den oesophagus optreden. Volgens deze onderzoekers ontvangt de kikvorschoesophagus door den n. vagus en van de 2^e en 3^e achterste spinaalwortels zijne motorische vezels. In tegenstelling met Steinach meende Horton-Smith 4), dat

1) Stiles. Amer. J. of Physiol. 1901 Vol. V. p. 338.

2) Waters. J. of Physiol. Vol. VI p. 460, 1885.

3) Steinach en Wiener. Pflügers Archiv Bd. LX p. 593, 1895.

4) Horton-Smith. J. of Physiol. 1897. Vol. XXI p. 101.

de innervatie van den kikvorschoesophagus uitsluitend door den n. vagus plaats vindt. Op grond van een later onderzoek (1898) handhaafde Steinach ¹⁾ echter zijne oorspronkelijke bevindingen, daarbij aangevende, dat in de medulla zoowel remmende als prikkelende vezels voorkomen en dat de remmende vezels voor den oesophagus door den n. vagus verlopen.

De juistheid der waarnemingen van Steinach wordt echter weer in twijfel getrokken, sinds Müller en Liljestrand ²⁾ bij Elasmobranchiërs na prikkeling van de voorste spinaalwortels oesophagus- en maagbewegingen waargenomen hebben, terwijl prikkeling van de achterste wortels nimmer een viscero-motorisch effect tengevolge had. De viscero-motorische effecten door Steinach na prikkeling van de achterste wortels bij den kikvorsch waargenomen, schrijven zij toe aan stroomlissen, waardoor de bevinding van Horton-Smith en Dale meer naar voren treedt.

Ranvier, Gaskell en Gadow toonden in den n. vagus talrijke sympathische vezels aan. Gaskell spreekt daarom van n. vago-sympathicus.

De vagustakken voor den oesophagus van de *Rana esculenta* zijn: de r. oesophageus (et gastric.) sup. en de r. oesophageus (et gastric.) infer., welke zich uit den r. intestinalis vagi afsplitsen. De zenuwvezels eindigen niet direct aan de spieren doch aan het intermuraal gangliencellenapparaat.

Remak ³⁾ was de eerste, die in 1852 het voorkomen van gangliencellen in den wand van den oesophagus en van het digestie-apparaat publiceerde.

R. Greving ⁴⁾ heeft aan een aantal doorsneden, gekleurd volgens de door Grosz gemodificeerde Bielschowsky-methode, het verloop der zenuwvezels van den intermus-

1) Steinach. Pfl. Arch. 71 p. 523.

2) E. Müller u. Liljestrand. Arch. f. Anat. u. Phys. 1918.

3) Remak. Joh. Müller. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1853.

4) R. Greving. Z. f. angewandte Anat. und Konstitutionslehre Bd. 101 — 1920.

culairen zenuwplexus bij den mensch trachten vast te stellen.

In het halsgedeelte van den oesophagus, dat hoofdzakelijk uit dwars gestreepte spiervezels is opgebouwd, ontbreekt de intermurale plexus, en worden geen gangliencellen aangetroffen. In het onderste gedeelte, waar de oesophaguswand echter uit gladde spiervezels is opgebouwd is de intermurale plexus rijk aan gangliencellen. Gangliencellen vond hij uitsluitend intermusculair. Tot de afwezigheid van gangliencellen in de submucosa durft hij echter niet te besluiten, daar bij zijn volgens *Bielschowsky* behandelde preparaten (door de „Gefrierschnittmethode“) meestal de submucosa en mucosa losgescheurd werden.

Gangliencellen trof hij vanaf 3—4 cM. onder den pharynx aan. Daar boven kon hij slechts zenuwvezels aantoonen. In dit gedeelte worden slechts enkele gladde spierbundels aangetroffen.

Evenals Koslowsky vond *Greving* verschillende soorten gangliencellen.

Glaser vond in de submucosa een netwerk van zenuwvezels, kon hierin echter evenmin gangliencellen aantoonen. Uit den plexus submucosus wordt aan de basis van de epitheel laag een fijn netwerk van zenuwvezels gevormd, waarvan de uitlooper met een knopje aan de epitheelcellen eindigen.

Aan *Boeke* 1) komt de eer toe op afdoende wijze te hebben aangetoond, dat behalve de gewone innervatie der dwarsgestreepte spieren door merghoudende, in eindplaatjes eindigende cerebrospinaalvezels er bovendien aan de innervatie sympathische merglooze vezels deelnemen, welke evenals de z.g. motorische eindplaatjes, hypolemmaal eindigen. Met volgens *Bielschowsky* gekleurde preparaten gelukte het hem een „periterminaal“ netwerk aan te toonen, waarin de zenuwfibrillen zonder onderbreking overgaan en waarvan de dunste uitloopers zich in het sarcoplasma oplossen. Wat de gladde spiercellen betreft, wordt aangenomen, dat slechts niet-merghoudende vezels daarin eindigen.

1) *Boeke*, *Ergebnisse der Physiol.* Bd. 19, 1921.

c. Histologie.

De oesophaguswand is bij de *Rana exculenta* opgebouwd uit een Tunica mucosa, Tunica muscularis en een uit fibrillair bindweefsel gevormde Tunica adventitia.

De mucosa vertoont talrijke in de lengte-richting verloopende plooien, en is bedekt met trilhaar-epitheel. De submucosa bestaat uit een zeer breede laag fibrillair bindweefsel, dat de overgrootste breedte van den wand inneemt en rijk is aan acineuze slijmklieren, die met cubisch en cylinder epitheel bekleed zijn. In het klierepitheel komen evenals in de maag hoofdcellen (pepsine-afscheidende cellen) voor. Wandcellen worden echter in den oesophagus niet aangetroffen. In de submucosa verlopen talrijke bloedcapillairen. De grootere bloedvaten treft men op de grens van submucosa en muscularis aan.

De Tunica muscularis bestaat uit een binnenste circulair verloopende, en een buitenste longitudinale, gladgestreepte spierlaag. De circulaire laag neemt naar de maag in dikte toe en is sterker ontwikkeld dan de longitudinale. Terwijl bij de zoogdieren de muscularis tot op zekere hoogte uit dwarsgestreepte spiervezels bestaat, is de muscularis van den kikvorsch-oesophagus uitsluitend uit gladde spiervezels opgebouwd.

De overgangsplaats van dwars- op glad-gestreepte spierlaag loopt bij de verschillende zoogdieren nogal uiteen en is aan individueele verschillen onderhevig.

O p e l l ¹⁾ geeft aan, dat bij den mensch dwarsgestreepte spieren voorkomen tot in het bovenste $\frac{1}{3}$ gedeelte. Voor den hond en het konijn tot bij de cardia, voor de kat tot in het bovenste $\frac{2}{3}$ gedeelte.

Tusschen de beide spierlagen van den kikvorschoesophagus bevindt zich evenals in den darm een uit talrijke gangliencellen opgebouwd zenuwvlechtwerk.

Deze intermurale zenuwplexus kan beschouwd worden als

1) O p e l l. Lehrbuch der vergl. mikroskop. Anat. der Wirbeltiere. Bd. 2, 1897.

eene voortzetting van den plexus myentericus Auerbachi, waaraan R. M a g n u s en de aanhangers der neurogene theorie de automatische bewegingen van den darm gebonden achten.

Aan de naar het lumen gekeerde zijde van de circulaire spierlaag vindt men hier en daar ook vereenigingen van gangliencellen en nog meer naar binnen toe merglooze zenuwvezels. Dit zenuwvlechtwerk stemt dus overeen met de Meissner'sche plexus in den darm, hoewel in den kikvorschoesophagus geen muscularis mucosae wordt aangetroffen.

Op de onderstaande micro-photo van een kikvorschoesophagus zijn de intermuraal gelegen gangliencellen duidelijk zichtbaar (Fig. 1, bij a).

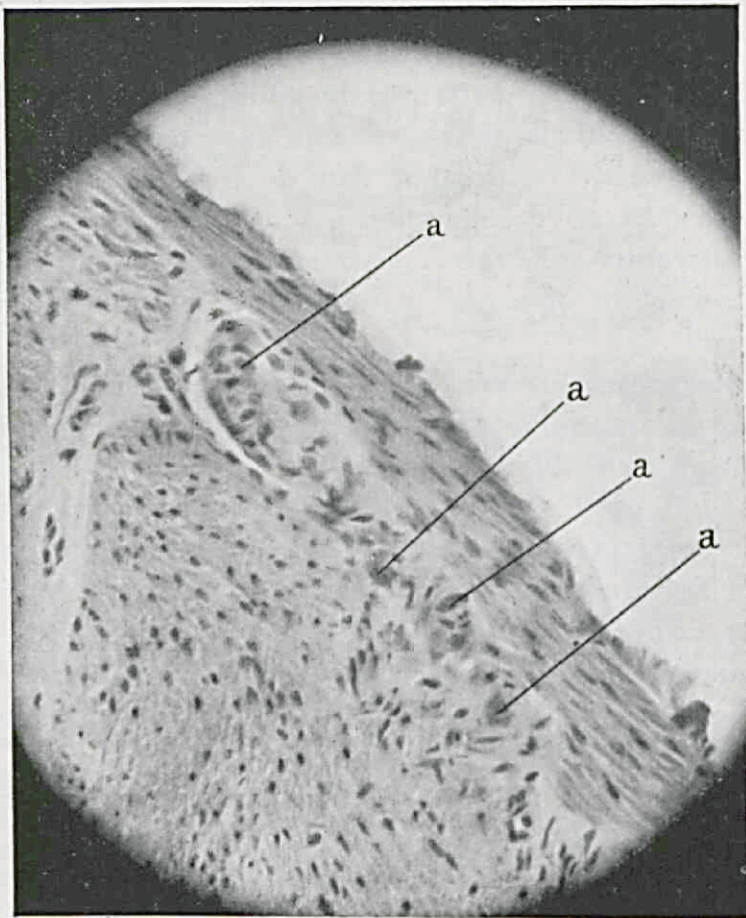


Fig. 1.

HOOFDSTUK II.

Proefopstelling.

Als proefdier werd de kikvorsch gebruikt (uitsluitend *Rana esculenta*). De proefopstelling had op 2 wijzen plaats:

A. Doorstrooming langs de bloedbaan.

B. Permanente omspoeling van het geïsoleerde preparaat.

A. Het dier werd daartoe door vernieling van hersenen en ruggemerg gedood. Het hart werd blootgelegd, een glazen canule in de linker aorta gebracht en met een ligatuur stevig vastgebonden. Het invoeren der canule geschiedt het gemakkelijkst door met een fijn schaartje de aorta zoo dicht mogelijk bij den truncus aorticus in te knippen.

Vervolgens werden de organen na onderbinding verwijderd.

Ter hoogte van den 7^{den} wervel werden de weeke deelen, zoowel vóór als achter de wervelkolom, afgebonden en doorgeknipt. De oesophagus werd vlak boven de cardia doorgeknipt en aan een uiteinde met een draadje aan den schrijfelboom bevestigd. Bij de verwijdering van het hart werd de ligatuur zoo hoog mogelijk gelegd, teneinde te voorkomen, dat contracties van een achtergebleven stuk van het hart door voortgeleiding op de omgeving zouden hinderen.

Om een goede doorstrooming te verkrijgen moeten bij het prepareeren de vaten zorgvuldig onderbonden worden.

Bij voorkeur gebruikte ik middelgroote *Ranae esculentae*, hoewel bij kleine proefdieren soms krachtiger automatie aanwezig was.

Het preparaat werd ruggelings op een rechthoekig kurkplaatje vastgespeld en in een glazen bakje gelegd, waaruit de doorstroomingsvloeistof door een gaatje in een der wanden afvloeide. Als doorstroomingstoestel werd dezelfde opstelling

met Marriottesche flesschen gebruikt als in het laboratorium voor de hartproeven gebruikt worden. Om een snellere circulatie der doorstroomingsvloeistof te verkrijgen, werd de druk tot 50 à 60 cM. opgevoerd.

B. Bij het experimenteeren met een geïsoleerden (uitgesneden) oesophagus maakte ik gebruik van eenzelfde glazen vat als door A. Lohmann ¹⁾, Jannink e. a. gebruikt werd voor darmproeven. De versche omspoelingsvloeistof werd van onder aangevoerd, terwijl door een overloop het teveel wegliep, zoodat een vloeistofstroom van onderen naar boven langs het orgaan strijkt.

In uitkomst en in duur der verschijnselen werd bij de proefopstelling A en B weinig verschil gevonden.

Bij het registreeren moet gezorgd worden, dat de snelheid van den permanenten toevoer niet aan groote veranderingen onderhevig is, om zooveel mogelijk mechanische prikkeling van het orgaan te vermijden.

Ook bij het omzetten van de eene omspoelingsvloeistof op een andere dient hiermede rekening gehouden te worden, daar de plotselinge tonusverhooging door mechanische prikkeling bij versnelde doorstrooming, als een gevolg van de inwerking der nieuwe vloeistof zou kunnen worden opgevat.

Dat deze tonusverandering belangrijk kan zijn, toont fig. 6 op blz. 33 aan. Zooals daar is beschreven werd bij het eerste pijltje de toevoerkraan van de kalilooze Ringersche vloeistof geheel opengedraaid, waarop dadelijk tonusverhooging volgde.

De doorstroomingsvloeistof, voortaan als kalilooze Ringer aangeduid, was als volgt samengesteld:

NaCl 6.5

KCl 0.1

CaCl₂ 0.2 (met 25 % kristalwater)

NaHCO₃ 0.2

1000 cc. Aqua (Utrechtsch leidingwater met 60 mgr. CaCl₂ p. L.).

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

De zouten werden in de bovenaangegeven volgorde opgelost. Voor toevoeging van kaliumchloride en uranyl nitraat werden standaardoplossingen gemaakt, waarin resp. per cm^3 100 mgr. KCl en 5 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ aanwezig was.

Met neutraalrood als indicator werden de vloeistoffen door toevoeging van natriumcarbonaat geneutraliseerd, zoodat $\text{P}_\text{H} = 7$ à 8 resulteerde.

Locke'sche vloeistof werd niet gebruikt, daar glucose bezwaarlijk kaliumvrij te verkrijgen is. Het glycogeenverlies in de spieren leverde voor de oesophagusexperimenten geenerlei bezwaar op.

Toevoeging van lecithine (100 mgr. p. L.) bleek evenmin noodig. Met eenzelfde preparaat kon in de wintermaanden 5 tot 9 dagen achtereen geëxperimenteerd worden.

De proeven werden gedurende de maanden October tot April genomen.

De temperatuur der vloeistoffen was niet constant, doch wisselde met de dagelijksche temperatuurschommelingen tusschen 4° en 12°C .

Alvorens over de werking van een bepaalde vloeistof een besluit werd getrokken, werd telkens tenminste 2 uren gewacht, daar bij de voorbereidende experimenten gebleken was, dat er geruimen tijd kon verlopen, alvorens de werking bij verandering van vloeistof zich ontplooit.

HOOFDSTUK III.

De Automatie van den Kikvorschoesophagus onder Invloed van het Kalium.

§ 1. Stilstand op kalilooze, herstel op kaliumhoudende Ringer.

Door de eerste reeks van proeven werd de bevinding van Benjamins¹⁾ bevestigd, dat de automatie van den kikvorschoesophagus gebonden is aan de aanwezigheid van kalium.

Wordt een geïsoleerde oesophagus met kalilooze Ringersche vloeistof doorstroomd, dan zien we onder invloed van sterke tonusschommelingen aanvankelijk een onregelmatige functie. In den regel treedt een kortdurende geleidelijke verhooging van den tonus op met kleine onregelmatige contracties. Hierop volgt geleidelijk een afneming van den tonus, waarbij de automatie allengs krachtiger en regelmatig wordt. Na ± 6 uur tot 1 etmaal doorstrooming zijn de rhythmische bewegingen gewoonlijk het sterkst en regelmatig. Evenals bij het hart schijnen de storingen van de eerste 6 uur in verband te staan met shockwerking. Wordt met een oesophagus in situ geëxperimenteerd, dan kan het voorkomen, dat, door onvoldoende vernieling van hersenen en ruggemerg, nog urenlang schokkende samentrekkingen van mondbodem-, pharynx- en andere spieren plaats vinden, waardoor de curve talrijke onregelmatigheden vertoont. Men zal dus groote opmerkzaamheid aan de vernieling van het centrale zenuwstelsel hebben te geven.

De spontane rhythmische contracties zijn bij de verschillende preparaten sterk wisselend. Bij sommige organen zien

1) Benjamins. l.c.

we de automatie onregelmatig en zwak beginnen, en volgt gedurende de doorstrooming met kalilooze Ringer na verschillend langen tijd, eene betere functie. Andere preparaten vertoonen dadelijk een opvallend krachtige automatie. De contractiecurven vertoonen hierdoor een wisselend aspect. In het algemeen zijn de contracties van het mono-, di- en tri-crote type, waarbij de verslapping langzamer plaats vindt dan de samentrekking. De duur der crescente verhoudt zich tot die der decrescende ongeveer als 2 : 3.

Woodworth 1) vat het gecompliceerde aspect van de contractiecurven van gladde spieren op als een gevolg van op verschillende tijdstippen zich contraheerende spiervezelgroepen, waarbij de contracties interfereeren. Aldus tracht hij tevens het verschil in grootte en interval te verklaren.

Schulz 2) gaat zelfs verder en beschouwt ook de tonusfluctuaties als een gevolg van afwisselende contracties in verschillende spierfibrillen. In hoeverre veranderingen in de prikkelbaarheid, dan wel ongelijktijdige schommelingen in de partieele contracties, invloed hebben op het zeer gecompliceerde tonusvraagstuk, ligt buiten het doel van dit proefschrift. De meening van Woodworth heeft echter een groote mate van waarschijnlijkheid. Bij de omspoeling van den geïsoleerden oesophagus zien we onder invloed van verschillende vloeistoffen vaak het type der contracties veranderen. De spontane contracties in kalilooze Ringer, d.w.z. zoolang het weefselkalium nog niet is weggewasschen, duren ± 2.5 min. à 1.5 min. (24 à 40 contracties per uur).

Daar na ± 6 uur tot $1\frac{1}{2}$ etmaal doorstrooming met kalilooze vloeistof alle onregelmatigheden uit de curve verdwenen zijn, wordt het preparaat dan het meest geschikt voor radiumphysiologische experimenten.

Alvarez 3) zag, dat uitgesneden stukjes konijnen- en

1) Woodworth. Am. J. of Physiol. 1900 Vol. III p. 26.

2) Schultz. Arch. f. Physiol. 1897.

3) Alvarez. Am. J. of Physiol. 1918. Vol. XLV p. 342.

menschendarm zich op den derden dag regelmatig contraheerden dan op den eersten dag.

Hij voert deze waarneming aan ten gunste van de myogene theorie, daar gangliëncellen gewoonlijk reeds na eenige dagen afsterven.

De onregelmatige functie bij het begin der doorstrooming met kalilooze vloeistof in onze experimenten, is zonder bezwaar te verklaren uit de overmaat van diffusibel kalium, die in het weefsel aanwezig is, terwijl verder eene prikkelende werking van het intermurale zenuwapparaat mede van invloed kan zijn.

Onder permanente doorspoeling met kalilooze vloeistof duurde het $\frac{1}{2}$ tot 3 etmalen, alvorens volkomen stilstand intrad. Bij doorstrooming vanuit het vaatsysteem werd in het algemeen iets eerder stilstand bereikt dan bij omspoeling van het in de vloeistof opgehangen orgaan. Het verschil was echter gering. Snellere verversching der vloeistof dan ± 9 L. per 24 uur had geen duidelijk merkbaren invloed.

Bij eenige proeven werd met een groote hoeveelheid vloeistof doorgespoeld (± 20 L. per 24 uur), zonder dat eene duidelijke verkorting van den duur der spontane automatie werd bereikt. De grootte van het preparaat was daarentegen wel van invloed. In kleine strooken kon de automatie eerder tot stilstand worden gebracht, dan in groote.

Benjamins vond, dat uitgesneden reepen, zoowel circulaire als overlansche, op dezelfde wijze bewegen en tot stilstand komen als de geheele oesophagus.

In een aantal opzettelijke proeven met circulaire en longitudinale spierreepen genomen, vond ik, dat behalve de herleving der rhythmische bewegingen, ook de paradoxen bij overgang van K op U, en omgekeerd, op dezelfde wijze plaats vinden als aan het geheele orgaan.

Door het wegspoelen van het diffusibele kalium zien we, nadat het orgaan gedurende eenigen tijd op eene optimale dosis kalium regelmatige en krachtige rhythmische bewegingen heeft uitgevoerd, onder geleidelijke afnemning van

den tonus de automatische bewegingen allengs zwakker en onregelmatig worden. Eindelijk volgen bovendien groepcontracties, door kortere of langere intervallen gescheiden, waarop tenslotte volkomen stilstand intreedt.

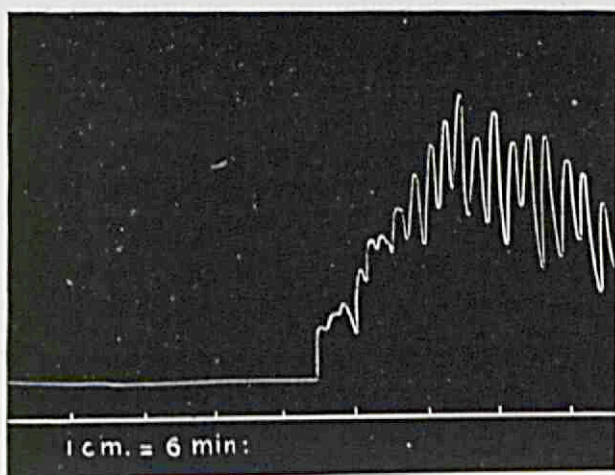
Nadat aldus door onttrekking van het diffusibele kalium het orgaan gedurende tenminste 2 uren had stil gestaan, werd met kalium-Ringer doorstroomd.

Na wisselend langen tijd zagen we dan de bewegingen terugkeeren en allengs in kracht toenemen. Het rythme der bewegingen is in den kaliumtoestand gelijk aan het rythme der spontane bewegingen. De contracties duren 1.5 tot 2.5 min.

Bij een kleine hoeveelheid KCl b.v. 50 mgr. p. L. wordt de terugkeer der automatie voorafgegaan door eene verlaging van den tonus; daarop volgt een geleidelijke tonusverhooging gepaard gaande met de herleving der automatie.

Onderstaande curve (zie Fig. 2) brengt in beeld de herleving der door kaliumonttrekking verloren gegane automatie, na doorstrooming met kalium-Ringer vloeistof.

Fig. 2.



Geïsoleerde oesophagus.

Herstel der contracties met kaliumhoudende Ringer'sche vloeistof (300 mgr. KCl p. L.), nadat onder invloed van kaliumonttrekking de automatie was verloren gegaan.

Wordt opnieuw het kalium onttrokken, dan treedt weder stilstand in.

Aldus gelukte het bij herhaling, eenige malen achtereen de door onttrekking van het diffusibele kalium verloren gegane automatie door kaliumtoevoer te herstellen.

Wordt echter de doorspoeling met kalilooze vloeistof te lang voortgezet, dan gelukt het niet de automatie te doen terugkeeren. Blijkbaar wordt door het langdurig doorstroomen met kalilooze vloeistof, niet alleen het diffusibele kalium aan het weefsel onttrokken, doch worden tevens belangrijke hoeveelheden van het depôt-kalium vrijgemaakt en afgevoerd, evenals zulks bij het kikvorschhart (J. B. Zwaardemaker)¹⁾ en bij experimenten met darmen en uterus werd waargenomen. Jannink²⁾ stelde in 1918 vast, dat er kalium uit de hartspier wordt vrijgemaakt. In een paar uren werd $\frac{1}{5}$ van het kalium aan de doorstromingsvloeistof afgegeven, en verliest het kloppende hart op die wijze $1\frac{1}{2} \times$ meer dan in rust. J. Clark³⁾ vond in 6 uur zelfs een teruggaan van het K-gehalte in het hart tot op de helft.

Mitchell en Wilson⁴⁾ bevestigden de uitscheiding van kalium voor de skeletspieren en vonden eveneens een grootere vrijmaking tijdens beweging dan in rust.

Voor het herstel der contracties schijnt dus, misschien om mechanische redenen, een zeker kwantum depôt-kalium noodzakelijk te zijn.

Bij de beschrijving der uraanproeven kom ik terug op de beteekenis van het kalium voor de bewegingen.

Om ongeveer de kracht van de longitudinale en van de circulaire spierlaag afzonderlijk te leeren kennen, werd van een middelgroot kikkvorschoesophagus een circularie reep van

1) J. B. Zwaardemaker. Dissertatie 1922. Myogene harteigenschappen en radioactiviteit.

2) Jannink. Diss. 1921.

3) J. A. Clark. J. of Pharm. a. exp. Therap. vol. 18 p. 123, 1922.

4) Mitchell en Wilson. Journ. of Gen. Physiol. Vol. 4 p. 45, 1921.

± 4 mM. breedte uitgesneden en opengeknipt en een longitudinale reep van dezelfde afmetingen genomen.

De spierreepen werden met kalilooze Ringer vloeistof omspoeld.

Nadat de rhythmische bewegingen begonnen waren, werd de kracht der contracties bepaald door, met tusschenpoozen, een ruitertje van 1 gram langs den schrijfhefboom te verplaatsen, totdat de hefhoogte der contracties tot ongeveer $\frac{1}{2}$ cM. was teruggebracht.

Aldus vond ik in 3 proeven bij middelgrootte *Rana esculenta* als maat van de kracht, waarmee het gewicht werd opgetild:

voor de circulaire laag:

$$1 \times \pm 4,5 \text{ gr.}$$

$$1 \times \pm 9 \text{ „}$$

$$1 \times 8 \text{ „}$$

voor de longitudinale laag:

$$\pm 4 \text{ gr.}$$

$$\pm 6,5 \text{ „}$$

$$\pm 6 \text{ „}$$

Toevoeging van CaCl_2 aan de Ringer vloeistof deed de kracht toenemen.

Bij een proef, waarbij de kracht van een circulaire reep 4 gr. bedroeg, vermeerderde deze door toevoeging van 200 mgr. CaCl_2 p. L. tot 5,5 gr. Beide krachtsuitingen werden bepaald op de wijze zooeven beschreven en gelden dus voor het optillen van het aangegeven gewicht over een zeer geringe hoogte.

Toen de onmisbaarheid van het kalium voor het behoud van de automatie van den kikvorschoesophagus was aangetoond, was het van belang de kleinste en grootste dosis kalium te leeren kennen, waardoor de automatie nog in stand gehouden kon worden.

§ 2. Kleinste en grootste dosis kaliumchloride p. L. Ringer vloeistof.

Met kalilooze Ringersche vloeistof werd een kikvorschoesophagus tot stilstand gebracht en nadat gedurende eenige

uren de spontane automatie was opgehouden, 50 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Na eenige uren herleefde de automatie. Daarop werd het orgaan opnieuw door kalium-onttrekking tot stilstand gebracht en getracht door toevoeging van eene kleinere hoeveelheid KCl de contracties terug te roepen.

Aldus werd in overeenstemming met Benjamins als minimum dosis KCl p. L. 30 mgr. gevonden. Ter toelichting moge het volgende protocol dienen:

15—18 Oct. '23. Voorbereiding als bij vorige proeven.

Na stilstand, op KCl 50 mgr. p. L.

Na $\frac{3}{4}$ u. krachtige herleving. Na $\pm$ 14 uren automatie op kalilooze Ringer.

40 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Herleving.

Stilstand op kalilooze R. 30 mgr. KCl toegevoegd.

Kleine contracties.

Stilstand op kalilooze R. 20 mgr. KCl toegevoegd.

Na 5 uren geen automatie.

Doorstrooming met KCl 100 mgr. p. L. krachtige herleving.

In 2 volgende proeven keerde na volledigen stilstand door toevoeging van 30 mgr. KCl p. L. resp. na $\pm$ 6 en 8 uren de automatie terug.

Thans volgen eenige verslagen van proeven voor het bepalen der maximumdosis KCl p. L.

30—31 Oct. '23. Na stilstand op kaliloos 150 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Automatie herleeft. Telkens met 2 uren tusschenpoos de KCl dosis verhoogd resp. tot 750 mgr., 800 mgr., 1 gram, 1.200 gr., 1.500 gr.

Na ruim $1\frac{1}{2}$ uur doorstrooming met 1.500 mgr. p. L. nog zwakke contracties. Nu 1550 mgr. KCl p. L. Na 1 uur stilstand. Doorstrooming met kalium Ringer 1150 mgr. KCl p. L. Automatie keert terug.

24—28 Nov. '23. Uitgesneden oesophagus. Permanente omspoeling met kalilooze Ringer. Na $\pm$ 2 etmalen stilstand. Doorspoeling met KCl 1000 mgr. p. L. Tonusschommeling. Na korte tonusverlaging volgt sterke tonusverhooging.

Kleine onregelmatige contracties gedurende ± 9 u. Doorspoeling met KCl 1500 mgr. p. L. Na ± 1 uur volledige stilstand gedurende 10 uren.

Kalilooze Ringer. Eerst tonusverlaging gevolgd door tonusverhoging met krachtige herleving der automatie. Na $4\frac{1}{2}$ uur doorstroming met KCl 750 mgr. p. L. gedurende 2 uren. Daarna met KCl 1250 mgr. gedurende 2 uren. Doorstroming met KCl 1400 mgr. p. L. Na ± 4 uren nog kleine contracties aanwezig.

Om na te gaan of door verhoging van de CaCl_2 hoeveelheid het op eene maximale hoeveelheid KCl stilstaand orgaan zijn rhythmische bewegingen zou hervatten, werd eerst 300 mgr. CaCl_2 p. L. aan de vloeistof toegevoegd ($\frac{\text{CaCl}_2}{\text{KCl}} = \frac{500}{1400}$ mgr. p. L.) en na 3 uren nogmaals 300 mgr. CaCl_2 p. L.

toegevoegd ($\frac{\text{CaCl}_2}{\text{KCl}} = \frac{800}{1400}$ mgr. p. L.).

Langzame tonusgolven. De automatie bleef echter uiterst zwak en hield na een korte poos op. Met kalilooze Ringersche vloeistof keerden de contracties terug, doch bleven zwak om na eenigen tijd op te houden.

Uit 4 proeven vond ik als maximale hoeveelheid KCl p. L. bij een CaCl_2 dosis van 200 mgr. p. L.:

- 1 $\times$ 1400 mgr. KCl p. L.
- 1 $\times$ 1500 mgr. " " "
- 1 $\times$ 1550 mgr. " " "
- 1 $\times$ 1600 mgr. " " "

De maximale hoeveelheid KCl p. L. bedraagt dus ± 1400 à 1600 mgr. p. L. bij 200 mgr. CaCl_2 p. L.

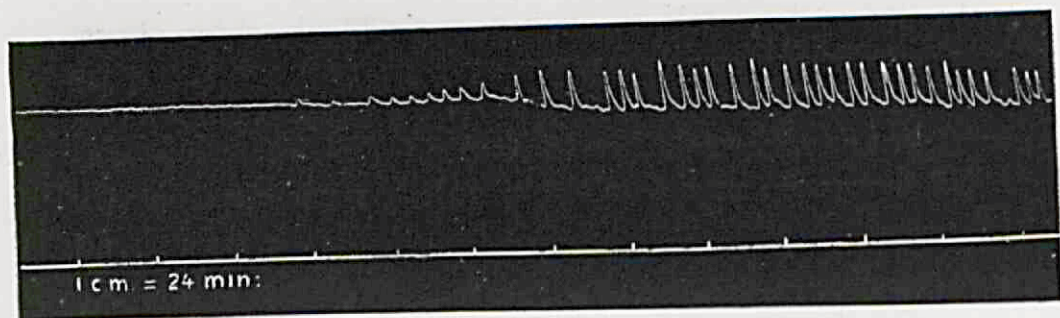
HOOFDSTUK IV.

De Automie onder invloed van Uraan en vrije Bestraling.

Om na te gaan of het kalium in de Ringersche vloeistof door uraan kan worden vervangen, werd het orgaan met kaliloze Ringer doorstroomd, totdat stilstand was bereikt. Daarop werd uranylnitraat aan de vloeistof toegevoegd. Na eenigen tijd begonnen de rhythmische contracties opnieuw, om na wisselend langen tijd weer op te houden.

Fig. 3 toont aan een herstel der contracties met uraanhoudende Ringervloeistof (15 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L.), nadat tengevolge van een consequente kaliumonttrekking de bewegingen gedurende ruim 6 uren waren weggebleven.

Fig. 3.



Oesophagus in situ. Doorstrooming langs de bloedbaan.
Herstel der bewegingen met uraanhoudende Ringervloeistof (15 mgr. uranylnitraat p. L.), nadat door kaliumonttrekking de automatie was weggebleven.

Hetzelfde werd in een groot aantal proeven telkens weer gezien en daardoor is ontwijfelbaar aangetoond, dat het uraan in staat is de door kalium-onttrekking verloren gegane automatie te herstellen.

In overeenstemming met Benjamins kon ik vinden, dat de contracties in tegenstelling met het geval dat de contracties door kalium zijn teruggeroepen, echter minder krachtig

zijn. Zij blijken daarenboven geen blijvend karakter te hebben, maar houden na een paar uur op.

De frequentie der uraancontracties is in het algemeen kleiner dan bij de kaliumautomatie. De duur der contracties varieert tusschen 1.7 min. en 5 min. Daarbij vertoonen de uraancontracties meestal het monocrote type met een lichte verheffing in het neerdalende been.

Het uraan blijkt dus niet in staat de functie van het orgaan even krachtig als het kalium te kunnen onderhouden.

J a n n i n k en d e R a a d hebben trouwens ook resp. bij den muizen- en konijnendarm en bij den konijnenuterus waargenomen, dat de kracht, waarmee de contracties zich herstellen bij uraan gebrekkiger is dan bij kalium. J a n n i n k meende dit aan de onzekerheid bij het doseeren van het uraan te moeten toeschrijven (zie dissertatie bldz. 43), terwijl d e R a a d de verklaring daarin zoekt, dat het uraan-ion met een andere valentie en grooter atoomgewicht het kalium slechts in zijne stralende werking kan vervangen, doch niet in de plaats kan treden, welke het kalium als ion in het mechanisme van de cel inneemt. Daarenboven moet echter met de giftigheid van het uraan rekening gehouden worden.

Bij het opsporen der aequiradioactieve hoeveelheden K en U is mij het volgende gebleken.

Wordt aan een U-R i n g e r vloeistof, waarop het orgaan zwak functioneert, een kleine hoeveelheid KCl b.v. 50 mgr. p. L. toegevoegd, dan zien wij spoedig daarop de functie aanmerkelijk beter worden en gedurende vele uren achtereenvolgend het orgaan zich regelmatig contraheeren. De volgende proef toont dit aan.

Proef 1 Dec. '23. Geïsoleerde oesophagus; permanente omspoeling met kalilooze R i n g e r vloeistof. Na $1\frac{1}{2}$ etmaal stilstand. 15 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. toegevoegd. Na 5 uren zwakke uraancontracties, welke na $2\frac{1}{2}$ uur nagenoeg zijn opgehouden.

50 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Reeds na 1 uur krachtige automatie. Na 3 uren nog 25 mgr KCl p. L. toegevoegd. Gedurende 12 uren contracties. Daarna

omspoeling met KCl 100 mgr. + $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 15 mgr. p. L. De contracties worden zwakker. Omspoeling met 15 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ + 125 mgr. KCl p. L. Na $\pm$ 4 uren is de automatie opgehouden (evenwichtsmengsel). Herleving op kalilooze Ringer.

Ook Benjamins heeft hetzelfde feit bij zijn proeven opgemerkt, vandaar dat hij opgeeft, dat men het best uraan-automatie te voorschijn kan roepen, als men uitgaat van een zg. evenwichtsvloeistof, d.w.z. een vloeistof, waarin K en U in aequiradioactieve hoeveelheid voorkomt en waarmee het preparaat tot stilstand kan worden gebracht. Voegt men dan een overmaat uraan toe dan komt de automatie terug.

Wanneer men deze experimenten zou willen herhalen om de uraانبewegingen na te gaan, dan verdient het aanbeveling de doorstrooming met kalilooze Ringer zoo lang voort te zetten, dat nog kleine contracties aanwezig zijn, of hoogstens gedurende $\frac{1}{4}$ uur stilstand is ingetreden. Wordt dan met een goede dosis uraan-Ringer, b.v. 20 à 25 mgr. uranyl-nitrat p. L., doorstroomd, dan zal in de diepte van het weefsel nog voldoende kalium overblijven om het denatureeren van het spiereiwit te voorkomen. Bij het terugroepen der bewegingen met een kalium Ringer-vloeistof, kan de kaliumonttrekking daarentegen langer worden voortgezet, totdat het orgaan vele uren heeft stilgestaan. Bij vervanging der kalilooze Ringer door een kaliumhoudende vloeistof zal nu eerst herstel van het depôt-kalium volgen, daarna zal door de stralende werking de beweging weer terugkeeren.

Opzettelijke proeven toonden ons aan, dat rhythmische contractie van het op uraan functioneerende orgaan door toevoeging van een kleine hoeveelheid kalium, b.v. 50 mgr. KCl per Liter, verbetert. Wanneer echter de toegevoegde hoeveelheid aequiradioactief wordt aan de hoeveelheid uraan, dan worden de contracties weer kleiner en treedt eindelijk stilstand in. Deze verbetering der uraanautomatie kan uit de antagonistische werking van het kalium niet verklaard worden. Bij de beschrijving van mijne proeven met betrekking

tot de kaliumautomatie heb ik er op gewezen, dat bij te lang voortgezette doorstrooming met kalilooze Ringer, nadat de contracties zijn opgehouden, het niet meer gelukt de door kaliumonttrekking verloren gegane automatie met een kaliumhoudende Ringer vloeistof te doen terugkeeren. Voor het verkrijgen van krachtige contracties is de aanwezigheid van een kleine hoeveelheid kalium blijkbaar noodzakelijk.

Ik stel mij voor, dat er iets van een kaliumverbinding in de spiersubstantie voorhanden moet zijn om de samentrekking met voldoende sterkte te doen plaats hebben. Voor het opwekken van het automatisch ontstaan der bewegingen is dan verder nog radioactieve straling noodig, hetzij deze van een voldoende groote hoeveelheid kalium of van uraan afkomstig is.

In aansluiting aan de voorafgaande proeven, waaruit de vervangbaarheid van kalium door uranium is gebleken, toont de beschrijving der volgende proef, door Benjamins in 1918 genomen aan, dat zelfs Beta-radioactieve bestraling met mesothorium contracties kan terugroepen (zie Fig. 4).

Het beloop der proef was als volgt.

Geïsoleerde oesophagus. Omspoeling met kalilooze Ringer. Na 1 etmaal stilstand.

9 u. 45. Op een vloeistof met 10 mgr. uraanyl nitraat en 50 mgr. KCl p. L. onder permanente verversching. Stilstand duurt voort.

3 u. 30 n.m. Mesothoriumbestraling op $\pm \frac{1}{2}$ mm. (het mesothorium zit in een glazen bolletje).

Eerst groepsgewijze contracties. Na $\frac{1}{2}$ uur regelmatige kleine contracties.

8 u. 30. Bestraling op 2 mm. Stilstand.

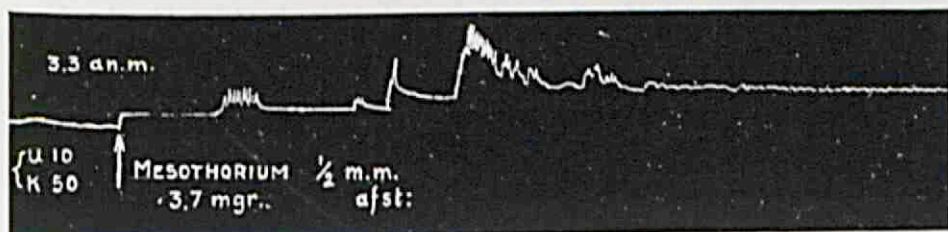


Fig. 4.

HOOFDSTUK V.

Evenwichten $K \rightleftharpoons U$.

Is voor het hart het opsporen van de aequiradioactieve evenwichten in het algemeen reeds vrij tijdrovend, voor den oesophagus is dit nog veel meer het geval. Gaat men van een bepaalde samenstelling der doorstromingsvloeistof op een ander mengsel over, dan moet geruimen tijd doorstroomd worden, alvorens mag worden aangenomen, dat het mengsel werkzaam is.

Reeds in Hoofdstuk II heb ik erop gewezen, dat bij verandering van vloeistof gedurende tenminste 2 uren doorstroomd moet worden, eer een besluit te trekken valt.

Uitgaande van kalium-automatie is de met een kleine dosis kalium balanceerende hoeveelheid UO_2 vrij snel te vinden. Bij de hogere evenwichten is dit echter niet het geval. Dit is verklaarbaar uit het feit, dat de variatie-breedte van de beta-stralers aanmerkelijk grooter is dan die van de alpha-stralers. Dan is het dus beter van de alpha-zijde uit te gaan.

Bij het opsporen van evenwichten tusschen alpha- en beta-stralers was van verschillende zouten, b.v. $K \rightleftharpoons U$, $K \rightleftharpoons Th$, $Ru \rightleftharpoons U$, $Io \rightleftharpoons K$, bij vroegere onderzoekingen vastgesteld, dat bij verhooging der dosis van een alpha-straler naar evenredigheid meer van een beta-straler moest worden toegevoegd om een evenwicht te verkrijgen, terwijl bij klimmende dosis van een beta-straler minder van den alpha-straler nodig is dan de evenredigheid zou vorderen.

Z w a a r d e m a k e r en zijne medewerkers nemen ter verklaring van het vorenstaande aan, dat de ionen der zwaardere metalen zich waarschijnlijk gemakkelijker aan de cellen vasthechten dan de ionen der lichtere metalen.

Bij een geringe toename der UO_2 -ionen is ook bij den oeso-

phagus een relatief sterkere toename van K-ionen noodig om met de UO_2 -ionen te balanceeren.

Bij het zoeken naar de hooge evenwichten ben ik daarom uitgegaan van een *in hoofdzaak* op uraan functioneerend orgaan onder geleidelijke verhooging der kalium-dosis, totdat het evenwicht was bereikt.

De volgende proef ter toelichting.

8—14 Dec. '23. Uitgesneden oesophagus, omspoeld met kalilooze R. Na $3\frac{1}{2}$ etmaal stilstand (eenige uren).

Omspoeling met KCl 100 mgr. p. L. Krachtige herleving. 40 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. toegevoegd. Krachtige contracties.

Na 3 uren omspoeling met KCl 1250 mgr. p. L. + $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 40 mgr. p. L., tonusverhoging. Krachtige contracties, doch kleiner. Na 2 uren, omspoeling met KCl 1350 mgr. p. L. + $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 40 mgr. p. L. De contracties worden langzamerhand zwakker.

$\pm$ 2 uren later omspoeling met KCl 1450 mgr. p. L. + $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 40 mgr. Kleine contracties gedurende $\pm$ 2 uren.

Omspoeling met KCl 1550 mgr. p. L. + $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ 40 mgr. Volledige stilstand.

Doorspoeling met kalilooze Ringer. Met tonusverhoging keeren de contracties terug en worden langzamerhand weer krachtiger.

Merkwaardig is, dat de maximale dosis van het kalium en van het uraan aequiradioactieve hoeveelheden zijn, terwijl de minimum hoeveelheid uraan grooter is dan de aequiradioactieve dosis van het minimum kalium. Het orgaan bevatte trouwens in zich zelf reeds eenig kalium.

De evenwichtsproeven werden vele malen herhaald, zoowel met het orgaan in situ, alsmede met den uitgesneden oesophagus. Ook werd van kaliumautomatie uitgegaan met toevoeging van in kleine dosis stijgende hoeveelheden uraan.

Als criteria voor het evenwicht golden:

1o. dat de op een evenwichtsvloeistof stilstaande oesophagus zijne bewegingen hervatte, wanneer met kali-

looze (radio-inactieve) Ringer'sche vloeistof werd doorstroomd;

- 2o. dat verhooging der dosis van een der componenten in de vloeistof de contracties deed terugkeeren.

Dat de doorstrooming met kalilooze Ringer'sche vloeistof, nadat stilstand is gevolgd op een evenwichtsvloeistof met K en U in aquiradioactieve hoeveelheid, herleving der automatie tengevolge heeft, kan verklaard worden, doordien de K-ionen gemakkelijker worden weggespoeld dan de UO_2 -ionen, welke zich steviger aan het celprotoplasma schijnen vast te hechten.

Voor een CaCl_2 -dosis van 200 mgr. p. L. werden de volgende evenwichten gevonden:

10—12½ mgr. U p. L.	stilstand bij	50 mgr. KCl.
15 mgr. U p. L.	" "	100—125 mgr. KCl.
20 mgr. U p. L.	" "	225—275 mgr. KCl.
25 mgr. U p. L.	" "	300—350 mgr. KCl.
30 mgr. U p. L.	" "	1050 mgr. KCl.
35 mgr. U p. L.	" "	1250 mgr. KCl.
40 mgr. U p. L.	" "	1550 mgr. KCl.

De gevonden waarden zijn in de volgende graphische voorstelling weergegeven (Fig. 5), waarbij op de abscis de KCl-dosis is aangegeven en op de ordinaat de U-dosis. De twee laagste waarden zijn in overeenstemming met die door Benjamins gevonden.

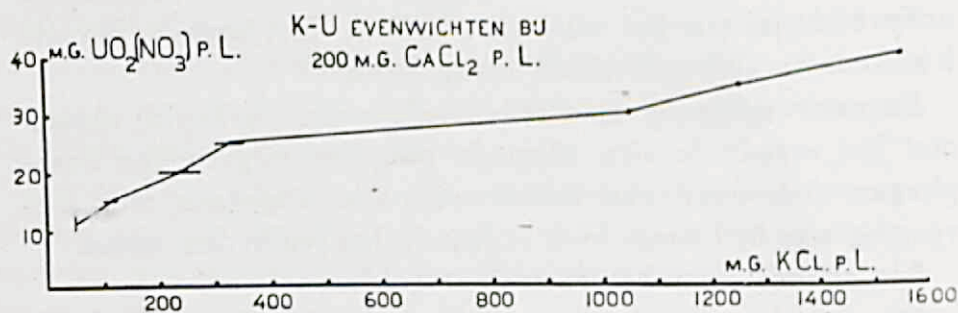


Fig. 5.

Nadat uit een 40-tal proeven de bovenstaande evenwichten gevonden waren, werd in den loop der experimenten verscheidene malen nagegaan, hoe de door kaliumonttrekking met kalilooze Ringer verloren gegane automatie zich zou gedragen bij doorstrooming met een der evenwichts-vloeistoffen. Tot onze verwondering zagen wij na verschillend langen tijd de contracties terugkeeren. Ik verklaar mij dit als een gevolg van het verschil in adsorptie-snelheid tusschen de UO_2 - en K-ionen. De K-ionen dringen snel binnen en wekken een kaliumrhythmiek. Op den duur echter, na $\frac{1}{2}$ tot 2 etmalen, wordt het evenwicht ten slotte opgedrongen en gaat de evenwichtsstilstand in. Overzetten op kaliumvrije, eenvoudige Ringer-vloeistoffen brengt herleving na korten tijd (1 à 2 uur).

HOOFDSTUK VI.

Sensibilisatie door Fluoresceïne en Eosine.

Door de onderzoeken van Tappeiner, Dreyer e.a., werd de photo-dynamische werking van verschillende fluoresceerende stoffen op eencellige organismen en op dierlijk weefsel aangetoond.

Sensibilisatoren van de fluoresceïne-groep, z. a. erythrosine (tetrajodfluoresceïne, eosine (tetrabroomfluoresceïne), phosphin, acridin enz., verhoogden de stralenwerking op het dierlijk weefsel en hebben een verhoogde absorptie van sommige stralen tengevolge.

In de moderne stralenterapie wordt van deze eigenschappen met succes gebruik gemaakt (Gassul¹⁾, György, Gottlieb e.a.).

In 1916 toonde Zwardemaker²⁾ aan, dat fluoresceïne in een dosis van 100 mgr. en eosine 900 mgr. (beide als natriumverbinding) toegevoegd aan 1 Liter kalilooze Ringersche vloeistof de werking der radioactieve stoffen belangrijk versterkt, terwijl op zich zelf zij niet in staat zijn, om de automatie van het hart te onderhouden. Daarbij gelukte het de sensibilisatie ook in volmaakt duister tot stand te brengen, zoodat zij niet in den zin zooals wij dit voor de lichteffecten kennen, is op te vatten.

Door toevoeging van fluoresceïne aan een evenwichtsmengsel wordt het evenwicht verbroken en verschoven naar het zware metaal, daar de sensibiliseerende werking op de alpha-stralers grooter is dan op de beta-stralers. De sensibiliseerende wer-

1) R. Gassul. Handbuch der gesammten Tuberkulose-therapie; herausgeg. von Prof. Löwenstein, Wien 1923.

2) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Dl. 26 p. 55, 1917.

king van het eosine heeft in tegengestelden zin plaats en is dus hoofdzakelijk gericht op de beta-straling.

Bij het opsporen van het radiophysiologisch evenwicht $K \rightleftharpoons U$, werd tevens de sensibiliseerende werking van fluoresceïne en eosine onderzocht. De gebruikelijke dosis van 100 mgr. fluoresceïne p. L. bleek echter voor den kikvorsch-oesophagus te klein.

Met 300 mgr. fluoresceïne p. L. werd echter een zwakke doch duidelijke sensibiliseerende werking verkregen.

6/7 Dec. '23. Proef XXVI. Kikvorschoesophagus na herleving tot stilstand gebracht met een evenwichtsmengsel (K 350 + U 25), 100 mgr. fluoresceïne p. L. toegevoegd. Na 18 uren geen duidelijke sensibilisatie. Daarna 300 mgr. fluoresceïne p. L. Onder tonustoename herleving met zwakke onregelmatige contracties. 25 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Opnieuw stilstand. Herleving op kalilooze Ringer.

De sensibiliseerende werking van eosine is mij niet gebleken.

Door toevoeging van eosine in een dosis van 500 mgr., 700 mgr., en 900 mgr. p. L. aan een $U \rightleftharpoons K$ evenwichtsmengsel kon geen duidelijke verschuiving naar den kaliumkant worden bereikt. De toxische werking van de eosine trad dadelijk op den voorgrond.

HOOFDSTUK VII.

Paradoxon $K \rightleftharpoons U$.

Reeds voordat zij de antagonistische werking der alpha- en beta-stralers leerden kennen, werd door Zwaardemaker en zijne medewerkers waargenomen, dat radioactieve beta-straling onmiddellijk gevolgd door radioactieve doorstrooming met een alpha-stralend (zwaar) metaal niet verdragen wordt. Evenmin het omgekeerde.

Wordt een hart, dat regelmatig pulseert op een beta-stralend-houdende vloeistof (kalium of rubidium), doorstroomd met een vloeistof, waaraan een alpha-straler is toegevoegd, dan volgt stilstand. Zwaardemaker heeft dit verschijnsel als paradoxon I aangeduid.

Omgekeerd wanneer men U-, Th-, Radium-, Io-, of emanatie-vloeistof door K- of Rb-vloeistof vervangt, volgt stilstand, terwijl de stoornis achterwege blijft, wanneer op kalium, Rb, of Cs volgt, of op uraan, Th, R, Io of emanatie.

Bij overgang van K- naar uraandoorstrooming gedraagt de oesophagusautomatie zich als volgt:

Wordt een in kalilooze Ringervloeistof krachtig op zijn weefselkalium functioneerende oesophagus doorstroomd met uraan-Ringer, b.v. 25 mgr. p. L., dan zien wij als overgangstoestand een voorbijgaande geringe vermindering der automatie. De contracties worden kleiner, om daarna geleidelijk weer in grootte toe te nemen. Naar gelang de uraan-toestand de overhand krijgt, wordt ook de frequentie iets minder, tot dat tenslotte de volledige uraantoestand intreedt.

Een paradoxale stilstand als gevolg van een evenwichtstoestand tusschen weefselkalium en binnendringende uraationen treedt echter in dit geval niet in.

Bedenkt men, dat bij doorstrooming met kalilooze Ringer het vaak langer dan een etmaal kan duren alvorens door ontrekking van kalium aan het weefsel de spontane automatie

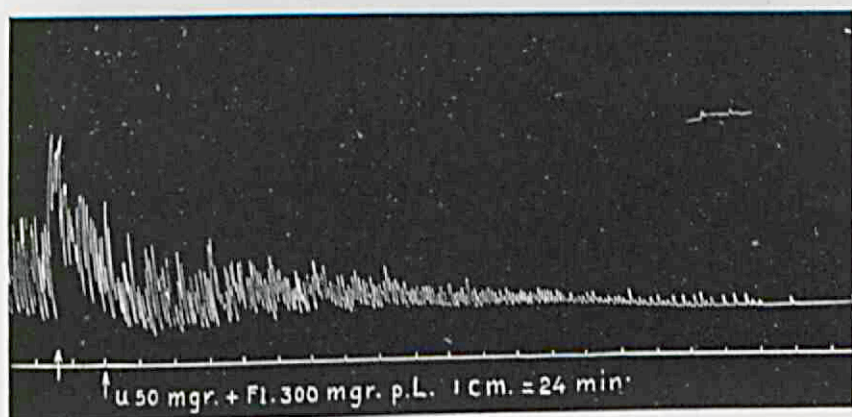
ophoudt, dan zal het duidelijk zijn, waarom het krachtig op een nog steeds voorhanden groote hoeveelheid weefselkalium functioneerend orgaan bij overgang op uraandoorstroming geen volledig paradoxon vertoont. De overgang van kalium-op uraan-toestand heeft hier geleidelijk plaats, zoodat het orgaan vele uren achtereen in een gemengde kalium-uraan-toestand verkeert, van steeds wisselende concentratie der beide bestanddeelen. De verhouding der bestanddeelen in de opeenvolgende oogenblikken zal de functie bepalen en eerst als al het diffusibel kalium is weggespoeld, zal de volledige uraantoestand intreden.

Dan echter blijkt het niet mogelijk de concentratie van het uraan tot eene voldoende sterkte op te voeren, daar, in een concentratie van meer dan 50 mgr. uranyl nitraat p. L., een gedeelte van het uraan uit de Ringervloeistof neerslaat.

Het gedrag van de uraan-oesophagus bij zulk een overgang schijnt mij dus begrijpelijk genoeg.

Een voorbeeld van de verandering der spontane automatie bij doorstroming met uraan-Ringer 50 mgr. p. L., waaraan 300 mgr. fluoresceïne is toegevoegd, toont Fig. 6.

Fig. 6.

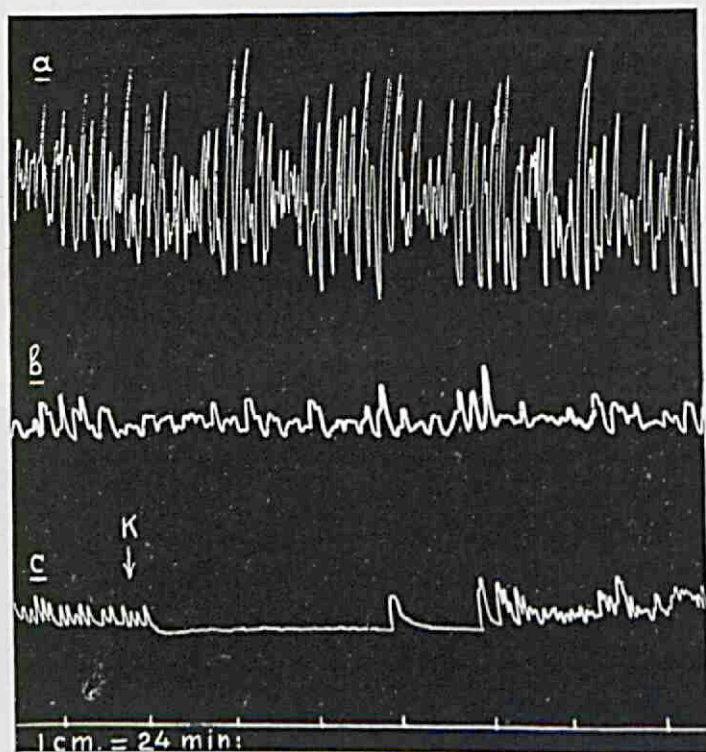


Geïsoleerde oesophagus. Krachtige spontane contracties onder langzame, permanente, doorstroming met kalilooze Ringervloeistof. Bij het 1e pijltje wordt de toevoerkraan geheel opengedraaid, waarop door mechanische prikkeling eene tijdelijke tonusverhooging ontstaat. Bij het 2e pijltje wordt 50 mgr. uranyl nitraat en 300 mgr. fluoresceïne p. L. toegevoegd. Geen paradoxon.

De verhouding van den tonus is niet constant. Veelal zien we bij overgang van kalium- op uraan-toestand eene geringe tonus-afname, hoewel deze overgang ook zonder merkbare tonusschommeling kan intreden.

Geheel anders gedraagt zich de oesophagus, wanneer men van extremen kalitoestand op een uraantoestand overgaat. Dan zien we den overgang van kalium- in uraantoestand gekenmerkt door een duidelijk uitgesproken phase van stilstand. Daarbij treedt constant een duidelijk verschil in den duur van het paradoxon op bij overgang van uraan op kalium of omgekeerd.

Fig. 7.



Paradoxon uraan-kalium.

Geïsoleerde oesophagus.

a. Krachtige spontane bewegingen bij kalilooze doorstroming.

b. Zwakkere contracties, 24 u. later.

c. Na stilstand herleving op uraan-Ringer 25 mgr. p. L.

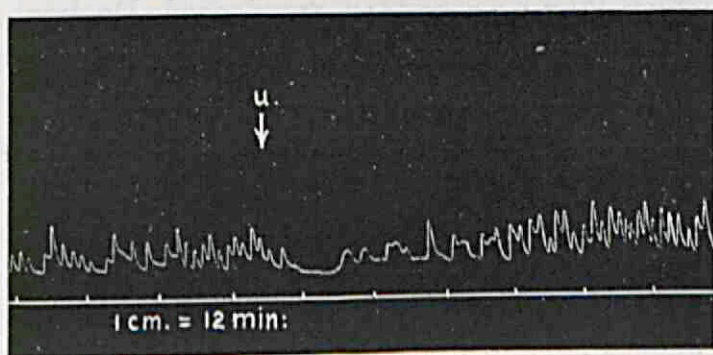
Het pijltje geeft aan het oogenblik, waarop van de uraan-Ringer vloeistof wordt overgegaan op een kalium-Ringer vloeistof met 250 mgr. KCl p. L. Volledig, lang paradoxon. Gering tonusverschil.

De paradoxale stilstand bij overgang van uraan op kalium is volledig en duurt langer dan het paradoxon bij overgang van kalium op uraan, waarbij na eene korte phase van stilstand geleidelijk de uraantoeestand intreedt.

Bij het experiment (van 1—4 Maart '24), waarvan Fig. 7 een afbeelding geeft, zien we krachtige spontane automatie gedurende permanente omspoeling van het geïsoleerde orgaan met kalilooze R i n g e r vloeistof. Na 1 etmaal was de automatie nog aanwezig, hoewel de contracties intusschen zwakker en minder frequent waren geworden. Na 40 uren was stilstand gevolgd. Nadat met uraan-R i n g e r vloeistof, die 25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L. bevatte, de contracties waren teruggeroepen, werd de uraantoeestand vervangen door kalium-R i n g e r met 250 mgr. KCl p. L.

Met begeleidend tonusverschil trad een volledig paradoxon in gedurende ± 72 min., daarna volgde een enkele groepscontractie en herstelde zich de automatie. Langzamerhand werden de contracties beter.

Fig. 8.



Paradoxon kalium-uraan.

Bij het pijltje wordt de 300 mgr. KCl p. L. bevattende R i n g e r vloeistof vervangen door 25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ houdende R i n g e r vloeistof.
Kort paradoxon met weinig tonusverschil.

Fig. 8 toont een kort paradoxon met gering tonusverschil bij overgang van kalium- in uraan-toestand.

Nadat met kalilooze R i n g e r na 46 uur stilstand was ge-

volgd, werd het geïsoleerde orgaan doorstroomd met kalium-Ringer (300 mgr. KCl p. L.), waarop de bewegingen weer terugkeerde. Daarna werd de vloeistof vervangen door uraan-Ringer 25 mgr. uranylnitraat p. L.

Het groote verschil in den paradoxalen toestand bij overgang van den uraan- in den kalium-toestand, en omgekeerd, laat zich als volgt verklaren.

Niettegenstaande het aantal K-ionen ongeveer $10 \times$ grooter is dan de ionenconcentratie van het uraan en dus een snellere inwerking van het kalium verwacht kon worden, schijnen de uraan-ionen sneller geadsorbeerd te worden dan de kalium-ionen en eenmaal geadsorbeerd, weer moeilijker losgelaten te worden.

In een nog niet gepubliceerd onderzoek stelde Zeehuisen vast, dat het uraan in de hartspeer van den kikvorsch langer wordt vastgehouden dan het kalium.

De volgende gegevens met betrekking tot dit onderzoek werden mij welwillend door Dr. Zeehuisen verstrekt.

Zeehuisen onderzocht het uraangehalte van geïsoleerde kikvorschharten, die gedurende vele uren op uraan-Ringer en op kalium-Ringer hadden gepulseerd. De kool van 20 uraanharten gaf in kalilooze Ringer-vloeistof opgelost, een oplossing, die het geïsoleerde kikvorschhart tot contracties bracht, en in een proef zelfs paradoxon gaf tegenover K en omgekeerd.

Naar schatting bedroeg het uraangehalte der 20 uraanharten (physiologische reactie) ongeveer 5.85 mgr. U; per hart dus 0.3 mgr.

In 10 andere harten, waarvan de kool ook duidelijke radioactiviteit vertoonde, (beoordeeld naar het ionisatievermogen tegenover lucht en wel 28 strepen in 5 min.; aluminiumbedekking hief dit op, dus totaal alpha-straling) bedroeg het U-gehalte 0.175 mgr. per hart (physiol. geschat)

De asch van 10 andere uraanharten (in toto 11.5 mgr.), gaf volgens een onderzoek door Prof. Ringer verricht, eene radioactiviteit van 87 deelstreepjes in 5 min. (na correctie).

Bij bedekking met bladtin waren slechts 9 deelstreepjes in 5 min. over. Dus bijna een totale verdwijning der radioactiviteit door bedekking met bladtin. Derhalve een alpha-straling van 78 deelstrepen in 5 minuten.

De asch van 10 kaliumharten (in toto 11.4 mgr.), gaf eene radioactiviteit van 24 deelstrepen in 5 minuten. Na bladtinbedekking 13 deelstrepen in 5 minuten.

Het gemiddelde gewicht van elk uraanhart was 177.7 mgr. De uraandosis was gemiddeld 22.3 mgr. $\text{UO}_2 (\text{NO}_3)_2$ p. L. Ringervloeistof. De gemiddelde duur van het pulseeren van het hart $14\frac{1}{2}$ uur (optimale dosis). Het gemiddelde gewicht van elk kaliumhart was 218.1 mgr. De kaliumdosis gemiddeld 645 mgr. KCl p. L. De duur der pulsaties gemiddeld 20—27 uren (opgeklommen tot stilstand intrad).

Van deze 10 uraan- en 10 kaliumharten zijn nog geen chemische en physiologische bepalingen verricht.

Uit dit onderzoek blijkt, dat er een ophooping van uraan in deze harten heeft plaats gevonden.

Met de resultaten van dit onderzoek voor oogen lijkt mij de veronderstelling niet gewaagd, dat ook in den kikvorschoesophagus eene ophooping van uraan plaats vindt.

Niet alleen het verschil in den paradoxalen toestand $\text{U} \rightleftharpoons \text{K}$ is dan verklaarbaar, doch tevens is het te begrijpen, dat bij het zoeken der radiophysiologische evenwichten, deze met minder moeite gevonden worden, uitgaande van uraanautomatie dan van kaliumautomatie en dat voor de evenwichten $\text{U} \rightleftharpoons \text{K}$ de gevonden hoeveelheden kalium naar verhouding grooter zijn dan de hoeveelheid uraan.

HOOFDSTUK VIII.

Aanpassings-paradoxa.

In 1920 toonde Libbrecht 1) aan, dat wanneer hij een kikkerhart doorstroomde met kalilooze Ringer vloeistof totdat slechts zwakke voorkamercontracties overbleven, en dan kalihoudende R.-vloeistof toevoert, het hart soms onmiddellijk blijft stilstaan, om na eenigen tijd zijne contracties te hervatten. Tevens gaf hij verschillende methoden aan, waarbij plotseling sterke verhooging van de hoeveelheid kalium, b.v. bij overgang van kalium Ringer 20 mgr. p. L. op kalium Ringer 140 mgr. p. L., een paradoxon doet optreden, eenigermate gelijkend op de radio-physiologische paradoxa van Zwaardemaker 2).

Libbrecht heeft dit verschijnsel aangeduid met den naam van „paradoxe du potassium” en zocht de verklaring in eene gestoorde balanceering tusschen Ca en K, daar hij geen paradoxon zag wanneer bij verandering van de hoeveelheid KCl in de R.-vloeistof gelijktijdig de CaCl_2 -dosis zoodanig gekozen werd, dat de verhouding $\frac{\text{KCl}}{\text{CaCl}_2}$ ongewijzigd bleef.

Voorts beschreef hij een „paradoxe thermique” bij overgang van kalium Ringer'sche vloeistof van 37°C ., op kalium Ringer van 17°C . en beschouwt ook dit paradoxon analoog aan het radioactieve paradoxon. Op grond van zijne proeven concludeert hij, dat er een nauw verband moet bestaan tusschen paradoxon en ionen. Hij stelt zich daarbij voor, dat

1) W. Libbrecht. Arch. int. de Physiol. 1920, t. XV.

Arch. int. de Physiol. 1921, t. XVI p. 448.

2) Zwaardemaker. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1916, II. p. 1923.

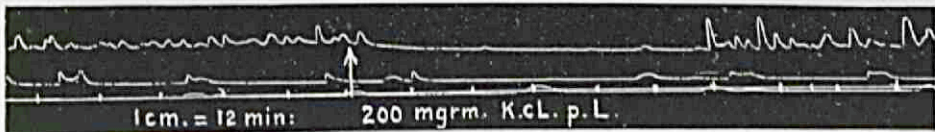
bij onttrekking van het kalium, het hart zich aan den nieuwen toestand aanpast en er een nieuw evenwicht ontstaat tusschen Ca- en K-ionen. Wordt nu met een kalium Ringer'sche vloeistof van andere samenstelling doorstroomd, dan zal dit evenwicht verstoord worden, vooral wanneer een sterke verhooging van de hoeveelheid kalium plaats vindt. Zoodra dan het evenwicht weer hersteld is, keeren de contracties terug.

Zwaardemaker (en de Raad) trachtten het „niet-radio-actieve paradoxon" van Libbrecht te verklaren door aan te nemen, dat het orgaan zich aan een geringe hoeveelheid K had aangepast en de aanwezige hypothetische sensibilatoren bij plotselinge verhooging van de kalium-dosis op een veel grootere hoeveelheid kalium komen te werken, waardoor een te sterke werkzaamheid der radio-actieve functie wordt bereikt, en dus stilstand volgt.

Vele malen heb ik bij den kikvorschoesophagus het Libbrecht'sche kalium-paradoxon waargenomen. Fig. 9 geeft hiervan een voorbeeld.

- 21—3—'24. Geïsoleerde oesophagus onspoeld met kalilooze R.-vloeistof gedurende ± 24 u.
 22—3—'24. Automatie langzamerhand zwakker geworden, doch nog duidelijk aanwezig. 200 mgr. KCl p. L. toegevoegd aan de vloeistof. Nog eenige contracties, waarop volledige stilstand gedurende $\pm 1\frac{1}{2}$ uur intreedt. Daarna herleving der automatie gedurende vele uren.

Fig. 9.



Libbrecht'sche „paradoxe du potassium".

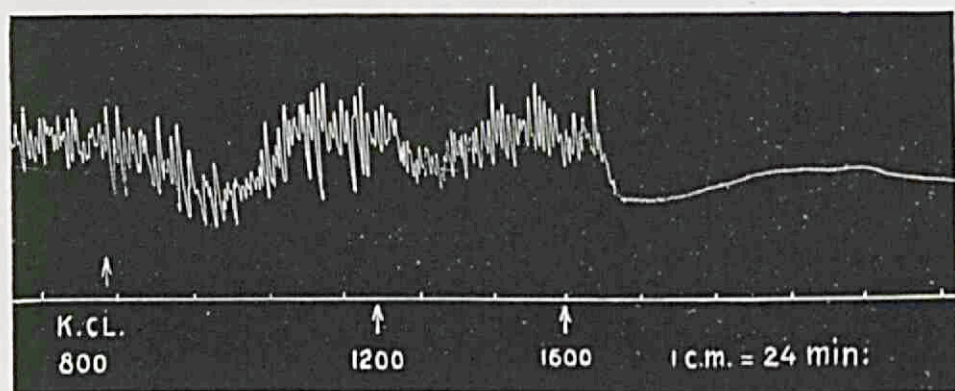
Wordt het kalium echter langzamerhand telkens in kleine hoeveelheden van b.v. 25 mgr., aan de omspoelingsvloeistof toegevoegd, dan wordt geen paradoxon waargenomen, doch treedt telkens geleidelijk eene verbetering der automatie in.

Aan het krachtig op zijn weefsel-kalium in kalilooze Ringer zich contraheerende orgaan heb ik bij toevoeging van 600 mgr. en 1000 en 1200 mgr. KCl p. L. aan de vloeistof geen kalium-paradoxon waargenomen.

Wordt echter, nadat door permanente doorspoeling met kalilooze Ringer vloeistof de contracties zijn opgehouden, met een kalium-Ringer vloeistof de automatie hersteld, dan zien we telkens bij belangrijke verhooging van de kaliumdosis in de vloeistof als overgangsverschijnsel eene tijdelijke verzwakking der automatie, gepaard gaande met eene verlaging van den tonus. De automatie wordt daarna geleidelijk weer beter, zoodra het orgaan zich aan de grootere hoeveelheid kalium heeft aangepast, totdat tenslotte op eene maximale hoeveelheid kalium stilstand volgt. Wordt het overtollige kalium weer met kalilooze Ringer vloeistof weggespoeld, dan wel met een kalium-Ringer van geringere concentratie dan keert onder tonusverhoging de automatie terug.

Fig. 10 en 11 lichten het bovenstaande toe.

Fig. 10.



Elke belangrijke verhooging van de dosis KCl gaat gepaard met tonus-verandering. Na stilstand op 1600 mgr. KCl p. L. duren de tonus-schommelingen voort.

In den uraantoestand zagen wij nimmer een aanpassings-paradoxon. Blijkbaar vertoont alleen het langdurig uitgespoeld orgaan een volledig Libbrecht'sch paradoxon.

Wij hebben steeds een scherpe scheiding gemaakt tusschen de radio-physiologische werking en de chemo-physische balanceering der ionen.

Het Libbrecht'sche paradoxon berust op het laatste. Of, zooals Libbrecht aanneemt, het kaliumparadoxon uitsluitend een gevolg is van de plotseling gestoorde balanceering tusschen Ca- en K-ionen, daar hij bij verandering der hoeveelheid KCl in de vloeistof geen paradoxon zag, wanneer gelijktijdig de hoeveelheid CaCl_2 zoodanig wordt genomen, dat de

verhouding $\frac{\text{KCl}}{\text{CaCl}_2}$ onveranderd blijft, is ons niet gebleken.

Daarvoor werden nog de volgende proeven genomen.

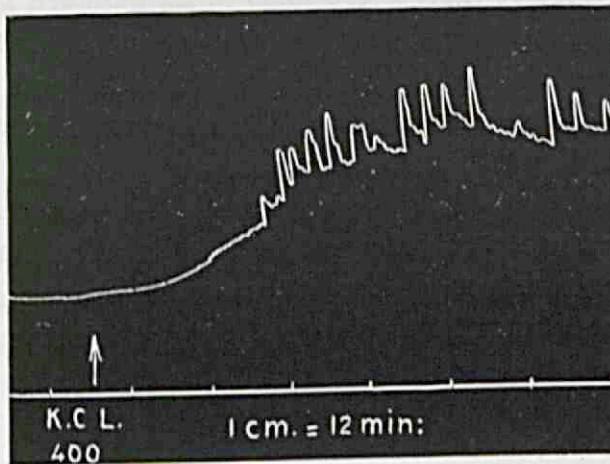
Oesophagus in extremen kaliumtoestand

dan op KCl 50 mgr. p. L. $\frac{\text{KCl}}{\text{CaCl}_2} = \frac{50}{200}$ p. L.

dan op KCl 200 mgr. p. L. $\frac{\text{KCl}}{\text{CaCl}_2} = \frac{200}{200}$ p. L.

weer op KCl 50 mgr., dan op $\frac{\text{KCl}}{\text{CaCl}_2} = \frac{200}{800}$ p. L.

Fig. 11.



Vervolg van Fig. 10. Na stilstand op een kalium-Ringervloeistof met maximale hoeveelheid KCl (1600 mgr. p. L.), keert door wegspoelen van het overtollig kalium met een kalium-Ringervloeistof van 400 mgr. KCl p. L. onder tonusverhooging de automatie terug.

HOOFDSTUK IX.

Tonusschommelingen.

Hoewel het bestudeeren der tonusverschijnselen niet rechtstreeks in de lijn van mijn onderzoek ligt, kan het wellicht nuttig zijn enkele feiten met betrekking tot de tonusschommelingen in het kort mede te deelen.

Wanneer het door kaliumonttrekking tot stilstand gebrachte orgaan met een kalium-Ringersche vloeistof wordt doorstroomd, zien we na een kortdurende verslapping de rhythmische bewegingen onder verhooging van den tonus terugkeeren. Daarop volgt tonusverlaging en ziet men bovendien tonusschommelingen verschijnen, die binnen de grenzen blijven van de tonusschommelingen van het spontaan zich bewegend orgaan.

In dezen kaliumtoestand gaat elke eenigszins belangrijke verhooging van de hoeveelheid KCl in de vloeistof, b.v. een verhooging van 200 mgr. à 400 mgr. p. L., gepaard met tonusverlaging, waarop binnen een uur de tonus zich herstelt tot het vorige peil. Nieuwe toevoeging van KCl geeft herhaling van het verschijnsel. Aldus kan men naar willekeur tijdelijke tonusveranderingen te voorschijn roepen.

Wanneer, door het aangegeven procédé te herhalen, tenslotte de maximale hoeveelheid KCl is bereikt, dan houden de bewegingen na voorafgaande tonusverlaging op; niettemin blijven er tusschenschommelingen over, die zelfs nog eenige uren kunnen voortgaan (zie Fig. 10). Spoelt men nu het overtollige kalium met kalilooze Ringer of met een zwakkere kalium-Ringersche vloeistof weg, dan treedt tonusverhooging in, en niettegenstaande de automatie herleeft, ziet men ook tonusschommelingen voortgaan of terugkeeren, wanneer zij mochten verdwenen zijn.

Wordt CaCl_2 toegevoegd, wanneer het orgaan stilstaat op een maximale hoeveelheid KCl, dan worden de tonusschommelingen krachtiger, zonder dat de bewegingen terugkeeren.

In den uraantoestand ontbreken de tonusschommelingen of zijn slechts even aangeduid. Ook dan brengt toevoeging van een hoeveelheid KCl aan de uraan-Ringersche vloeistof tonusschommelingen teweeg, wanneer ze ontbreken, of maakt ze krachtiger wanneer zij al reeds aanwezig waren.

Het kalium heeft dus geen blijvenden invloed op den tonus. Als tijdelijk gevolg kan optreden: *a.* tonusverhooging, *b.* tonusverlaging, *c.* tonusschommeling.

HOOFDSTUK X.

Oesophagusautomatie en Vagusprikkeling.

In 1861 zag R a v i t s c h 1), dat dubbelzijdige doorsnijding van de N.n. vagi bij den kikvorsch verlamming van de maag tengevolge heeft. Ruim 10 jaren later vond G o l t z bij den kikvorsch, dat vernietiging der hersenen of doorsnijden der beide N.n. vagi krachtige automatische bewegingen van den slokdarm in het leven roept, gepaard gaande met hypertonus.

G o l t z 2) trok uit zijn waarneming de conclusie, dat in den N. vagus vezels verlopen, die een remmende werking op den tonus van den oesophagus uitoefenen. Bij prikkeling van de periphere vagusstomp nam hij echter eveneens hypertonus en hypermotiliteit waar. G o l t z zocht de verklaring hiervan in meer of minder sterk remmende werking op de centra in de medulla oblongata, die den tonus van den oesophagus zouden beheerschen.

C o n t e j e a n 3) (1892) en S t e i n a c h 4) (1898) bevestigden de bevinding van G o l t z.

S t e i n a c h vond, dat vagusdoorsnijding bij den kikvorsch een lang aanhoudenden hypertonischen toestand van den oesophagus tengevolge had. Bij electriche en bij chemische (chloroform-injectie) prikkeling van de medulla oblongata kon hij echter geen verandering waarnemen.

B o t t a z i 5) vond bij den pad, dat vagusprikkeling bewegingen van den oesophagus tengevolge heeft, waarbij de

1) R a v i t s c h. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861, 770.

2) G o l t z. Studien über die Bewegungen der Speiseröhre und des Magens des Frosches. Pflügers Archiv Bd. VI, 1872 p. 616.

3) C o n t e j e a n. Arch. de Physiol. 1892. T. IV p. 640.

4) S t e i n a c h. Arch. d. ges. physiol. 1898 Bd. LXXI p. 523.

5) B o t t a z z i. J. of Physiol. 1899 Vol. XXV p. 107.

contracties der longitudinale spierlaag zouden overwegen.

Het aantal experimenten met betrekking tot de werking van de vagusprikkeling op de automatische bewegingen van de kikvorschoesophagus is echter schaars.

In 1921 hebben A. J. Carlson en A. B. Luckhart ¹⁾ een onderzoek gepubliceerd over de vaguswerking op den kikkeroesophagus.

De dieren werden daartoe onthersend en de medulla spinalis in het 2e cervicaalsegment doorgesneden. De organen werden in situ gelaten. De oesophagusbewegingen werden in sommige proeven direct met het gewapend oog waargenomen; in een aantal proeven werd geregistreerd door het orgaan boven de cardia aan te haken en met een schrijfhefboom te verbinden. Met het geïsoleerde orgaan werd niet geëxperimenteerd.

Bij ligatuur van den N. vagus namen zij hypertonus en hypermotiliteit waar. Faradische prikkeling der zenuw had hetzelfde effect. Uit hun proeven konden zij geen aanwijzing vinden voor de aanwezigheid van remmende vezels in den N. vagus of in den halssympathicus.

Atropine (10 mgr. intraveneus ingespoten) had geen invloed op het vaguseffect. Adrenaline had daarentegen een remmende werking op de bewegingen. Zij beschouwen de hypermotiliteit in hoofdzaak als een gevolg van de mechanische prikkeling der motorische vezels in den N. vagus.

§ 1. Wijze van Proefneming.

Om de werking van de vagusprikkeling op de automatische bewegingen van den kikkerslokdarm te leeren kennen werden 3 wijzen van proefopstelling gevolgd.

- A. Prikkeling van de N.n. vagi door middel van spijker-electroden, die in de tubae Eustachii geslagen werden

¹⁾ A. J. Carlson and A. B. Luckhart. Amer. J. of Physiol. 1921 Vol. LVII p. 297.

(Muskens e. a.). Doorstrooming op de vroeger beschreven wijze langs het vaatsysteem. Hierbij werden onderkaak en mondbodemspieren na zorgvuldig afbinden verwijderd, zoodat de ost. tub. goed te zien zijn. De spijkerelectroden werden door de tubae geslagen tot in het kurkplaatje, waarop het preparaat bevestigd was. De elektroden werden verbonden met een slede-inductorium van du Bois-Reymond, met draaiing van Bowditch. In de primaire keten stond een accumulator van ± 2 Volt. Het hart werd niet uitgenomen, om de juiste ligging der elektroden en de vagusprikkelbaarheid aan de hartswerking te kunnen controleeren.

- B. Doorstrooming langs het vaatsysteem. De N.n. vagi werden hierbij centraalwaarts zoo ver mogelijk vrij geprepareerd, daarna doorgeknipt en aan een draadje vastgebonden. Om te prikkelen werd de zenuw door middel van het draadje, dat als toompje dienst deed, op de 2 platina-electroden gelegd. Nadat de prikkelbaarheid van de zenuw aan de hartswerking was gebleken, werd het hart afgebonden en verwijderd.
- C. Na de prikkelbaarheid van de zenuw te hebben nagegaan, werden beide N.n. vagi zoo hoog mogelijk centraalwaarts vrijgeprepareerd, aan een draadje bevestigd en doorgeknipt. Daarna werd de oesophagus vanaf den pharynx tot aan de cardia uitgeprepareerd. Het met de N.n. vagi geïsoleerde orgaan werd op de gewone wijze zoodanig in een z.g. darmglas opgehangen, dat de aan een draadje vastgeknoopte N.n. vagi boven de vloeistof uit, over twee platina-electroden gelegd konden worden. Door de zenuwen in de vloeistof te laten liggen, wanneer niet geprikkeld werd, konden ze voor uitdroging gevrijwaard worden.

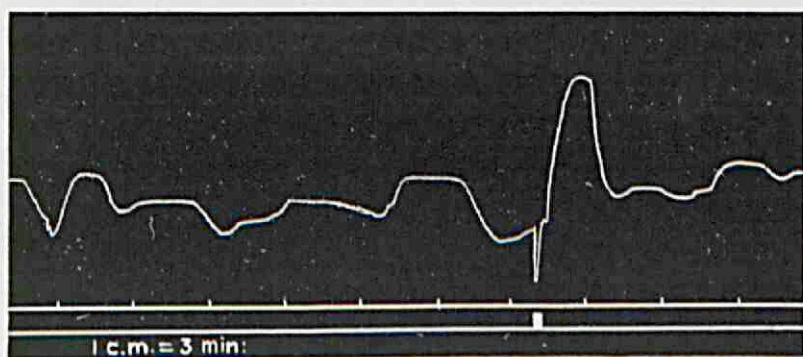
Bij de vagusproeven deden we dezelfde ondervinding op als andere onderzoekers, namelijk, dat er een groote wisselvalligheid bestaat in de prikkelbaarheid van den N. vagus bij

de *Rana esculenta*. Zooveel mogelijk werd daarom rekening gehouden met de door andere onderzoekers opgedane ervaring om goed gevoede dieren te gebruiken (Busquet¹⁾). Ingeval de zenuw met een sterken faradischen stroom (R. A. 2 cM.) onprikkelbaar bleek, werd de door Muskens²⁾ aangegeven kunstgreep toegepast, welke door Lely³⁾ e. a. ook met succes werd aangewend. Het dier werd 6 à 12 uur in een vochtige kamer bewaard en bleek de zenuw dan nog niet voldoende prikkelbaar te zijn (b.v. bij een R. A. van 5 cM.), dan werd het dier niet gebruikt.

§ 2. Invloed van Vagusprikkeling op de spontane automatie.

Reeds met de sub A beschreven proefopstelling bleek met zekerheid, dat prikkeling van de N.n. vagi duidelijk hypertonus van den oesophagus ten gevolge heeft.

Fig. 12.



Oesophagus in situ. Doorstrooming met kalilooze Ringer. Spijker-electroden in de ost. tub.

Hypertonus en hypermotiliteit na faradische vagusprikkeling bij R. A. 8 cM.

Fig. 12 doet den hypertonus na den prikkel duidelijk zien en is afkomstig van de volgende proef:

16—1—'24. Oesophagus doorstroomd vanuit de linker aorta met kalilooze Ringer. Nadat de spontane bewegingen

1) Busquet, Journ. de Physiol. et de Pathol. gen. t. XI, 1900.

2) Muskens, Amer. J. of Physiol. Vol. 1, 1898, p. 492.

3) J. W. Lely, Diss. Utrecht 1918, p. 12.

regelmatig zijn geworden, wordt faradisch geprikkeld bij 8 cM. R. A. gedurende 10 sec. (Hart staat in diastole stil).

Na 16 sec. begint de hypertonus. De eerstvolgende contractie is duidelijk grooter. Het hypertonisch effect houdt ± 12 min. aan. De inzinking op de curve op het moment van prikkeling is een gevolg van de stroomliswerking op het preparaat en dient niet als eene voorafgaande verslapping te worden opgevat, daar zij niet voorkomt op de curve, wanneer de vagus losgeprepareerd van zijn omgeving, op een platina-prikkelelectrode wordt gelegd en stroomlissen uitgesloten zijn.

Door den langen duur der proeven bij doorstrooming met verschillende vloeistoffen, bleken aan deze proefopstelling vele onvermijdelijke technische bezwaren verbonden.

Zoo werden de electroden vaak verschoven door oedemateuze zwelling van het preparaat tijdens de doorstrooming.

Zoolang het hart bleef pulseeren, was controle van de goede ligging der elctroden nog mogelijk. Meestal was echter de hartswerking onder invloed van de doorstrooming met kalilooze R i n g e r opgehouden, nog voordat de curve der oesophagusbewegingen regelmatig genoeg was geworden, om het vaguseffect goed te beoordeelen.

In de verder te beschrijven proeven is daarom uitsluitend de sub B en C beschreven techniek gevolgd.

De resultaten waren in beide methoden eensluidend.

De volgende proef doet tonusverhooging en een getanden tetanus zien na prikkeling van den linker N. vagus.

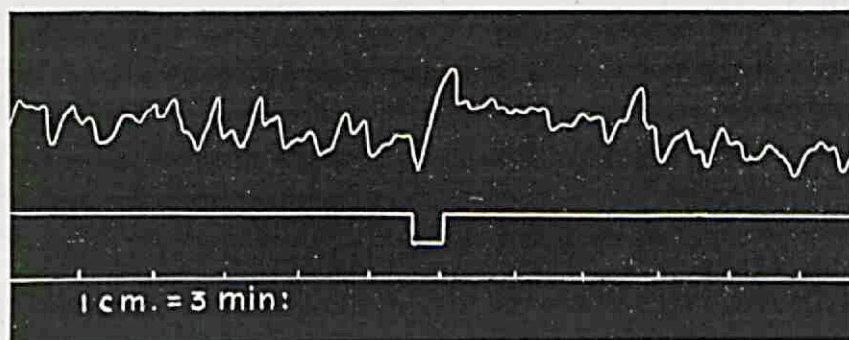
4—4—'24. Proefopstelling C. Omspoeling met kalilooze R i n g e r. Nadat regelmatige contracties waren opgeteekend, werd geprikkeld bij R. A. = 5 cM. gedurende 1.5 min. in het begin van een contractie.

Na ± 5 sec. begon de contractiebeweging sneller te worden en verhief zich de top van deze contractie ongeveer $2 \times$ hooger dan bij de voorgaande. Dan volgde een korte onvolledige ontspanning en zagen we in het neerdalende been van de contractiecurve

den hypertonischen invloed te voorschijn treden na ± 1.2 minuut, gerekend vanaf het begin van den prikkel. De frequentie der contracties nam toe. Na ± 15 min. was de hypertonus voorbij.

Een half uur na de eerste prikkeling, nadat weer regelmatige contracties waren geregistreerd, werd nogmaals geprikkeld (5 cM. R. A. gedurende $\pm 1\frac{1}{2}$ min.).

Fig. 13.



Geïsoleerde oesophagus met uitgeprepareerde N.n. vagi. Omspoeling met kalilooze Ringer.

Getande tetanus na vagusprikkeling bij R. A. 5 cM.

In Fig. 13 is dit gedeelte van de curve, die bij deze proef werd opgeteekend, te zien. Ditmaal werd in de rustperiode tusschen twee contracties geprikkeld bij R. A. 5 cM. De eerstvolgende contractie is ongeveer $2 \times$ groter dan vóór den prikkel. Na ± 1.2 minuten begon een getande tetanus, die ± 6 minuten aanhield. Daarna kwamen duidelijke contracties terug, waarbij de frequentie was toegenomen. Na ± 10 minuten was de hypertonus voorbij.

De hypertonus en hypermotiliteit als gevolg van vagusprikkeling stemmen volkomen overeen met de bevinding van Carlson en Luckhart en toonen aan, dat in den N. vagus aanzettende vezels naar den oesophagus verlopen. Vagusprikkeling heeft dus op de automatie van den kikkvorschoesophagus drieërlei werking: 1o. tonus-effect, 2o. krachteffect en 3o. frequentie-effect tengevolge. Tonus- en

krachteffect zijn het duidelijkst uitgesproken. Het frequentie-effect was echter niet altijd aanwezig.

In 5 proeven vond ik bij krachtige spontane automatie met duidelijke nawerking, globaal gerekend, de duur der latente periode ± 5 à 10 sec. De duur van den hypertonus 9 à 16 minuten.

§ 3. Herstel der vagusprikkelbaarheid door kaliumtoevoer, nadat deze door kaliumonttrekking is verloren gegaan.

Bij de doorstrooming met kalilooze Ringer zien we de vagusprikkelbaarheid verminderen en ophouden, om terug te keeren nadat de bewegingen door kaliumtoevoer zijn teruggedroeven; vaak is de vagusprikkelbaarheid al opgehouden, d.w.z. binnen zekere grenzen, voordat stilstand is ingetreden.

Hieronder volgt een beschrijving van een der proeven, waarbij dit werd waargenomen.

2—4—'24. Proefopstelling B. Permanente doorstrooming met kalilooze Ringer.

3 u. 54. R. A. 6 cM. Tonusverhooging gedurende ± 16 minuten met versnelling der bewegingen, die ook krachtiger waren dan te voren.

Na ± 30 min. wordt nogmaals geprikkeld; duidelijke invloed. Hypertonus duurt nu 9 minuten. Het krachteffect is nog merkbaar; frequentie effect is echter niet duidelijk.

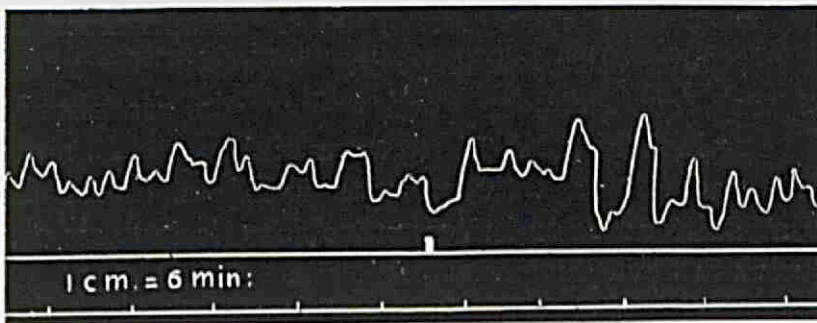
3—4—'24. Om 2 u. 47 waren nog uiterst zwakke bewegingen aanwezig. Vagusprikkeling R. A. 5 cM.; onwerkzaam. Sterker werd niet geprikkeld. Met ± 5 min. tusschenpooze nog 2 maal geprikkeld. Geen invloed. Om 3 u. begonnen met doorstrooming met kalium-Ringer (100 mgr. p. L.). Een uur later begonnen de kaliumbewegingen. Met tusschenpoozen van 15—30 min. werd 3 maal geprikkeld. Aanvankelijk zonder invloed, werd eerst, na 2 uren kaliumbewegingen, de vaguswerking weer merkbaar. Eerst volgde op de vagusprikkeling alleen tonuseffect, daarna keerde ook het kracht- en frequentie-effect terug.

Fig. 14 geeft een voorbeeld van de vagusprikkeling na herstel der bewegingen door kalium-Ringer. Hierbij duurde

de hypertonus ongeveer 9 minuten. Ook het krachteffect is hier duidelijk waarneembaar.

Deze en soortgelijke proeven doen zien, dat de functie der myoneurale synapsis bij den kikvorschoesophagus tijdens kaliumarmoede ontbreekt en door kalium kan hersteld worden, m.a.w. dat voor de functie van de myoneurale synapsis de aanwezigheid van kalium noodzakelijk is.

Fig. 14.



Nadat de vagusprikkelbaarheid, door kaliumonttrekking met kalilooze Ringer vloeistof, was verloren gegaan en de automatie nog zwak aanwezig was, werd met kalium-Ringer (300 mgr. p. L.) doorstroomd. Na herstel der bewegingen keerde ook de door kaliumonttrekking verloren gegane vagusprikkelbaarheid terug.

Tonuseffect en positieve inotrope nawerking zijn hierbij duidelijk te zien.

Bij een aantal proeven bleken na krachtig herstel der bewegingen door een kalium-Ringersche vloeistof, nadat deze door kaliumonttrekking waren opgehouden, zelfs sterke vagusprikkels geen invloed meer op de contracties uit te oefenen. Blijkbaar was de vagusprikkelbaarheid opgeheven. Langer dan $\pm 1\frac{1}{2}$ etmaal was de vaguswerking niet meer op te wekken.

Uit deze feiten mag worden afgeleid, dat de N. vagus indirect invloed heeft op de automatie en dat deze functie aan aanwezigheid van eenig kalium is gebonden. Die hoeveelheid kalium noodig voor een spoor van automatie is kleiner, dan die noodig voor den indirecten vagusinvoer.

§ 4. Vagusprikkeling in den Uraantoestand.

Waar in de vorige § kon aangetoond worden dat de myoneurale synapsis de tegenwoordigheid van kalium vereischt, drong zich de vraag op of het kalium door uraan kon vervangen worden.

Herhaaldelijk heb ik kunnen waarnemen, dat in den oesophagus het uraan de functie van de myoneurale synapsis tijdelijk kan herstellen, wanneer deze door kaliumonttrekking is onwerkzaam gemaakt.

Daar de vagusprikkelbaarheid reeds binnen 1 etmaal kan ophouden, maakte ik, om het orgaan in den uraantoestand te doen overgaan, gebruik van de in hoofdstuk IV aangegeven kunstgreep, om met een goed gedoseerde uraanhoudende Ringer-vloeistof (20 à 25 mgr. uranylnitrat p. L. met toevoeging van 300 mgr. fluoresceïne p. L.) te doorstroomen, voordat stilstand door kaliumonttrekking is ingetreden, dus nog zwakke bewegingen aanwezig zijn.

Een enkele proef ter toelichting.

17—2—'24. Proefopstelling C.

Na 18 u. omspoeling met kalilooze Ringer nog zwakke bewegingen. Vagus $3 \times$ geprikkeld met 15 min. tusschenpooze. Geen invloed, m. a. w. de myoneurale synapsis functioneert niet meer. Doorspoeling met uraan Ringer 20 mgr. p. L. + fluoresceïne 300 mgr. p. L. Na 30 min. doorstrooming geprikkeld. Geen invloed. Uiterst zwakke contracties nog aanwezig, terwijl de tonus langzaam afneemt.

36 min. later 2 korte sterke prikkels R. A. 3 cM. Ongeveer 3 min. later krachtige bewegingen met tonusverhooging.

Na 1 uur, terwijl regelmatige contracties plaats vinden, wordt nogmaals geprikkeld bij 4 cM. R. A., tusschen twee contracties in. Na ± 1 min. is tonusverhooging merkbaar. De voetpunten der twee op den prikkel volgende contracties liggen aanmerkelijk hooger. Na 6 min. heeft de beweging als te voren plaats, zonder dat rhythmusverandering of grootere contractie merkbaar is.

Hoewel in verscheidene proeven na vagusprikkeling in den uraantoestand hypertonus volgde, kwam de vaguswerking niet zoo duidelijk tot uiting als in den kaliumtoestand, waar, na de tonusverhooging, frequentietoename en vergrooting der contracties volgde. De latente periode vond ik in den uraantoestand verlengd (10 sec. tot ± 3 min.).

Evenals bij de radiophysiologische vervanging van het kalium door uraan, waarbij de automatie wel terugkwam, maar de contracties zwak bleven, kan blijkbaar het uraan wel de myoneurale synapsis herstellen, maar laat het de samen-trekkingen onmiskenbaar zwakker blijven en de tonusverhoogingen geringer uitvallen dan bij aanwezigheid van ruim kalium.

HOOFDSTUK XI.

De invloed van de hormonen, choline en adrenaline op de oesophagusautomatie.

Choline.

Volgens Deutsche schrijvers is L o h m a n n 1) de eerste geweest, die choline uit de bijnier heeft afgescheiden. Amerikaanse schrijvers kennen echter aan H u n t 2) de prioriteit toe.

In 1912 nam W i e l a n d 3) waar, dat de maag en darmen van katten, konijnen en honden in T y r o d e'sche vloeistof een stof afscheiden, die de darmbewegingen aanzet. Aan l e H e u x 4) gelukte het aan te toonen, dat deze stof choline is.

Om den invloed van choline op de rhythmische bewegingen van den kikvorschoesophagus na te gaan, werd de cholinewerking onderzocht op de spontane automatie, in den kalium- en in den uraan-toestand.

Het geïsoleerde orgaan werd daartoe doorstroomd met kalilooze R i n g e r. Nadat krachtige regelmatige bewegingen waren geregistreerd, werd 1 cc. choline-oplossing (25 %, Kahlbaum) p. L. aan de vloeistof toegevoegd, zoodat een cholineconcentratie van 1 : 4000 verkregen werd.

Zooals op Fig. 15, die de curve van de proef weergeeft, duidelijk is te zien, volgde op de choline-toevoeging een krachtige tonusverhooging met frequentie-toename. Daarna daalde de tonus en werden de bewegingen geremd. De contracties werden trager en zwakker om weer krachtiger te

1) L o h m a n n. Zentr.bl. f. Physiol. Bd. 21, 1907.

2) H u n t. Amer. J. of Physiol. Vol. 3, 1900.

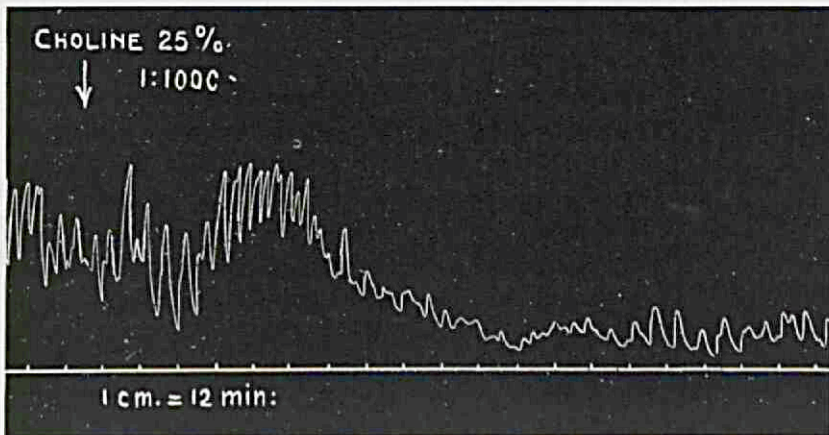
3) W i e l a n d. Pflügers Archiv Bd. 147.

4) L e H e u x. Pflügers Archiv Bd. 173, 1918; Bd. 190, 1921.

worden, wanneer de choline met kalilooze Ringer werd weggespoeld.

Wordt de choline-dosis kleiner genomen, b.v. minder dan 0.5 cc. p. L., dus in een concentratie van minder dan 1 : 8000, dan zien we de remmende werking niet tot uiting komen.

Fig. 15.



Spontane contracties van het geïsoleerde orgaan bij omspoeling met kalilooze Ringer.

Bij het pijltje werd choline in een conc. $\frac{1}{4}$ ‰ aan de vloeistof toegevoegd. Daarop volgde hypertonus met frequentie-toename, waarna onder geleidelijke vermindering van den tonus de bewegingen zwakker werden.

De tonusverhoogende werking van choline werd door L o h m a n n het eerst aan den geïsoleerden darm waargenomen. G u g e n h e i m 1) vond als uiterste verdunning voor de hypertonische werking 1 : 100000.

T. M u l l e r 2) toonde aan, dat de tonusverhoogende werking ook aan den plexus-vrijen darm tot uiting komt.

Nadat de choline-werking op de spontane bewegingen bij doorstrooming met kalilooze Ringer was nagegaan, werd de vraag gesteld of choline in staat is, de door kalium-onttrekking verloren gegane automatie te herstellen.

1) G u g e n h e i m. Biochem. Z. Bd. 74 p. 208, 1916.

2) T. M u l l e r. Z. f. Physiol. 1923 p. 293.

Bij deze proeven maakte ik allereerst gebruik van encytol (10 % boorzure choline opl.) en later van een 25 % oplossing van choline, geleverd door K a h l b a u m.

Het verloop van een dezer proeven was als volgt:

- 19—2—'24. Nadat de bewegingen van een geïsoleerd orgaan na ± 3 etmalen doorstroming met kalilooze Ringer volledig waren opgehouden, werd 5 cc. encytol-oplossing p. L. toegevoegd, zoodat een concentratie van 1 : 2000 werd verkregen. Hierop volgde duidelijk tonusverhooging. Daar na 3 uren nog geen bewegingen terugkeerden, werd nogmaals encytol toegevoegd in een conc. van 1 : 1000. Opnieuw volgde tonuseffect, doch geen automatische beweging. Twee uren later werd de vloeistof vervangen door kalium-Ringer 200 mgr. KCl p. L. Een uur later keerden de automatische contracties terug en werden allengs krachtiger. Na 12 uren doorstroming bleven zij in haast onverzwakte mate voortduren.

Choline, in eene concentratie van 1 : 5000 à 1 : 1000 aan de kalilooze Ringer toegevoegd, bleek niet in staat de door kaliumonttrekking verloren gegane automatie te herstellen.

De sensibiliseerende werking van choline op kalium is door H. Z w a a r d e m a k e r ¹⁾ in 1920 aan het kikvorschhart aangetoond. Zij werd aan den oesophagus teruggevonden.

Op de met kalium onderhouden bewegingen van den geïsoleerden kikvorschoesophagus althans, oefent choline, in kleine hoeveelheid aan de kalium-Ringer'sche vloeistof toegevoegd, b.v. in een concentratie van 1 : 8000, een duidelijk sensibiliseerenden invloed uit.

De volgende proef ter toelichting:

- 16—3—'24. Een geïsoleerde oesophagus werd permanent omspoeld met kalilooze Ringer. Na 1 etmaal waren nog zwakke bewegingen aanwezig en werd de doorstroming met kalium-Ringer, 50 mgr. KCl p. L.,

1) H. Z w a a r d e m a k e r. K. Akad. v. Wetenschappen. Amsterdam 25 Sept. 1920.

voortgezet totdat de bewegingen weer regelmatig en krachtig waren. Nu werd 0.5 cc. 25 % choline-Kahlbaum p. L. aan de vloeistof toegevoegd, waardoor tonusverhooging ontstond. De frequentie der contracties nam toe en ook de kracht der contracties werd grooter.

De cholinewerking heeft alzoo in den kaliumtoestand een gevolg, analoog aan dat van vagusprikkeling en herinnert evenzeer aan dat van kaliumtoevoeging bij de herleving der automatie uit stilstand door kalium-onttrekking.

In den uraantoeestand bleek choline-toevoeging eveneens tonusverhooging teweeg te brengen. In een concentratie van $\frac{1}{2}$ pro mille brengt choline na tonusverhooging een remming der bewegingen teweeg. In een concentratie van $\frac{1}{8}$ pro mille ontstaat tonusverhooging met vermeerdering der frequentie. (Zie fig. 18 op bldz. 61).

Het volgende proefverslag ter toelichting.

- 16—2—'24. Na 3 uren omspoeling van een geïsoleerden oesophagus met kalilooze Ringer, wordt met uraan-Ringer, 20 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ p. L., waaraan 300 mgr. fluoresceïne p. L. is toegevoegd, doorstroomd. Na 20 uren doorstrooming vertoont het orgaan weer krachtige bewegingen. Nu wordt choline in een concentratie van 1:2000 toegevoegd, door verdunning van 25 % choline-oplossing (Kahlbaum). Eerst worden de contracties krachtiger, daarna volgt de tonusverhooging en terwijl de tonus weer afneemt, worden de bewegingen geremd. Na 1 uur doorstrooming op deze wijze waren de bewegingen bijna opgehouden. Daarop werd met kalilooze Ringer doorstroomd. Terwijl de tonus zich weer verheft tot het oude peil, worden de bewegingen allengs krachtiger. Na 1 etmaal waren nog krachtige rhythmische bewegingen aanwezig.

Adrenaline.

Terwijl Elliott 1), Langley 2), Gaskell 3) e. a. aan

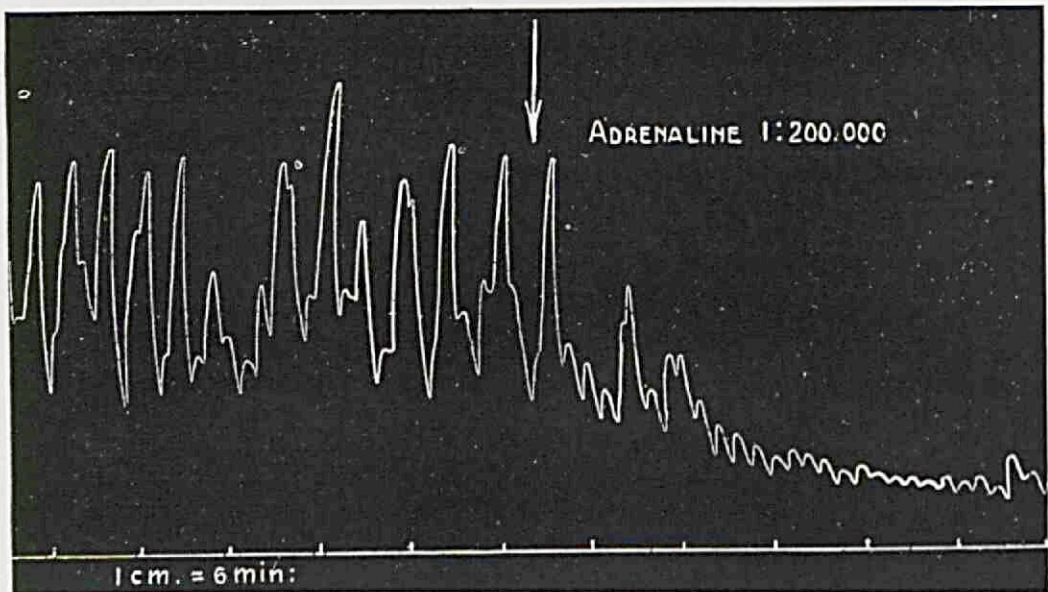
1) Elliott. Journ. of Physiol. Vol. 32, 1905.

2) Langley lb. 33, 1905/06.

3) Gaskell. The involuntary nervous System 1916.

deze stof, die het eerst door Takamine 1) in 1901 uit het bijnier-extract zuiver werd afgescheiden en 2 jaren later door Stolz 2) synthetisch werd bereid, eene typische „sympathicotrope” werking toeschrijven —, in tegenstelling met het choline, waarvan de werking als parasymphathisch („vago-troop”) wordt beschouwd —, hebben latere onderzoekingen aangetoond, dat het adrenaline niet uitsluitend een „sympathicotrope” werking heeft.

Fig. 16.



Spontane contracties in kalilooze Ringer.

Bij 't pijltje werd adrenaline in een conc. 1 : 200.000 toegevoegd. Zonder voorafgaande prikkeling, tonusafname met remming der contracties.

De onderzoekingen van Amsler 3), Pick en Kolm 4) aan het kikkerhart en aan de darmen van koud- en warmbloedige dieren hebben aangetoond, dat de aanzettende werking van adrenaline (op het kikvorschhart) kan omslaan

1) Takamine. Proc. Physiol. Soc. 1901 no. 27.

2) Stolz. Ser. d. Deutsche chem. ges. 37, 1903.

3) Amsler. Pflügers Archiv Bd. 185 p. 86, 1920.

4) Pick en Kolm. Pflügers Archiv Bd. 184 p. 79, 1920.

in een remmende, wanneer te voren cholineverbindingen waren aangewend. Tevens toonden zij aan, dat de adrenaline-werking aan het hart onder invloed staat van het Ca-gehalte der vloeistof.

De werking schijnt dus niet altijd een typische te zijn, doch afhankelijk van de overige physische en chemische verhoudingen in de cellen, die hierop reageeren.

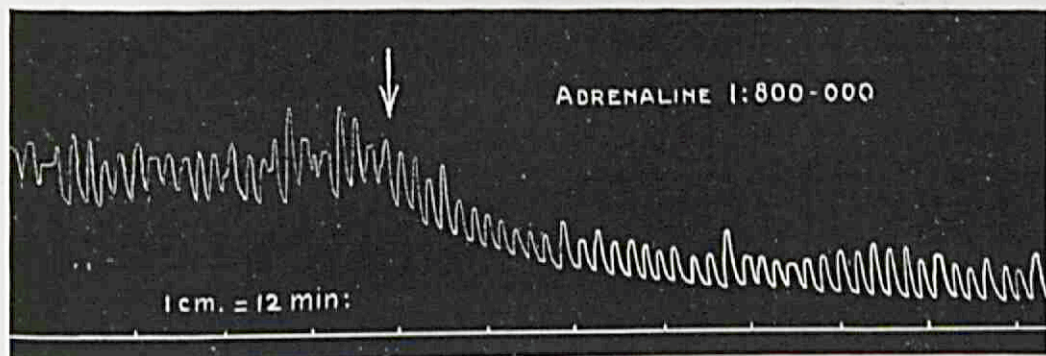
De proeven met adrenaline aan den geïsoleerden oesophagus leverden de volgende uitkomsten.

De toevoeging van adrenaline (preparaat van Parke-Davis en Co. 1 : 1000) in een conc. van 1 : 200.000 aan de kalilooze Ringer vloeistof, terwijl het orgaan krachtige regelmatige bewegingen uitvoert, heeft zonder voorafgaande prikkeling tonus-afname en remming der bewegingen tengevolge.

Fig. 16 geeft de curve van een dergelijke proef weer.

In een concentratie van 1 : 800.000 was de tonusafname nog duidelijk waarneembaar, doch geen duidelijk remmende werking op de bewegingen (zie Fig. 17).

Fig. 17.



Na 24 u. omspoeling met kalilooze Ringer wordt bij 't pijltje adrenaline in een conc. 1 : 800.000 toegevoegd.
Tonusverlaging doch geen duidelijke remming.

Zij kon zelfs plaats maken voor een aanzettende werking, zoodat de hoogte der contracties toeneemt.

In den uraantoeestand heeft adrenaline in een conc. 1 : 200.000 een analoog gevolg. Ook met verdunningen van 1 : 1.000.000

werd in den bedoeldden uraantoeestand nog tonusverlaging waargenomen. De remmende werking treedt dan echter niet duidelijk meer op en kan zelfs plaats maken voor eene aanzettende, waardoor de grootte der contracties toeneemt.

In den kaliumtoestand wordt de vagusprikkelbaarheid door adrenaline opgeheven en keert terug, wanneer het gif met kalilooze Ringer snel wordt weggespoeld.

De remmende werking, zoowel op de oesophagusbewegingen als op de vagusprikkelbaarheid, is volkomen in overeenstemming met Carlson en Luckhardt ¹⁾ en met Bercovicz ²⁾. Bercovicz vond daarbij verschil tusschen de werking op de longitudinale en op de circulaire spierlaag.

Op de longitudinale spierlaag van den kikvorschoesophagus nam hij altijd een remmende werking waar; op de circulaire spierlaag was daarentegen het effect wisselend (stimuleerend of remmend).

Carlson en Luckhardt namen bij opdruppeling van adrenaline in een concentratie van 1 : 100.000 eveneens een remmende werking waar.

Om de adrenaline-werking na te gaan op het vooraf met choline gesensibiliseerde preparaat, werd de volgende proef genomen.

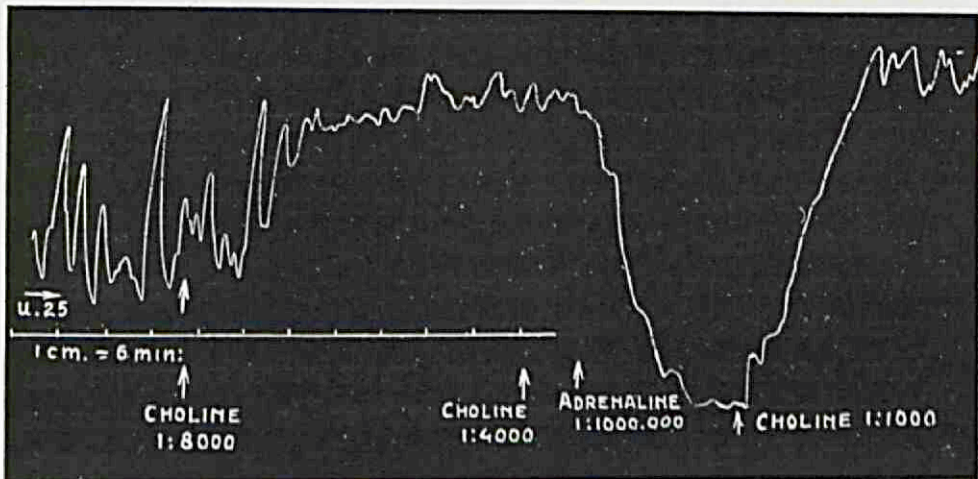
Na herleving van een geïsoleerden oesophagus op een kalium-Ringer'sche vloeistof (50 mgr. KCl p. L.) werd 0.5 cc. choline 25 % opl. p. L. toegevoegd, waarop onder tonusverhoging de kracht en de frequentie der contracties toenam. Daarop werd adrenaline in een conc. 1 : 250.000 aan de cholinekalium-Ringer toegevoegd. Onmiddellijk volgde een snelle tonusverlaging met remming der bewegingen, die na $\pm$ 1 uur terugkeerden. De tonus keerde echter niet tot het vorige peil terug en bleef belangrijk lager. De contracties waren krachtig doch onregelmatig, m. a. w. wanneer deze verschijnselen op adsorptie-verdringing berusten, verdringt adrenaline choline.

1) Carlson en Luckhardt, l.c.

2) Bercovicz. Amer. J. of Physiol. Vol. 60 p. 219.

Bij een andere proef, waarvan Fig. 18 een afbeelding der curve weergeeft, werd een geïsoleerde oesophagus gedurende 10 uren omspoeld met Uraan-Ringer (25 mgr. $\text{UO}_2(\text{NO}_2)_3$ p. L.). Terwijl het orgaan in den uraan-toestand nog krachtige contracties vertoonde, werd choline $\frac{1}{8}$ ‰ toegevoegd, waarop verhooging der tonus volgde met vermeerderde frequentie.

Fig. 18.



Wederkeerige verdringing van choline en adrenaline.

Nadat de choline concentratie tot $\frac{1}{4}$ ‰ was opgevoerd, werd adrenaline in een conc. van 1 : 1.000.000 toegevoegd. Daarop volgde een snelle tonusverslapping, waarbij de rhythmische bewegingen geremd werden.

Toen de tonusverslapping ongeveer haar maximum bereikt had, werd opnieuw choline aan de vloeistof toegevoegd in een conc. 1 : 1000. Daarop nam de tonus langzaam weer toe en verhief zich tot boven het vorige peil, waarna de rhythmische bewegingen terugkeerden.

Uit deze proef blijkt, dat adrenaline choline verdringt en omgekeerd choline op haar beurt in staat is het adrenaline te verdringen.

HOOFDSTUK XII.

De Werking van Nicotine op de Oesophagusautomatie.

Daar in onze experimenten aanwijzingen waren verkregen om den zetel der automatische bewegingen volgens de myogene leer te zoeken in de spier, werd ook de werking van nicotine op de bewegingen nagegaan.

L a n g l e y ¹⁾ heeft na een reeks van experimenten op afdoende wijze aangetoond, dat nicotine, zoowel lokaal als in de bloedbaan aangewend, na een korte voorafgaande prikkeling, de tusschengeschakelde gangliencellen verlamt, terwijl de grootste dosis geen invloed heeft op de postganglionaire zenuwvezels. L a n g l e y toonde door zijn proeven verder aan, dat nicotine niet op de cellen inwerkt, doch op de synapsis.

Om de nicotine-werking speciaal op de bewegingen van den kikkvorschlokdarm te leeren kennen, werd in de eerste plaats opgedruppeld met het oog op de ligging der ganglien, beschreven in hoofdstuk I. Dit gaf positief resultaat (zie hieronder).

Om ook de dieper gelegen ganglien te kunnen treffen werd, 1o. met het geïsoleerde orgaan, omspoeld met de nicotinehoudende R i n g e r vloeistoffen, geëxperimenteerd;

2o. het orgaan tevens doorstroomd met de nicotinehoudende vloeistoffen vanuit het vaatsysteem. De uitkomsten waren gelijk.

Voegt men aan de kalilooze R i n g e r vloeistof, waarmee een krachtig op zijn weefselkalium zich contraheerend orgaan wordt omspoeld, of wordt doorgespoeld, nicotine toe, dan volgt onmiddellijk na een korte prikkeling, waardoor de eerstvolgende contractie belangrijk grooter is dan de voorafgaande, een snelle verslapping van den tonus gepaard gaande met eene remming der automatie. Na korter of langeren tijd ($\pm$ 2 à 6 uur), keeren de automatische bewegingen terug.

De volgende proefverslagen lichten dit toe.

1) L a n g l e y. Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1905, IIe D. p. 1013.

26—1—'24. Oesophagus vanuit de linker aorta permanent doorstroomd met kalilooze Ringer. Na 2 etmalen waren nog zwakke contracties aanwezig.

Nu werd met een pipet voorzichtig 1 % nicotine-oplossing opgedruppeld. Onmiddellijk volgde de prikkeling, zich uitende in een krachtige samentrekking. Daarop volgde eene verslapping van den tonus met volkomen remming der bewegingen.

Nog 3 $\times$ werd telkens 5 cc. opgedruppeld, zonder verder merkbaren invloed. Na 6 uren stilstand, begonnen de bewegingen opnieuw. De doorstroming met kalilooze Ringer werd voortgezet, totdat de bewegingen waren opgehouden (na 2½ etmaal).

Toen (29—1—'24) werd 300 mgr. KCl p. L. aan de vloeistof toegevoegd, waarna de automatie weer herleefde. Opnieuw werd 1 % nicotine-oplossing opgedruppeld. Geen effect.

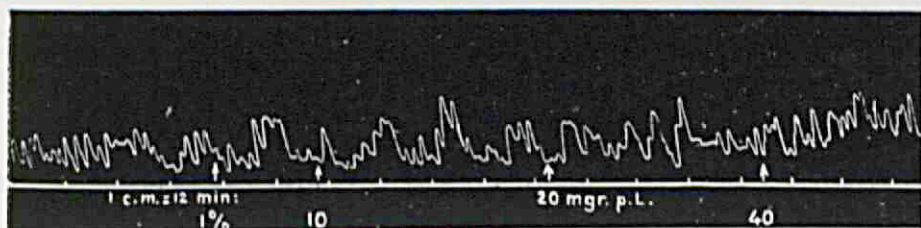
Daarna werd aan de doorstroomende kalium-Ringer'sche vloeistof 10 mgr. nicotine p. L. toegevoegd.

Geen invloed op de bewegingen.

Na 1 uur werd de nicotineconcentratie opgevoerd tot 20 mgr. p. L. Geen invloed.

Na ¼ uur werd nicotine in een verdunning van 40 mgr. p. L. toegevoegd. Gedurende 12 uren werd hiermede doorstroomd, zonder dat de kalium-bewegingen werden beïnvloed.

Fig. 19.

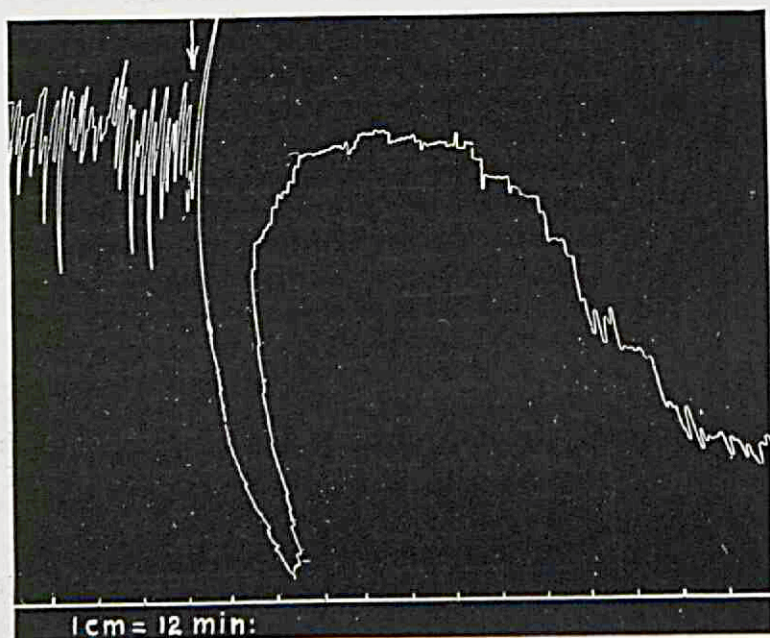


De automatie van den met nicotine-opdruppeling behandelde oesophagus herstelde zich door toevoeging van 300 mgr. KCl p. L., nadat, onder invloed van kaliumonttrekking, na 2 etmalen, de samentrekkingen bijna opgehouden waren.

Bij 't eerste pijltje werd 1 % nicotineopl. opnieuw opgedruppeld; bij de volgende pijltjes werd nicotine aan de omspoelingsvloeistof toegevoegd, resp. 10 mgr., 20 mgr. en 40 mgr. p. L., zonder dat de kaliumbewegingen werden beïnvloed.

Fig. 19 geeft een afbeelding der curve weer, gedurende de doorstrooming met nicotine-houdende kalium-Ringer'sche vloeistof.

Fig. 20.



Geïsoleerde oesophagus, omspoeld met kalilooze Ringer. Bij 't pijltje wordt 40 mgr. nicotine p. L. aan de vloeistof toegevoegd. Na een korte prikkeling, plotseling tonusafneming met remming der bewegingen.

Fig. 20 is afkomstig van een andere proef, waarbij met het geïsoleerde orgaan werd geëxperimenteerd. De voorafgaande prikkeling gevolgd door tonusverslapping en remming der bewegingen is hier duidelijk waar te nemen. Het proefverloop was daarbij als volgt:

12—3—'24. Geïsoleerde oesophagus. Permanente omspoeling met kalilooze Ringer. Krachtige bewegingen.

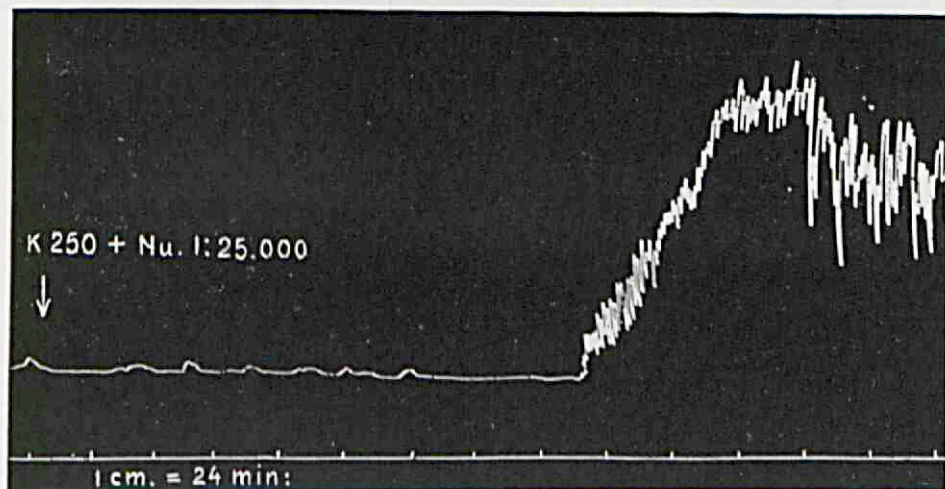
Nicotine in een verdunning van 1 : 25.000 toegevoegd. Onmiddellijk volgde na een krachtige samentrekking sterke verslapping, zoodat de registreernaald van het kymografion afgleed. De bewegingen werden geremd. De tonus keerde langzaam terug tot het vorige peil, doch daalde daarna langzaam weer, waarbij geleidelijk de bewegingen terugkeerden. Eerst zwak en onregel-

matig, werden deze allengs krachtiger, zoodat 4 uren later weer krachtige contracties geregistreerd werden, niettegenstaande de doorstroming met dezelfde concentratie nicotine werd voortgezet.

Na ± 2 etmalen (14—3—'24) doorstroming met de nicotine-kalilooze Ringer was door kalium-onttrekking de automatie bijna opgehouden. Toen werd 250 mgr. KCl p. L. toegevoegd aan de nicotine-vloeistof.

Na $\pm 3\frac{1}{2}$ uur doorstroming herstelde zich op de gewone wijze, onder tonusverhooging de automatie (zie fig. 21).

Fig. 21.



Nadat met nicotine bevattende kalilooze Ringer (40 mgr. nicotine p. L.), na 2 etmalen omspoeling, de bewegingen bijna waren opgehouden, werd bij 't pijltje 250 mgr. KCl p. L. toegevoegd. Na $\pm 3\frac{1}{2}$ u. doorstroming herstel der contracties, terwijl de nicotine werking wordt gehandhaafd.

Een drietal proeven zijn in denzelfden zin uitgevallen.

Nicotine bleek alzoo geen invloed te hebben op de radium-physiologische verschijnselen, wat betreft de vervangbaarheid van het kalium door uraan, en de door kalium-onttrekking onbewegelijk geworden oesophagus herleefde op kalium, of nicotine aanwezig is of niet. Het orgaan herstelde zich op

uraan, onafhankelijk van al- of niet voorafgaande en dan voortgezette, nicotine-bijmenging.

Ook het radium-physiologisch antagonisme wordt door nicotine niet tegengegaan. Met name hebben de paradoxale stilstanden bij de overgangen van kalium op uraan en omgekeerd op de gewone wijze plaats, onverschillig of nicotine aanwezig is of niet.

FEITELIJKE UITKOMSTEN.

- I. De oesophagus van den kikvorsch voert bij permanente doorstrooming met kalilooze Ringer-vloeistof gedurende eenigen tijd, krachtige, rhythmische bewegingen uit met een frequentie van ± 24 tot 40 contracties per uur.
- II. Onttrekking van het diffusibel kalium door permanente door-(om-)spoeling met kalilooze Ringer-vloeistof doet de automatie na 1 tot 3 etmalen ophouden, bij eene doorstroomingscapaciteit van 9 à 20 L. per etmaal en bij een temperatuur van 4 à 12° C.
- III. De door kaliumonttrekking verloren gegane bewegingen keeren terug door toevoeging van kalium aan de Ringersche vloeistof.
- IV. De kleinst toereikende dosis KCl is ± 30 mgr. p. L., de grootste dosis 1400 à 1600 mgr. p. L.
- V. Bij doorstrooming met een goed gedoseerde kalium Ringer-vloeistof kunnen in de wintermaanden (bij een temperatuur van $\pm 8^{\circ}$ C.) de bewegingen na 7 à 9 dagen nog aanwezig zijn.
- VI. Aan het door kaliumonttrekking tot stilstand gebrachte orgaan kunnen de rhythmische bewegingen teruggeroepen worden door toevoeging van uranyl-nitraat, mits de kaliumonttrekking met kalilooze Ringer niet te lang wordt voortgezet, zoodat vermoedelijk een kleine hoeveelheid kalium in het weefsel achterblijft, welke op zich zelf echter onvoldoende is om de bewegingen te onderhouden.
- VII. De bewegingen, na herstel door uraan, zijn niet zoo krachtig als na herstel door kalium. De frequentie

der uraancontracties is ook minder (12 tot 36 p. u.). De kleinst toereikende hoeveelheid uranyl-nitrat is ± 15 mgr. p. L.; de maximale hoeveelheid ± 40 mgr. p. L.

- VIII. Het radium-physiologisch antagonisme tusschen $K \rightleftharpoons U$ doet zich bij den kikvorschoesophagus ook voor.
- IX. Het krachtig op zijn weefselkalium functioneerend orgaan vertoont bij overgang op uraan-Ringer geen volledig paradoxon. De uraantoestand treedt hier geleidelijk in.
De paradoxale overgangstoestand laat zich het best bestudeeren na een etmaal doorstrooming met Ringer'sche vloeistof zonder kalium, op een oogenblik, dat er een zwakke beweging is overgebleven.
- X. Het paradoxon $U \rightleftharpoons K$ duurt langer dan het paradoxon $K \rightleftharpoons U$.
- XI. Het paradoxon $K \rightleftharpoons U$ duurt kort en kenmerkt zich door een langgerekte trap.
- XII. De evenwichtmengsels ($K \rightleftharpoons U$) worden gemakkelijker gevonden, uitgaande van den uraantoestand onder toevoeging van kalium, dan omgekeerd.
- XIII. Fluoresceïne in een dosis van 300 mgr. p. L. sensibiliseert naar den uraankant.
- XIV. Het Libbrechtsche kalium-paradox komt ook aan den oesophagus voor.
- XV. Tijdelijke tonusverhooging kan door mechanische invloeden teweeg worden gebracht. Plotselinge verandering van de doorstroomingssnelheid van een vloeistof, het borrelen van luchtbelllen langs het omspoelde orgaan, kunnen aanleiding geven tot tijdelijke tonusverhooging.
- XVI. Kalium heeft geen blijvenden invloed op den tonus. Als tijdelijk gevolg kan optreden a. tonusverhooging, b. tonusverlaging, c. tonusschommeling.

- XVII. Tijdens de uraan-automatie zijn de tonusschommelingen gering of ontbreken.
- XVIII. Faradische vagus- (vagosympathicus) prikkeling heeft op de bewegingen een tonuseffect, een frequentie-effect en een krachteffect, gepaard gaande met nwerking, tengevolge. Vagusprikkeling heeft hypertonus en hypermotiliteit tengevolge. De latente periode duurt 5 à 10 sec.
- XIX. De vagusprikkelbaarheid gaat door kaliumonttrekking verloren, voordat de automatie is opgehouden. Daarbij verdwijnen eerst frequentie- en krachteffect en daarna tonuseffect.
- XX. De door kaliumonttrekking opgeheven vagusprikkelbaarheid kan door kaliumtoevoer worden hersteld, waarbij het eerst de tonus- en krachteffecten terugkeeren.
- XXI. Het uraan kan het kalium in zijn werking bij de vagusfunctie, wat automatie betreft, vervangen, doch bij herstel der vagusprikkelbaarheid door uraan komen kracht- en frequentie-effect slechts zwak tot uiting. De latente periode duurt in den uraantoestand langer dan in den kaliumtoestand.
- XXII. Toevoeging van choline (in een conc. 1 : 4000) aan de kalilooze Ringer verhoogt tijdelijk den tonus en vermeerdert de frequentie. Daarna volgt onder tonusafnemning remming der bewegingen. Bij sterke verdunning komt alleen de prikkelende werking tot uiting.
- XXIII. Choline sensibiliseert het kalium in zijn invloed op de frequentie en op de kracht der bewegingen, is echter niet in staat na stilstand der bewegingen door kaliumonttrekking, de automatie te herstellen.
- XXIV. De cholinewerking is in den kalium- en uraantoestand gelijk.
- XXV. Adrenaline toegevoegd in een conc. 1 : 200000 heeft zoowel in den kalium- als in den uraantoestand, zon-

der voorafgaande prikkeling, tonusverlaging met remming der bewegingen tengevolge.

Met verdunningen van 1 : 800000 wordt nog tonusverlaging waargenomen; de remmende werking is dan nog zwak aanwezig. In zwakkere verdunning kan adrenaline de grootte der contracties tijdelijk doen toenemen.

De vagusprikkelbaarheid wordt door adrenaline opgeheven en keert terug, wanneer het gif tijdig met kalilooze Ringer wordt weggespoeld.

Een contraire werking van de adrenaline op de automatie, wanneer vooraf met het antagonistisch werkende choline is gesensibiliseerd, werd niet waargenomen.

XXVI. Nicotine doet na voorbijgaande prikkeling de tonus verslappen en de bewegingen ophouden. Na eenigen tijd keeren de bewegingen terug. Verdere toevoeging van nicotine heeft dan geen invloed meer. De werking is in den kalium- en uraantoeestand gelijk.

XXVII. Nicotine heeft geen invloed op de radium-fysiologische verschijnselen, wat betreft de vervangbaarheid van het kalium door uraan, en oefent geen invloed uit op de antagonistische werking.

BESCHOUWINGEN.

De twee hoofdwetten der physiologische radioactiviteit blijken ook voor den kikvorschoesophagus van kracht te zijn. De resultaten wijken in hoofdzaak niet af van de ervaringen bij vroegere onderzoekingen aan andere organen opgedaan, wat betreft de aquiradioactieve vervanging en het radium-physiologisch antagonisme.

Uraan bleek kalium in zijn functie tegenover de automatie te kunnen vervangen, hetgeen verklaarbaar is, daar het uraan door zijn stralende werking voor het kalium in de plaats kan treden. Daar intusschen voor een eenigszins krachtige contractie behalve calcium ook enig kalium noodig is, valt het echter te begrijpen, dat de uraانبewegingen het krachtigst tot uiting komen, wanneer in het weefsel een voldoende hoeveelheid kalium achterblijft, welke op zich zelf en tegenover het uraan in stralende werking te kort schiet om de automatische bewegingen te onderhouden.

Zooals in hoofdstuk VII werd opgemerkt vertoont het nog krachtig op zijn weefselkalium zich contraheerend orgaan bij overgang op een uraan-Ringer'sche vloeistof geen paradox, doch treedt de uraantoestand geleidelijk in. Daarentegen komt het paradox $K \rightarrow U$ wel voor, wanneer vooraf de voorraad kalium grootendeels is uitgeput, of in het begin na herleving op kalium-Ringer. Het is zeer waarschijnlijk, dat door sommige onderzoekers bij het bestudeeren der paradoxa met deze feiten niet voldoende rekening is gehouden.

Terwijl Hart¹⁾ bij zijn proeven met den regenworm, waarnam, dat het kalium in de Ringer'sche vloeistof door uraan kon vervangen worden, kon hij geen paradox aantoonen.

1) P. C. Hart. Arch. néerl. de Physiol. t. IX, 1924 p. 1.

Een verklaring voor de tijdsverschillen in de paradoxa kan gevonden worden in het verschil in adsorptie tusschen kalium- en uraan-ionen, waarbij de uraan-ionen moeilijker diffundeeren, doch eenmaal geadsorbeerd, steviger vastgehouden worden, dan de K-ionen. De proeven van Zeehuisen, waarvan de resultaten op bldz. 36 zijn vermeld, schijnen in deze richting te wijzen.

Over den oorsprong der automatische bewegingen is reeds veel gestreden. Zoowel de myogene als neurogene theorie telt talrijke aanhangers, waaronder vooraanstaande physiologen. Tot voor 1904 ging de strijd vrijwel gelijk op, en was het aan geen van beide partijen nog gelukt eene overtuigende beslissing ten gunste van deze of gene theorie te doen vallen. Door de eminente onderzoekingen van Magnus ¹⁾ en Langley in 1904—1905, scheen voor een oogenblik het pleit ten gunste van de neurogenisten beslist te zullen worden. Sedert hebben de voorstanders der myogene leer hun aanvallen met succes hernieuwd en vooral door de onderzoekingen van Engelsche en Amerikaansche zijde, in de laatste jaren verricht (Gunn en Underhill ²⁾, Alvarez en Mahoney ³⁾, Carlson ⁴⁾ en medewerkers, Garrey ⁵⁾ e. a.) heeft de neurogene theorie terrein verloren, hoewel nog lange reeksen van experimenten noodig zullen zijn, alvorens een alleszins bevredigende oplossing voor dit vraagstuk zal gevonden zijn.

Uit de feiten sub V, XXVI en XXVII op bldz. 67 en 70 genoemd en uit de proeven in hoofdstuk XII beschreven moet worden afgeleid, dat de oorsprong van de automatische

1) Magnus. Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, 102 p. 123 en 349; 1904, 193 p. 525; 1905, 108, I.

2) Gunn a. Underhill. Amer. Journ. of Physiol. 1914, VIII, p. 275.

3) Alvarez a. Mahoney. Amer. J. of Physiol. Vol. 45, p. 342, 1918.
Id. Amer. J. of Physiol. 1922, Vol. 69 p. 421.

4) Carlson. Amer. J. of Physiol. 1922, Vol. LXI.

5) Garrey. Journ. of Gen. Physiol. 1920, Vol. iii p. 41.

bewegingen van den kikvorschslokdarm met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid in de spier gelegen is.

Misschien, dat de bewegingsfunctie wordt voortgebracht in een ander gedeelte van de celsubstantie dan de overgangsplaats van zenuw- op spierelement, de intermediaire stof, door L a n g l e y 1) als „receptive substance”, synapsis, aangeduid, door A s h e r 2) „neuroplasmatische Zwischensubstanz”, door D i x o n en B r o d i e 3) „myoneural junction” genoemd, en algemeen als de aangrijpingsplaats der parasymphatisch en sympathisch werkende stoffen beschouwd.

Of dit intermediair mechanisme van morphologischen, van chemischen dan wel van physischen aard is, kan hierbij buiten beschouwing blijven.

Dat de werking van het „vagotrope” choline en het „sympathicotrope” adrenaline op de automatie onveranderd blijft, zoowel in den kalium-, als in den uraantoeestand, is dan te begrijpen door de voorstelling, dat de oorsprong der rhythmische bewegingen in een ander gedeelte der celsubstantie gezocht moet worden en dat beide celmechanismen op chemische en physische prikkels niet op dezelfde wijze reageeren. Daarvoor pleit, dat de automatische bewegingen, gehoorzamende aan de radium-physiologische wetten en aan de ionenbalanceering, ook tot stand komen, al is de werking van het intermediaire mechanisme b.v. door nicotine dan wel anderszins geremd of opgeheven. Zoolang tusschen beide mechanismen een wisselwerking blijft bestaan, zien we vago-symphaticusprikkeling invloed uitoefenen op de bewegingen. De automatie kan echter voortbestaan, terwijl de functie van de intermediaire stof reeds lang is opgeheven, dan wel geremd is. Zoo zien we bij kaliumonttrekking de vagusprikkel-werking verloren gaan, nog voordat de rhythmische bewegingen zijn opgehouden, en zelfs wanneer een tijdelijk herstel van de

1) L a n g l e y. The autonomic nervous system, 1921.

2) A s h e r, gecit. van B o e k e. Ergebnisse d. Physiol. Bd. 19, 1921.

3) B r o d i e en D i x o n. Journ. of physiol. Vol. 30, 1905.

vagusprikkelbaarheid door kaliumtoevoer kan teweeg gebracht worden, geen gelijken tred houden met het herstel der bewegingen, welke reeds krachtig herstel kunnen vertoonen alvorens de vagusprikkelbaarheid is teruggekeerd. Deze kan opnieuw verloren gaan zonder dat er verandering in de bewegingen is opgetreden.

Zooals Langley heeft aangetoond verlamt nicotine de synapsis. Op de automatische oesophagusbewegingen zagen we door nicotine na een korte initiale prikkeling spoedig een verslapping volgen, met voorbijgaande remming der bewegingen. Door de plotselinge verbreking van het verband tusschen intermediair mechanisme en contractie-mechanisme zien we tijdelijk de bewegingen geremd worden, om, niettegenstaande de nicotine blijft inwerken, zich te herstellen. Wordt verder nicotine toegevoegd, onverschillig in welke concentratie, dan is geen invloed meer merkbaar. De bewegingen blijven zich daarbij in hunne radium-physiologische verhoudingen evenals anders gedragen.

Hoewel het ten opzichte van den vagus niet gelukt is de antagonistische werking van het uraan aan te toonen door een evenwichtsmengsel $K \rightleftharpoons U$, waarmede bij doorstrooming de functie van de myoneurale synapsis tijdelijk kon worden opgeheven, om terug te keeren bij verhooging van een der componenten, meen ik uit het feit, dat het uraan, zij het ook slechts bij krachtelooze contracties, het bij kalium-onttrekking verloren gegane vaguseffect kan terugroepen, alsmede uit de gelijksoortige werking van choline en adrenaline op de automatische bewegingen, zoowel in den kalium-, als in den uraan-toestand, met een zekere mate van waarschijnlijkheid het besluit te mogen trekken, dat niet alleen de automatische bewegingen, doch ook de synapswerking onder radioactieven invloed staat.

De studie van de vaguswerking tijdens de automatie heeft er toe geleid, de vagussynapsen te zoeken in de spier. Bij het zoeken naar een verklaring voor de gevonden feiten deden zich echter talrijke bezwaren voor.

Op de oesophagusautomatie heeft vagusprikkeling *a.* krachteffect, *b.* tonuseffect, *c.* frequentie-effect, tengevolge.

In overeenstemming met andere onderzoekers (C a r l s o n en L u c k h a r t e. a.) zagen we na faradische prikkeling van den N. vagus hypertonus en hypermotiliteit optreden. Door kaliumonttrekking nam de vagusprikkelbaarheid af en verdween meestal nog voordat de rhythmische bewegingen waren opgehouden, om na toevoer van kalium terug te keeren.

L e l y bevestigde aan het kikvorschhart de bevinding van H o w e l l ¹⁾ en A s h e r, dat de vagusprikkelbaarheid door kalium-onttrekking vermindert. Aan de verminderde prikkelbaarheid bij voortgezette doorstrooming met kalilooze Ringer, zag hij een stadium van verhoogde prikkelbaarheid voorafgaan. J. B. Z w a a r d e m a k e r en t e n C a t e hebben dit eveneens kunnen vaststellen.

Aan den kikvorschoesophagus heb ik dit verschijnsel niet teruggevonden hoewel ik uit mijn negatieve resultaten geenszins wil concludeeren tot de afwezigheid daarvan, daar ik hier toe niet over voldoende gegevens beschik.

Uraan bleek echter de door kaliumonttrekking verloren gegane functie van de myoneurale synaps te kunnen doen terugkeeren.

De theorie, dat vagusprikkeling in de synapses kalium zou vrijmaken, moge misschien voor het hart gelden, voor den oesophagus is zij niet houdbaar. Wel zouden het krachteffect en het frequentie-effect er door verklaard kunnen worden, maar het tonuseffect is echter daarmede rechtstreeks in strijd, daar kalium geen tonusverhoging, doch tonusverlaging geeft. Ook het herstel der vagusprikkelbaarheid door kaliumtoevoer, nadat deze door kaliumonttrekking is verloren gegaan, terwijl nog in het weefsel voldoende diffusibel kalium aanwezig is om de bewegingen te onderhouden, is met deze theorie niet in overeenstemming.

1) H o w e l l. Amer. J. of Physiol. Vol. 15 p. 294, 1905; Vol. 21, p. 55, 63, 1902.

Gaskell 1) neemt aan, dat door vagusprikkeling choline vrijkomt.

Loewi 2) stelt zich voor, dat de vagusprikkel een choline-achtige stof (vagushormon) vrijmaakt, en dat de sympathicus-prikkel door vrijkomen van een adrenalineachtige stof inwerkt, op de plaats, waar de prikkel aangrijpt. De voorstelling van Loewi heeft aan waarschijnlijkheid gewonnen, sinds door de onderzoekingen van Magnus en Le Heux 3) is komen vast te staan, dat choline als het hormon voor de darmbewegingen moet worden beschouwd, en dat de choline-esters een intensieve werking hebben. Volgens de onderzoekingen van Le Heux schijnt bij het opbouwen der choline-esters een fermentatieve werking een belangrijke rol te spelen.

Loewi vond, dat het choline-gehalte in het kikkerhart na vagusprikkeling 2 à 5 $\times$ toeneemt.

Brinkman en van Dam 4) trachtten de juistheid van Loewi's opvatting aan te toonen door de hormonale zenuwprikkelende werking niet op het hart over te brengen doch op de maag van een andere kikvorsch. Daartoe lieten zij de voedingsvloei-stof na vagusprikkeling uit het hart van het eene proefdier stroomen door de maag-arterie van een ander proefdier en zagen telkens na vagusprikkeling bij het eene dier de automatie van de maag van het andere proefdier toenemen. Als doorstromingsvloei-stof gebruikten zij echter een kalium Ringervloei-stof met een KCl-gehalte van 0.005 % tot 0.02 %, daar zij hiermede de duidelijkste werking van vagushormon en K-effect verkregen.

Asher 5) beschouwt de opvatting van Loewi als niet voldoende geargumenteed. De proeven van Brinkman acht hij daarom niet bewijzend, omdat hij het resultaat als een ge-

1) Gaskell. The involuntary nerve system, 1916.

2) Loewi. Pflügers Archiv. Bd. 189 p. 239, 1921; Bd. 193, p. 210, 1922.

3) Le Heux. Pflügers Archiv. Bd. 173, p. 9, 1919; Bd. 179, p. 177, 1920; Bd. 190 p. 230, 301, 1921.

4) Brinkman en van Dam. Pflügers Archiv. Bd. 196, p. 66, 1922.

5) Asher. Zeitschr. f. Biol. 1923, Bd. 78, p. 297.

volg van de kaliumwerking opvat in den zin van H o w e l l, m.a.w. dat door vagusprikkeling het kaliumgehalte der vloeistof toeneemt. De onregelmatige werking van het kikvorschhart door kaliumonttrekking bij doorstrooming met kalilooze R i n g e r kon hij opheffen met kalium-R i n g e r vloeistoffen, waarin het KCl in een kleinere hoeveelheid aanwezig was dan bij de proeven van B r i n k m a n, en waarbij hij analoge verbetering der automatie waarnam als bij doorstrooming met een kalilooze R i n g e r vloeistof, die opgevangen was, nadat het door een kikkerhart was gevloeid gedurende vagusprikkeling.

De choline alleen kon in mijne experimenten nog veel minder dan het kalium de werking van den vagusprikkel verklaren, daar choline bij afwezigheid van kalium wel tonusverhooging geeft, doch geen invloed heeft op de automatische beweging. Bij stilstand door kaliumonttrekking is choline niet in staat de rhythmische bewegingen te doen terugkeeren.

Wanneer door uitspoelen van kalium de vagus onprikkelbaar is geworden, kan choline de vagusprikkelbaarheid evenmin herstellen.

Aan den anderen kant laat zich de onprikkelbaarheid van den vagus door toevoeging van adrenaline gemakkelijker in overeenstemming brengen met de antagonistische werking op het choline, dan met de kalium-theorie. De theorie van H o w e l l verklaart echter op zich zelf niet alles en behoeft daarom aanvulling. Misschien gelukt dit in de richting, die de afscheiding veronderstelt van een verbinding van kalium met iets anders. Er is een schijn van mogelijkheid, dat dit „iets anders" een oppervlaktespanning-verlagende stof zou zijn, want B r i n k m a n en v a n D a m zouden tijdens vagusprikkeling zulk een stof gevonden hebben.

De eigenaardigheid van de oppervlaktespanning te verlagen komt echter aan vele stoffen toe, zoodat ook andere dingen, dan de vagotrope stof daarbij in het spel kunnen zijn.

Door de H o w e l l'sche theorie (kalium-vrijmaking) en de G a s k e l l - L o e w ische voorstelling aaneen te voegen, laat

de vaguswerking zich ongedwongen verklaren. Frequentie en kracht-effect kunnen dan als een gevolg van kaliumvrijmaking worden opgevat, de tonusverhooging door de choline (of choline-achtige stof), waarbij de sterk sensibiliseerende werking van choline op het kalium mede van invloed kan zijn.

Los van de H o w e l l - L o e w i s c h e theorie staat dan nog de noodzakelijkheid van bioradioactiviteit, niet alleen voor de automatie, maar bovendien voor de synaps-werkingen. Mijne proeven hebben de noodzakelijkheid dezer voorwaarde zoowel voor de automatie als voor den myoneuralen overgang voor den oesophagus onmiskenbaar aangetoond.

STELLINGEN.

I

De bloeddruksverhooging bij lichamelijken en geestelijken arbeid berust voor een groot deel op eene vermeerderde functie der bijnieren.

II

Voor de behandeling van multiple papillomen van het strottenhoofd is de electro-coagulatie de beste methode.

III

De aanwending van radium-bestraling voor de bestrijding van boosaardige gezwellen geschiede steeds met een voor elk geval zoo groot mogelijke begin-dosis.

IV

Bij de pigment-theorie van K o e p p e, ter verklaring van het ontstaan van glaucoom, worden oorzaak en gevolg verward.

V

Aan den regel van Courvoisier, als differentieel-diagnosticum bij chronische verstopping der galwegen, tusschen tumor en steen, wordt in 't algemeen te veel waarde gehecht.

VI

Alléén bij chronische amoeben-dysenterie moet aan de behandeling met Yatreen de voorkeur gegeven worden boven elke andere kuur.

