

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 aequiradioactieve 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 eenig 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 Hart ¹⁾ 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 Magnus¹⁾ 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 Underhill²⁾, Alvarez en Mahoney³⁾, Carlson⁴⁾ en medewerkers, Garrey⁵⁾ 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-sympathicusprikkeling 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 (Carlson en Luckhart 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.

Lely bevestigde aan het kikvorschhart de bevinding van Howell¹⁾ en Asher, 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. Zwaardemaker en ten Cate 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 hiertoe 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) Howell L. Amer. J. of Physiol. Vol. 15 p. 294, 1905; Vol. 21, p. 55, 63, 1902.

Gaskell¹⁾ neemt aan, dat door vagusprikkeling choline vrijkomt.

Loewi²⁾ 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 onderzoeken van Magnus en Le Heux³⁾ 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 onderzoeken 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 $2 \text{ à } 5 \times$ toeneemt.

Brinkman en van Dam⁴⁾ 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 voedingsvloeistof 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 doorstroomingsvloeistof gebruikten zij echter een kalium Ringervloeistof met een KCl-gehalte van 0.005 % tot 0.02 %, daar zij hiermede de duidelijkste werking van vagushormon en K-effect verkregen.

Asher⁵⁾ 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 kikkervorsch hart door kaliumonttrekking bij doorstroming 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 doorstroming 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 tonusverhoging 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.