

Estudios sobre el mecanismo regulador del tono de la fibra lisa

POR

J. PI SUÑER BAYO

La regulación del tono de la célula muscular lisa se efectúa por vía nerviosa vegetativa, y por la influencia que el medio tiene sobre esta vía, sobre las hipotéticas sustancias intermediarias y aún sobre la misma célula. El medio obra preferentemente por su contenido en iones y hormonas, no solamente cualitativamente, sino variando su acción según la cantidad en qué estén contenidos los referidos principios activos, en relación unos con otros.

De esto se colige que pueden producirse variaciones en el tono por paralización o irritación nerviosa o por cambios en la composición hormonal o en la mezcla de iones del líquido medio.

Bickel (1), fundándose en anterior literatura y en propios trabajos experimentales de los últimos años, llega a la conclusión de que el tono de la célula muscular lisa está gobernado por una triple acción nerviosa: una parasimpática excitante y dos simpáticas, que llegan probablemente por dos vías distintas, una tonopositiva y otra tononegativa. De ser así, se exigen también tres sustancias intermediarias, una parasimpática y dos simpáticas, opinión que concuerda con la de Pal (2) y en ciertos puntos de vista con la opinión de Courtaude y Guyon (3).

Trabajando con fragmentos de estómago o intestino "in vitro" y suspendidos en solución de Ringer y fuera, por lo tanto, de toda influencia central, en un medio invariable, el tono será resultado de las

excitaciones, unas veces concordantes, otras contradictorias de las sustancias intermediarias. Si variamos la composición del medio por adición de adrenalina, acetil-colina o sustancias análogas, la irritabilidad de la célula lisa varía, ya sea por acción sobre las terminaciones neuronales, ya sobre la sustancia intermediaria, ya sobre la misma célula muscular. Se observa entonces que, mientras la acetil-colina y la pilocarpina, añadidas al líquido de Ringer, tienen una acción tono positiva, la adrenalina, obra unas veces de esta misma manera y otras veces como depresiva, independientemente de la dosis empleada.

Magnus (4) vió en preparados de intestino, después de un estímulo adrenalinico, una disminución del tono y sólo excepcionalmente contracción. Trabajando sobre estómagos de rana, observan Boruttau (5) y Oscar B. Mayer (6) una relajación muscular; lo mismo afirma Boehm (7), utilizando animales intactos. En cambio, Bunch (8) y Salvioli (9) encuentran un aumento de tono. En animales vivos, Magnus (l. c.) ve ocasionalmente excitación intestinal y Katsch (10), en cambio, en animales con fenestración abdominal, parálisis. En observaciones roentgenológicas en el hombre, el mismo Katsch, obtiene resultados variables; unas veces de excitación y otras de depresión. Watanabe (11) también con los rayos X, estudiando la conducta del estómago del perro, encuentra, con la adrenalina, un aumento inicial de tono y una relajación ulterior.

Kolm y Pick (12), añadiendo adrenalina a un preparado cuyo tono estaba ya aumentado por una adición anterior de acetil-colina y trabajando con intestino de conejo, observan una nueva y considerable contracción, después de una corta e insignificante depresión. Ésta puede explicarse suponiendo que, de las dos acciones simpáticas que la adrenalina excita, la depresora es prontamente vencida por la acetil-colina y, en cambio, la tonopositiva se suma a la anterior, y que esta predomina más fácilmente por la falta de inhibición central, condición constante, como se comprende, en los preparados separados del animal.

La variación de la constancia iónica del medio en que se halla sumergido el preparado, influye también en su tono. Así, Tetzner y Turol (13) añadiendo Ca a la solución de Ringer, ven disminuir los movimientos del estómago, y ven también que esta acción se anula por la acetil-colina y por el Cl_2Ba . El K tiene efectos contrarios. Zendeck (14) dice que no son los electrolitos los que excitan los nervios, sino que son las terminaciones de éstos las que influyen sobre la permeabilidad de las correspondientes membranas celulares, provocando la concentración de una determinada clase de iones (Ca para el simpático y K para el vago), de la cual resulta la consiguiente

acción fisiológica: en este caso la contracción de las células musculares lisas del estómago. De no ser así, el efecto del K después de paralizado el sistema parasimpático debería anularse por la atropina, cosa que no sucede. Jendrassik (15), sustenta el mismo criterio, así como Froboese (16), que pudo observar en el estómago de la rana una excitación por el aumento de la concentración del potasio, que se convertía en parálisis cuando la dosis era muy grande.

Rosemann (17) trabajando en intestino delgado de rana y rata, ve que en ausencia de Ca un pequeño exceso de K paraliza los movimientos pendulares y rebaja el tono. En cambio trabajando con Ringer, provisto de Ca y sin K observa que la adición de pequeñas cantidades de este ión, disminuye el ritmo y tono de los movimientos. Si las cantidades añadidas aumentan, el efecto es contrario. En Ringer sin K, dosis de Ca que exceden en mucho del contenido normal en la solución, aumentan el tono, y para obtener una acción contraria se ha de trabajar con dosis elevadísimas de Ca. En presencia de K, las dosis de Ca hasta 2,5 veces su contenido normal en el Ringer, aumentan también el tono, y las mayores causan relajación. Según Rosemann, la acción de los iones Ca y K depende más de la relación de cantidad en que están entre ellos que de su cantidad absoluta en el líquido ambiente.

Sea como fuere, bien admitiendo la opinión de Zondeck, de la concentración de los iones en las terminaciones nerviosas provocada por los sistemas simpático y parasimpático, bien la excitación de estos por las distintas mezclas iónicas, bien (lo que es más probable) que se trate de dos acciones complementarias y paralelas, todos los ensayos muestran que una variación de la mezcla electrolítica del líquido ambiente es causa de variaciones en el tono y la movilidad gástrica e intestinal, y que el aumento de potasio en la solución, causa generalmente efectos paralelos a la excitación parasimpática, mientras que la acción del Ca es análoga al efecto simpático. Pero estos efectos dependen también de la dosificación, y es digno de notarse que la adición de pequeñas cantidades de Ca en la solución Ringer normal es de efectos tonopositivos, mientras que la adición de grandes cantidades es relajante, cosa equivalente a lo que hace asimismo la adrenalina, según algunos autores. No es posible hoy todavía dar una explicación correcta del gran número de fenómenos parecidos. Se ha de pensar que las observaciones han sido efectuadas en distintos animales, y la importancia respectiva de los sistemas de inervación no es igual en todas las especies. Tenemos, pues, que conformarnos diciendo que las variaciones de las cantidades de iones en los líquidos ambientes dan lugar a variaciones del tono de la fibra

muscular lisa, sin intentar de momento explicarlo ni sistematizarlo. Más exactamente informados, según hemos ya visto, estamos de la acción de las hormonas del medio, y a este respecto tenemos ya bastantes conocimientos para formular la explicación teórica de los hechos y sentar en ella puntos firmes de apoyo. Podemos, pues, preguntar: ¿cómo la variación de las proporciones electrolíticas del medio modifica la acción de ciertas hormonas, cuya acción conocemos ya?

Este punto ha sido detenidamente estudiado con referencia al corazón. Véanse, entre otros, los trabajos ya citados de Kohn y Pick y los de Burrige (18). Pocos se han ocupado de ello en el tramo digestivo. Rosemann (l. c.), usando intestinos de rana y rata, observa que la ergotoxina en líquido de Ringer libre de K aumenta el tono, y lo baja incorporada al Ringer sin Ca. La pilocarpina no produce tampoco sus efectos característicos en ausencia del Ca. Además observa el siguiente fenómeno: suspendido un fragmento de intestino en una solución Ringer sin Ca, en la cual se ha instilado adrenalina, al añadir sales cálcicas en dosis tal que normalmente producirían aumento de tono, en presencia de la adrenalina producen el efecto inverso. Por consiguiente, resulta de la adición de Ca y adrenalina un evidente efecto paralizador simpático; pero si la acción de la adrenalina se anula por K y ergotoxina, con la adición de la misma dosis cálcica, sobreviene otra vez la acción tonopositiva.

Tetzner y Turoid en estómagos humanos, estudiaron la influencia de soluciones de Ringer ricas en Ca o en K y libres de estos iones sobre el efecto de la adrenalina y la acetil-colina, llegando a las siguientes conclusiones: en medios ricos en Ca la acción paralizante de la adrenalina es aumentada y puede ser anulada por adición de acetil-colina y Cl_2Ba . Cuando el medio es rico en K disminuye este efecto paralizante adrenalínico y no se modifica de manera clara la acción de la acetil-colina. En soluciones sin Ca se debilitan tanto el efecto negativo de la adrenalina como el positivo de la acetil-colina, mientras que en medios libres de K son aumentados los dos efectos.

Resultados muy parecidos han dado mis observaciones trabajando sobre intestino de cobayo:

A) La acetil-colina y la pilocarpina en solución normal de Ringer causan subida de tono, más considerable con la primera que con la segunda.

B) La adrenalina, también en Ringer normal, causa (y con entera independencia de las dosis) unas veces aumento y otras disminución del tono, siendo el primero siempre menos intenso que el producido por la acetil-colina a las mismas dosis y sobre el mismo preparado. Varias veces se encuentra que una fuerte dosis inicial de

adrenalina causa una disminución del tono muscular, mientras que una subsiguiente dosis pequeña produce contracción; y por fin, en otros casos la instilación de adrenalina produce en el intestino de la cobaya una inicial contracción escasa, seguida de una fuerte atonía.

C) En el líquido de Ringer sin Ca, el efecto estimulante de la acetil-colina, así como los dos de la adrenalina, están muy disminuidos. La acción, de la pilocarpina puede hasta desaparecer completamente.

D) En líquido de Ringer sin K la intensidad de la contracción producida por la acetil-colina es aproximadamente, igual a la producida en el Ringer normal, pero su duración es mucho más larga. El efecto de la pilocarpina es doble: unas veces provoca una gran contracción y otras veces aumenta el número y la intensidad de las peristálticas normales. El efecto de la adrenalina es siempre de igual cualidad al obtenido con Ringer normal, es decir, que si en éste producía aumento de tono, en el medio sin K lo produce igualmente, y lo mismo si el efecto era el contrario; pero siempre con menor duración en la solución normal que en el Ringer sin K.

Para encontrar la explicación a estos casos de correlación de las funciones iónicas y hormonales y a su relación con la inervación simpática y parasimpática, es indispensable recordar lo que sucede en condiciones análogas en el corazón, que es donde mejor estudiadas han sido estas cuestiones. Así, dice Kraus (19), al cual y a sus colaboradores y discípulos se deben la mayor parte de observaciones, que después de un tratamiento preparatorio por el Ca la excitación del pneumogástrico no provoca inhibición, sino estímulo en el corazón. Spiro (20), Chiari y Fröhlich (21) en el corazón, y Tetzner y Turoid en el intestino, afirman que sin Ca, la excitación pneumogástrica no obtiene ningún resultado. Esto último concuerda con mis observaciones, si bien en ellas se ha visto también el mismo efecto obtenido con los fármacos parasimpaticotropos.

Sobre la explicación teórica de mis resultados con la adrenalina, ya se ha dicho lo necesario anteriormente. Sólo resta añadir que Watanabe, en este mismo laboratorio, encuentra en animales enteros examinados por rayos X, que la inyección de adrenalina causa un aumento de tono en la musculatura gástrica y sólo posteriormente la relaja. En estómagos de rana observa siempre aumento de tono, resultado que tiene quizá relación con las condiciones de inervación. Suda (22), Kuroda (23) y Mitsuda (24) señalan que secciones de estómago e

intestino de perro, cuyos nervios extramurales han sufrido degeneración, suspendidos en líquido de Ringer, reaccionan a la adrenalina, aumentando el tono, mientras que los preparados control con integridad nerviosa, reaccionaron relajándose o paralizándose. Y esto podría motivarse porque en el preparado intacto la adrenalina tiene mayor número de puntos de ataque, principalmente sobre las terminaciones simpáticas paralizantes, que representan la más importante influencia central, y las cuales en los preparados con previa sección están degeneradas y, por lo tanto, inútiles hasta en lo que se refiere a la actividad fisiológica de sus substancias intermediarias. Además de que la adrenalina puede también actuar directamente sobre las terminaciones nerviosas en los preparados en que las haya, esto es, los preparados intactos. Todo pues, parece confirmar la idea de Boenheim, de que la principal vía paralizante es de origen central simpático, pero que a falta de ésta, puede obtenerse también el mismo efecto, aunque más imperfectamente, por excitación de los tejidos simpáticos intramurales.

Pero ¿por qué se debilita la acción de la acetil-colina, de la pilocarpina y de la adrenalina, en las soluciones de Ringer sin Ca, como se desprende de las observaciones de Tetzner y Turoid en estómagos y de mis ensayos en intestinos? La ausencia de este ión rebajaría el pleno efecto de la excitación parasimpática y de las dos acciones simpáticas.

Por un lado, vemos que un exceso de Ca conduce directamente a excitaciones de un claro tipo simpático (Zondeck y otros) y por otro, que la escasez de este elemento altera la acción de los dos sistemas de nervios. Se podría imaginar que, como dice Zondeck, el Ca establece condiciones de facilidad para el efecto de los nervios simpáticos sobre los receptores celulares y que su carencia, por alteración del equilibrio electrolítico, impide que el K y el Na establezcan buenas condiciones receptoras, antagonistas de las anteriores.

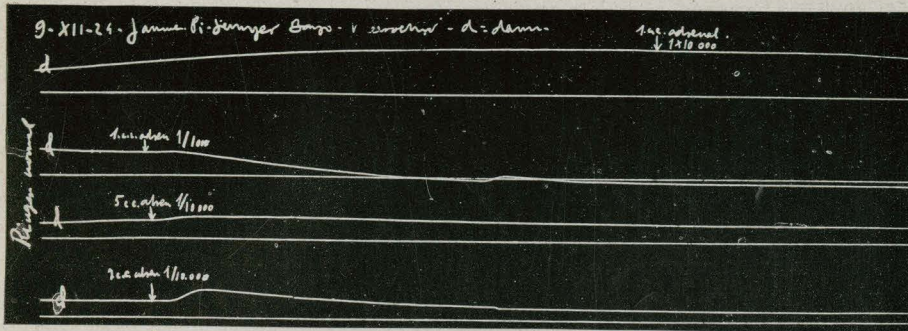
Pero queda aún otro efecto difícil de explicar. ¿Por qué la falta de K produce un aumento del efecto parasimpático, cosa que parece contraria a su acción y a veces, también, como han visto Tetzner y Turoid, de la acción simpática? Se ha querido explicar esto diciendo que el Na y el K, a pesar de tener los dos (y este último con mucha más intensidad) efectos parasimpáticos, no suman sus acciones al encontrarse juntos, sino que, en cierta manera, son antagonistas, y entonces la ausencia del potasio dejaría en toda libertad de acción a los iones sódicos, provocando éstos la excitación. La acción simpática de Tetzner y Turoid se explicaría por la falta de antagonista con que se encuentra el calcio. Explicaciones son éstas, sin duda, ex-

cesivamente esquemáticas y teóricas. Harán falta todavía muchas investigaciones hasta ver claro en estos complicados problemas. Un esfuerzo más para su esclarecimiento es la parte experimental de este trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

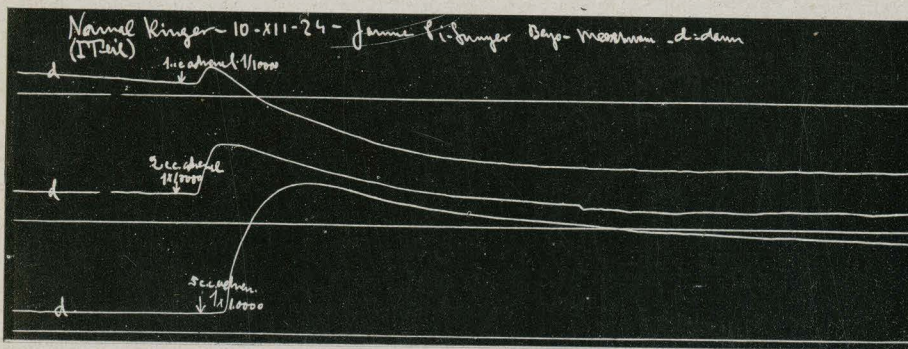
Los cobayos fueron muertos por contusión en la nuca. Las secciones de trabajo eran siempre de intestino delgado, de unos 5 cm. de longitud, sumergidas en un vaso de 80 cm. cúbicos de capacidad con Ringer a temperatura constante de 37° C. Las inscripciones se efectuaban por palanca directa, unida por un hilo a un extremo del intestino. Las soluciones de Ringer empleadas, y por las que circulaba sin interrupción una corriente de oxígeno, eran las siguientes:

Solución normal		Solución libre de Ca		Solución libre de K	
Cl Na	7,5 gr.	Cl. Na	7,5 gr.	Cl. Na	7,5 gr.
Cl. K	1 gr.	Cl. K	1 gr.	Cl ² Ca	2 gr.
Cl ² Ca	2 gr.				
Agua destil.	1.000 gr.	Agua destil.	1.000 gr.	Agua destil.	1.000 gr.



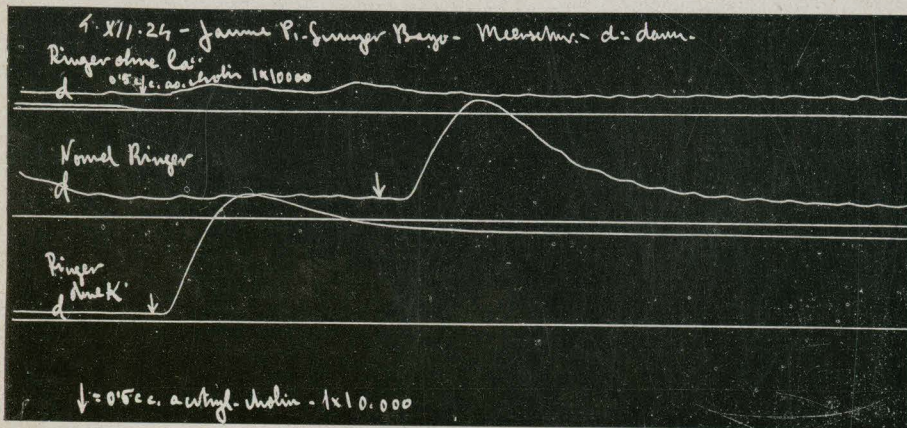
Gráfica núm. I

Los dos efectos de la adrenalina. II, relajación. III y IV, contracción.



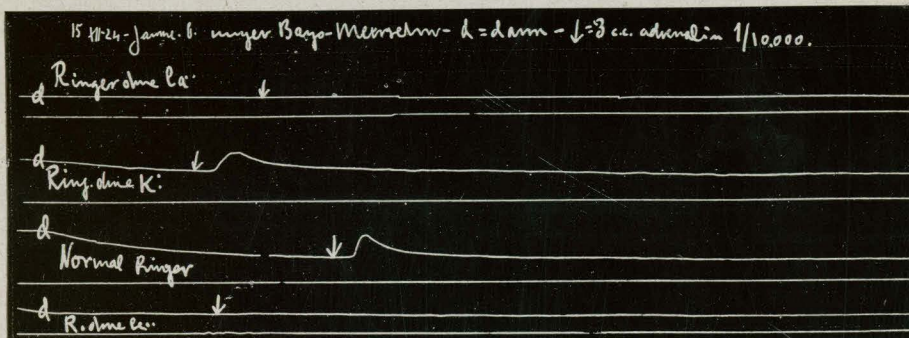
Gráfica núm. II

Trazado superior. I c. c. adrenalina 1-10.000. Contracción inicial con gran relajación posterior.



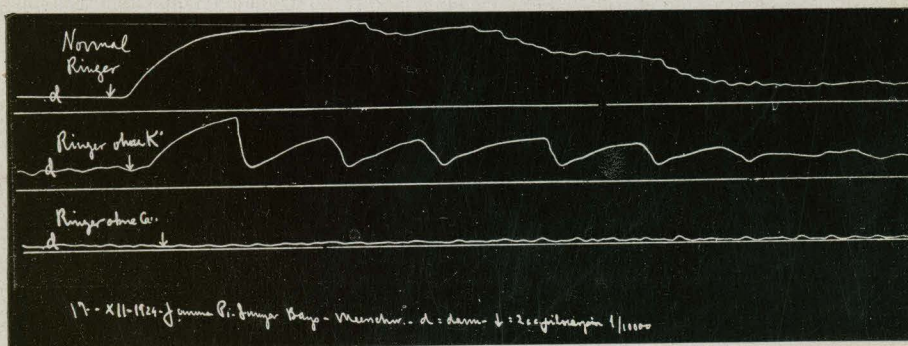
Gráfica núm. III

0.5 c. c. acetyl-colina. I, Ringer sin Ca²⁺. II, Ringer normal. III, Ringer sin K.



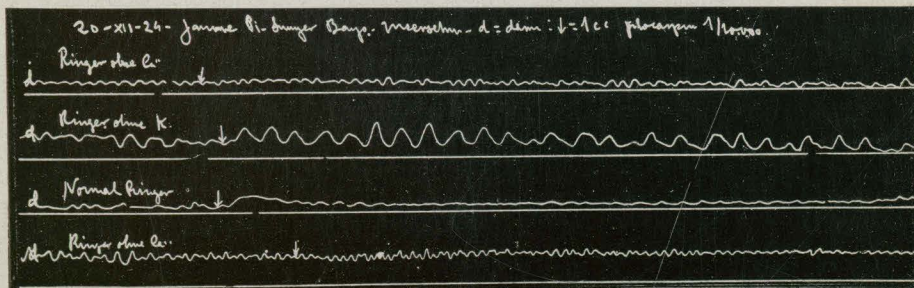
Gráfica núm. IV

3 c. c. adrenalina 1-10.000, I y IV, Ringer sin Ca^{2+} , II, Ringer sin K.
III, Ringer normal.



Gráfica núm. V

2 c. c. pilocarpina 1-10.000. En el segundo trazado (Ringer sin K)
aumento de las contracciones peristálticas normales.



Gráfica núm. VI

1 c. c. pilocarpina 1-10.000. I y IV, sin Ca^{2+} , II, sin K.
III, Ringer normal.

I. Sobre los distintos efectos de la adrenalina, en solución normal de Ringer.

TABLA I

RÉSPULTADO

Animal núm.	Preparado núm.	Dosis de adrenalina añadida a 80 c. c. de solución de Ringer		Relajación	Contracción	Contracción inicial seguida de relajación
		1-1000	1-10000			
1	1	1		++		
1	1		5		+	
1	1		7		+	
2	1		0,5	+		
2	1		1		+	
2	1		2		+	
2	1		3		+	
2	2		0,5		++	
2	2	1		+		
2	2	2		+		
2	3		1			++
2	3		2			+
2	3		5		+++	
3	1	1		++		
3	1		1	+		
3	2		1		+	
3	3		1		+	
3	3	1			+++	
3	3		2		++	
3	4	1			+	
3	4		1		+	
3	4		2		+	
3	4		3		+	
3	4		5			
3	4		0,5			
4	1		0,5		+	
4	1		1		+	
4	1		2		+	
4	1		3		+	
4	1		4		+	
4	1		5		+	
4	1	1			+	
5	1		2	+		

II. La adrenalina con diferentes mezclas salinas. En estos ensayos el mismo preparado intestinal era investigado con la misma dosis de adrenalina, sucesivamente en dos o en las tres soluciones de Ringer, cambiando el orden de ello. Después de cada prueba el intestino se lava cuidadosamente con la solución con la cual se va a trabajar.

TABLA II

RÉSPULTADO

Animal núm.	Prepa- rado núm.	Dosis de adrena- lina añadida a 80 c. c. de liqui- do de Ringer (en c. c.)		Líquido de Ringer			Contra- ción	Relaja- ción	Contracción inicial, se- guida de relajación
		sol. al 1-1000	sol. al 1-10000	Normal	Sin Ca	Sin K			
I	I		2	+				+	
I	I		2		+		-	-	-
I	I		2			+	-	-	-
I	I		5	+				+	
I	I		5		+		-	-	-
I	I		5			+		+	
I	2		2		+		-	-	-
I	2		2			+		++	
I	2		2	+				++	
I	2		2		+		-	-	-
2	I		I		+		+		
2	I		I	+			++		
2	I	I		+			+		
2	2	I				+	+		
2	2	I			+		-	-	-
3	I		3		+		+		
3	I		3			+	-	-	-
3	I		3	+			-	-	-
3	I		5		+		-	-	-
3	I		5			+	+		
3	I		5	+			+		
3	2		I	+			+		
3	2		I			+	++		
3	2		2	+			+		
3	2		2			+	+		
4	I		I			+	++		
4	I		I		+		+		
4	I		I	+			++		
4	2		I			+		+++	
4	2		I		+		-	-	-
4	2		I	+				++	

III. Sobre la acción de la acetil-colina. Esta solución era siempre reciente.

TABLA III

RESULTADO

Animal núm.	Prepa- rado núm.	Dosis en c. c. de ace- tilcolina añadida a 80 c. c. de solución de Ringer		Líquido de Ringer				Contra- ción	
		sol. al 1-1000	sol. al 1-10000	Normal	Sin Ca	Sin K	$\frac{1}{2}$ normal $\frac{1}{2}$ sin K		$\frac{1}{2}$ normal $\frac{1}{2}$ sin K
1	1	1			+				+
2	1		0,4		+				+
2	1		0,5		+				+
2	1		0,5		+				+
3	1		1		+				+++
3	1		0,1		+				-
3	1		0,2		+				++
3	1		0,5		+				+++
3	1		1				+		++
3	1		0,1				+		+
3	1		0,5				+		+
4	1		0,5			+			+
4	1		0,5		+				+
4	1		0,5	+					++
4	1		0,5		+				++
4	2		0,5		+				+
4	2		0,5		+				+
4	2		0,5	+					++
4	2		0,5	+					++
4	2		0,5				+		++
4	2		0,5				+		+
4	2		0,5	+					+
4	2		1		+			+	-
4	2		1				+		+
4	2		1	+					+
5	1		0,5				+		++
5	1		0,5		+				+
5	1		0,5	+					+
5	2		0,5		+				+
5	2		0,5				+		++++
5	2		0,5	+					++++
5	2		0,5		+				+
5	2		0,5				+		++++
5	3		1		+				+

Animal número.	Prepa- rado número.	Dosis en c. c. de ace- tilcolina añadida a 80 c. c. de solución de Ringer		Líquido de Ringer					Contra- ción
		sol. al 1-1000	sol. al 1-10000	Normal	Sin Ca	Sin K	$\frac{1}{2}$ normal $\frac{1}{2}$ sin Ca	$\frac{1}{2}$ normal $\frac{1}{2}$ sin K	
5	3	1				+			++
5	3	1		+					++
5	3	0,5			+				-
5	3	0,5				+			+
5	3	0,5		+					+
5	4	0,5			+				+
5	4	0,5				+			++
5	4	0,5		+					++
5	5	0,5			+				+
5	5	0,5				+			++
5	5	0,5		+					++
5	5	0,2			+				+
5	5	0,2				+			++
5	5	0,2		+					++
6	1	0,5					+		+
6	1	0,5						+	++
6	1	0,5		+					++
7	1	0,5			+				+
7	1	0,5					+		+
7	1	0,5				+			++
7	1	0,5						+	++
7	1	0,5		+					+
7	2	0,5			+				+
7	2	0,5					+		++
7	2	0,5				+			+++
7	2	0,5		+					+++
7	2	0,5						+	+++
7	2	0,5					+		++
7	2	0,5			+				+

IV. Sobre la acción de la pilocarpina.

TABLA IV

RESULTADO

Animal número.	Prepa- rado número.	Dosis en c. c. de pilocarpina añadidos a 20 c. c. de solución de Ringer		Líquido de Ringer			Resultado T: Refuerzo de las contracciones normales +: contracción brusca
		sol. 1-1000	sol. 1-10000	Normal	Sin Ca	Sin K	
1	1		1	+			+
1	1		1		+		-
1	1		1			+	+
1	1		2	+			+++
1	1		2			+	TTT
1	1		2		+		-
1	3		1	+			+
1	3		1		+		+
2	1		2			+	++
2	1		2		+		-
2	1		2	+			-
2	1		2		+		-
2	2	1		+			+
2	2	1			+		-
2	2	1				+	T
2	2	1				+	T
3	1		1		+		-
3	1		1	+			+
3	1		1			+	TT
3	1		1		+		-
4	1		0,5			+	+++
4	1		0,5		+		++
4	1		0,5	+			-
4	2		0,3	+			+
4	2		0,3		+		+
4	2		0,3			+	TT
4	2	1		+			++
4	2	1			+		-
4	2	1				+	++

- (1) A. BICKEL: *Der Bewegungsmechanismus des Magen- und Darmkanals*. Festschrift zum 75. Geburtstag von Professor Pawlow. Leningrad. 1924.
- (2) PAL: *Ueber den motorischen Einfluss des Sympathicus auf den Dünndarm*. Arch. f. Verd. Krankh. Bd. 5. 1899.
- (3) COURTADE ET GUYON: *Influence motrice du grand sympathique et du nerf érecteur sur le gros intestin*. Arch. de Physiol. normale et pathol. 1897, pag. 880.
- (4) MAGNUS: *Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen*. Ergebn. der Physiol., Asher und Spiro. Bd. 2, 1903; Bd. VII, 1908.
- (5) BORUTTAU: *Erfahrungen über die Nebennieren*. Pflügers Arch. Bd. 76, 1899.
- (6) OSKAR B. MEYER: *Ueber eigenschaften der Gefäßmuskulatur*. Zeits. für Biologie. Bd. 48, 1890.
- (7) BOENHEIM: *Ueber den Einfluss der Inkrete auf die Motilität des Verdauungstractus*. Zeitschr. f. d. gesamte exp. Medizin. Bd. 32, 1923.
- (8) BUNCH: *On visceromotor nerves of the small intestine*. Journal of Physiol. 1888, vol. 22.
- (9) SALVIOLI: *Du mode d'agir de l'extrait des capsules surrénales sur le tissu musculaire*. Arch. ital. de Biolog. 37, 1902.
- (10) KATSCH: *Pharmakologische Einflüsse auf den Darm*. Zeitschr. d. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, 1913. *Der menschl. Darm bei pharmakol. Beeinflussung seiner Inervation*. Fortschr. a. d. Geb. Roentgenstrahlen. Bd. 21.
- (11) WATANABE: *Zur path. Physiol. der motor. Funktion des Magens*. Virchow's Arch. Bd. 251, 1924.
- (12) KOLM UND PICK: *Ueber Aenderung der Adrenalinwirkung nach der Erregung der vagalen Endapparate*. Pflügers Archiv. Md. 184, 1920. *Ueber innere Herzwirkungen parasymphathischer Gifte*. Ebenda. Bd. 190, 1921. *Ueber die Bedeutung des Calciums für die Erregbarkeit der sympathischen Herznervenendigungen*. Ebenda. Bd. 189, 1921.
- (13) TETZNER U. TUROLD: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin*, Bd. 24.
- (14) S. G. ZONDEK: *Ueber das Wesen der Vagus- und Sympathicusfunktion*. Deutsche mediz. Wochenschr. 1921. Núm. 50. Bioch. Zeitschr. Bd. 142, 1922. Ebenda Bd. 121, 1921.
- (15) JENDRASSIK: *Beiträge zu einer Pharmakologie der Konzentrationsänderungen*. Bioch. Zeitschr. Bd. 148, 1924, pag. 116.
- (16) FROBOESE: *Zeitschr. f. Biologie*. Bd. 70.
- (17) ROSEMANN: *Zur Pharmakologie der K- und Ca-Ionen*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. Bd. 29, 1922.
- (18) BURRIDGE: *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie*. T. 27, 1922.
- (19) FR. KRAUS: *Deutsche mediz. Wochenschr.* 1920, pag. 201.
KRAUS UND ZONDEK: *Deutsche mediz. Wochenschr.* 1921. Núm. 50.
- (20) KRAUS UND ZONDEK: *Klinische Wochenschr.* I Jahrg. Núm. 20, pag. 996.
- (21) SPIRO: *Schweiz. mediz. Wochenschr.* Bd. 20, 1921.
- (21) CHIARI UND FRÖHLICH: *Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.* Bd. 66, 1911.

- (22) SUDA: *Experimentelle Untersuchungen über den Innervationsmechanismus der Magendrüsen*, *Virchows Archiv*. Bd. 251, 1924.
- (23) KURODA: *Pharmakodynamische Studien zur Magenmotilität*. *Zeitschr. f. d. gesamte exp. Medizin*. Bd. 31, 1924.
- (24) MITSUDA: *Ueber den Mechanismus der Innervation der Muskeln und Drüsen des Dünndarms*. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin*. Bd. 31, 1924.
- (25) GUGGENHEIM UND LÖFFLER: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 74, 1916, pág. 208
- (26) METZNER: *Das autonome Nervensystem. Jahresber. f. d. ges Physiologie*, 1920.
- (27) O. v. FÜRST: *Ergebnisse der Physiologie*, Bd. 17, 1919.

Publicado en BIOCHEMISCHE ZEITSCHRIFT,
Bd. 154, 1925, pág. 299, y en REVISTA MÉ-
DICA DE BARCELONA, t. III, 1925, pág. 121.