



# De afscheiding van kreatinine en kreatine bij zieken

<https://hdl.handle.net/1874/255007>

4 40/192

Noord, Juli 1908

De Afscheiding van Kreatinine  
en Kreatine bij zieken

---

---

Diss.  
Utrecht

1908

C. J. C. VAN HOOGENHUYZE







# De Afscheiding van Kreatinine en Kreatine bij zieken



*Diss. Utrecht 1900*

DE AFSCHIEDING VAN KREATININE  
❖ EN KREATINE BIJ ZIEKEN ❖

---

---

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN  
GRAAD VAN **DOCTOR IN DE GENEESKUNDE**  
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT NA  
MAGHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS  
DR. W. H. JULIUS, HOOGLEERAAR IN DE FACUL-  
TEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS  
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT  
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP  
WOENSDAG 1 JULI 1908 DES NAMIDDAGS 4 UUR  
DOOR **CORNELIS JOHANNES CHRISTIAAN**  
**VAN HOOGENHUYZE** GEBOREN TE TJANDI







AAN

MIJNE OUDERS



*Het is mij een behoefte, dit proefschrift te beginnen met een woord van hartelijken dank aan U, Hooggeleerde PEKELHARING, Hooggeachte Promotor, voor den steun, dien ik steeds bij mijn werk van U mocht ondervinden.*

*Uwe belangstelling in deze proeven, Uwe bereidwilligheid, om steeds mij met raad en daad bij te staan, hebben mij steeds met het grootste genoegen onder Uwe leiding doen werken.*

*Gaarne maak ik van deze gelegenheid gebruik aan U, Hooggeleeraren en Lectoren der Medische en Philosophische Faculteiten, mijn oprechten dank te betuigen voor het onderwijs dat ik van U mocht ontrangen.*

*Zeer erkentelijk ben ik ook U, Hooggeleeraren, Directeuren en Geneesheeren van het Ziekenhuis, Krankzinnigengesticht en Andreasgesticht, die mij in staat hebt gesteld, deze proeven te doen niet alleen door het verschaffen van materiaal, maar ook door de bereidwilligheid, alle mogelijke moeilijkheden, die zich voordeden bij het verzamelen van het materiaal, uit den weg te ruimen.*

*Ten slotte wil ik ook mijnen hartelijken dank betuigen aan de Hoofdverpleegsters en Verpleegsters, die steeds met zooveel hulpvaardigheid en nauwgezetheid voor mij zijn werkzaam geweest.*



## INLEIDING.

---

Terwijl VERPLOEGH zich in zijn proefschrift bezig houdt met de beschrijving van een onderzoek aangaande de afscheiding van kreatinine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden, zal ik eenige waarnemingen mede deelen omtrent de afscheiding van die stof bij lijdens aan verschillende ziekten.

Indien FOLIN's hypothese juist is en de afscheiding van kreatinine inderdaad stijgt en daalt met de levenswerkzaamheid der organen, mag ook verwacht worden, dat daarin verschillen te vinden zullen zijn bij zieken; verhooging in die gevallen, waarin de stofwisseling versterkt is, verlaging in gevallen van tegenovergestelden aard.

Ter wille der volledigheid en ook, omdat het niet nutteloos schijnt het aantal gegevens in dit opzicht te vermeerderen, is ook hier, evenals bij de gezonde personen, telkens het gehalte der urino bepaald aan ureum, acidum uricum en ammonia. De bepalingen geschieden geheel volgens de methoden, die in het proefschrift van VERPLOEGH beschreven zijn. Ik kan dus volstaan met daarnaar te verwijzen.

Aan de vermelding van de uitkomsten van mijn onderzoek laat ik een chronologisch overzicht van de litteratuur omtrent de afscheiding van kreatinine en kreatine bij zieken en ook bij onthouding van voedsel voorafgaan.

---

## OVERZICHT DER LITTERATUUR.

---

De eerste, die onderzoeken meddeelde omtrent de afscheiding van kreatinine door de nieren bij zieken, was SCHOTTIN <sup>1)</sup>.

Voor de bepaling van het gehalte der urine aan kreatinine bediende hij zich in de eerste plaats van een methode, waarbij reeds het beginsel werd toegepast van die, welke weldra door NEUBAUER bekend gemaakt zou worden: uit een alcoholisch extract van de urine, door middel van barytwater of van loodacetaat van phosphaten bevrijd, werd de kreatinine als chloorzinkverbinding neergeslagen. De methode liet echter, zooals SCHOTTIN zelf opmerkt, nog veel te wenschen over. Dikwijls kon uit de geheele in 30 uur afgescheiden hoeveelheid urine een slechts met het mikroskoop waarneembaar neerslag van kreatinine—chloorzink worden verkregen.

Daarom werd nog van een andere methode gebruik gemaakt. Een alcoholisch extract van tot stroopdikte ingedampde urine werd eerst met neutraal loodacetaat en dan, na filtratie, met basisch loodacetaat behandeld. Het nu verkregen filtraat werd langzaam verdampt. Daarbij scheidden zich kristallen af van kreatine, die, door extractie met waterhoudenden aether, van het tegelijkertijd uitgekristalliseerde ureum bevrijd werden. De kreatinine der urine was dus

---

<sup>1)</sup> SCHOTTIN. Archiv d. Heilkunde; Bd. I, 1860, pag. 417.

bij de langdurige behandeling (zonder twijfel slechts voor een deel) in kreatine veranderd en werd als zoodanig gewogen.

SCHOTTIN meent, dat hij op deze wijze nog minder verlies had, dan bij het afscheiden van de kreatinine-chloorzinkverbinding.

Hoe onvolkomen de beide methoden ook waren, toch is het wel de moeite waard van SCHOTTIN's uitkomsten kennis te nemen.

Daar nog niet bekend was, hoe groot de dagelijksche afscheiding van kreatine en kreatinine bij gezonde menschen was, moest deze eerst bepaald worden, om daarmede te kunnen vergelijken de afscheiding bij patienten.

Daartoe onderzocht hij zijn eigen urine en kon merkwaardigerwijze bij gemengd voedsel slechts mikroskopische hoeveelheden kreatinine vinden, bij plantaardig voedsel in het geheel geen kreatinine, evenmin na het innemen van 0.5 gram kreatine. Bij zuivere vleeschvoeding kreeg hij slechts 0.086 gram kreatinine.

Vond hij dus bij zijne patienten een flinke hoeveelheid kreatine of kreatinine, dan kon hij zeker tot vermeerdering van deze stoffen besluiten.

Niet altijd kon hij bij zijne patienten kreatinine vinden. Zoo beschreef hij 10 gevallen van geheel verschillenden aard, waarin geen spoor kreatinine. De gevallen waarbij hij kreatinine en kreatine verkreeg, verdeelde hij in twee groepen. De eerste groep bevatte die pathologische veranderingen, tengevolge waarvan de omzetting van kreatine en kreatinine in lichamen van hooger en oxydatietrap verhinderd was. Hij stelde zich n.l. voor, dat bij normale menschen geen kreatinine in de urine voorkomt, omdat vóór de afscheiding door de nieren, deze reeds in een hooger en oxydatietrap overgegaan is.

De tweede groep bevatte daarentegen die gevallen, waarbij



kreatine tengevolge van degeneratie der dwarsgestreepte spiervezelen primair vermeerderd is.

Tot de eerste groep rekende hij die ziekte-toestanden, waarbij uraemie komt.

Bij 23 patienten kwam een duidelijke vermeerdering van de kreatinine parallel loopend aan de heftigheid van de uraemische aanvallen.

In 11 gevallen van morbus Brightii met hydrops universalis kon hij daarentegen geen spoor van kreatinine vinden.

Hij kwam dus tot het volgende resultaat:

- 1°. Hoe grooter de stoornis in de secretie der nieren, des te grooter is de ophooping van kreatine in het lichaam.
- 2°. Hoe heftiger de symptomen van uraemie zijn, des te grooter is de ophooping van kreatine in het bloed. De grootste afscheiding van kreatinine in de urine komt direkt vóór en na elken aanval.
- 3°. Hoe grooter de secretie van de sereuze vliezen is, en hoe sterker het oedeem, des te geringer is de ophooping van kreatine in het bloed en de afscheiding als kreatinine door de urine.

In trans- of exsudaat kon hij slechts dan kreatine vinden, als de vloeistof pas gevormd was.

Terwijl nu groep I als het ware een secundaire vermeerdering van kreatinine te zien geeft, kan de vermeerdering in groep II als een primaire beschouwd worden, d. w. z. uit spiersubstantie is werkelijk meer kreatine gevormd.

Groep II omvat nu 22 gevallen van typhus abdominalis. Deze ziekte zocht hij uit, omdat volgens de onderzoekingen van ZENKER bij typhus abdominalis constant een zeer uitgebreide degeneratie van de dwarsgestreepte spieren gevonden wordt, waarbij gedeeltelijk spierbundels te gronde gaan.

In alle gevallen vond hij vermeerdering van kreatinine. Deze liep niet altijd parallel aan de heftigheid van de sym-

tomen; terwijl n. l. de algemeene toestand verbeterde, bleef de kreatinine afscheiding toch nog hoog; wanneer bovendien nog de nieren ziek waren, was de afscheiding van kreatinine nog aanzienlijker.

Ook onderzocht hij de spieren van patienten, die aan typhus overleden waren. Hij kreeg als resultaat, dat gedurende het typheuze proces de vorming van kreatine en kreatinine in de spieren enorm vermeerderd is; alleen spieren, die geheel gedegeneerd waren, bevatten slechts geringe hoeveelheden kreatine.

WINOGRADOFF<sup>1)</sup>, die in twee gevallen van diabetes mellitus de hoeveelheid kreatinine volgens de methode van NEUBAUER na gisting van de urine bepaalde, vond een sterke vermindering. Van te voren had hij normale urine, waaraan glycese was toegevoegd, op dezelfde wijze onderzocht. Daar nu hier veel meer kreatinine gevonden werd dan in de urine der diabeteslijders, meende hij te mogen besluiten, dat bij diabetes de kreatinine-afscheiding verminderd is.

PERLS<sup>2)</sup> onderzocht bij menschencadavers, waarbij door sectie de diagnose vastgesteld was, het gehalte aan kreatine en kreatinine van verschillende spiergroepen. Hij stelde de volgende conclusies op:

De verschillen in hoeveelheid bij de spieren van gezonde menschen zijn reeds zoo groot, dat vergelijking met pathologische gevallen eigenlijk moeilijk te maken is.

Bij 56 onderzoekingen van aan verschillende ziekten gestorven menschen, werden schommelingen van 0.135—0.489 gram kreatine op 100 gram vleesch gevonden. Wegens het verschillend watergehalte van de spieren, vond hij zelf deze cijfers niet zeer betrouwbaar.

Voor chronische en eenvoudige acute ziekten werden ta-

<sup>1)</sup> WINOGRADOFF. Archiv f. path. Anat. und Physiol.; Bd. XXVII, 1863, pag. 562.

<sup>2)</sup> PERLS. Archiv f. klin. Med.; Bd. VI, 1869, pag. 243.

melijk gelijke middel- en grensgetallen gevonden. Het gemiddelde was echter kleiner dan het algemeen gemiddelde.

Bij potatoren was het kreatinegehalte der spieren niet hoog, evenmin bij typhuslijders, in tegenstelling met hetgeen SCHOTTIN vond.

Van de acute ziekten had de puerperale koorts een hoog cijfer. Het hoogste cijfer werd gevonden bij Morbus Brightii.

UNRUH <sup>1)</sup> heeft bij een groot aantal patienten de afscheiding van de stikstofhoudende produkten in de urine tijdens koorts nagegaan. Hoewel hij vooral zijn aandacht vestigde op ureum, heeft hij toch in de meeste gevallen ook kreatinine bepaald. Zelf heeft hij geen conclusies getrokken uit zijne cijfers, daar nog te weinig bekend was van kreatinine. Hoewel afgezien van de methode, een groote fout schuilt in het feit, dat de patienten geen kreatinine-vrij voedsel hadden, kan toch vastgesteld worden, dat bij de hoogste temperataturen, de hoogste kreatinine-afscheidingen voorkomen, terwijl bij daling van de temperatuur ook de hoeveelheid kreatinine verminderde.

SENATOR <sup>2)</sup> onderzocht de urine in twee gevallen van Tetanus. In het eerste geval, waarbij de temperatuur steeds hoog was (39°—40°C), werd één keer de urine van 24 uur onderzocht. De gevonden hoeveelheid kreatinine bedroeg slechts 0,129 gram. De voeding, die zeer voldoende was, bestond vnl. uit melk.

In het tweede geval, waarbij de temperatuur slechts schommelde tusschen 37° en 38,2° C., werd gedurende 8 dagen de hoeveelheid kreatinine bepaald. De dagelijksche hoeveelheid wisselde nog al en was over het algemeen zeer laag. Het hoogste cijfer bedroeg 0,436 gram kreatinine.

<sup>1)</sup> UNRUH. Archiv f. path. Anat. und Physiol.; Bd. XLVIII, 1869, pag. 227.

<sup>2)</sup> SENATOR. Archiv f. path. Anat. und Physiol.; Bd. XLVIII, 1869, pag. 295.

HOFMANN <sup>1)</sup> vergeleek de afscheiding van kreatinine bij patienten met een gemiddeld cijfer, verkregen bij normale urine op een wijze, beschreven in het proefschrift van VERPLOEGH pag. 6. Jammer is het, dat de meeste patienten niet op kreatinine-vrij dieet waren.

Ieder geval afzonderlijk zal ik niet behandelen, maar volstaan met zijn resultaten te vermelden. Deze zijn:

Bij ziekten, die slechts lokaal zijn en zonder hooge koorts verlopen, zooals b.v. lichte katarrh van de slijmvliezen, is er geen verandering in de afscheiding van kreatinine.

Bij ziekten daarentegen, waarbij heftige koorts is, zooals pneumonie en typhus, is er vermeerdering van de afscheiding van kreatinine op kosten van het lichaam. Op het hoogtepunt van de ziekte houdt deze vermeerdering op, ja, kan zelfs het tegenovergestelde plaats hebben, wanneer de zieke door zijn lijden anaemisch geworden is.

Bij ziekten n.l., welke gepaard gaan met zwakte van het geheele organisme met een gebrekkige voeding, is de vorming en afscheiding van kreatinine verminderd b.v. bij marasmus na alcoholmisbruik, bij chlorose, tuberculose in het laatste stadium en dementia paralytica.

Circulatiestoornissen tengevolge van klepgebreken hebben geen invloed op de afscheiding van kreatinine, zoolang er nog compensatie is; eerst bij langer bestaan en verandering der nieren komt vermindering van kreatinine. Evenzoo vindt men vermindering van kreatinine bij lang bestaande Morbus Brightii en hetzelfde bij diabetes mellitus.

ROSENTHAL <sup>2)</sup> vond in drie gevallen van progressieve spieratrofie een duidelijke vermindering der afscheiding van kreatinine in de urine.

1) HOFMANN. Archiv f. path. Anat. und Physiol. Bd. XLVIII, 1869, pag. 384.

2) ROSENTHAL. Handbuch der Diagn. und Ther. der Nervenkrankh. 1870, pag. 225.

SENATOR <sup>1)</sup>, die in 19 gevallen van diabetes mellitus de afscheiding van kreatinine onderzocht, kon geen zeker besluit over vermeerdering of vermindering trekken, daar bij sommigen van zijne patienten meer, bij anderen minder dan normaal werd afgescheiden. Hij wees er wel op, dat, daar de patienten niet op kreatinine-vrij dieet waren, bij de meer gegocden veel meer dan bij de armeren gevonden werd, daar de eersten in de gelegenheid waren, meer vleesch te eten.

Ook in vijf gevallen van diabetes insipidus kon hij geen verandering in de afscheiding van kreatinine vinden.

Hetzelfde als ROSENTHAL <sup>2)</sup> vond ook LANGER <sup>3)</sup>, die in een geval van progressieve spieratrofie met paralytische lendenlordose, de urine van 24 uur liet onderzoeken. De afscheiding bedroeg n.l. slechts 0.122 gram. In een tweede geval, waarbij de ziekte nog niet zoo ver gevorderd was, en de patient vnl. zich met vleesch voedde, bedroeg de afscheiding toch slechts 0.546 gram.

WEISS <sup>4)</sup> beschreef een geval van pseudophypertrophie der spieren bij een meisje van 20 jaar. Het gemiddelde van twee bepalingen bedroeg 0.633 gram kreatinine.

Bij een meisje, 20 jaar oud, lijdende aan Myositis ossificans progressiva, waarbij de ziekte reeds ver gevorderd was, liet PINTER <sup>5)</sup> 2 maal de urine van 24 uur onderzoeken. Den eenen keer werd 0.278 gr., den anderen keer 0.076 gr. kreatinine gevonden. Het gewicht bedroeg 41 K.G. Patiente kreeg vloeibaar voedsel, waaronder bouillon, dus geen dieet, vrij van kreatinine.

GROCCO <sup>6)</sup> vond, dat bij krankzinnigen, die opgewonden

<sup>1)</sup> SENATOR. Archiv f. path. Anat. und Physiol.; Bd. LXVIII, 1876, pag. 422.

<sup>2)</sup> ROSENTHAL l. c. pag. 225.

<sup>3)</sup> LANGER. Archiv f. klin. Med.; Bd. XXXII, 1883, pag. 400.

<sup>4)</sup> WEISS. Wien. Med. Wochenschr. Jhrg. XXXIII, 1883, pag. 613.

<sup>5)</sup> PINTER. Inaug. Diss. Würzburg 1883, pag. 50.

<sup>6)</sup> GROCCO. Maly's Jahresber.; Bd. XVI, 1886, pag. 200.

waren, de kreatinine-afschieding hoog was, bij depressie-toestanden echter laag. Bij koorts werd veel kreatinine gevonden, weinig bij cachexie, nephritis, diabetes mellitus en bij chronische amyotrophische toestanden. Icterus op zich zelf had geen bepaalden invloed.

Door BALDI <sup>1)</sup> werd bij den hongerkunstenaar SUCCI gedurende een hongerperiode van 30 dagen de kreatinine in de urine bepaald. Door hem werd o. a. het volgende gevonden:

op den 7den hongerdag 0.801 gram kreatinine

op den 12den hongerdag 0.716 gram kreatinine

op den 17den hongerdag 0.403 gram kreatinine

Daarna kon de hoeveelheid kreatinine niet meer quantitatief bepaald worden.

Door middel van de reactie van WEYL kon hij echter tot het laatste toe de aanwezigheid van kreatinine in de urine aantoonen.

MÜLLER <sup>2)</sup> onderzocht de urine in een geval van progressieve spieratrofie, waarbij minstens  $\frac{2}{3}$  van de geheele musculatuur als verdwenen beschouwd kon worden. Hij vond 1 keer, toen de patient 150 gr. vleesch at, 0.846 gr. kreatinine en 2 keer, toen het voedsel vrij van kreatinine was, 0.255 gr. en 0.646 gr.

Bij 2 mannen en 1 vrouw, lijdende aan paralyse agitans en oud 57—58 jaar, onderzochten PFEIFFER en SCHOLZ <sup>3)</sup> de stofwisseling. Het dieet was niet vrij van kreatinine, maar bevatte 120—150 gr. ham. De volgende gemiddelden werden gevonden: 0.661 gr., 0.712 gr. en 0.588 gr. kreatinine. Na toediening van thyreoidine-tabletten werd bij alle drie een kleine vermeerdering van de kreatinine aangetroffen;

<sup>1)</sup> BALDI. LUCIANI: Das Hungern. 1890, pag. 142.

<sup>2)</sup> MÜLLER. Hab. Schrift. Würzburg 1896.

<sup>3)</sup> PFEIFFER UND SCHOLZ. Deutsches Archiv f. klin. Med.; Bd. LXIII, 1899, pag. 368.

het gemiddelde bedroeg toen resp. 0.677 gr., 0.797 gr., en 0.638 gr. kreatinine.

Door LEVA <sup>1)</sup> was vroeger in 2 gevallen van paralyse agitans 0 tot 0.549 gr. kreatinine gevonden, welke geringe waarden hij toeschreef aan ouderdom en marasmus.

MOHR <sup>2)</sup>, die proeven deed over het afscheidingsvermogen van zieke nieren, bepaalde tevens de hoeveelheid kreatinine in de urine. Hij volgde nog de methode van NEUBAUER-SALKOWSKI, evenals alle vorige onderzoekers.

Bij een meisje van 14 jaar met de diagnose nephritis acuta, vond hij een dagelijksche afscheiding van  $\pm$  0.6 gram bij melkdieet. Twee keer werd op een bepaalden dag 25 gram Liebig's vleeschextract gegeven. De afscheiding van kreatinine werd op die dagen resp. 2.2 en 2.5 gram.

Een tweede geval was een patient met nephritis chronica parenchymatosa. De patient, 52 jaar oud, kreeg gedurende eenigen tijd alleen melk en room. De afscheiding van kreatinine, die gemiddeld  $\pm$  0.8 gram bedroeg, vermeerde na het geven van 25 gram Liebig's vleeschextract in het geheel niet. Op dien dag was de afscheiding slechts 0.7 gram en daalde den dag daarna tot 0.16 gram.

Dit trachtte MOHR aldus te verklaren, dat in de voorperiode reeds de uiterste arbeid gevegd was van de nieren voor de verwijdering van het stikstofhoudend materiaal en dat nu de grootere toevoer van stikstofhoudende stofwisselingsprodukten, waaronder kreatinine, de nieren nog meer beschadigde, waardoor zij minder geschikt werden voor de afscheiding van deze stoffen.

SCHOLZ <sup>3)</sup> onderzocht in drie gevallen van kretinismus bij kreatine-houdend voedsel de stofwisseling en daaronder

<sup>1)</sup> LEVA. Geciteerd uit PFEIFFER en SCHOLZ. l. c. pag. 403.

<sup>2)</sup> MOHR. Zeitschr. f. klin. Med.; Bd. LI, 1904, pag. 331.

<sup>3)</sup> SCHOLZ. Zeitschr. f. exp. Path. en Ther.; Bd. II, 1905, pag. 273.

ook de afscheiding van kreatinine. Ook hij gebruikte nog de methode van NEUBAUER-SALKOWSKI.

Hij vond als gemiddelde resp. 0.301 gr., 0.402 gr. en 0.430 gr. kreatinine dagelijks. In het eerste geval werd slechts 60 gr. vleesch gegeten, in de laatste 2 gevallen 100 gram. Hij besloot, dat in ieder geval de kreatinine in de urine verminderd is, evenals de overige N-houdende producten. Na het toedienen van schildklierpraeparaten vermeerderde in het eerste geval de afscheiding van kreatinine 32.5 %, in het derde geval 1.7 %, in het tweede geval daarentegen verminderde de hoeveelheid 2.6 %. In de periode na het toedienen van deze praeparaten verminderde echter in alle drie gevallen de afscheiding van kreatinine aanmerkelijk.

Door de nu volgende onderzoekers werd voor hunne bepaling van kreatine en kreatinine de methode van FOLIN gevolgd.

FOLIN <sup>1)</sup> zelf gaf een reeks cijfers op van kreatinine-afscheiding bij dementia paralytica. Hierbij waren vrij groote schommelingen in de afscheiding te zien. Op 1 dag zelfs, toen de patient zeer onhandelbaar was (pag. 91) vermeerderde de afscheiding in hooge mate. De cijfers waren resp. 1.23, 1.34, 1.50, 1.29, 1.28, 1.62, 1.34, 1.48, 1.38 gram. Op genoemden dag was de afscheiding 1.62 gr.

Bij de hongerkunstenares TOSCA werd door VERPLOEGH en mij <sup>2)</sup> de dagelijksche afscheiding van kreatinine gedurende een hongerperiode van 14 dagen nagegaan. Daar toen op de afscheiding van kreatine in de urine nog niet de aandacht gevestigd was, is bij dit onderzoek nagelaten, ook de kreatine te bepalen. De hoeveelheid gepraeformeerde kreatinine nu bleek te verminderen tot op den zevenden hongerdag. van 0.904 gram tot 0.469 gram. Door spierarbeid was de

<sup>1)</sup> FOLIN. Americ. Journ. of Physiol.; Bd. XIII, 1905, pag. 114.

<sup>2)</sup> v. HOOGENHUYZE EN VERPLOEGH. Zeitschr. f. Physiol. Chem.; Bd. XLVI, 1905, pag. 430.



drie volgende dagen weer vermeerdering te zien, (0.689 gr, 0.715 gr, 0.602 gr.), terwijl daarna de hoeveelheid weer verminderde tot 0.426 gr.). Op den eersten dag van het nemen van voedsel (kreatinine-vrij) was er weer een flinke stijging van de kreatinine te zien (0.715 gram).

Door E. J. SPRIGGS<sup>1)</sup> werd bij een patient met pseudo-spierhypertrophie weinig kreatinine in de urine gevonden: 9 à 12 mgr. per K.G. lichaamsgewicht (50 K.G.) De afscheiding van kreatinine was ook gering in verhouding tot de totale afscheiding van N.

LEATHES<sup>2)</sup> ging de afscheiding van kreatinine in de urine bij koorts na. Hij vergeleek het daarbij verkregen in procenten van de totale hoeveelheid N uitgedrukt quotient  $\frac{\text{kreatinine N}}{N}$  met een dergelijk quotient, van tevoren bij gezonde menschen bepaald.

Bij 3 patienten (rheumatische koorts, pneumonie en endocarditis ulcerativa) met hooge temperatuur was dit quotient vrij laag, tenminste lager dan gewoonlijk bij gezonde menschen. Maar, daar het cijfer in gezonden toestand van deze patienten niet bekend was, zou dit niets bewijzen. Om een zuiverder vergelijking te kunnen krijgen, nam hij daarom proeven op zichzelf bij kreatinine-vrij dieet.

Na eenige dagen bij normale temperatuur zijne afscheiding onderzocht te hebben, waarbij het quotient 5.22 % bedroeg, spoot hij zich in met 1.75 c.c.m. anti-typhoid serum. Het gevolg was verhooging van temperatuur tot 102.7° F. De hoeveelheid kreatinine steeg 20 %, maar de totale N 50 %, zoodat hij een laag quotient kreeg (4.17 %).

De urine werd dagelijks in verschillende porties onderzocht

<sup>1)</sup> SPRIGGS. Geciteerd uit LANCET, Vol. I, 1907, pag. 659.

<sup>2)</sup> LEATHES. Journal of Physiol.; vol. XXXV, 1907, pag. 205.

en nu was opmerkelijk, dat de portie, die samenviel met de hoogste temperatuur, ook de grootste hoeveelheid kreatinine vertoonde.

Na eenigen tijd herhaalde hij deze proef, maar zonder dat op het inspuiten van het serum, verhooging van temperatuur volgde. De hoeveelheid kreatinine veranderde ook niet.

Ditzelfde herhaalde hij nog eens, maar nu bij onvoldoende voeding, welke tevens arm aan eiwit was. Zijn gewicht nam in 13 dagen 1 K.G. af.

De dosis, waarmede hij zich inspoot, was nu ook veel grooter.

Het resultaat was nu weder verhooging van temperatuur. Gedurende den nacht, toen de temperatuur het hoogste was, steeg de afscheiding van de kreatinine 25% boven het gemiddelde van den geheelen dag, van de totale N daarentegen 40% .

Deze uitkomsten kwamen dus overeen met die, gevonden bij patienten, n.l. dat bij koorts de N-afscheiding in verhouding tot de kreatinine-afscheiding sterker vermeerdert.

CATHCART<sup>1)</sup> nam zeer nauwkeurige proeven over de stofwisseling bij een hongerenden man. Dagelijks werd de man gewogen, zoodat precies de afnemng van het gewicht bekend was. Een week vóór het hongeren was een purinevrij N-houdend dieet gevolgd; na afloop van de hongerperiode van twee weken, werd de proefpersoon op een dieet gezet, dat bestond uit 300 gram room en 400 gram arrowroot. Daar na 2 dagen de man weigerde dit dieet langer te gebruiken, werd het eerste dieet, dat veel smakelijker was, weder gevolgd.

Van den eersten tot den laatsten hongerdag werd een voortdurende vermindering (van 0.42 gram tot 0.24 gram kreatinine N) van de kreatinine gevonden. Na het opnemen

<sup>1)</sup> CATHCART. Biochem. Zeitschr.; Bd. VI, 1907, pag. 109.

van voedsel kwam er dadelijk een vermeerdering; n.l. 0.38 gr. kreatinine N.

Merkwaardig is, dat van den eersten hongerdag af de kreatine in de urine vermeerderde. Hoewel deze afscheiding onregelmatig was, is duidelijk te zien, dat tot den vijfden dag de hoeveelheid van 0.02—0.17 gram kreatine-N steeg, om daarna weder te dalen tot 0.1 gr. kreatine-N en zoo te blijven tot den laatsten hongerdag. Bij den eersten dag van het nemen van voedsel verminderde de hoeveelheid sterk en bedroeg nog slechts 0.01—0.02 gr. kreatine-N, hetzelfde bedrag als vóór het hongeren.

CATHCART sprak nu het vermoeden uit, dat het verschijnen van kreatine in de urine niet alleen bij hongeren, maar ook in alle andere gevallen, in verband zou staan met de afwezigheid of het onvoldoende aanwezig zijn van een of andere stof in de voeding, die de verandering van kreatine in kreatinine zou kunnen veroorzaken.

PEARCE EN JACKSON <sup>1)</sup>, die bij honden zoowel normaal als haemotoxisch serum inspotten, bepaalden alle stikstofhoudende produkten in de urine, waaronder ook kreatinine. Na den dood werd de lever mikroskopisch onderzocht. Hunne uitkomsten waren, dat bij inspuiting van normaal serum geen invloed te zien was op de afscheiding van kreatinine; evenmin, wanneer er slechts degeneratie van de levercellen was ontstaan. Bij nekrose van de lever daarentegen, hetzij lokaal hetzij diffuus, werd na de injectie absolute vermeerdering van de kreatinine gevonden, hoewel het quotient  $\frac{\text{kreatinine N}}{\text{N}}$  lager werd door de grootere vermeerdering van de totale stikstof-afscheiding.

<sup>1)</sup> PEARCE and JACKSON. Journal of Exp. Med. New-York; Vol. IX, 1907, pag. 552.

Samen met SHAFFER en HILL, <sup>1)</sup> onderzocht hij de afscheiding bij zeven vrouwelijke patienten, lijdende aan psychosen. De diagnose werd niet medegedeeld. Hij vond steeds wisselende afscheidingen.

BENEDICT en DIEFENDORF <sup>2)</sup> waren in de gelegenheid, de afscheiding van kreatinine en kreatine na te gaan bij een vrouw, die in een hoogst eigenaardigen voedingstoestand was. Ter verduidelijking zal ik uitvoerig dezen toestand, zooals die door hen beschreven wordt, vermelden.

Eerst vastte de vrouw 3 weken lang en dronk slechts water. Daarna nam zij in 24 maanden een weinig plantenvoedsel tot zich. Haar gewicht, dat aan het begin van deze laatste periode 76.2 K.G. bedroeg, schommelde zeer (het bereikte o.a. 96.6 K.G.), terwijl het aan het einde van deze periode 88.5 K.G. was. Na dezen tijd gebruikte zij in 8½ maand niets dan 1½ L. melk per dag. Water dronk zij niet. Haar gewicht nam geleidelijk af tot 49.9 K.G. Nu nam zij gedurende 110 uren noch water noch voedsel op. Het gewicht nam 1.7 K.G. af. Daarna dronk zij gedurende 41 uur rijkelijk water, terwijl haar gewicht nog weer 1.25 K.G. afnam. Van nu af nam zij groote hoeveelheden melk. Zij leidde voortdurend een zittend leven.

De hoeveelheid afgescheiden kreatinine en kreatine werd nu bepaald de laatste dagen vóór de hongerperiode van 151 uur, gedurende deze periode en eenige dagen hierna. Het resultaat was, dat in de voorperiode de hoeveelheid kreatinine, hoewel laag, toch vrij constant was (gem. 0.6 gram totale kreatinine en 0.5 gram gepraeformeerde kreatinine d.i.  $\pm$  11 mgr. per K.G. lichaamsgewicht) Terwijl gedurende het hongeren

<sup>1)</sup> Geciteerd uit BENEDICT en MYERS. Amer. Journ. of Physiol.; Vol. XVIII, 1907, pag. 377.

<sup>2)</sup> BENEDICT and DIEFENDORF. Amer. Journ. of Physiol.; Vol. XVIII, 1907, pag. 362.

de gepraeformeerde kreatinine daalde tot 0.34 gr., steeg de kreatine tot 0.15 gr. De totale kreatinine was dus nog iets lager dan tevoren.

Zoodra nu weer voedsel (melk) opgenomen werd, was de afscheiding van kreatine en kreatinine weer even hoog als vroeger.

B. en D. besloten hieruit, dat de afscheiding van kreatine bij honger het gevolg is van te gronde gaan van spierweefsel en dat de kreatine van die spieren als zoodanig in de urine verschijnt en niet veranderd wordt in kreatinine. O.a. op deze waarneming vestigen zij de hypothese, dat kreatine en kreatinine van verschillenden oorsprong in het lichaam zijn.

BENEDICT EN MYERS <sup>1)</sup> kwamen in verband met het vorige en op grond van onderzoekingen bij patienten, lijdende aan psychosen en voor het meerendeel in slechten voedings-toestand verkeerende, tot de volgende besluiten:

- 1°. Kreatine verschijnt in de urine onafhankelijk van kreatinine;
- 2°. terwijl kreatinine een normaal bestanddeel van de urine is, komt kreatine slechts voor bij honger en in pathologische gevallen.

Van te voren <sup>2)</sup> was door hen bij 26 vrouwelijke patienten, lijdende aan psychosen, een onderzoek gedaan over de dagelijksche afscheiding van kreatinine en kreatine. In sommige gevallen, waarbij niet dadelijk de urine in bewerking kon genomen worden, werd alleen de totale kreatinine bepaald. De kreatinine-coëfficiënt (d.i. het aantal milligrammen kreatinine per K.G. lichaamsgewicht) berekenden zij uit de gepraeformeerde kreatinine, daar immers afscheiding van kreatine naar hun opvatting onafhankelijk

<sup>1)</sup> BENEDICT and MYERS. Amer. Journ. of Physiol.; Vol. XVIII, 1907, pag. 406.

<sup>2)</sup> BENEDICT and MYERS l. c. pag. 377.

is van de kreatinine. Niet altijd was het mogelijk alle urine van 24 uur te verzamelen.

Zij meenen, dat de besluiten, die zij uit hunne cijfers kunnen trekken, ook gelden voor gezonde menschen, daar hersenstoornis op zichzelf geen invloed op de afscheiding van kreatinine zou oefenen.

Over het algemeen werden de kreatinine-coëfficiënten zeer laag gevonden, slechts 2 maal boven 20.

Zij volgden nu deze redeneering:

Er zijn 3 opvattingen, die deels de kreatinine-afscheiding in verband brengen met het lichaamsgewicht, deels met de actieve massa protoplasma, deels met den algemeenen spiertonus.

Aangenomen nu, dat de afscheiding van de gepraeformeerde kreatinine bij deze patienten als een normale kan beschouwd worden, zou men hier een ongewone gelegenheid hebben, om genoemde opvattingen te toetsen.

Bij het vergelijken van de verschillende uitkomsten komen zij echter niet tot een stellig resultaat.

Terwijl toch sommige gevallen er op wijzen, dat de afscheiding meer evenredig is aan de actieve massa protoplasma dan aan het lichaamsgewicht, zijn er andere gevallen, die als bewijs van juist het tegenovergestelde zouden kunnen dienen.

Wanneer men bedenkt, dat ontwikkeling van spieren des te grooter is naarmate ook het individu langer is en men dus de lengte meer dan het gewicht wil laten gelden als een index voor de massa spierweefsel, dan ziet men, dat ook hierbij de cijfers zeer uiteen loopen. Ook zijn er cijfers te vinden, die voor de meening van SHAFFER<sup>1)</sup> zouden pleiten, dat de spiertonus in verband met de afscheiding

<sup>1)</sup> SHAFFER. Amer. Journ. of Physiol.; Vol. XVIII, 1907. pag. 20.

van kreatinine zou staan. Vooral belangrijk achten zij de uitkomsten van het onderzoek bij een zelfde persoon, waarbij de afscheiding schommelde parallel aan het wisselende lichaamsgewicht.

Deze laatste patient was de vrouw, beschreven in het onderzoek van BENEDICT en DIEFENDORF (zie pag. 15).

Hunne slotconclusies zijn reeds vermeld in het proefschrift van VERPLOEGH, pg. 18.

BENEDICT<sup>1)</sup> vermeldde onderzoekingen van de urine van 7 studenten, die gedurende 2 dagen hongerden en van een krachtig gebouwden, jongen man, die reeds meermalen uit vrijen wil had gehongerd en nu gedurende 7 dagen hongerde. Er werd gevonden, dat, terwijl de totale hoeveelheid kreatinine dezelfde bleef, de gepraeformeerde kreatinine tot den vijfden dag verminderde, om dan langzamerhand weer te stijgen. De afscheiding van de kreatine, welke dadelijk op den eersten hongerdag begon, vermeederde langzamerhand tot op den zesden dag.

Bij de tweedaagsche proevenreeks werd bij gelijke hoeveelheid totale kreatinine vermindering van gepraeformeerde kreatinine en in plaats daarvan kreatine gevonden.

Terwijl aan den eenen kant het voorgaande verklaard kan worden uit het feit, dat het lichaam het vermogen verliest, om kreatine, afkomstig van de eiwitstofwisseling, in kreatinine om te zetten, zoo redeneerde BENEDICT, kan ook de volgende meening geopperd worden: Men kan zich denken, dat de gepraeformeerde kreatinine afkomstig is van de eiwitstofwisseling, of ook van de kreatine der spieren. Daar echter geen bewijzen te vinden zijn voor de omzetting in het lichaam van kreatine in kreatinine, is er meer reden, om de afscheiding

---

<sup>1)</sup> BENEDICT. Carnegie Institution of Washington, Publication No. 77, 1907, pag. 386.

van de gepraeformeerde kreatinine als maat te beschouwen voor de endogene eiwitstofwisseling. Heel goed is dan te verklaren, waarom bij honger dan de gepraeformeerde kreatinine vermindert. Immers de geheele eiwitstofwisseling is verminderd en dus vanzelf ook de kreatinine.

De kreatine, die in de urine komt, heeft een geheel andere bron; ze ontstaat bij het te gronde gaan van spieren, waarbij de hierin aanwezige kreatine vrij komt en als zoodanig in de urine afgescheiden wordt.

FORSCHBACH<sup>1)</sup> onderzocht de afscheiding van kreatinine bij een 19jarig dienstmeisje, dat lijdende was aan progressieve juvenile spieratrofie. Het gewicht bedroeg 51 K.G. Geheel verdwenen waren de muscoli pectorales, serrati anteriores, alle scapulaspiereu, het bovenste deel der mm. trapezii, en de buigspieren van den bovenarm. De mm. deltoidei waren atrophisch.

Er bestond geen koorts. Het dieet was vrij van kreatinine.

De gemiddelde afscheiding, berekend uit 6 cijfers, bedroeg 0.883 gram kreatinine d.i. 17.3 mgr. per K.G. lichaamsge-  
wicht, een waarde, die als normaal kan beschouwd worden.

Hoewel door de proeven van JAFFE en DORNER (zie proefschrift van VERPLOEGH pg. 28) en zijn eigen proeven wel waarschijnlijk gemaakt was, dat uit nucleïneverbindingen, die aan het lichaam toegevoerd worden, geen kreatine of kreatinine gevormd wordt, is het toch volstrekt niet zeker, dat ook niet de endogene splitsingsprodukten van de bestanddeelen der celkernen, zooals de purinebases, geen kreatinine zouden vormen. Daarom scheen het hem van belang toe, om bij ziekten, die zeer zeker met een groote kernvernietiging en daardoor met een groote verandering in

<sup>1)</sup> FORSCHBACH. Archiv f. experimentelle Path. und Pharm. Bd. LVIII, 1907, pag. 113.



de nucleïne-stofwisseling gepaard gaan, n.l. leukaemie, de afscheiding van kreatinine na te gaan.

In 2 gevallen van deze ziekte werd door hem een onderzoek gedaan. In het eene geval, een 38jarige vrouw, was de diagnose myelogene leukaemie gesteld. Tijdens het onderzoek bedroeg het gemiddelde lichaamsgewicht 52.— K.G. Daar de patiente tegenzin had in vleesch, kon de urine 25 dagen achtereen bij een dieet vrij van kreatinine onderzocht worden.

De gemiddelde dagelijksche afscheiding van kreatinine bedroeg 12.3 mgr. per K.G. lichaamsgewicht, dus laag.

De afscheiding van kreatinine liep in het geheel niet parallel met de afscheiding van acidum uricum.

Gedurende de tweede helft van het onderzoek werd patiente behandeld met Röntgen-stralen; het aantal leucocyten verminderde van 136.000 tot 45.000, maar de hoeveelheid kreatinine bleef dezelfde.

Het tweede geval betrof een 22-jarig meisje. Het dieet bestond, behalve uit planten-voedsel, uit 100 gram uitgekookt vleesch (praktisch kreatine-vrij), dat met een sausje smakelijk was gemaakt.

De gemiddelde afscheiding gedurende 14 dagen bedroeg bij een lichaamsgewicht van 45.9 K.G. 13.8 mgr. per K.G. dus ook laag.

Evenmin was hier een overeenkomst in de afscheiding met acidum uricum te zien.

Bij een 25-jarig meisje met morbus Basedowii werd ook de afscheiding van kreatinine nagegaan. Het dieet bestond weder, behalve uit plantaardig eten, uit 100 gram uitgekookt vleesch.

Gedurende 32 dagen werd de hoeveelheid kreatinine bepaald met het resultaat, dat bij een lichaamsgewicht van 45.4 K.G. gemiddeld 12.1 mgr. kreatinine per K.G. werd afgescheiden.

Nadat patiente geopereerd was, waarbij 130 gram van de struma, die makroskopisch en mikroskopisch een struma parenchymatosa bleek te zijn, weggenomen werd, werd nog eens gedurende 9 dagen de urine onderzocht. Nu werd gevonden bij een lichaamsgewicht van 53.1 K.G. 11.2 mgr. per K.G.

In een daarop volgende periode van 7 dagen werd bij een lichaamsgewicht van 49.2 K.G. 10.7 mgr. per K.G. afgescheiden.

Na een tweede operatie, waarbij 82 gram struma verwijderd werd, kreeg patiente gedurende 4 weken 30 thyreoidine-tabletten. Hierna werd gedurende 3 dagen de urine onderzocht met het resultaat, dat bij een lichaamsgewicht van 56.5 K.G. 12.7 mgr. per K.G. werd afgescheiden. Uit deze cijfers besloot hij, dat bij morbus Basedowii de afscheiding van kreatinine verminderd is.

Aan voornoemde patienten gaf hij zoo nu en dan 25 gram Liebig's vleeschextrakt, om den invloed hiervan op de kreatininecijfers na te gaan. De gevonden cijfers werden vergeleken met een cijfer, verkregen bij een gezonden man, die bij eenzelfde dieet dezelfde hoeveelheid vleeschextrakt nam. De resultaten zijn, dat in het geval van spieratrofie ongeveer evenveel kreatinine terug kwam als bij den normalen mensch; bij de twee gevallen van leukaemie werd iets meer dan de helft teruggekregen; bij de morbus Basedowii slechts zeer weinig en wel het minst in den tijd vóór de operatie en het meest direkt na de tweede operatie, toen patiente in een toestand van hypothyrcosis verkeerde.

Aan de patiente met morbus Basedowii gaf hij ook nog op 2 verschillende dagen resp. 130 gr. en 375 gr. pancreas, om den invloed van guanine na te gaan; de afscheiding van de kreatinine vertoonde geen verandering. Evenmin was er eenig verschil te zien, toen patiente 150 gram thymus kreeg.

Met kreatinine werd vermoedelijk bedoeld de gepraeformeerde kreatinine. Uit zijn mededeeling is dit echter niet op te maken.

UNDERHILL en KLEINER <sup>1)</sup> spotten bij 2 honden hydrazinesulfaat in, 0.1 gram per K.G. lichaamsgewicht. Een dergelijke injectie veroorzaakt alleen vettige degeneratie van de lever, terwijl de andere organen in het lichaam niet aangetast worden. Daar de dieren na injectie van hydrazinesulfaat geen voedsel tot zich nemen en dus hongerden, werd van tevoren bij de proefdieren de afscheiding van kreatinine en kreatine bij honger bepaald. De dieren werden een paar weken goed gevoed, alvorens met de proeven met hydrazinesulfaat te beginnen.

Er werd gevonden:

1e dat de hoeveelheid kreatinine in de hongerperiode sterk wisselde en er betrekkelijk veel kreatine afgescheiden werd;

2e dat na injectie van hydrazinesulfaat de hoeveelheid gepraeformeerde kreatinine niet vermeerderde, echter de afscheiding van kreatine zeer sterk toenam.

RICHARDS en WALLACE <sup>2)</sup> hebben, teneinde den invloed van cyaanwaterstof op de afscheiding der stikstofhoudende produkten in de urine na te gaan, in twee gevallen aan honden dit gif gegeven. In het eerste geval kreeg de hond gemengd voedsel, waaronder ook vleesch; drie dagen achtereen werd cyaanwaterstof in klimmende dosis gegeven.

Den tweeden hond lieten zij hongerden, terwijl slechts 1 dag het gif toegediend werd. In beide gevallen kregen zij zoowel vermeerdering van de totale stikstof, als van de totale kreatinine. De gepraeformeerde kreatinine vermeerderde gedurende de dagen van de toediening van een

<sup>1)</sup> UNDERHILL and KLEINER. Journal of Biolog. Chem. Vol. IV, 1908, pag. 165.

<sup>2)</sup> RICHARDS and WALLACE. Journal of Biolog. Chem. Vol. IV, 1908, pag. 179.

kleine dosis gif slechts weinig, terwijl in beide gevallen na het geven van een sterke dosis de hoeveelheid gepraeformeerde kreatinine verminderde. Daar de hoeveelheid kreatine echter sterk vermeerderde, was zelfs nog 1 dag na de toediening van cyaanwaterstof de totale kreatinine toch toegenomen.

MELLANBY <sup>1)</sup> was door een veelzijdig onderzoek tot de stelling gekomen, dat de lever bij de vorming van kreatinine een groote rol speelt. Hij nam aan, dat door dit orgaan uit eiwit bereide kreatinine naar de spieren wordt gevoerd en daar, als kreatine, wordt vastgehouden, terwijl wat er dan van kreatinine nog over was, door de nieren zou worden verwijderd. Voor de meer gangbare meening, volgens welken omgekeerd kreatine van de spieren in kreatinine zou worden omgezet, vond hij geen goeden grond, ook niet in de door GOTTLIEB en STANGASSINGER beschreven waarnemingen omtrent zulk een omzetting bij autolyse van verschillende organen, aangezien hij zelf bij herhaling van de proeven van G. en S. negatieve uitkomsten had verkregen. (zie proefschrift van VERPLOEGH pg. 36).

Om de juistheid van zijn stelling te toetsen, onderzocht MELLANBY de afscheiding van kreatinine en kreatine bij 10 patienten, waarvan 8 aan verschillende leverziekten, met min of meer gestoorde circulatie, en twee aan carcinoma hepatis leden. Bij al deze patienten vond hij de afscheiding van kreatinine kleiner dan bij gezonden, maar, terwijl bij al de anderen de urine geen of slechts weinig kreatine bevatte, bleek bij de lijdens aan kanker de urine buitengewoon rijk daaraan te zijn, zoo zelfs, dat de hoeveelheid der kreatine die der kreatinine twee, driemalen overtrof.

De verminderde afscheiding van kreatinine schrijft

---

<sup>1)</sup> MELLANBY. Journ. of Physiol. Vol. XXXVI, 1908, pag. 479.

MELLANBY, in overeenstemming met de opvatting, die hij zich reeds gevormd had, aan den ziekelijken toestand van het leverweefsel toe.

Voor de aanzienlijke afscheiding van kreatine bij de twee lijders aan carcinoma hepatis moest echter een andere verklaring gezocht worden.

MELLANBY acht het niet onmogelijk, dat een deel van de kreatine afkomstig is van het carcinoom, waarin deze stof misschien, evenals in embryonaal weefsel, gevormd wordt. Maar de hoofdzaak ligt, naar zijn meening, hierin, dat het bloed met kreatine overladen wordt ten gevolge van het te gronde gaan van spierweefsel. De onderstelling, dat de oorzaak van het verschijnsel zou liggen in onvolledige omzetting van kreatine in kreatinine schijnt hem onjuist toe, vooral omdat het voorkomen van zulk een omzetting, naar zijn meening, in het geheel niet aangetoond is.

Een bezwaar tegen zijn verklaring, dat er namelijk, indien er zooveel spierweefsel vernield werd als met de hoeveelheid der afgescheiden kreatine overeenkwam, meer dan dubbel zooveel stikstof door de patienten zou moeten zijn afgescheiden als werkelijk gevonden werd, tracht hij uit den weg te ruimen, door de onderstelling, vooreerst, dat er uit de spieren niet zooveel stikstof behoefde vrij te worden, als er bij een scheikundige analyse uit verkregen wordt, omdat toch het bindweefsel en het sarcolemma blijft bestaan, en ten tweede, dat de uit het vernielde spierweefsel vrij geworden stikstofhoudende verbindingen misschien elders in het lichaam, in het bijzonder in den groeienden tumor, nog gebruikt en vastgelegd konden worden.

Hij haalt verder waarnemingen van DORNER aan, waarbij bleek, dat bij uitgehongerde konijnen de spieren armer gevonden waren aan kreatine en wijst er op, dat ook bij den mensch, na onthouding van voedsel, kreatine in de

urine wordt aangetroffen. Wel is waar is dan de hoeveelheid veel kleiner dan zij in de urine der carcinoomlijders werd gevonden, maar ten gevolge van honger gaan ook de spieren niet zoo snel te gronde als onder den invloed van een boosaardig gezwel.

De door MELLANBY voorgestelde verklaring schijnt mij, ook op grond van mijn eigen waarnemingen, zooals straks zal blijken, aan ernstige bedenkingen onderhevig te zijn. Zijn zorgvuldige waarnemingen echter omtrent de vermindering van de afscheiding van kreatinine bij leverziekten en de aanzienlijke afscheiding van kreatine bij kanker van de lever, zijn zeker van groote waarde.

## EIGEN ONDERZOEK.

---

Indien de hypothese van FOLIN juist is en de afscheiding van kreatinine beheerscht wordt door de stofwisseling, door het verbruik van eiwit, in de weefsels van het organisme, dan mag men verwachten, dat die afscheiding bij ziekten wijziging zal ondergaan, en wel bij ziekten, die met aanwakking der stofwisseling gepaard gaan, verhooging, bij aandoeningen daarentegen, waarbij de stofwisseling ter neer gedrukt wordt, verlaging.

In de eerste plaats was het onderzoek gewenscht van lijdens aan acute, met koorts gepaard gaande ziekten. Indien een tot dusver gezond, goedgevoed organisme door koorts wordt aangetast, waarbij het verbruik van de stikstofhoudende bestanddeelen zonder twijfel verhoogd is, zou zeker een vermeerdering van de kreatinine in de urine te verwachten zijn.

Gelijk uit het overzicht der litteratuur gebleken is, zijn er reeds herhaaldelijk waarnemingen bekend gemaakt, waarbij een hoog gehalte aan kreatinine van de urine bij koortslidens is gevonden. Evenwel is aan die waarnemingen, op één uitzondering na, geen volle bewijskracht toe te kennen, vooreerst, omdat de hoeveelheid der kreatinine volgens de onvoldoende methode van NEUBAUER werd bepaald en, ten tweede, omdat geen rekening werd gehouden met het voedsel der zieken, terwijl toch het gebruik van

TABEL 1. VAN HOOGENHUYZE.

8 uur: tarwebrood 100 gr. 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub> uur: tarwebrood 150 gr. 6 uur: aardappelen 350 gr. eiwit vet koolhydraten  
 boter 10 „ boter 45 „ rijst 50 „ 79.9 gr. 115.4 gr. 308.5 gr.  
 kaas 100 „ boter 25 „ 32.6 cal. per K.G. lich. gewicht.  
 ei 110 „ ei 110 „  
 suiker 50 „

Temperatuur in gr. Celsius, Oksel.

morgen middag middag avond  
 20 Jan. 12 u. 39° 8 u. 39.3° 11 u. 39.6°  
 21 Jan. 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> u. 38.4° 1 u. 37.1° 6 u. 37.4° 12 u. 37°  
 22 Jan. 8 u. 36.7° 12 u. 36.9° 8 u. 36.4° 11<sup>1</sup>/<sub>2</sub> u. 36.7

1908.	8-12 uur.			12-5 uur.			5-11 uur.			11-8 uur.			In 24 uur.										
Jan.	Vol. c.c.m.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. c.c.m.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. c.c.m.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. c.c.m.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. c.c.m.	Acid. in c.c.m. n-NaOH	Gepraef. Kreatinine gr. *)	Krnn na koken gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. Gr.	NH <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
10	220	1024	0.312	240	1030	0.460	510	1027	0.526	490	1018	0.656	1460	43.8	1.954 1.952	1.953	1.958	0.005	23.69	0.641	1.018	16.710	4.162
11	164	1026	0.352	197	1029	0.421	442	1030	0.530	367	1020	0.649	1166	48.9	1.952 1.956	1.954	1.954	0	22.—	0.547	0.998	12.855	0.845
12	176	1025	0.342	214	1030	0.456	396	1029	0.485	328	1026	0.659	1114	51.2	1.942 1.962	1.952	1.960	0.008	22.47	0.535	0.984	13.490	1.278
13	204	1026	0.315	198	1027	0.433	536	1029	0.553	446	1019	0.606	1384	44.3	1.907 1.881	1.894	1.904	0.010	26.16	0.535	1.041	15.055	1.092
14	158	1025	0.334	222	1027	0.447	416	1027	0.522	445	1019	0.607	1241	42.2	1.901 1.914	1.912	1.910	—	21.70	0.533	0.633	13.725	1.195
15	174	1026	0.334	204	1029	0.445	398	1029	0.497	311	1027	0.668	1078	42.4	1.944 1.956	1.950	1.964	0.014	23.02	0.532	0.943	13.620	1.188
16	208	1025	0.352	256	1027	0.460	490	1027	0.500	378	1031	0.661	1332	37.3	1.973 1.910	1.957	1.960	0.003	23.82	0.517	0.865	13.520	0.778
17	148	1027	0.360	257	1028	0.463	813	1018	0.460	453	1017	0.637	1671	46.8	1.920 1.944	1.932	2.114	0.182	24.04	0.513	1.064	14.153	1.089
18	118	1027	0.354	169	1030	0.446	411	1028	0.524	282	1024	0.651	980	42.1	1.975 1.999	1.987	1.995	0.008	21.75	0.476	1.030	12.897	0.988
19	145	1025	0.352	272	1027	0.462	453	1027	0.534	373	1020	0.724	1243	46.—	2.072 2.100	2.086	2.090	0.004	22.72	0.520	1.011	13.443	1.051
20	167	1026	0.407	246	1027	0.566	343	1029	0.716	211	1032	1.096	987	40.6	2.778 2.785	2.781	2.790	0.009	23.49	0.685	0.941	14.039	1.029
21	101	1033	0.476	160	1032	0.485	250	1030	0.662	177	1032	0.909	688	52.3	2.532 2.505	2.520	2.530	0.010	24.12	0.370	1.175	14.135	0.840
22	117	1030	0.352	124	1032	0.465	179	1025	0.212	230	1029	0.677	650	35.1	1.706 1.744	1.725	1.730	0.005	20.02	0.485	0.856	11.830	0.970
23	169	1024	0.338	176	1030	0.429	501	1026	0.523	534	1016	0.613	1380	38.6	1.903 1.905	1.904	1.907	0.003	25.99	0.671	0.977	15.263	1.386

Gewicht 81 K.G.

\*) L. bovenste cijfers: som der hoeveelheid Krnn. der porties; L. onderste cijfers: hoeveelheid in 24 uur; R. gemiddelde der 2 cijfers.

2 gr. Kreatine.



vleesch of van bouillon een niet onbelangrijken invloed kan hebben op de afscheiding van kreatinine.

De eenige uitzondering betreft het onderzoek van LEATHES, die van zichzelf en van eenige patienten, allen met verhoogde temperatuur, bij kreatinine-vrij dieet, volgens de methode van FOLIN de urine onderzocht en ook vermeerdering van de hoeveelheid kreatinine vond en tevens een nog grootere vermeerdering van de totale stikstof.

Ik was, door een omstandigheid, die eerst zeer onaangenaam scheen, maar weldra zeer gunstig bleek te zijn, in de gelegenheid hieromtrent een waarneming te doen bij mij zelven. In den loop van de derde, met VERPLOEGH ondernomen proefreeks, die in het proefschrift van VERPLOEGH in bijzonderheden beschreven wordt, werd ik plotseling door een vrij hevige koorts aangetast, die slechts twee dagen duurde en terstond door volledig herstel gevolgd werd. De urine werd op die dagen door VERPLOEGH onderzocht.

Toen de koorts begon, was ik reeds 12 dagen op een vast dieet, vrij van kreatine of kreatinine, terwijl de urine dagelijks op de aangegeven wijze werd onderzocht. De omstandigheden waren dus uitermate gunstig om over veranderingen in de samenstelling der urine te oordeelen (zie tabel I). Het voedsel bestond uit 79.9 gram eiwit, 115.4 gr. vet en 368.5 gr. koolhydraten d.i. 32.6 calorien per K.G. lichaamsgewicht, terwijl dagelijks 1300 cc. water gedronken werd. 10 Januari was het onderzoek begonnen, nadat van 7 Januari af het dieet reeds gevolgd werd. 17 Januari was 2 gram kreatine ingenomen en 19 Januari begon de koorts.

19 Januari gevoelde ik mij 's avonds bij het naar bed gaan nog goed. 's Nachts werd ik echter wakker door koude rillingen in het warme bed. De geheele nacht werd al woelende doorgebracht en 's morgens 7 uur bleek de temperatuur (oksel)  $39.1^{\circ}$  C. te zijn.

De temperatuur werd om 12 uur 's middags  $39^{\circ}$  C., 8 uur 's avonds  $39.3^{\circ}$  C., 11 uur 's avonds  $39.6^{\circ}$  C. Den volgenden dag was de temperatuur weer dalende, om den 22sten Januari weder normaal te zijn. Gedurende dezen tijd werd het dieet toch streng gevolgd, behalve 21 Januari, toen om 6 uur 's middags de helft van de voorgeschreven hoeveelheid voedsel genomen werd. Ook dezelfde hoeveelheid werd gedronken. Verder werd er niets extra genomen. De ontlasting bleef normaal.

Wat de oorzaak van deze plotselinge temperatuursverhoging gedurende 2 dagen geweest is, is niet duidelijk geworden. In die dagen kwamen in Utrecht veel gevallen van influenza voor. De urine werd op dezelfde tijden verzameld, als in de dagen vóór de koortperiode, n.l. om 8 uur 's morgens, om 12 uur 's middags, om 5 uur 's middags en om 11 uur 's avonds. (Zie tabel I).

Zooals uit tabel I blijkt, was hier de afscheiding van kreatinine zeer merkwaardig.

Reeds de tweede portie van 19 Januari vertoonde eenige vermeerdering, ook de derde portie, terwijl de vierde portie, gedurende de afscheiding waarvan ik mij ziek begon te gevoelen, belangrijk hooger was, dan die van de vorige dagen.

De geheele hoeveelheid bedroeg 2.086 gram, tegen een gemiddelde van 1.851 gram (max. 1.957 min. 1.793 gr.) gedurende 41 normale dagen van de geheele proefreeks (zie proefschrift van VERPLOEGH tabel III) waarvan tabel I een onderdeel is.

20 Januari, den dag, gedurende welken steeds hooge temperatuur bestond, was de afscheiding 2.781 gram, den dag daarop bij lager temperatuur 2.520 gram, terwijl den daarop volgenden dag bij normale temperatuur plotseling een zeer lage afscheiding te zien is, van slechts 1.725 gram.

De volgende dagen werd de afscheiding weer normaal.

Bij de andere N-houdende produkten was in het geheel niet een dergelijke loop te zien. De afscheiding van de totale N en daarmee parallel loopend, die van ureum, vertoonde gedurende de hooge temperatuur geen verandering buiten de grenzen van de dagelijksche schommelingen. Alleen op den dag, waarop de temperatuur weer normaal was geworden (22 Januari), werd ze, evenals bij de kreatinine, bijzonder laag.

De afscheiding van acidum uricum veranderde wel, maar niet parallel aan de verandering van temperatuur.

De afscheiding van ammoniak veranderde zeer weinig. Slechts op den dag na de hoogste temperatuur (21 Januari) was er een belangrijke vermeerdering.

Het merkwaardigste blijft dus wel de afscheiding van de kreatinine gedurende deze korte periode, waarbij zoo plotseling verhooging van temperatuur gevonden werd met zoo spoedig volgende daling.

Hier werd echter niet juist hetzelfde gevonden als in een analoog geval bij LEATHES, die gedurende een kreatinine-vrij dieet bij zichzelf koorts veroorzaakte door inspuiting met anti-typhoide serum. Hij vond 25 % vermeerdering van de kreatinine tegen 40 % vermeerdering van de totale N, terwijl bij mij de kreatinine 50 % vermeerde zonder vermeerdering van de totale N.

In alle volgende proefreeksen werd het onderzoek bij patienten verricht. Op ons verzoek werd, met goedvinden van de patienten zelf, door de welwillendheid van de behandelende geneesheeren, aan die patienten, die niet reeds een dergelijk dieet hadden, een kreatinine-vrij dieet voorgeschreven. Natuurlijk kon niet iederen dag precies hetzelfde en evenveel gegeven worden, daar voor de patienten afwisseling wenschelijk was, maar over het algemeen liepen

toch de aard van het voedsel en de hoeveelheden, die dagelijks genomen werden, weinig uiteen. In ieder geval werd ons steeds nauwkeurig opgegeven, wat de patienten gegeten hadden.

De urine werd altijd nauwkeurig van 's morgens op een bepaald uur tot den volgenden ochtend op datzelfde uur verzameld, d.w.z. op dat bepaalde uur werd aan de patienten verzocht te urineeren. Deze portie werd dan bij de hoeveelheid van den vorigen dag gerekend.

Met zeer groote nauwgezetheid werd dit verzamelen van de urine door de pleegzusters gedaan. In het begin gaf dit wel moeilijkheden, daar soms vergeten werd den patient, vóórdat de nieuwe portie begon, te vragen nog eens te urineeren; maar na korten tijd leverde dit geen moeilijkheden meer op. Voor alle zekerheid hebben wij daarom bij geen van de patienten, ook niet diegenen, die reeds een kreatininevrij dieet hadden, de resultaten van de eerste 2 dagen van het onderzoek meegerekend. Daardoor werd in de eerste plaats een mogelijke invloed van het voedsel, dat kreatinine bevatte, uitgeschakeld en in de tweede plaats onnauwkeurigheden in het verzamelen, die in 't begin bij elken nieuwen patient zouden kunnen voorkomen, ontgaan.

Het was niet altijd mogelijk, op de grensuren van 2 perioden precies de urine op te zamelen, d. w. z. den eenen dag werd 5 minuten vóór dien tijd, den anderen dag 10 minuten vóór dien tijd geurineerd, maar, zooals de zusters ons verzekerden, was de maximum afwijking van dat bepaalde uur een kwartier. Dit geeft op de geheele hoeveelheid geen noemenswaard verschil.

Elken dag werd de urine door VERPLOECH en mijzelf van de afdeeling gehaald, om er zeker van te zijn, dat geen vergissingen plaats konden hebben. Bovendien werd dan telkens aan de zuster gevraagd, of er niets bij ongeluk weggedaan of met

de ontlasting verloren was. Wanneer er iets hoe weinig ook, verloren was, werd de urine van dien dag niet onderzocht, teneinde mogelijke gevolgtrekkingen uit de verkregen cijfers zoo zuiver mogelijk te doen zijn.

Door aldus te handelen, meen ik dan ook er zeker van te kunnen zijn, dat de volgende cijfers de afscheiding in 24 uur aanwijzen.

In de eerste plaats zullen wij in verband met de resultaten, bij mij zelven verkregen, eenige patienten behandelen, die een verhoogde tempertuur hadden.

**Pat. 1** M. N. (zie tabel 2), oud 17, jaar, lag reeds eenigen tijd in het ziekenhuis, lijdende aan hypertrophie en dilatatie van het hart, terwijl hij ook een struma parenchymatona had. De patient zou juist veel verbeterd ontslagen worden, toen plotseling de temperatuur, die steeds normaal was geweest, op 1 Januari verhoogd werd en het bleek, dat de patient een angina katarrhalis gekregen had. 2 Januari was de temperatuur  $39.6^{\circ}$  C. De behandelende geneesheer waarschuwde ons en stelde ons in de gelegenheid de urine gedurende 8 dagen te onderzoeken. 5 Januari werd aan den patient met eigen goedvinden een kreatinine-vrij dieet voorgeschreven. Op het gevaar af, dat de temperatuur spoedig weder gedaald zou zijn, zijn wij toch om de boven aangegeven redenen eerst op 7 Januari met het onderzoek begonnen.

De temperatuur bedroeg 's morgens  $38^{\circ}$  C, 's middags  $38.4^{\circ}$ . Dien dag was de afscheiding:

2.145 gram kreatinine, waaronder 800 mgr. kreatine.

Met het dalen van de temperatuur daalde ook de hoeveelheid kreatinine en kreatine.

11 Januari was helaas bij ongeluk een deel der urine weggedaan en werd de urine dien dag dus niet door ons onderzocht.

13 en 14 Januari bedroeg de afscheiding nog slechts:

1.024 gr. en 1.026 gr. kreatinine zonder kreatine.

Daar de patient zich de laatste dagen goed gevoelde en de angina genezen was, werd hij 16 Januari uit het ziekenhuis ontslagen.

15 Januari werd de urine niet door ons onderzocht, daar de patient, die toen in den tuin mocht wandelen, geurineerd had, zonder de urine te bewaren.

Wij hebben dus ook hier een geval met plotselinge temperatuursverhooging, die langzamerhand weer daalde. Het andere ziekteproces, waaraan hij had geleden, en voor een deel nog leed, zullen wij buiten beschouwing laten en alleen de afscheiding gedurende de koorts beschouwen. We zien nu in de dagen met de hooge temperatuur een hoog totaal kreatinine-gehalte, veroorzaakt zoowel door eene groote hoeveelheid kreatinine als kreatine. Beide stoffen verminde-

TABEL 2. M. N., Patiënt 1.

Leeftijd 17 jr. Gewicht 53.5 K.G.

Diagnose: Hypertrophia et Dilatatio Cordis.

Struma parenchymatosa.

Na 1 Jan.: Angina Katarrhalis.

Oksel-Temp. op 2 Jan. 39.6° C., 5 Jan. 39.2° C.

Dieet van 5—14 Jan.: brood, melk, purée, groenten, rijstebrij, karnemelk-pap.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in graden Celsius Oksel	
Jan.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
7	3580	75.2	1012	2.145	1.345	0.800	40.21	1.074	0.621	23.556	3.103	38.—	38.4
8	3558	60.5	1013	1.942	1.317	0.625	40.43	0.934	0.508	22.540	2.194	37.8	38.3
9	2738	46.6	1013	1.403	0.971	0.432	29.67	0.719	0.391	16.962	2.017	37	37.4
10	2790	44.6	1012	1.402	1.040	0.362	27.12	0.659	0.384	16.893	3.165	36.7	37.—
11												36.6	37.2
12	2046	40.9	1013	1.124	1.028	0.096	23.42	0.472	0.543	13.606	1.644	36.6	37.7
13	1810	32.6	1017	1.024	1.024	0	21.81	0.506	0.321	12.417	1.414	36.3	37.4
14	2715	38	1015	1.028	1.026	0.002	25.60	0.552	0.360	14.729	1.905	36.2	37.6

TABEL 3. G. H., Patiënt 2.

Leeftijd 11 jr. Gewicht niet opgenomen.

Diagnose: Typhus abdominalis.

31 Dec. is G. H. in het ziekenhuis opgenomen.

28 Maart hersteld ontslagen.

Dieet van 8 Jan.—22 Febr. alleen melk.

van 22 Febr.—1 Mrt. melk en melkpap.

1908		In 24 uur.										Temperatuur in gr. Celsius Rectaal	
Jan.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krmn na koken gr.	Gepr. Krmn. gr.	Krmn. als Krmn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
8	1300	40.3	1018	0.709	0.640	0.069	23.57	0.334	1.274	14.423	1.989	39.5	40.3
9												39.2	40
10	1300	54.6	1021	1.583	0.883	0.700	32.36	0.812	1.433	19.792	2.635	38.5	39.6
11	518	26.4	1023	0.706	0.439	0.267	14.73	0.356	0.716	8.666	0.815	38.5	39.7
12	1720	36.1	1014	0.847	0.549	0.298	22.35	0.490	0.995	13.605	1.869	38	38.8
13	1550	40.3	1017	0.848	0.523	0.325	24.78	0.503	0.965	14.865	1.306	37.8	38.7
14												37.2	38.4
15	2420	48.4	1012	0.822	0.567	0.255	29.78	0.504	1.013	16.940	1.728	37.1	38
16	2105	42.1	1014	0.735	0.556	0.179	2.738	0.511	0.839	15.251	1.323	37.2	37.8
17	1735	45.1	1015	0.650	0.520	0.130	28.31	0.205	0.903	15.242	0.898	37.3	37.7
18	2230	35.6	1013	0.768	0.568	0.200	31.84	0.437	0.903	17.659	1.597	37.1	37.7
19	1210	43.6	1016	0.677	0.487	0.190	19.87	0.296	0.638	12.451	2.096	37.4	37.6
20	1730	58.8	1014	0.730	0.546	0.184	29.35	0.531	0.706	15.258	0.519	37.3	37.7
21	1730	57.1	1014	0.674	0.471	0.203	26.29	0.407	0.677	14.290	1.067	37.3	37.4
22	1510	43.8	1012	0.515	0.386	0.129	21.20	0.262	0.549	11.627	0.989	37.3	37.6
23	1860	61.4	1014	0.930	0.621	0.309	33.03	0.424	0.791	18.198	1.530	37.4	37.6
24	1440	37.4	1014	0.759	0.491	0.268	24.73	0.279	0.485	13.406	1.085	37.4	38.5
25	1500	75	1023	1.570	0.957	0.613	43.75	0.633	0.935	24.57	2.565	38.9	40.7
26												40.3	40.6
27	1385	67.9	1021	1.434	0.844	0.590	32.95	0.773	0.851	18.566	1.680	40.3	40.6
28	580	47.6	1026	1.183	0.533	0.650	19.11	0.463	0.598	10.942	0.928	39.5	40.5
29												39.5	40.3
30	830	44.8	1019	1.148	0.566	0.582	19.66	0.716	1.231	12.375	1.512	39.2	40.6
31												39	40.2
1 Febr												39	40
2	840	25.3	1012	0.683	0.509	0.174	13.05	0.466	0.772	8.467	1.324	38.8	40.3
3	605	30.2	1018	0.668	0.594	0.074	13.07	0.598	0.791	8.534	1.360	38.6	39.9
4	1082	30.3	1012	0.631	0.538	0.093	14.03	0.542	1.020	9.240	1.435	38.2	39.7
5	690	20.7	1018	0.634	0.476	0.158	13.93	0.418	0.692	8.646	1.194	37.9	39.3
6	1150	28.8	1014	0.661	0.492	0.169	16.44	0.518	0.696	10.264	1.473	37.3	38.5
7	1098	25.3	1012	0.604	0.451	0.153	15.62	0.441	0.616	9.569	1.396	36.6	39
8	1180	35.4	1012	0.593	0.423	0.170	17.60	0.498	0.803	10.862	1.595	36.7	38.8
9	1582	31.6	1011	0.522	0.439	0.083	20.32	0.513	0.780	11.840	1.351	36.5	38.8
10	1100	39.6	1013	0.520	0.371	0.149	16.39	0.417	0.625	9.971	1.476	36.3	37.5
11	1890	47.2	1011	0.490	0.447	0.043	21.97	0.425	0.791	12.701	1.462	36.5	37.2
12	1795	43.1	1012	0.432	0.397	0.035	21.64	0.421	0.690	12.181	1.199	36.6	37
13	2130	51.1	1010	0.457	0.429	0.028	21.59	0.331	0.697	13.494	2.552	37	37.3
14	1940	44.6	1011	0.465	0.430	0.035	23.59	0.233	0.554	13.037	1.310	37.2	37.6
15	1210	44.8	1013	0.370	0.332	0.038	18.91	0.359	0.502	10.418	0.912	37.2	37.5
16	1300	52.—	1013	0.466	0.407	0.059	20.33	0.487	0.682	11.466	1.073	37.3	37.4
17	1945	48.6	1010	0.536	0.459	0.077	23.09	0.452	0.636	12.185	0.535	36.6	36.8
18	2000	40.—	1010	0.473	0.417	0.056	23.64	0.229	0.524	12.110	0.378	37.1	37.3
19	2000	48.—	1011	0.500	0.469	0.031	25.83	0.142	0.565	14.490	1.727	37.6	37.5
20	2050	47.—	1010	0.521	0.479	0.042	26.59	0.263	0.600	13.991	0.794	37.4	37.5
21	2300	55.2	1010	0.539	0.508	0.031	27.36	0.240	0.610	14.087	0.524	37.4	37.5
22	1840	40.5	1011	0.501	0.507	—	25.24	0.274	0.463	13.073	0.625	36.8	37.6
23	2080	54.1	1010	0.472	0.474	—	27.08	0.279	0.552	14.778	1.406	36.8	37.6
24	1900	38.—	1010	0.453	0.453	0	21.24	0.350	0.388	11.704	1.177	36.8	37.4
25	2525	45.4	1010	0.558	0.553	0.005	26.72	0.245	0.412	13.963	0.861	36.8	37.4
26	1870	58.—	1012	0.519	0.517	0.002	26.73	0.243	0.413	14.726	1.628	37	37.4
27	2420	41.1	1010	0.532	0.530	0.002	27.47	0.342	0.395	14.907	1.467	36.7	37.5
28	2120	42.4	1011	0.488	0.480	0.008	27.54	0.252	0.324	14.098	0.702	37.4	37.1
29	2000	48.—	1012	0.547	0.546	0.001	33.70	0.294	0.364	16.520	0.119	37.4	37.5
1 Mrt.	2000	44	1012	0.522	0.532	—	31.58	0.338	0.456	15.680	0.253	37.3	37.1

TABEL 3. G. H., Patiënt 2.

Leeftijd 11 jr. Gewicht niet opgenomen.  
 Diagnose: Typhus abdominalis.  
 31 Dec. is G. H. in het ziekenhuis opgenomen.  
 28 Maart hersteld ontslagen.  
 Dieet van 8 Jan.—22 Febr. alleen melk.  
 van 22 Febr.—1 Mrt. melk en melkpap.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius	
	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krimna koken gr.	Gepr. Krimn. gr.	Krn. als Krimn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
8	1300	40.3	1018	0.709	0.640	0.069	23.57	0.334	1.274	14.423	1.989	39.5	40.3
9												39.2	40
10	1300	54.6	1021	1.583	0.883	0.700	32.36	0.812	1.433	19.792	2.635	38.5	39.6
11	518	26.4	1023	0.706	0.439	0.267	14.73	0.356	0.716	8.666	0.815	38.5	39.7
12	1720	36.1	1014	0.847	0.549	0.298	22.35	0.490	0.995	13.605	1.869	38	38.8
13	1550	40.3	1017	0.848	0.523	0.325	24.78	0.503	0.965	14.865	1.306	37.8	38.7
14												37.2	38.4
15	2420	48.4	1012	0.822	0.567	0.255	29.78	0.504	1.013	16.940	1.728	37.1	38
16	2105	42.1	1014	0.735	0.556	0.179	2.738	0.511	0.839	15.251	1.323	37.2	37.8
17	1735	45.1	1015	0.650	0.520	0.130	28.31	0.205	0.903	15.242	0.898	37.3	37.7
18	2230	35.6	1013	0.768	0.568	0.200	31.84	0.437	0.903	17.659	1.597	37.1	37.7
19	1210	43.6	1016	0.677	0.487	0.190	19.87	0.296	0.638	12.451	2.096	37.4	37.6
20	1730	58.8	1014	0.730	0.546	0.184	29.35	0.531	0.706	15.258	0.519	37.3	37.7



langzamerhand schommelend lager werd, zien we ook de totale kreatinine schommelend lager worden, terwijl steeds kreatine in de urine aanwezig was.

De jongen begon er wat beter uit te zien en gevoelde zich ook weer sterker, toen plotseling 24 Januari de temperatuur weder de hoogte inging. Blijkbaar was er een recidief. 25 Jan. bedroeg de avondtemperatuur 40.7° C. (temperatuur per rectum opgenomen.) De kreatinine-afscheiding, reeds op 23 en 24 Januari hoog, steeg op 25 Januari met de temperatuursverhooging plotseling 100 %, n. l. van

**0.759 gram tot 1.570 gram.**

Helaas ging 26 Januari een gedeelte van de urine verloren, zoodat toen geen onderzoek plaats had. De temperatuur bleef nog eenige dagen zeer hoog en evenzoo de kreatinine-afscheiding, hoewel niet zoo hoog als 25 en 27 Januari.

Van 2 Februari ging de temperatuur weer langzaam dalen, maar nu geschiedde de vermindering van de kreatinine met een sprong.

Daarna waren er, niettegenstaande schommelingen in de temperatuur, bijna geen schommelingen meer in de kreatinine-afscheiding.

Van 7 Februari daalde echter de hoeveelheid kreatinine langzamerhand, terwijl nu ook de temperatuur lager en normaal werd.

Na 11 Februari verminderde ook de hoeveelheid kreatine.

Den 15den Februari vonden wij het laagste cijfer, n.l. 0.370 gram totale kreatinine. Na dien tijd werd de afscheiding hooger, om dan tot het laatste toe vrij constant te blijven met geringe schommelingen.

De patient ging er voortdurend beter uitzien, en werd ook dikker.

Na 22 Februari verdween de kreatine geheel uit de urine.

Daar van 2 Maart af aan den patient bouillon gegeven werd, kon het onderzoek niet verder voortgezet worden.

Wanneer wij voorloopig afzien van de kreatine, dan hebben wij bij dezen patient ook gevonden, dat bij de hoogste temperatuur de hoogste afscheiding van kreatinine voorkomt. Bij daling van de temperatuur ook daling van de hoeveelheid kreatinine. Maar wij vinden ook nog het volgende: 2 Februari, terwijl de temperatuur nog hoog was, daalde de hoeveelheid kreatinine aanmerkelijk en werd zelfs lager dan gedurende de vorige ziektedagen bij een zelfde temperatuur. Hierbij dient in aanmerking genomen te worden, dat de patient door de ziekte uitgeput was. De voorraad van eiwit in de weefsels was zeker aanzienlijk afgenomen en werd door het voedsel nog geenszins voldoende aangevuld.

Men mag wel aannemen, dat hier, zooals bij inanitie in het algemeen, door het organisme naar zuinigheid in het verbruik van eiwit gestreefd werd. Dat de lichaamstemperatuur even hoog was als eenige dagen te voren, bewijst ook niet, dat er nu evenveel warmte als toen werd ontwikkeld, daar het toch zeer wel mogelijk is, dat het lichaam, met zijn verzwakten bloedsomloop, zich nu minder goed dan te voren tegen verhooging van de temperatuur verweerde.

Toch bleef, zolang de koorts aanhield, de afscheiding van kreatinine nog altijd aanzienlijk. Zij daalde eerst tot een met den toestand van inanitie overeenkomende hoogte, toen de temperatuur weer normaal was geworden, om dan gedurende de reconvalescentie, waarbij de stofwisseling tot den normalen toestand ging terugkeeren, allengs weer te stijgen.

Op de afscheiding van kreatine kom ik later terug.

Uit de cijfers, die de totale afscheiding van stikstof aangeven — die overigens hoog zijn — valt niet veel met zekerheid af te leiden, aangezien daarop ook invloed goefend

werd door het gebruikte voedsel, waarvan de hoeveelheid telkens wisselde en niet goed bepaald kon worden.

Wij waren in de gelegenheid de urine van een tweeden patient van denzelfden leeftijd te onderzoeken gedurende 22 dagen.

A. T. (pat. 3, tabel 4) oud 11 jaar, was lijdende aan pneumonie en bronchitis. Tijdens het onderzoek was hij in het reconvalescentie stadium. Het dieet bestond uit melk en later melk en melkpap. De jongen zag er bleek en uitgeteerd uit. De temperatuur schommelde zeer sterk. Alle N-houdende produkten schommelden sterk, maar ook hier weer de totale N, ureum en ammoniak niet parallel aan de kreatinine en acidum uricum. Ook bij dezen patient was kreatine in de urine aanwezig en wel, behalve 2 dagen, tot het laatste toe, maar op het laatst veel minder dan in het begin.

Regelmaat in de schommelingen van de kreatinine-afscheiding, parallel gaande met de temperatuurschommelingen was hier niet aanwezig.

Wel ziet men in den tijd, gedurende welken de hoogste temperaturen bestonden, ook de hoogste kreatinine-cijfers, maar gewoonlijk niet op den dag zelf van de hoogere temperatuur, maar den dag daarop.

Opmerkelijk is ook, dat hoe kleiner de temperatuursverschillen worden, des te kleiner de verschillen in de kreatinine-afscheiding.

Tevens ziet men, dat deze afscheiding in de normale dagen even hoog is als die bij den vorigen patient, echter met dit verschil, dat hier kreatine aanwezig is.

Wanneer wij de 4 laatste dagen als normaal beschouwen, is bij dezen jongen de kreatinine-coëfficiënt 15.8.

Daar van 12 Februari af aan den jongen bouillon en vleesch gegeven werd, hielden wij met het onderzoek op.

TABEL 4. A. T., Patiënt 3.

Leeftijd 11 jr. Gewicht 32.3 K.G.

Diagnose: Pneumonie, Bronchitis.

Dieet: melk en melkpap.

1908		In 24 uur.										Temperatuur in gr. Celsius Rectaal	
Jan.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
22	1355	25.7	1014	0.846	0.523	0.323	23.40	0.444	0.604	13.611	1.719	36.6	40
23	1568	40.8	1015	1.108	0.695	0.413	28.65	0.579	0.480	15.531	1.151	37.7	39.5
24	852	21.3	1014	0.579	0.350	0.229	15.29	0.318	0.284	8.409	0.712	37.4	40.3
25	1550	32.6	1013	0.904	0.489	0.415	25.52	0.502	0.480	14.376	1.556	36.4	39.5
26	872	27.9	1020	0.970	0.593	0.377	22.16	0.511	0.362	12.086	0.906	37.7	37.5
27	760	16.7	1014	0.426	0.297	0.129	11.63	0.246	0.215	6.464	0.572	39.1	37.6
28	625	35.—	1021	0.909	0.499	0.410	17.86	0.500	0.309	9.647	0.545	39.—	36.8
29	860	33.5	1019	0.973	0.539	0.434	20.40	0.521	0.343	11.438	1.089	37.8	37.4
30	835	27.6	1016	0.781	0.482	0.299	16.08	0.407	0.389	9.294	1.035	37.5	38.—
31	920	23.—	1011	0.520	0.381	0.139	14.77	0.269	0.340	8.211	0.746	36.8	38.1
1 Febr	1225	35.5	1015	0.763	0.484	0.279	21.23	0.512	0.400	12.691	1.989	37.—	38.—
2	1280	32.—	1012	0.653	0.451	0.202	18.51	0.391	0.379	9.901	0.567	36.8	37.7
3	1225	32.—	1012	0.575	0.413	0.162	17.94	0.328	0.342	10.033	1.048	36.6	37.7
4	1890	34.—	1010	0.645	0.518	0.127	23.93	0.432	0.476	12.833	0.873	36.6	37.8
5	1635	26.2	1013	0.678	0.510	0.168	24.43	0.343	0.462	13.391	1.235	36.2	37.7
6	1860	35.3	1011	0.485	0.485	0	22.72	0.335	0.399	13.020	1.790	36.6	38.3
7	1830	32.9	1012	0.518	0.521	—	24.92	0.395	0.486	14.091	1.725	36.6	37.7
8												36.2	37.6
9	2038	28.5	1010	0.529	0.471	0.058	25.01	0.313	0.458	13.339	0.982	36.5	37.—
10	1300	29.9	1014	0.491	0.443	0.048	21.97	0.380	0.362	12.330	1.464	36.5	37.4
11	2098	35.7	1010	0.526	0.485	0.041	27.51	0.401	0.442	14.172	0.625	36.5	37.5
12	2134	29.9	1009	0.493	0.434	0.059	22.95	0.304	0.320	12.100	0.835	36.5	37.5

De volgende patient, C. P. (pat. 4, tabel 5), oud 72 jaar, lijdende aan tuberculosis chronica pulmonis dextrae (lob. sup. et med.) kan ook gerekend worden tot de groep patienten met verhoogde temperatuur. Wel waren hier slechts kleine schommelingen in de temperatuur en kleine verschillen in ochtend- en avondtemperatuur, maar ook de kreatinine

vertoonde slechts kleine schommelingen, en wel, schommelingen parallel aan die van de temperatuur. Immers, de eerste 3 dagen had de temperatuur neiging schommelend lager te worden; de hoeveelheid kreatinine werd regelmatig iets kleiner. Dan werd de avondtemperatuur weer hooger en bleef dit eenigen tijd en evenzoo de hoeveelheid kreatinine.

13 December was de avondtemperatuur lager en ook de

TABEL 5. C. P., Patiënt 4.

Leeftijd 72 jr. Gewicht op 7 Dec. 56.2 K.G., 24 Dec. 56.3 K.G.

Diagnose: Tuberculosis chron. pulm. dext. (lobi sup. et med.)

Dieet: Melk, ei, melkpap, groenten.

Ingenomen vloeistof: water, koffie, thee.

1907 Dec.	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius Oksel	
	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onhiep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 7 uur
5	1440	83.5	1021	1.160	0.920	0.240	24.71	0.591	0.579	14.213	1.589	36.4	37
6	1520	66.9	1021	1.019	0.837	0.182	24.67	0.445	0.538	14.311	1.814	36.3	36.2
7	1458	68.5	1020	0.906	0.815	0.091	21.88	0.541	0.481	12.451	1.320	35.9	36.8
8	1712	75.3	1017	1.020	0.898	0.122	26.52	0.517	0.530	5.220	1.845	36.5	37.4
9	1620	74.5	1019	1.054	0.870	0.184	24.07	0.255	0.463	13.608	1.508	36.7	37.4
10	1480	60.7	1020	1.041	0.827	0.214	22.58	0.255	0.402	12.795	1.445	36.4	37.2
11												36.4	37.2
12	1534	72.1	1020	1.150	0.934	0.216	25.65	0.362	0.382	13.369	0.525	36.5	36.4
13	1252	51.3	1020	0.830	0.643	0.187	19.98	0.354	0.320	10.999	0.975	36.7	37.9
14												36.2	37.2
15	950	46.6	1023	0.992	0.815	0.177	18.87	0.474	0.362	10.973	1.335	37	37.4
16												36.3	37.7
17	870	55.7	1023	1.108	0.891	0.217	17.94	0.382	0.402	10.444	1.196	36.8	37.8
18	682	49.1	1023	1.135	0.903	0.222	16.26	0.170	0.543	9.906	1.383	37.4	37.9
19												37.2	37.6
20												36.9	37.4
21												36.7	37.2
22	530	37.1	1022	0.877	0.605	0.272	14.88	0.358	0.298	8.051	0.408	36.8	37.3
23	850	57.8	1024	1.377	0.956	0.421	22.82	0.443	1.071	13.715	1.511	36.5	37.4
24	800	48.—	1020	1.087	0.863	0.224	17.78	0.327	0.457	10.08	0.887	36.4	38.1

kreatinine. Met de volgende stijging in temperatuur deed ook de hoeveelheid kreatinine mede. Opmerkelijk is, dat gedurende het geheele onderzoek van 15 dagen kreatine in de urine te vinden was. Jammer is het, dat, toen 24 December de avondtemperatuur vrij hoog begon te worden, het onderzoek gestaakt moest worden, daar de patient, die op ons verzoek met eigen goedvinden een kreatinine-vrij dieet gekregen had, graag weer bouillon en vleesch wilde hebben, wat natuurlijk niet geweigerd kon worden.

**Pat. 5** (tabel 6) R., met verhoogde temperatuur, verkeerde door stenose van den oesophagus, in zeer slechten voedings-toestand. Daarvoor was de volgende operatie toegepast: gastro-enterostomia retrocolica posterior en jejunostomia.

Wij hadden juist één dag de urine onderzocht, toen patient stierf. In de urine werd veel meer kreatine dan kreatinine gevonden.

Bij de obductie werd gevonden: in het onderste deel van den oesophagus een ulcus rotundum, in beide longen bronchopneumonie, longgangraen van de rechter onderkwab. De lever was normaal, Gewicht 1750 gram.

**TABEL 6. R., Patiënt 5.**

Leeftijd 47 jr. Gewicht 42 K.G.

Diagnosis post obductionem: Ulcus rotundum oesophagi; Gangreen R. Long.

Dieet: melk.

Temperatuur: 13 Mrt. morgen: 37.3° C., avond 38.5° C.

1908	In 24 uur.										
Maart	Vol. c e m.	Acid. in c e m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
12	1242	39.7	1016	2.012	0.684	1.328	24.23	0.626	1.724	15.823	0.506
13	Exitus laetalis.										

De resultaten samenvattende, hebben wij dus in de eerste 5 gevallen van temperatuursverhoging ook verhoging van de afscheiding van kreatinine, hoofdzakelijk daaraan parallel loopende, gevonden.

Tevens werd bij de 5 patienten, waarvan 4 in slechten voedingstoestand, ook kreatine in de urine gevonden. Hierover echter later.

Wanneer het nu juist is, dat de verhoging van de kreatinine-afscheiding bij koorts het gevolg is van het aanwakkeren der stofwisseling, dan zal in het tegenovergestelde geval, wanneer de levensverrichtingen op een lager peil gesteld worden, ook vermindering van kreatinine gevonden moeten worden.

Wij waren nu in de gelegenheid bij twee patienten, die, door volkomen verlamming van de beide onderste extremiteiten, sedert langen tijd aan het bed gebonden waren en bij wie wel mocht worden aangenomen, dat de beteekenis der levensverrichtingen, in de verlamde spieren tot op een minimum, maar ook in andere organen, gedaald was, de urine te onderzoeken. Beiden waren bereid op ons verzoek, een korten tijd een dieet te volgen, dat geen kreatine noch kreatinine bevatte.

Bij beiden liep de urine met korte tusschenpoozen geregeld af en werd in een urinaal, zonder verlies opgevangen.

Nu kan opgemerkt worden, dat we er niet zeker van kunnen zijn, dat de in een bepaald etmaal geloosde urine, ook werkelijk in dit etmaal door de nieren afgescheiden was en dat er steeds in de blaas een mengsel van urine van twee dagen aanwezig was, m. a. w. dat wanneer een nieuwe periode van opvangen begon, toch nog met de nieuwgevormde urine een deel van de reeds vroeger gevormde urine mee werd geloosd.

Het is echter hier niet van veel belang, de schommelingen

van iederen dag afzonderlijk na te gaan. Dat er geen urine verloren gegaan is, daarvan houden wij ons overtuigd.

Dus het gemiddelde van de afscheidingen geeft zeker aan de hoeveelheid endogene kreatinine per dag in 24 uur afgescheiden.

Bij den eenen patient J. S. (pat. 6, tabel 7), oud 35 jaar, waren sedert geruimen tijd de spieren van beiden beenen en handen verlamd en atrophisch. Er bestond een laesie in het ruggemerg op de hoogte van den zevenden halswervel.

De absolute hoeveelheid kreatinine, in 24 uur afgescheiden was niet alleen laag, maar ook de hoeveelheid per K. G. lichaamsgewicht. Deze bedroeg n.l. 13.25 mgr. Ook was steeds in de urine kreatine aanwezig.

TABEL 7. J. Str., Patiënt 6.

Leeftijd 35 jr. Gewicht op 27 Dec. 69.8 K.G.  
Diet: melk, ei, melkpap.

1907		In 24 uur.										Temperatuur in gr. Celsius Oksel	
Dec.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnna koken gr.	Gepr. Krn. gr.	Krn. als Krn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N II <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 9 uur	avond 8 uur
20	3110	37.3	1013	1.086	0.888	0.198	31.98	0.146	1.556	20.681	4.009	35.6	35.8
21	2700	29.7	1012	0.924	0.785	0.139	23.92	0.162	1.350	13.986	1.303	35	37.6
22	2960	38.5	1012	1.075	0.892	0.183	24.97	0.161	2.580	16.162	1.929	35.6	37.—
23	2505	35.1	1013	0.799	0.629	0.170	19.93	0.150	1.262	12.099	1.406	35.3	36.8
24	2990	26.9	1014	0.966	0.731	0.235	23.77	0.258	1.384	13.709	1.019	35.4	35.8
25	2184	30.6	1015	0.911	0.725	0.186	17.83	0.316	1.397	11.542	2.624	36	36.5
26	2980	26.8	1013	0.702	0.688	0.014	20.50	0.319	1.287	12.203	1.198	36	38.1
27	2658	29.2	1014	0.932	0.788	0.144	22.18	0.190	1.542	12.745	0.706	35.9	37.3

Van den tweeden patient, S. (pat. 7, tabel 8) oud 66 jaar, waren sedert geruimen tijd de spieren van beide beenen verlamd en atrophisch. Er bestond een luxatie van den 12den dorsaalwervel.

Daar hier cystitis bestond, de urine alkalisch was en in



ammoniakale gisting verkeerde, werd de afscheiding van ureum en ammoniak niet onderzocht.

Van te voren werd nagegaan, of de kreatinine misschien onder genoemde omstandigheden veranderingen ondergaan had gedurende den tijd van het verzamelen. Daarvoor werd normale zure urine met een druppel van het sediment van de urine van S., geënt en 24 uur bij 20° C bewaard. Den volgenden dag was deze urine eveneens sterk alkalisch. Door een colorimetrische bepaling van de versche urine en van de urine na 24 uur, met en zonder toevoeging van genoemd sediment, werd gevonden, dat na dezen korten tijd geen verlies van kreatinine plaats heeft. Wel was misschien een weinig kreatinine in kreatine omgezet, maar na koken met normaal HCl werd alles terug gevonden.

Er werd gevonden:

In 100 cc. urine direkt . . . . .	243.6	mgr. kreatinine.
„ 100 cc. „ na koken . . . . .	243.6	„ „
„ 100 cc. van dezelfde urine na 24 uur zonder eenige toevoeging direkt .	244 —	„ „
„ 100 cc. van dezelfde urine na 24 uur zonder eenige toevoeging na koken	243.6	„ „
„ 100 cc. van dezelfde urine na 24 uur na toevoeging van urine van S. direkt . . . . .	239.8	„ „
„ 100 cc. van dezelfde urine na 24 uur na toevoeging van urine van S. na koken . . . . .	243.3	„ „
In 100 cc. urine direkt . . . . .	262.2	mgr. kreatinine.
„ 100 cc. „ na koken . . . . .	263.4	„ „
„ 100 cc. „ „ 24 uur zonder eenige toevoeging direkt . . . . .	261.6	„ „
„ 100 cc. urine na 24 uur zonder eenige toevoeging na koken . . . . .	263.4	„ „
„ 100 cc. urine na 24 uur na toevoeging		

	van sediment van urine van S.		
	direkt . . . . .	259.6	mgr. kreatinine.
In 100 cc.	urine na 24 uur na toevoeging van sediment van urine van S. na koken . . . . .	263.—	„ „
In 100 cc.	urine direkt . . . . .	292.4	mgr. kreatinine.
„ 100 cc.	„ na koken . . . . .	292.3	„ „
„ 100 cc.	„ na 24 uur zonder eenige toevoeging direkt . . . . .	292.2	„ „
„ 100 cc.	urine na 24 uur zonder eenige toevoeging na koken . . . . .	292.4	„ „
„ 100 cc.	urine na 24 uur na toevoeging van sediment van urine van S. direkt . . . . .	286.2	„ „
„ 100 cc.	urine na 24 uur na toevoeging van sediment van urine van S. na koken . . . . .	292.3	„ „

De urine van S. werd ook 24 uur bij 20° C. bewaard en toen nog eens de bepaling gedaan. Er werd gevonden:

In 100 cc.	direkt . . . . .	52.4	mgr. kreatinine.
„ 100 cc.	na koken . . . . .	53.—	„ „
„ 100 cc.	na 24 uur direkt . . . . .	51.6	„ „
„ 100 cc.	na 24 uur na koken . . . . .	52.8	„ „
In 100 cc.	urine direkt . . . . .	44.9	mgr. kreatinine.
„ 100 cc.	„ na koken . . . . .	45.—	„ „
„ 100 cc.	„ na 24 uur direkt . . . . .	43.6	„ „
„ 100 cc.	„ na 24 uur na koken . . . . .	44.8	„ „

Hieruit blijkt wel, dat zeker geen verlies van kreatinine heeft plaats gehad.

Niet alleen de absolute hoeveelheid kreatinine bij S. is gering (0.510 gr.), maar ook de afscheiding per K.G. gewicht (9.2 mgr.)

Kreatine werd gedurende deze 6 dagen niet gevonden.

TABEL 8. S., Patiënt 7.

Leeftijd 66 jr. Gewicht 55.3 K.G. op 8 Mei.

Dieet: melk, ei, melkpap.

Temperatuur: normaal.

1908		In 24 uur.									
Mei	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnnn a koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
3	985	alk	1015	0.552	0.552	0	—	0.134	—	8.998	—
4	1500	„	1011	0.544	0.542	0.002	—	0.340	—	10.237	—
5	1360	„	1013	0.503	0.505	—	—	0.348	—	9.139	—
6	790	„	1015	0.420	0.414	0.006	—	0.228	—	6.774	—
7	1100	„	1015	0.496	0.494	0.002	—	0.297	—	9.009	—
8	1380	„	1015	0.545	0.550	—	—	0.300	—	10.819	—

Om na te gaan, of verlamde spieren zelf ook minder kreatine bevatten dan normale, en daardoor misschien de verminderde kreatinine-afscheiding in de urine bij verlammingen verklaard zou kunnen worden, hebben wij bij konijnen de spieren van den eenen poot door doorsnijding van den nervus ischiadicus en femoralis verlamd, van den anderen poot intact gelaten, om zodoende gelijkwaardige spieren van hetzelfde individu onder verschillende omstandigheden met elkaar te kunnen vergelijken.

Eerst hebben wij de hoeveelheden in de spieren rechts en links bij ongedeerde konijnen, met elkaar vergeleken.

De kreatine werd steeds als kreatinine bepaald.

Wij gebruikten de volgende methode: Het vleesch, zoo zorgvuldig mogelijk van vet en pezen bevrijd, en fijngehakt, werd, na gewogen te zijn, met water en een paar druppels chloroform aangeroerd en, nadat het 1 uur bij kamertemperatuur gestaan had, uitgeperst. Na het uitpersen werd het vleesch nogmaals 1 uur bij kamertemperatuur uitgetrokken en uitgeperst. Deze bewerking werd nog eens herhaald. Na dus 3 maal uitgeperst te zijn, werd het vleesch nu geduren-

de 15 minuten met water gekookt en opnieuw uitgeperst. De filtraten werden vereenigd, bij zwak zure (azijnzuur) reactie ter verwijdering van het eiwit gekookt, na afkoeling in een maatkolf op een bepaald volumen gebracht en afgefiltreerd.

Een afgemeten deel van dit filtraat werd tot een bepaald volumen ingedampt, en 10 cc. hiervan met 20 cc. normaal HCl een half uur in de autoclaaf op  $\pm 117^{\circ}$  C. verhit. Daarna werd de colorimetriscbe bepaling van het kreatininegehalte gedaan.

Daar WEBER<sup>1)</sup> door uitpersen niet alle kreatine uit de spier verkreeg, gaf hij een andere methode aan. Hierbij werd het vleesch na fijn hakken met een ruime hoeveelheid 1 % HCl 12 uur op een waterbad gekookt, terwijl gezorgd werd, dat het volumen constant bleef. Daarna werd het vleesch, dat nu tot gelei geworden was, afgefiltreerd en het residu nogmaals op het waterbad met een ruime hoeveelheid 1 % HCl gekookt gedurende 12 uur. Daarna werd afgefiltreerd en het residu met water flink uitgewasschen. De filtraten werden vereenigd, zwak zuur gemaakt, door koken het eiwit neergeslagen en het geheel tot een bepaald volumen aangevuld. Na affiltreeren werd in een deel van het filtraat na indampen en koken met  $2 \times$  de hoeveelheid normaal HCl de colorimetriscbe bepaling gedaan.

Deze methode werd door ons zoo gewijzigd, dat het vleesch met een ruim volumen 1 % HCl 24 uur op een waterbad verhit werd: de hoeveelheid werd na afkocling zwak zuur gemaakt, en nu na koken het geheel op een bepaald volumen gebracht. Daarna werd afgefiltreerd en in een deel van het filtraat na indampen en koken met  $2 \times$  de hoeveelheid normaal HCl de colorimetriscbe bepaling gedaan.

---

<sup>1)</sup> WEBER. Archiv f. Exp. Path. und Pharm.; Bd. LVIII, 1907, pag. 93.

Hierdoor werden verliezen voorkomen, die bij de ongewijzigde methode van WEBER ons moeilijk geheel te vermijden bleken. Hierbij eenige cijfers:

In 100 gram paardevleesch volgens WEBER 347.— mgr. kreatinine.

In 100 gram paardevleesch na uitpersen volgens de boven beschreven methode 399.— mgr. kreatinine.

In 100 gram paardevleesch volgens methode WEBER 420.— mgr. en 410.— mgr.

In 100 gram paardevleesch volgens gewijzigde methode WEBER 441.— mgr. en 436.— mgr.

In 100 gram paardevleesch na uitpersen volgens de boven beschreven methode 444.— mgr. en 444.— mgr.

In 100 gram konijnevleesch volgens gewijzigde methode WEBER 482.— mgr. en 482.— mgr.

In 100 gram konijnevleesch na uitpersen volgens boven beschreven methode 482.— mgr. en 482.— mgr.

In 100 gr. konijnevleesch volgens gewijzigde methode WEBER 485.— mgr. en 484.— mgr.

In 100 gr. konijnevleesch na uitpersen 486.— mgr. en 485.— mgr.

Wij meenen dus, dat onze methode, waarbij uit het vleesch de kreatine door herhaalde uitpersing verkregen werd, werkelijk de hoeveelheid kreatine aangeeft, in de spier aanwezig. Daar ze wat omslachtiger is dan de gewijzigde methode van WEBER, hebben we in de laatste gevallen de laatstgenoemde methode gevolgd.

Nadat door excisie van een deel van den nervus ischiadicus en nervus femoralis de spieren verlamd waren, werd na korteren of langeren tijd het dier gedood door een slag

in den nek en de spieren dadelijk afgepraepareerd en in bewerking genomen volgens bovengenoemde methode. Alleen de spieren van het onderbeen werden onderzocht.

De genezing der wonden had altijd per primam intentionem plaats.

De volgende resultaten werden verkregen:

	R. op 1 gr. spier mgr. kran.	L. op 1 gr. spier mgr. kran.	
Konijn 1	4.15	4.82	normaal konijn.
Konijn 2	4.85	4.82	normaal konijn.
Konijn 3	4.05	<b>4.70</b>	Linkerpoot 7 dagen geparalyseerd.
Konijn 4	<b>4.00</b>	4.55	Rechterpoot 2 dagen geparalyseerd.
Konijn 5	<b>5.29</b>	4.88	Rechterpoot 4 dagen geparalyseerd.
Hond ( <sup>7 weken</sup> <sub>oud</sub> )	2.85	<b>2.84</b>	Linkerpoot 2 dagen geparalyseerd.

In de eerste plaats is bij dit kleine aantal cijfers te zien, dat reeds bij normale spieren verschil bestond tusschen rechts en links en in de tweede plaats, dat bij verlamde spieren volstrekt niet minder werd gevonden, dan bij normale.

WEBER <sup>1)</sup> had bij een hond den eenen nervus ischiadicus doorgesneden en na verscheidene weken de spieren, door deze zenuw verzorgd, onderzocht. De spieren van den verlamden poot bevatten minder kreatinine (de kreatine werd als kreatinine bepaald) dan die van den gezonden poot.

Maar ook in spieren van honden, aan cinchonine-krampen gestorven, had hij minder kreatinine gevonden dan in de spieren van gezonde honden.

Deze twee uitkomsten zijn nu volgens hem, slechts schijnbaar met elkaar in tegenspraak; want: „Der krampfhaft arbeitende Muskel mag mehr Kreatin bilden wie der ruhende, jedenfalls wird bei der Arbeit mehr entfernt bzw. fermentativ (GOTTLIEB und STANGASSINGER) zerstört. Der untätige Muskel musste

<sup>1)</sup> WEBER. Archiv f. Exp. Path. und Pharm.; Bd. LVIII, 1907, pag. 93.

Kreatin in sich aufspeichern, wenn zwar weniger gebildet, aber das einmal entstandene noch langamer aus dem Muskel entfernt oder zerstört wird. Unsere gelähmten Muskel waren aber nicht nur untätig, sondern degenerativ atrophisch und unter den Umständen ist offenbar die Bildung des Kreatin noch geringer als die Beseitiging des Vorhandenen.”

Wij hebben ook eenige lijdens aan psychosen onderzocht, daarbij uitgaande van de onderstelling, dat bij krankzinnigen, in gevallen van exaltatie en in gevallen van depressie, niet enkel de stofwisseling in de hersenen, waarvan het bedrag te klein is, om voorsnog gemeten te worden, maar in het geheele organisme gewijzigd is. In het bijzonder scheen het ons wenschelijk zulke gevallen te onderzoeken, waarin perioden van opgewektheid en van gedrukttheid elkaar snel afwisselen, waarbij het dus mogelijk zou zijn de afscheiding der kreatinine te bepalen in een doorlopende reeks van dagen, gedurende welke de toestand schommelde.

BENEDICT en MYERS hebben reeds de urine van vele lijdens aan psychosen onderzocht, maar nooit gedurende langere perioden, maar slechts gedurende 3—4 dagen en bij uitzondering 6 dagen.

Wij werden nu door de vriendelijkheid der behandelende geneesheeren in staat gesteld gedurende langere perioden bij dergelijke patienten de afscheiding van kreatinine na te gaan.

Bij vrouwelijke patienten gelukte het slechts in één geval en dan nog slechts op drie dagen, ondanks de grootste moeite en oplettendheid van de pleegzusters, geregeld 24 uren urine te krijgen. Vandaar, dat ons onderzoek bij vrouwelijke patienten slechts die enkele patiente betreft.

Bij de mannen echter kregen wij geregeld gedurende langere of kortere perioden 24 uren urine, dank zij de vriende-

TABEL 9. F. de V., Patiënt 8.

Leeftijd 53 jr. Gewicht 1 Oct. 57.3 K.G.  
 1 Nov. 57.5 K.G.  
 1 Dec. 58.2 K.G.

Diagnose: Insania Cyclica.

Dieet: brood, ei, groenten, aardappelen, papkost.

Ingenomen vloeistof: water, bier, thee.

Temperatuur: steeds normaal.

Medicijnen: geene.

1907		In 24 uur.										
Oct.— Nov.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew	Krmmna koken gr.	Gepr. Krmn. gr.	Krn. als Krmn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
19	1197	45.3	1018	0.973	0.911	0.062	11.48	0.369	0.741	7.625	1.165	
20	1196	28.7	1017	0.848	0.828	0.020	10.80	0.256	0.634	6.949	0.980	
21	1268	41.8	1020	1.058	0.965	0.093	15.10	0.441	0.811	9.142	0.879	
22	2082	33.3	1015	1.193	1.126	0.067	13.82	0.306	0.964	8.817	1.020	
23	1010	36.4	1023	1.204	1.154	0.050	12.98	0.430	0.876	8.555	1.177	
24	1724	34.5	1020	1.248	1.188	0.060	16.19	0.404	0.927	9.534	0.606	
25												
26	850	39.1	1027	1.195	1.095	0.100	11.27	0.412	0.792	7.378	0.875	
27	2180	34.9	1015	1.136	1.090	0.046	13.71	0.409	0.749	8.622	1.043	
28	1010	39.4	1026	1.286	1.193	0.093	14.30	0.407	0.688	8.979	1.118	
29	928	47.3	1025	1.250	1.158	0.092	15.37	0.403	0.907	9.549	1.024	
30	793	33.2	1029	1.095	1.067	0.028	11.50	0.386	0.861	7.466	0.852	
31	1021	28.6	1024	0.998	0.999	—	11.64	0.333	0.774	7.361	0.812	
1	1226	47.8	1025	1.344	1.317	0.027	13.74	0.483	0.856	9.354	1.570	
2	2220	40.—	1018	1.309	1.237	0.072	16.90	0.458	0.794	10.412	1.225	
3	654	49.—	1026	1.011	0.918	0.093	12.39	0.171	0.771	7.416	0.561	
4	2110	44.3	1016	1.140	1.111	0.029	18.14	0.561	1.027	11.373	1.443	
5	1208	36.2	1021	1.106	1.107	—	12.12	0.420	0.929	7.991	1.012	
6	1094	36.1	1025	1.054	1.050	0.004	14.97	0.474	0.715	8.960	0.830	
7	1015	49.7	1026	1.106	1.076	0.030	16.40	0.415	0.919	10.018	1.048	
8	942	41.4	1025	1.105	1.075	0.030	14.82	0.398	0.920	9.297	1.073	
9	728	41.5	1028	1.120	1.024	0.096	11.93	0.371	0.966	8.510	1.599	
10	1325	50.3	1022	1.268	1.268	0	14.97	0.460	0.858	10.527	2.203	
11	1027	34.9	1023	1.034	1.035	—	13.17	0.388	0.518	8.267	1.174	
12	907	39.9	1026	1.205	1.098	0.107	15.21	0.417	0.627	9.492	1.286	
13	1056	29.6	1024	1.074	1.073	0.001	14.48	0.389	0.628	8.686	0.876	
14	1130	30.5	1025	1.078	1.079	—	11.17	0.419	0.867	7.712	1.238	
15	927	47.3	1028	1.247	1.223	0.024	14.53	0.429	1.095	9.312	1.016	
16	1097	46.1	1025	1.156	1.158	—	14.27	0.454	1.135	9.138	0.953	
17	1816	47.2	1019	1.298	1.226	0.072	15.67	0.526	1.248	10.360	1.356	
18	872	45.5	1022	0.936	0.934	0.002	10.07	0.332	0.587	7.630	1.983	
19	916	44.—	1027	1.215	1.154	0.061	14.74	0.359	0.592	9.265	1.319	
20	1758	35.2	1018	1.116	1.011	0.105	15.39	0.432	0.718	9.599	1.261	
21	895	43.—	1025	1.157	1.082	0.070	12.59	0.358	0.722	8.051	1.048	
22	1037	31.1	1024	1.036	1.039	—	13.27	0.373	0.497	7.949	0.833	
23	1060	40.3	1024	1.054	1.058	—	12.53	0.292	0.729	8.125	1.181	
24	1104	32.—	1026	1.073	1.028	0.045	13.97	0.383	0.571	8.308	0.787	
25	1074	34.4	1025	1.006	1.006	0	16.77	0.455	0.528	9.623	0.827	
26	945	35.9	1025	1.247	1.205	0.042	14.58	0.406	0.807	9.069	1.022	
27	1100	38.5	1023	1.166	1.135	0.031	14.52	0.466	0.831	9.240	1.181	



lijkheid der hoofdverpleegsters, om zelf nauwkeurig daarvoor te zorgen. Hoewel de patienten zelf ook meewerkten, daar ze het zeer gewichtig vonden, dat hun urine onderzocht werd, was toch wegens de onbetrouwbaarheid van dergelijke patienten een zeer zorgvuldige controle noodzakelijk.

Wij zijn er van overtuigd, steeds 24 uurs urine gekregen te hebben, juist, omdat de hoofdverpleegsters zoo nauwkeurig aantekenden, wat daarop betrekking had en steeds meldden, wanneer er iets, al was het nog zoo weinig, van de urine was verloren gegaan. In zoo'n geval werd de urine niet onderzocht.

Ook door deze patienten werd, zonder bezwaar van hun kant, kreatinine-vrij voedsel gebruikt. Zoodra de patienten echter weer vleesch wilden hebben, werd met de proeven opgehouden. Hier werden de groenten of andere voedingsmiddelen, die bij de bereiding in aanraking met vleeschextract zouden kunnen komen, onder toezicht van de hoofdverpleegsters zelf toe bereid, omdat anders gevaar zou kunnen zijn, dat er in de keuken niet op gelet werd.

Tevens zij gemeld, dat voor het grootste deel alle patienten gedurende de proefreeksen in bed lagen.

Dit alles bij elkaar genomen, kunnen wij dus met het volste vertrouwen de volgende cijfers als de afscheiding gedurende 24 uur beschouwen.

Het volgende werd nu gevonden:

F. DE V. (pat. 8, tabel 9) oud 53 jaar, vertoonde op zijn 27ste jaar reeds verschijnselen van krankzinnigheid. De diagnose insania cyclica werd toen gesteld. Met groote tusschenruimten van voorbijgaande beterschap, was patient telkens in verschillende gestichten geweest. Terwijl over het algemeen de perioden van manie en melancholie eenigen tijd duurden, viel juist ons onderzoek, dat 40 dagen duurde, in een tijd, waarin de gemoedsstemming zeer snel veranderde

met zeer kort durende perioden. Gedurende al dien tijd was de temperatuur normaal, zoodat invloed hiervan uitgesloten was. Nu ziet men onafhankelijk van de hoeveelheden urine, schommelingen in de hoeveelheden kreatinine, veel grooter dan bij gezonde personen. De gemiddelde afscheiding bedroeg 1.132 gram (d.i. 19.6 gram per K.G. gewicht) met een maximum van 1.344 en een minimum van 0.828 gram.

Perioden met kleine normale schommelingen worden plotseling door een hooge afscheiding afgebroken. Dit is verscheidene malen te zien in deze tabel.

We durven niet zeggen, dat deze schommelingen parallel loopen aan schommelingen in de gemoedsstemming. In de eerste plaats mag men niet geheel afgaan op het opmerkingsvermogen van het verplegend personeel en in de tweede plaats zou men zuiverder te werk gaan, indien niet al de in 24 uren afgeschieden urine bijeengevoegd onderzocht werd. Hieraan zijn echter niet te overwinnen bezwaren verbonden.

Toch is uit onze cijfers wel degelijk het besluit te trekken, dat in dit geval naast sterke afwisselingen van de gemoedsstemming, veel grooter schommelingen dan anders gevonden worden, van de afscheiding van kreatinine vallen waar te nemen, terwijl in het algemeen verhooging van de hoeveelheid kreatinine met abnormale opgewektheid gepaard ging. (Zie tabel 9).

Hetzelfde kan ook gezegd worden van patienten 9, 10 en 11.

**Pat. 9, K.** (tabel 10) oud 37 jaar, leed aan dementia paralytica. De gemoedsstemming was zeer sterk wisselend. Men vindt tegenover een afscheiding van 0.934 gram kreatinine op 3 December, een afscheiding van 1.714 gram op 4 December. De kreatinine-coëfficiënt bedroeg gemiddeld 18.6.

TABEL 10. K., Patiënt 9.

Leeftijd 37 jr. Gewicht 71.6 K.G. op 1 Dec.

Diagnose: Dementia paralytica.

Dieet: melk, brood, ei, groenten.

Ingenomen vloeistof: water, bier, thee.

1907		In 24 uur.										
Dec.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnnna koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N II <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
1	1032	35.—	1026	1.417	1.416	0.001	18.83	0.526	0.593	11.269	1.284	1 gr. Sulfonal.
2	1512	36.3	1015	0.985	0.934	0.051	11.52	0.363	0.376	6.932	0.767	1 gr. „
3	1180	17.7	1015	0.934	0.863	0.071	12.15	0.350	0.281	7.269	0.897	1 gr. „
4	950	39.9	1028	1.714	1.714	0	19.85	0.577	0.366	11.504	1.097	1 gr. „
5	1230	39.4	1021	1.364	1.362	0.002	20.53	0.512	0.427	11.839	1.218	1 gr. „
6	930	44.6	1027	1.557	1.468	0.089	18.15	0.478	0.570	10.774	1.084	1 gr. „
7	934	38.3	1025	1.301	1.248	0.053	15.54	0.480	0.512	9.251	0.924	
8	928	52.9	1027	1.436	1.379	0.057	17.16	0.485	0.638	10.459	1.221	2 gr. Br. Kal.
9	912	51.1	1028	1.322	1.256	0.066	16.01	0.467	0.611	9.895	1.267	2 gr. „ „
10	1720	58.5	1018	1.516	1.506	0.010	22.23	0.522	0.773	13.124	1.371	2 gr. „ „
11	1042	44.8	1023	1.147	1.147	0	16.29	0.378	0.638	9.665	0.978	2 gr. „ „

PAT. 10 DE L. (tabel 11) oud 51 jaar, leed aan acute melancholie. In 1902 was patient als hersteld ontslagen, was toen geestelijk normaal tot 1 Januari 1908, waarop hij weer opgenomen moest worden. Hij had hypochondrische gedachten, was gedrukt en onrustig. Hij was bang te moeten sterven en meende, zijn vrouw te moeten offeren en was angstig. Het minimum bedroeg 0.936 gr., het max. 1.854 gr. kreatinine. De kreatinine-coëfficiënt bedroeg gemiddeld 16.7.

TABEL 11. d. L., Patiënt 10.

Leeftijd 51 jr. Gewicht 79.3 K.G.

Diagnose: Melancholie.

Dieet: brood, melk, aardappelen, groenten, ei.

Ingenomen vloeistof: water, koffie, thee.

Medicijnen: alleen op 15 April 0.5 gr. Veronal.

1908	In 24 uur.										
April	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
5	1894	47.4	1014	1.528	1.522	0.006	13.95	0.599	0.941	9.811	1.753
6	1430	31.5	1012	1.290	1.281	0.009	8.15	0.442	0.603	5.756	0.827
7	770	43.1	1020	1.437	1.427	0.010	10.90	0.489	0.660	7.223	0.896
8	930	27.9	1016	0.936	0.936	0	9.61	0.396	0.519	6.217	0.822
9	1066	36.2	1016	1.115	1.114	0.001	8.93	0.430	0.555	5.820	0.645
10	690	30.4	1023	1.139	1.029	0.010	9.42	0.385	0.524	6.062	0.521
11											
12	1210	46.—	1016	1.409	1.410	—	14.19	0.451	0.750	8.343	0.425
13	1260	31.5	1013	1.189	1.187	0.002	10.97	0.401	0.792	6.306	—
14	1340	40.2	1015	1.548	1.538	0.010	15.17	0.535	0.908	9.239	0.656
15	1680	33.6	1019	1.854	1.854	0	24.75	0.302	1.389	15.053	1.561

PAT. 11 S. (tabel 12) oud 61 jaar, was imbecil. Sedert December 1907 heeft hij een manie, zich uitende in bijzondere vroolijkheid, die de overhand heeft boven de boosheid. Hij had waandenkbeelden van religieuzen aard.

Als minimum werd gevonden 0.634 gram, als maximum 1.200 gram kreatinine.

De kreatinine-coëfficiënt bedroeg gemiddeld 14.1.

TABEL 12. S., Patiënt 11.

Leeftijd 61 jr. Gewicht 65.3 K.G.

Diagnose: Manie.

Dieet: brood, melk, aardappelen, groenten, ei.

Ingenomen vloeistof: water, koffie, thee.

Medicijnen: geene.

1908	In 24 uur.										
April	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnna koken gr.	Gepr. Krn. gr.	Krn. als Krn. gr.	Urcum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
5	985	27.6	1019	0.880	0.877	0.003	7.24	0.328	0.288	4.758	0.701
6	740	40.—	1026	0.918	0.908	0.010	7.57	0.357	0.423	5.387	1.045
7	630	30.9	1024	0.714	0.715	—	7.50	0.256	0.459	4.917	0.684
8	985	58.1	1022	1.052	1.042	0.010	11.27	0.362	0.765	7.343	0.939
9	1194	40.6	1022	1.137	1.130	0.007	12.16	0.481	0.459	7.773	1.131
10	1304	49.6	1020	1.214	1.200	0.014	12.73	0.462	0.484	7.941	0.996
11	1870	44.9	1016	1.050	1.046	0.004	15.44	0.426	0.305	8.770	0.778
12	770	21.6	1020	0.642	0.634	0.008	7.84	0.248	0.267	4.797	0.597
13	1186	43.9	1021	0.914	0.914	0	12.75	0.485	0.484	7.638	0.785
14	780	25.0	1021	0.772	0.767	0.005	11.05	0.353	0.366	6.334	0.471

PAT. 12 D. (tabel 13) oud 45 jaar, was sedert 2 Januari 1908 geestelijk ziek. Hij had zeer groote labiliteit van stemming. Boosheid was bij hem sterker dan vroolijkheid. Hier staat tegenover een minimum van 0.607 gram, zelfs een maximum van 2.414 gram kreatinine.

De kreatinine-coëfficiënt bedroeg gemiddeld 23.9.

TABEL 13. D., Patiënt 12.

Leeftijd 45 jr. Gewicht 52.5 K.G.

Diagnose: Manic.

Dieet: brood, melk, aardappelen, groenten, ei.

Ingenomen vloeistof: water, koffie, thee.

Medicijnen: 14 April 4 gr. Brom. Kal. en 1 gr. Veronal.

1903	In 24 uur.										
April	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Urcum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
5	1820	47.3	1023	1.390	1.381	0.009	20.12	0.651	0.812	12.421	1.624
6	640	16.6	1029	0.610	0.607	0.003	9.10	0.307	0.303	5.421	0.590
7	1405	32.3	1019	1.024	1.025	—	14.55	0.439	0.761	9.048	1.095
8	1410			2.416	2.414	0.002					
9	1210	41.1	1030	1.263	1.257	0.006	16.21	0.547	0.679	9.952	1.170
10	960			1.171	1.161	0.010					
11	1300	41.6	1028	1.290	1.290	0	19.40	0.671	0.874	11.876	1.389
12	1270	35.6	1019	1.120	1.109	0.011	14.14	0.395	0.891	8.490	0.612
13	3850	46.2	1014	1.566	1.559	0.007	27.57	0.662	1.219	14.418	—
14	1720	37.8	1019	1.142	1.135	0.007	15.61	0.512	1.164	9.391	0.551
15	1005	24.1	1025	0.905	0.905	0	12.83	0.375	0.752	7.809	0.748

PAT. 13 S. (tabel 14) oud 75 jaar, was een patient met melancholische gedachten. De gemoedsstemmingen wisselden over het algemeen zeer weinig. Toen het onderzoek begon, was hij in een onverschillige stemming, zich niets aantrekkende van hetgeen om hem heen gebeurde. Gedurende de eerste 4 dagen was de afscheiding dezelfde.

2 November kreeg patient 's nachts een apoplexie. Helaas was 3 November wat van de urine verloren gegaan.

Na de apoplexie begon de afscheiding te schommelen. Van den 4den tot den 14den waren de schommelingen groot, om van 14—19 zeer klein te worden en daarna weer grooter.

Hier was dus een complicatie, veroorzaakt door de apoplexie. Wij wagen het niet, verband te zoeken tusschen de apoplexie en de schommelingen in de periode daarop.

De kreatinine-coëfficiënt bedroeg 15.3.

TABEL 14. Sch., Patiënt 13.

Leeftijd 75 jr. Gewicht 1 Nov.: 61.5 K.G.

1 Dec.: 57.3 K.G.

Diagnose: Melancholie.

Sch. had 2 Nov. een apoplexie.

Dieet: brood, ei, groenten, aardappelen, papkost.

Ingenomen vloeistof: water, bier, thee.

Temperatuur steeds normaal.

Medicijnen: geene.

1907	In 24 uur.										
Oct.— Nov.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H. gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
30	1025	9.2	1022	0.975	0.980	—	16.82	0.501	0.576	9.794	0.926
31	524	27.8	1027	0.965	0.965	0	10.94	0.406	0.721	7.263	1.066
1	521	28.7	1032	0.980	0.991	—	13.61	0.464	0.739	8.570	1.080
2	530	26.5	1033	0.987	0.975	0.012	14.05	0.525	0.430	8.385	0.924
3											
4	696	27.8	1032	1.022	0.965	0.057	16.66	0.471	0.634	9.622	0.778
5	593	28.5	1032	0.868	0.820	0.048	12.25	0.340	0.617	7.742	0.933
6	418	23.4	1031	0.660	0.663	—	10.12	0.314	0.457	5.779	0.321
7	538	39.8	1031	0.845	0.838	0.007	14.32	0.340	0.495	8.285	0.759
8	792	38.—	1030	1.179	1.106	0.073	19.91	0.569	0.591	11.282	0.868
9	644	34.1	1029	0.971	0.898	0.073	14.97	0.448	0.483	8.520	0.617
10	434	26.—	1029	0.661	0.613	0.048	9.78	0.283	0.432	5.909	0.648
11	470	19.7	1026	0.586	0.555	0.031	10.—	0.256	0.543	6.506	1.087
12	720	26.6	1025	0.976	0.859	0.117	13.43	0.421	0.798	8.240	0.807
13	857	40.3	1027	1.117	1.036	0.081	15.62	0.572	0.758	9.358	0.832
14	756	34.—	1026	0.824	0.820	0.004	12.35	0.428	0.610	7.329	0.609
15	612	29.4	1028	0.938	0.911	0.027	12.19	0.406	0.523	7.283	0.671
16	580	32.5	1028	0.973	0.916	0.057	12.85	0.418	0.521	7.673	0.736
17	613	35.6	1027	0.926	0.874	0.052	14.21	0.445	0.509	8.282	0.729
18	738	37.1	1027	0.960	0.925	0.035	16.15	0.477	0.593	9.195	0.646
19	602	34.3	1029	0.921	0.857	0.064	15.37	0.351	0.517	8.723	0.657
20	667	33.4	1028	0.876	0.840	0.036	14.95	0.347	0.560	8.778	0.889
21	569	31.3	1029	0.735	0.667	0.068	11.—	0.248	0.507	5.613	0.719
22	890	30.3	1026	1.075	1.076	—	15.47	0.388	1.066	9.563	0.934
23	513	34.4	1030	0.823	0.774	0.049	12.87	0.276	0.549	7.667	0.805
24	580	33.6	1029	0.805	0.716	0.089	12.22	0.359	0.538	7.552	0.982
25	868	42.5	1025	1.012	0.988	0.024	14.79	0.405	0.685	8.932	0.947

We hebben dus in deze gevallen bij verschillende psychosen sterk wisselende gemoedsstemmingen en sterk wisselende hoeveelheden kreatinine in de urine. De verschillen tusschen maximum en minimum zijn zeer groot.

Ook de overige N-houdende produkten vertoonden groote schommelingen, echter niet altijd parallel aan die van de kreatinine.

Van een vrouwtje met chronische melancholie, N.M. (pat. 14, tabel 15) oud 81 jaar, kon helaas slechts 3 dagen de urine van 24 uur volledig verzameld worden.

Hoewel deze cijfers niet veel bewijzen, ziet men hier toch gedurende deze dagen, die niet opeenvolgend zijn, dezelfde afscheiding. De kreatinine-coëfficiënt is in dit geval zeer laag, slechts 9.4.

TABEL 15. N. M., Patiënte 14.

1907											
In 24 uur.											
Nov.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnnna koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
27	410	6.6	1026	0.314	0.295	0.019	7.68	0.168	0.400	4.635	0.544
28	1170	4.7	1015	0.311	0.260	0.051	8.34	0.211	0.418	4.668	0.241
I Dec.	582	5.1	1022	0.295	0.268	0.027	8.24	0.157	0.617	4.991	0.470

Uit al deze cijfers bij patienten met psychosen, blijkt in ieder geval, dat de meening van BENEDICT en MYERS, dat de afscheiding bij patienten met psychosen als een normale kan beschouwd worden, niet juist is.

Opmerkelijk is, het dat bij de verschillende groepen van patienten nu eens kreatine, dan weer geen kreatine



gevonden werd, en wel het meest in de gevallen van marasmus. In sommige gevallen kon ook na verbetering van den toestand het verdwijnen van de kreatine vastgesteld worden b.v. bij de koortsende patienten. Bij twee van de vier patienten (pat. 1 en 2) verdween nog gedurende het onderzoek de kreatine, toen de patienten beter werden, bij één (pat. 3) moest het onderzoek gestaakt worden, daar de patient kreatine-houdend voedsel kreeg (de toestand van dezen patient was wel verbeterd nog tijdens het onderzoek, maar hij nam slechts weinig in krachten toe) en bij één (pat. 4) bleef de toestand dezelfde, doch werd het onderzoek ook wegens verandering van dieet gestaakt.

In de andere gevallen, die onderzocht zijn, was dan weer wel, dan weer geen kreatine te vinden, maar voornamelijk toch in die gevallen, waarin de algemeene voedingstoestand veel te wenschen overliet. Deze patienten konden niet onderzocht worden in beteren toestand, zoodat de afscheiding van diezelfde personen in gezonden en in zieken toestand niet kon vergeleken worden.

De onderzoekingen van GOTTLIEB en STANGASSINGER hebben de lever aangewezen als een orgaan, waarin kreatine in kreatinine zou worden omgezet. Gelijk in het proefschrift van VERPLOEGH wordt medegedeeld, hebben wij de uitkomsten van deze schrijvers — in tegenstelling met MELLANBY — aangaande het vermogen van het leverweefsel om kreatine in kreatinine te veranderen, bevestigd gevonden.

Men zou er dus aan kunnen denken, dat het verschijnen van kreatine in de urine aan een onvoldoende anhydreering door de lever toe te schrijven zou zijn. Dan zou men, bij zeer ernstige insufficiëntie van het leverweefsel vooral kreatine in de urine mogen verwachten.

Inderdaad heeft MELLANBY in twee gevallen van levercarcinoom, zooals boven vermeld is, de urine buitengewoon

rijk aan kreatine gevonden. In verband met zijn opvatting, dat anhydreering van kreatine in de lever niet voorkomt en dat de rijkdom van de urine aan kreatine wordt veroorzaakt door de overlading van het bloed met deze stof, tengevolge van het te gronde gaan van spieren onder den invloed van het carcinoom — in verband met deze opvatting acht MELLANBY het waarschijnlijk, dat boosaardige gezwollen, ook als zij zich in andere organen ontwikkelen en de lever vrij laten, zoodra zij hun verderfelijke werking op de spieren doen gevoelen, het voorkomen van kreatine in de urine zullen veroorzaken. Intusschen deelt hij omtrent zulke gevallen, waarbij metastasen in de lever uitgesloten konden worden, geen waarnemingen mede.

Ook het reeds vermelde onderzoek van UNDERHILL en KLEINER pleit voor de onderstelling, dat insufficiëntie van de lever aanleiding geeft tot het verschijnen van kreatine in de urine.

Wij hebben daarom de gelegenheid gezocht, ook lijdens aan carcinoom en andere ziekten van de lever te onderzoeken.

Beschouwen we nu in de eerste plaats 2 patienten, lijdende aan levercirrhose.

B. (pat. 15, tabel 16), oud 51 jaar, was lijdende aan chronische levercirrhose met icterus zonder ascites (forme mixte), verder aan chronische tuberculose van de longen, laryngitis en pharyngitis. De lever was vergroot, en evenzoo de milt.

Dit geval was dus eenigszins gecompliceerd.

TABEL 16. B., Patiënt 15.

Leeftijd 51 jr. Gewicht 52 K.G.

Diagnose: Chron. Cirrhosis van de lever met icterus zonder ascites;  
milt-vergrooting. Tuberculosis chron. pulm; Laryngitis;  
Pharyngitis.

Dieet: Brood, ei, melk, groenten.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius Oksel.	
Febr.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur.	avond 7 uur.
14	1350	58.1	1019	1.182	1.045	0.137	21.95	0.658	1.034	13.230	1.466	36.8	37.6
15	1325	60.9	1020	1.199	1.110	0.089	21.55	0.573	1.064	13.542	1.950	36.5	37.4
16	1640	57.4	1017	1.119	1.062	0.057	20.85	0.658	1.139	13.374	2.062	37.—	37.5
17	1360	54.4	1019	1.192	0.994	0.198	20.14	0.597	1.064	12.614	1.689	36.8	37.5
18												36.6	36.8
19	1590	66.8	1019	1.146	1.140	0.006	23.63	0.662	1.260	14.803	2.082	37.2	38.—
20												36.9	36.9
21	1655	66.2	1017	1.108	1.106	0.002	22.28	0.633	1.289	13.439	1.348	37.—	37.1
22	1660	74.7	1016	1.067	1.067	0	21.71	0.654	1.299	13.537	1.709	36.9	37.6

F. (pat. 16, tabel 17), oud 31 jaar, leed aan hypertrophische levercirrhose met icterus zonder ascites.

TABEL 17. J. F., Patiënt 16.

Leeftijd 31 jr. Gewicht 51.5 K.G.

Diagnose: Cirrhosis Hepatis met icterus zonder ascites.

Dilatatio Cordis.

Dieet: brood, ei, karnemelk, groenten, pap.

Temperatuur: normaal.

1908	In 24 uur.										
April.	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
22	1890	92.6	1018	1.200	1.196	0.004	21.97	1.025	1.441	13.825	1.594
23	1880	63.9	1019	1.116	1.110	0.006	18.60	0.946	1.356	11.449	0.916
24	1900	68.4	1015	1.127	1.125	0.002	19.09	0.959	1.449	11.970	1.123
25	1570	83.2	1020	1.100	1.104	—	16.59	1.047	1.401	11.649	1.986
26	1450	61.1	1020	1.076	1.067	0.009	16.04	0.817	1.381	11.267	1.969

Bij beiden zijn slechts geringe schommelingen te zien van de endogene kreatinine-afscheiding; bij eenzelfde gewicht is bij beiden de afscheiding even hoog (gem. 21.8 en 22.3 mgr. per K.G. lichaamsgewicht). Bij F. werd geen kreatine in de urine gevonden, bij B. de eerste 4 dagen. Het is jammer, ook in verband met de verhoogde temperatuur dat de proefreeks van B niet onafgebroken doorloopt, maar door een vergissing bij het verzamelen kon op 18 en 20 Februari de urine niet onderzocht worden.

Bij F. was geen verhooging van de temperatuur.

Daar tegenover kunnen wij plaatsen patienten met carcinoom van de lever.

Z. (pat. 17, tabel 18), oud 54 jaar, was lijdende aan carci-

**TABEL 18. H. Z., Patiënt 17.**

Leeftijd 54 jr. Gewicht op 2 Dec. 49 K.G. 8 Dec. 48 K.G.

Diagnose: Carcin. Ventriculi et Hepatis.

Tuberculosis chron. pulm. dext. et sinist.

Dieet: melk, en melkpap; thee en koffie.

Medicijnen: Condurango.

Temperatuur: schommelend tusschen 36° en 36.5° C.

1907	In 24 uur.										
Dec.	Vol. c.c.m.	Acid. in c.c.m. n-NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>2</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
5	875	59.5	1031	1.651	1.027	0.624	25.28	0.755	1.090	15.404	1.829
6	540	30.2	1028	0.891	0.388	0.503	13.97	0.458	0.775	8.883	0.984
7	660	44.9	1028	1.020	0.449	0.571	19.28	0.673	0.953	11.781	1.482
8	580	36.5	1026	0.893	0.393	0.500	15.44	0.537	0.777	9.541	1.174
9-10-11											
12	660	34.3	1025	1.350	0.354	0.996	17.95	0.594	0.840	11.296	1.769
13	814	48.8	1027	1.508	0.405	1.103	23.24	0.791	1.005	13.903	1.397
14	930	53.—	1025	1.515	0.402	1.113	27.08	0.800	1.083	15.917	1.545
15	758	44.—	1024	1.295	0.304	0.991	21.66	0.657	0.933	12.867	1.189
16	780	46.8	1026	1.289	0.319	0.970	21.78	0.682	1.040	13.595	1.858
17	865	44.1	1023	1.450	0.294	1.156	24.77	0.735	0.986	14.532	1.365
18	Exitus laetalis.										

noom van de maag met secundair carcinoom van de lever.  
18 December stierf patient. Bij de obductie werd gevonden:  
adeno-carcinoma medullare van de maag na primair ulcus  
rotundum, gezeteld aan den achterwand van de maag  
bij de kleine curvatuur,

carcinoma hepatis met centrale nekrose en verweeking  
in verscheidene knobbels;

van normaal leverweefsel was bijna niets meer over.

Gewicht van de lever 4300 gram.

N. (pat. 18, tabel 19) oud 45 jaar, was ook lijdende aan  
carcinoom van de maag met secundair levercarcinoom.  
De patient stierf 25 Februari. Bij de obductie werd gevonden:  
adeno-carcinoma ventriculi in den bodem van een oud ulcus.

Carcinoommetastasen in de lever, in de klieren om de

**TABEL 19. Chr. v. N., Patiënt 18.**

Leeftijd 45 jr. Gewicht op 2 Febr. 68.7 K.G.

Diagnose: Carcin. Ventriculi et Hepatis.

Dicet: melk.

Medicijnen: Morphine.

Temperatuur: normaal .

1908	in 24 uur.											
Febr.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnna koken gr.	Gepr. Krn. gr.	Krn. als Krn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
13	860	63.6	1015	2.798	0.869	1.929	11.05	0.793	0.676	8.308	1.283	
14	1230	61.5	1016	3.234	0.716	2.518	20.10	0.722	0.673	12.915	1.525	
15	2285	80	1015	5.184	1.135	4.049	38.86	2.359	1.555	24.632	2.480	
16	975	50.7	1015	2.674	0.656	2.018	14.65	1.064	0.829	10.238	1.361	
17	570	20.5	1015	1.069	0.240	0.829	9.88	0.765	0.355	6.304	0.743	
18	1400	71.4	1015	3.468	0.878	2.590	21.90	1.029	0.905	13.279	0.669	
19	515	28.3	1016	1.454	0.424	1.030	6.99	0.570	0.382	4.795	0.513	
20	940	58.3	1015	2.566	0.705	1.861	10.19	0.970	0.615	7.074	0.530	
25	Exitus laetalis.											

maag heen, in de halsklieren en in de klieren langs de aorta abdominalis naar beneden.

De lever is groot, bezaaid met groote en kleine witte knobbels. Op doorsnede is van leverweefsel bijna niets meer te zien. Alles is vervangen door carcinoommassa.

Gewicht is 5500 gram.

In deze beide gevallen, waar bij de obductie gebleken is, dat nog zeer weinig normaal leverweefsel aanwezig was, werd veel kreatine in de urine gevonden en wel veel meer kreatine dan kreatinine. Vooral bij pat. N. is de totale hoeveelheid kreatine + kreatinine verbazend hoog. Deze patient was nu ook nog tijdens het leven in een veel slechteren toestand dan Z. De laatste dagen van zijn leven, van 14 Februari af, gebruikte de patient niets meer, dronk alleen nog maar limonade.

Opmerkelijk is nu, dat in deze twee gevallen in tegenstelling met alle andere gevallen, zoowel bij gezonde menschen als bij zieken, de hoeveelheid totale kreatinine parallel loopt aan de hoeveelheid urine. (d. w. z. bij meer urine ook meer totale kreatinine).

Vooral de cijfers van acidum uricum zijn in de laatste 4 gevallen hoog. Maar het dieet was, behalve bij N. natuurlijk, niet purine-vrij, daar koffie en thee gedronken werd, zoodat genoemde cijfers geen voldoende aanwijzing zijn voor endogeen acidum uricum.

Terwijl bij patienten 16 en 17 door de obductie duidelijk de metastasen in de lever konden aangetoond worden, konden bij de twee volgende patienten bij de operatie metastasen in de lever vastgesteld worden. Aangezien deze patienten vrouwen waren kon helaas niet geregeld alle urine van 24 uur verzameld worden, zoodat wij hierbij slechts over weinig cijfers beschikken.

Bij beiden is kreatine in de urine gevonden.

De J. (pat. 19, tabel 20) oud 43 jaar, was lijdende aan carcinoom van de maag. 16 December werd ze geopereerd en jejunostomie verricht. Bij de operatie bleek, dat vlak bij de cardia een harde onregelmatige tumor lag, ter grootte van een noot. Regionale klieren zijn gezwollen. In de rechter leverkwab liggen talrijke grijs-witte haarden, iets beneden het niveau van het overige leverweefsel. Aan de galblaas is niets bijzonders.

TABEL 20. d. J., Patiënte 19.

Leeftijd 43 jr. Gewicht 39 K.G.

Diagnosis post operationem: Carcin. Ventriculi et Hepatis.

Dieet: melk en water.

Medicijnen: geene.

Operatie op 16 December.

1907 Dec.	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celcius Rectaal.	
	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
13	2072	49.7	1013	0.704	0.485	0.219	24.59	0.556	0.755	14.069	1.510	36.9	37.2
14												37.2	37
15												36.7	36.7
16	2300	64.4	1013	0.755	0.524	0.231	23.22	0.638	0.999	14.088	1.932	37.1	37.6
17												37.9	38
18	1960	58.8	1015	0.892	0.553	0.339	26.54	0.665	1.174	16.876	2.875	37.3	38.7
19	1990	69.7	1014	0.864	0.513	0.351	26.59	0.668	1.327	16.159	2.102	38	38.1
20	1470	38.2	1017	0.739	0.441	0.298	24.99	0.568	1.071	13.480	0.460	37.6	37.7

Bij SCH. (pat. 20, tabel 1) oud 52 jaar, was de diagnose gesteld: carcinoom of ulcus, of ulcus met secundair carcinoom van de maag. Er werd 18 Maart gastro-enterostomia retrocolica posterior en jejunostomie (Witzel) verricht.

De pylorus was vergroeid met de rechter leverkwab, de kleine curvatuur was adhaerent aan de onderzijde van de lever door membraneus, iets oedemateus weefsel. In

de rechter leverkwab werd een klein hard knobbeltje gevonden onder de normale serosa.

**TABEL 21. Sch., Patiënte 20.**

Leeftijd 52 jr. Gewicht niet opgenomen.

Diagnosis post operationem (18 Maart): Carcin. Ventriculi.

Metastase in de Lever.

Dieet: melk en water.

Medicijnen: geene.

Temperatuur: normaal.

1908	In 24 uur.										
Maart	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n. NaOH	Sp. Gew.	Krn na koken gr.	Gepr. Krn. gr.	Krn. als Krn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
19	1475	69.3	1017	2.074	1.019	1.055	38.54	0.485	1.154	21.063	1.183
20	950	26.6	1015	1.077	0.567	0.510	18.87	0.310	0.844	11.139	1.125

Pat. 19, de J. had bovendien na de operatie verhoogde temperatuur en daarmee ging samen verhoogde afscheiding van kreatinine. Door het helaas slechts kleine aantal cijfers, is deze proefreeks niet zeer bewijzend.

Bij den volgenden patient, ook een carcinoomlijder, kon door obductie vastgesteld worden, dat de lever intact was.

H. B. (pat. 21, tabel 22), oud 68 jaar, leed aan carcinoom van den oesophagus.

De temperatuur was heel hoog. 5 Maart was tracheotomia inferior verricht. Bij de obductie bleek, dat carcinoma oesophagi bestond met metastasen in de halsklieren in de rechter longtop. In beide longen werd gevonden broncho-pneumonia multiplex.

De lever was glad van oppervlakte en bij doorsnede normaal. Gewicht 1650 gram.

Helaas kon de urine door ons slechts een dag onderzocht worden. Op dien dag werd geen kreatine gevonden.



Van de twee volgende patienten, beiden lijdende aan maagcarcinoom, werd bij de operatie de lever normaal gevonden.

H. (pat. 22, tabel 23.) oud 57 jaar, werd 20 Maart geopereerd. Er werd gevonden een tumor in de streek van den pylorus. Geen vergroeiingen met pancreas of lever.

TABEL 22. H. B., Patiënt 21.

Leeftijd 68 jr. Gewicht niet opgenomen.

Diagnose: Carcin. Oesophagi.

Dieet: melk.

Medicijnen: geene.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius	
Maart	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur.
7	303	8.9	1020	0.468	0.468	0	6.096	—	0.122	3.457	—	39.7	39.4
8	Exitus laetalis.												

TABEL 23. H., Patiënt 22.

Leeftijd 57 jr. Gewicht 63 K.G.

Diagnosis post operationem (20 Mrt.): Carcin. Ventriculi.

Dieet: melk.

Medicijnen: geene.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius Rectaal.	
Maart	Vol. c c m.	Acid. in c c m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
19	1690	25.4	1013	1.558	1.555	0.003	23.26	0.394	0.385	13.190	1.300	36.6	36.9
20	920	58.9	1021	1.196	1.191	0.005	14.77	0.434	0.658	9.499	1.473	37.2	37.8
21	3990	87.8	1011	1.513	1.513	0	36.36	0.574	1.765	20.529	1.339	37.7	38.2
22	3825	53.6	1010	1.358	1.359	—	29.13	0.579	1.523	16.467	0.905	37.4	38.8
23	3560	49.8	1008	1.394	1.392	0.002	29.17	0.550	1.308	16.073	0.668	37.6	37.7
24												37.2	37.4
25	3540	46.0	1010	1.646	1.640	0.006	34.81	0.546	1.168	20.320	2.305	37.2	37.7
26	1635	44.1	1012	1.367	1.357	0.010	25.54	0.493	0.874	14.478	1.162	37.7	37.5
27	1770	60.2	1013	1.378	1.378	0	29.65	0.590	0.940	16.541	1.211	37.4	37.6

Therapie: resectie van het pylorusgedeelte, na voorafgaande gastro-enterostomia retrocolica posterior.

Bij mikroskopische onderzoek van den maagtumor werd een ulcereerend adeno-carcinoma gelatinosum gevonden.

Aan de lever werd niets abnormaals gevonden.

Ph. (pat. 23, tabel 24), oud 54 jaar, werd 13 April geopereerd. De diagnose was: carcinoma pylori. De therapie was: jejunostomia. Er werd geen gastro-enterostomie gedaan, daar de maag te veel gefixeerd is.

Aan de lever werd niets abnormaals gevonden.

Het onderzoek moest gestaakt worden, daar patient naar huis wilde en dan ook spoedig vertrok.

TABEL 24. Ph., Patiënt 23.

Leeftijd 54 jr. Gewicht 13 April 57.8 K.G.

Diagnose: Carcin. Pylori.

Dieet: melk en ei.

Medicijnen: geene.

Temperatuur: 15 April avond 37.9° C., daarna beneden 37.2° C.

1908	In 24 uur.										
April	Vol. c.c.m.	Acid. in c.c.m. H.NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
15	930	64.2	1023	1.045	1.041	0.004	21.62	0.505	1.610	14.257	2.276
16											
17	945	43.5	1020	1.170	1.167	0.003	29.98	0.566	1.209	16.872	1.249
18	1005	43.2	1019	0.999	0.997	0.002	23.40	0.534	0.903	13.824	0.996
19											
20	1100	50.6	1019	1.151	1.152	—	24.34	0.530	1.016	14.014	1.203
21	785	56.5	1019	0.954	0.949	0.005	16.61	0.377	0.991	10.138	1.087
22	1420	38.3	1010	0.679	0.669	0.010	13.79	0.329	1.111	8.747	1.032
23	1720	67.1	1011	0.941	0.941	0	21.59	0.509	1.277	12.883	1.226
24	750	57	1023	0.928	0.929	—	18.82	0.452	1.084	11.603	1.420

Bij beide patienten werd geen kreatine in de urine gevonden. De volgende patient v. T. (pat. 24, tabel 25) was 7 Februari geopereerd. De diagnose was: carcinoma ventriculi. De therapie was: gastro-jejunosomia post. retrocolica.

Bij de operatie was gevonden, dat een uitgebreide tumor zat aan de kleine curvatuur, reikend juist tot aan den pylorus, overgaande op de voorvlakte, maar de groote curvatuur niet bereikend. De tumor is gelegen hoofdzakelijk onder den linker ribbenboog. Rondom den tumor zijn infiltraten van den maagwand.

De lever is niet vergroot. Metastasen in de lever (?)

TABEL 25. v. T., Patiënt 24.

1908	In 24 uur.										
Maart	Vol. e.c.m.	Acid. in e.c.m. n.NaOH	Sp. Gcw.	Krnnn koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krnn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>3</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
8	584	36.2	1016	0.644	0.418	0.226	10.82	0.312	0.760	6.745	0.719
9	337	23.6	1021	0.535	0.369	0.166	7.45	0.247	0.600	4.777	0.521
10											
11	284	24.4	1025	0.593	0.414	0.179	7.49	0.271	0.711	4.960	0.563
12	400	26.4	1023	0.759	0.546	0.213	10.15	0.343	0.942	6.356	0.444
13	664	37.2	1019	0.957	0.532	0.425	14.73	0.431	1.181	9.496	1.141
14											
15	1066	32	1013	0.668	0.433	0.235	16.14	0.326	1.042	9.290	0.537
16	960	37.4	1014	0.742	0.473	0.269	15.96	0.355	0.905	9.442	0.850
17	882	35.3	1017	0.706	0.452	0.254	15.13	0.388	0.772	9.168	0.996

Bij dezen patient, bij wien het dus niet zeker was, of er metastasen in de lever waren, werd door ons veel kreatine in de urine gevonden.

Ten slotte deel ik nog de uitkomsten mede van het onderzoek van twee patienten, bij wie aanvankelijk aan carcinoom gedacht werd, maar die, bij nadere observatie aan andere ziekten bleken te lijden. Hier werd dan ook geen kreatine in de urine gevonden, terwijl het gehalte aan kreatinine binnen de normale grenzen gelegen was.

Bij den eenen, S. (pat. 25, tabel 26) oud 69 jaar was in het begin de vermoedelijke diagnose maagcarcinoom gesteld. Daar een dergelijke patient voor ons doel zoo belangrijk is, zijn we dadelijk begonnen, de urine te onderzoeken. De diagnose maagcarcinoom bleek bij nader onderzoek niet juist te zijn. Een zekere diagnose kon echter niet gesteld worden; het was niet zeker, of de patient had een tumor, gezeteld op de aorta abdominalis, of een aneurysma van de aorta.

De afscheiding van kreatinine was zeer regelmatig en bedroeg gemiddeld 1.339 gram d. i. 20.6 mgr. per K.G. lichaams-gewicht.

Kreatine werd niet in de urine gevonden.

TABEL 26. Sch., Patiënt 25.

Leeftijd 55 jr. Gewicht 65 K.G.

Diagnose: Tumor in abdomine (Aneurysma?)

Dieet: brood, ei, melk, groenten, melkpap.

Temperatuur: normaal.

1908	In 24 uur.										
Maart	Vol. c.c.m.	Acid. in c.c.m. n.NaOH	Sp. Gew.	Krnna koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>2</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
19	2110	46.4	1012	1.295	1.295	0	30.10	0.618	0.768	16.838	1.453
20	2480	57.0	1013	1.382	1.376	0.006	36.33	0.583	0.903	19.704	1.302
21	2890	66.5	1011	1.360	1.352	0.008	37.77	0.410	0.935	20.432	1.383
22	2670	69.4	1010	1.342	1.335	0.007	32.11	0.579	0.873	18.129	1.719
23	2590	51.8	1009	1.381	1.380	0.001	30.91	0.610	0.855	17.586	1.730
24	3100	55.8	1009	1.300	1.300	0	36.16	0.561	0.971	19.856	1.498

De tweede patient H. (pat. 26, tabel 27) oud 54 jaar, had ook een regelmatige afscheiding van de kreatinine en geen kreatine in de urine. De gemiddelde afscheiding bedroeg 0.923 gram, d. i. 19 mgr. per K.G. lichaamsgewicht.

De diagnose van dezen patient was angiocholitis. De avondtemperatuur is vrij regelmatig verhoogd. In de afscheiding van kreatinine zijn de schommelingen ook zeer klein. Of de afscheiding verhoogd is of niet, kunnen wij niet nagaan, daar we de normale afscheiding bij dezen man niet weten.

TABEL 27. H., Patiënt 26.

Leeftijd 54 jr. Gewicht 47.5 K.G.

Diagnose: Angiocholitis.

Dieet: brood, melk, ei, melkpap.

1908	In 24 uur.											Temperatuur in gr. Celsius		
	Jan.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n. NaOH	Sp. Gew.	Krnn na koken gr.	Gepr. Krnn. gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H <sub>2</sub> gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	morgen 8 uur	avond 8 uur
	27	1725	48.3	1011	0.832	0.829	0.003	17.42	0.617	0.827	11.532	2.198	37.4	38.8
	28	1920	51.8	1011	0.929	0.929	0	18.73	0.640	0.882	11.290	1.256	37.3	38.1
	29	1790	50.1	1012	0.899	0.889	0.010	17.95	0.631	0.773	10.901	1.337	37.3	38.8
	30	1760	52.8	1011	0.908	0.902	0.006	17.64	0.614	0.839	11.211	1.738	37.2	38.6
	31	1750	50.8	1013	0.967	0.966	0.001	20.41	0.692	0.917	12.985	2.105	37.4	38.4
1 Febr		1640	59.—	1012	0.928	0.920	0.008	19.50	0.719	0.926	11.710	1.255	37.1	38.4

Uit de medegedeelde cijfers blijkt dus, dat bij koorts en bij pathologische algemeene opgewektheid, de afscheiding van kreatinine toeneemt, afneemt daarentegen bij het dalen van de intensiteit der levensverschijnselen — zoo ook bij marasmus, hetzij door ziekte, hetzij door hoogen leeftijd veroorzaakt.

Dit is dus, evenzeer als de door VERPLOEGH bij gezonde menschen beschreven uitkomsten, in overeenstemming met FOLIN's hypothese.

Het komt mij voor, dat ons onderzoek ook gronden levert voor de stelling, dat in het organisme, in het bijzonder in de lever, kreatinine uit kreatine ontstaat.

Van de per os ingenomen kreatine vonden wij, zooals door VERPLOEGH beschreven is, althans nu en dan een klein deel als kreatinine in de urine. De bevinding van GOTTLIEB en STANGASSINGER, dat er in de lever en andere organen stoffen, waarschijnlijk enzymen, voorkomen, die kreatine in kreatinine kunnen omzetten, hebben wij, in tegenstelling met MELLANBY, kunnen bevestigen.

Voorts zagen wij alleen dan een groote hoeveelheid kreatine in de plaats van kreatinine in de urine verschijnen, indien de lever, door carcinoom, voor verreweg het grootste deel vernield was. Bij die patienten, die aan andere ziekten van de lever leden, waardoor de functie minder ernstig gestoord werd, vonden wij in de urine òf slechts weinig, òf in het geheel geen kreatine. Evenmin vonden wij kreatine in de urine bij carcinoomlijders, bij wie de lever onaangetast was gebleven.

Verder bevatte de urine kreatine, ofschoon in kleine hoeveelheid, bij uitgeputte koortslidgers. De onderstelling is wel niet geheel onaannemelijk, dat bij zulke patienten de lever te zeer verzwakt is, om op den duur aan de hooge eischen die haar — blijkens de ruime afscheiding van kreatinine — gesteld worden, geheel te voldoen.

Eveneens laat het zich wel hooren, dat bij onthouding van voedsel, waardoor in de eerste plaats de arbeid van de spijsverteringsorganen op een zoo laag mogelijk peil wordt gesteld, de lever niet meer in staat is, de haar toegevoerde kreatine voldoende te verwerken, en dat op die wijze het door verscheidene onderzoekers waargenomen voorkomen van kreatine in de urine verklaard kan worden.

De lever heeft intusschen volgens de onderzoekingen van GOTTLIEB en STANGASSINGER, die ook wij in onze proeven

bevestigd vonden, nog een andere beteekenis ten opzichte van de haar toegevoerde kreatine: zij is in staat die verder te ontleden. Bovendien hebben, volgens de genoemde onderzoekers, ook andere organen het vermogen kreatine te vernielen en voor een deel in kreatinine om te zetten.

Zoo ligt het wel voor de hand zich den gang van zaken aldus voor te stellen:

Kreatine ontstaat als stofwisselingsprodukt in allerlei organen, waaronder de lever een voorname plaats inneemt. Volgens de onderzoekingen van MELLANBY bij kuikens is de in spieren opgehoopte kreatine, voor een deel althans, niet daar ontstaan, maar uit de lever aangevoerd. Door het bloed wordt nu voortdurend kreatine, al naarmate zij in de weefsels ontstaat, weggevoerd. Een groot deel daarvan wordt verder geoxydeerd, een ander deel wordt in kreatinine veranderd.

Uit het spijsverteringskanaal opgenomen kreatinine wordt in het lichaam veel moeilijker ontleed dan langs denzelfden weg in de bloedbaan gebrachte kreatine. Misschien mag men daaruit afleiden, dat in het algemeen kreatinine minder bruikbaar is voor het organisme dan kreatine. In elk geval wordt er noch in de weefsels, noch in het bloed, ooit kreatinine opgehoopt gevonden. Zij wordt door de nieren steeds zoo volledig mogelijk uit het bloed verwijderd.

Neemt nu de omzetting in de weefsels in het algemeen, of in sommige organen toe, dan stijgt de produktie van kreatine, waarvan, indien overigens de organen goed blijven functioneeren, een vermeerdering van de vorming en dus ook van de afscheiding van kreatinine het gevolg zal zijn.

Indien echter, zooals bij langdurige koorts, bij onthouding van voedsel, terwijl er voortdurend weefsel verbruikt wordt, dus kreatine aan het bloed wordt afgestaan, de functie van gewichtige organen, als de lever, schade lijdt, kan een deel

der kreatine aan de omzetting ontsnappen en naast de kreatinine, door de nieren verwijderd worden.

Bij het verbruik van spierweefsel is de hoeveelheid vrijkomende kreatine bijzonder groot, omdat zij nu niet alleen als stofwisselingsprodukt, bij het uiteenvallen van de levende stof, ontstaat, maar bovendien reeds van te voren in aanzienlijke hoeveelheid in het weefsel voorhanden was. Dan kan, wanneer de functie van de lever zeer ernstig gestoord is, de omzetting der kreatine zeer onvolledig worden, zooals b.v. het geval was bij den lijder aan levercarcinoom (tabel 19), die, *sub finem vitae*, niet meer in staat om voedsel te gebruiken, aanzienlijke hoeveelheden kreatine, op 15 Februari zelfs ruim 4 gram, afscheidde. Ook hier was altijd nog een deel in kreatinine veranderd, maar de verdere oxydatie was blijkbaar geheel onvoldoende.

Mag inderdaad zulk een voorstelling van den gang van zaken als in hoofdzaken juist worden aangenomen, dan zou men dus het recht hebben uit wijziging van de afscheiding van endogene kreatinine, besluiten te trekken tot de intensiteit van het verbruik van eiwit in de weefsels, evenwel onder deze voorwaarde, dat de ontleding en anhydreering bewerkende enzymen in dezelfde verhouding als te voren werkzaam geacht mogen worden.

Het komt mij voor, dat het verder voortgezet onderzoek van zieken voor de toetsing van de hier gegeven voorstelling belangrijke gegevens zal kunnen opleveren.



## STELLINGEN.

---

### I.

Eiwit wordt in de darmen niet als albumosen of peptonen geresorbeerd.

### II.

Pigmentkorrels in de epidermis van zoogdieren zijn afkomstig uit bindweefselcellen.

### III.

Bergziekte wordt veroorzaakt door gebrek aan zuurstof.

### IV.

De *Cupula terminalis* is geen kunstprodukt, bij het praepareeren ontstaan.

### V.

De theorie, dat de arteriosklerose bij menschen veroorzaakt wordt door een hyperepinephrie, wordt door het morpho-

logisch onderzoek der bijniereu van lijdere aan arteriosklerose niet bevestigd.

## VI.

Vrije- en Ordeoefeningen op de lagere school tusschen de andere lessen in, zijn af te raden.

## VII.

Wanneer in de urine van een patient endogene kreatine voorkomt, en de hoeveelheid hiervan steeds toeneemt, dan wordt de prognose ongunstig.

## VIII.

Bij diabetes mellitus is alkohol als geneesmiddel aan te raden.

## IX.

De opvatting, dat de constipeerende werking van opium en morphine geweten moet worden aan een peripherischen invloed op de gangliënapparaten in den darm, in de darm-spieren, op het darmslijmvlies (Stokvis), is onjuist.

## X.

Wanneer verschijnselen bij een patient doen denken aan de ziekte van Landry, dient in de eerste plaats onderzocht te worden, of misschien rabies in 't spel is.

## XI.

Vitium cordis is geen indicatie voor het vroegtijdig afbreken van de zwangerschap.

## XII.

Een curettement bij versterkte bloedingen uit den uterus behoort te geschieden vlak na de menstruatie.

## XIII.

De ophthalmo-reactie met tuberculine is gevaarlijk, bij den tegenwoordigen stand van zaken onnoodig, en dus af te keuren.

## XIV.

Het onderzoek met Röntgen-stralen is alleen geoorloofd, als het voor het vaststellen van de diagnose volstrekt noodzakelijk is.









