



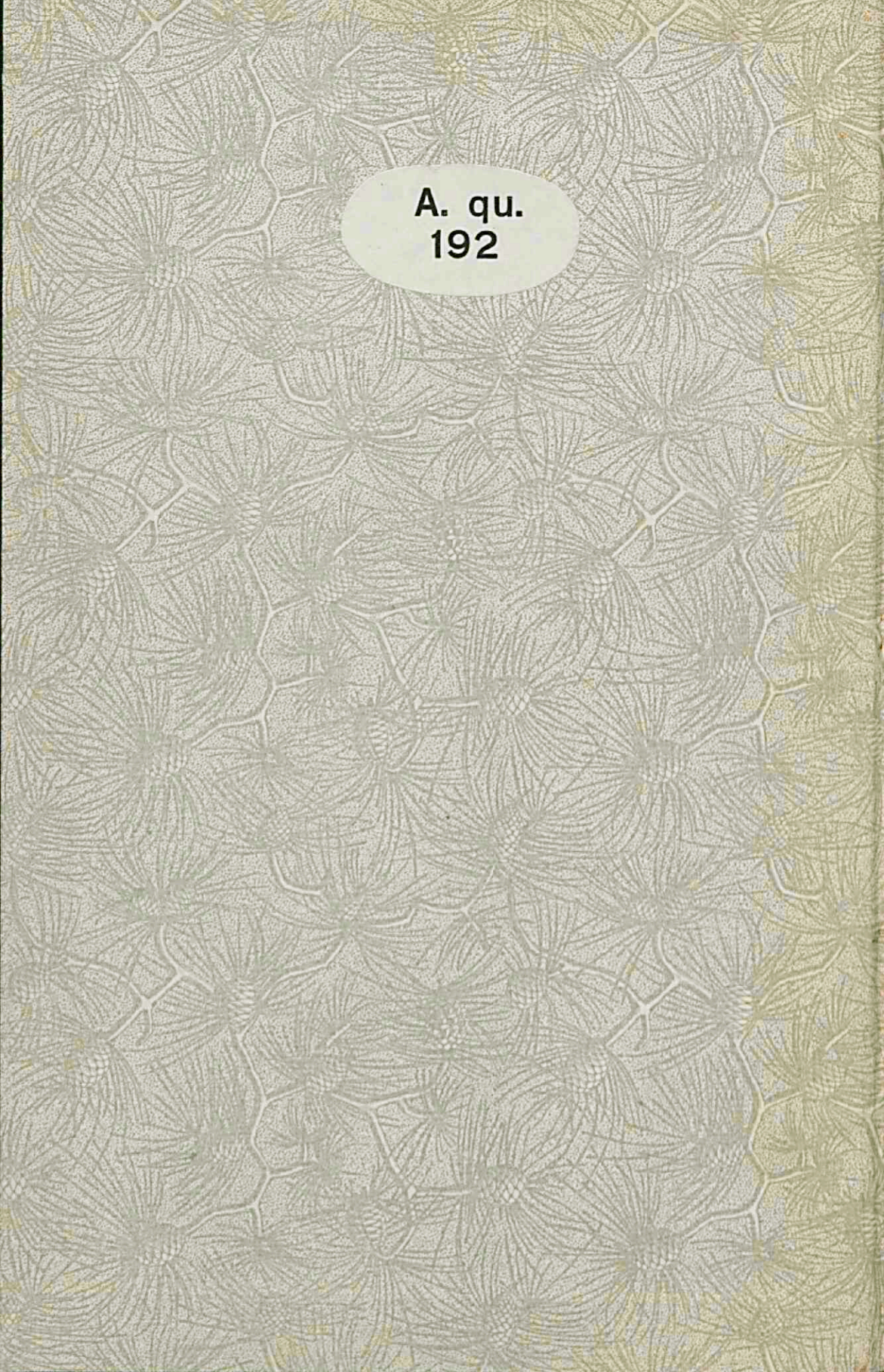
Het voorkomen van melkzuur bij eclampsie

<https://hdl.handle.net/1874/255090>



HET VOORKOMEN
VAN MELKZUUR
BIJ ECLAMPSIE.

A. TEN DOESSCHATE



A. qu.
192



HET VOORKOMEN VAN MELKZUUR
BIJ ECLAMPSIE.

HET VOORKOMEN VAN MELKZUUR BIJ ECLAMPSIE.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
UTRECHT NA MACTIGING VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS DR. W. H. JULIUS
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
WIS- EN NATUURKUNDE VOLGENS BE-
SLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVER-
SITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP WOENSDAG 11 DECEM-
BER 1907 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR
ANTON TEN DOESSCHATE GEBO-
REN TE ZWOLLE. † † † † † †



AAN MIJNE OUDERS.

NEW YORK OFFICE

Gaarne begin ik mijn proefschrift met een woord van dank aan U, Hoogleeraren en Lectoren der Medische en Philosophische faculteiten, voor het onderwijs dat ik van U heb ontrangen.

In het bijzonder wil ik U, Hooggeleerde KOUWER, Hooggeachte Promotor, dankzeggen voor de hulp, die gij mij bij mijn werk hebt verleend. Ik acht het een groot voorrecht nog een tijdlang onder Uwe leiding werkzaam te mogen zijn, en ik ben overtuigd dat Uw voorbeeld van humaniteit tegenover patiënten, en van nauwgezetheid in het arbeiden, mijne vorming zeer zal ten goede komen.

Hooggeleerde PEKELHARING, dat ik in Uw laboratorium en onder Uw toezicht mijn werk mocht voltooien, heb ik zeer op prijs gesteld. Voor de belangstelling en de welwillendheid, die gij mij daarbij hebt betoond, betuig ik U mijn hartelijken dank.

Zeer erkentelijk ben ik verder allen die mij, zoowel door het verschaffen van materiaal als anderszins, zoo groote diensten hebben bewezen.

INHOUD.

	BLADZ.
INLEIDING	1
LITTERATUUR :	
Melkzuur	3
Voorkomen van melkzuur in het organisme	11
De vorming van melkzuur	19
Melkzuur bij eclampsie	39
EIGEN ONDERZOEK	46
OVERZICHT	77
STELLINGEN	79

Inleiding.

In 1905 heeft ZWEIFEL als uitkomst van zijne onderzoekingen medegedeeld, dat het bloed en de urine van aan eclampsie lijdende vrouwen een groote hoeveelheid melkzuur bevatten, en hij schreef hieraan het tot stand komen van de eclamptische krampaanvallen toe.

Het doel van mijn onderzoek was na te gaan, of ik deze waarnemingen en de daaruit gemaakte gevolgtrekkingen kon bevestigen.

Voor een juist inzicht in de beteekenis van de gevonden feiten is het noodig eerst kennis te nemen van hetgeen bekend is omtrent het voorkomen van melkzuur in het organisme onder verschillende omstandigheden. Daarop zal ik eene bespreking van het door ZWEIFEL gepubliceerde en ten slotte van mijn eigen werk doen volgen.

Inleiding

1870-1871

In 1870 heeft Zwitserland een belangrijke rol gespeeld in de geschiedenis van de wereld. Het land heeft zich onderscheiden door zijn neutraliteit en zijn vreedzame houding. Het heeft de wereld geholpen om de vrede te bewaren en de oorlog te beëindigen. Het heeft de wereld geholpen om de vrede te bewaren en de oorlog te beëindigen.

Het land van vrede en vrede is een land van vrede. Het land van vrede en vrede is een land van vrede. Het land van vrede en vrede is een land van vrede.

Voor ons land bestaat de toekomst in de toekomst. Het land van vrede en vrede is een land van vrede. Het land van vrede en vrede is een land van vrede. Het land van vrede en vrede is een land van vrede.

Melkzuur.

Er bestaan twee soorten van melkzuur, namelijk het aethyleenmelkzuur, of β -oxypropionzuur, $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ en het aethylideenmelkzuur, of α -oxypropionzuur: $\text{CH}_3\cdot\text{CH}\cdot\text{OH}\cdot\text{COOH}$.

Het eerste is niet met zekerheid in het dierlijke organisme aangetoond. Van het tweede komen drie isomeren voor: het rechtsdraaiende para- of vleeschmelkzuur, het linksdraaiende melkzuur, en de vereeniging van deze twee: het optisch inactieve gistingsmelkzuur. Het linksdraaiende melkzuur is gevonden als stofwisselingsproduct van bacteriën, maar niet in het dierlijk organisme; in het vervolg zal alleen gesproken worden over het gistings- en het vleeschmelkzuur.

Beide zijn stroopachtige vloeistoffen, goed oplosbaar in water, alcohol en aether. Hunne zouten zijn in water, en voor het meerendeel ook in alcohol, oplosbaar. Bij de bereiding van het melkzuur, die in een volgend hoofdstuk uitvoerig zal worden besproken, maakt men van deze eigenschappen gebruik. Het waterig uittreksel van organen, of de te onderzoeken urine, wordt van eiwit en phosphaten bevrijd en tot een klein volume ingedampt; nu worden met alcohol de melkzure zouten uitgetrokken, en van het extract

de alcohol afgedestilleerd. Het overblijvende wordt in water opgelost, het melkzuur met een mineraalzuur vrijgemaakt, en in aether opgelost; na verdampen van den aether lost men het overblijvende melkzuur in water op, en maakt er een zout van, dat men laat kristalliseeren.

Om uit te maken of de verkregen kristallen werkelijk van een melkzuur zout zijn, kan men verschillende wegen inslaan. In de eerste plaats onderzoekt men:

1°. den kristalvorm. — Meestal wordt voor de bereiding het zink- of het calciumzout gebruikt.

Het zinkmelkzuur kristalliseert in weinig karakteristieke vormen, namelijk in naalden en prisma's.

Volgens SCHMIDT ¹⁾ echter hebben de prisma's een typische wijze van ontstaan: zij zijn eerst knodsvormig, en begrensd door sphaerische eindvlakken, die later plat worden, terwijl dan het middengedeelte van het prisma het breedste is.

Voor het vleeschmelkzure zink geeft WISLICE-NUS ²⁾ aan dat het neiging heeft tot het vormen van afzonderlijke kristallen, die geene rozetten vormen; bij zeer langzaam uitkristalliseeren ontstaan korte, dikke, glanzende prisma's, bij neerslaan uit water met alcohol naalden. HEINTZ ³⁾ zag behalve lange buigzame naalden ook zeshoekige kristallen. De naalden liggen of in rozetten, of evenwijdig aan

¹⁾ C. SCHMIDT. Entwurf einer allgemeinen Untersuchungsmethode der Säfte und Excrete, 1846.

²⁾ WISLICE-NUS. Ueber die optisch-active Milchsäure der Fleischflüssigkeit, Liebig's Annalen 167, 1873.

³⁾ Geciteerd bij: WERTHER: Milchsäurebildung und Glycogenverbrauch im Muskel, Pflüger's Archiv. 46, 1890.

elkaar, en zijn bij het volkomen zuivere zout aan de uiteinden dikwijls vertakt. ¹⁾

Het calcium-melkzuur kristalliseert in rozetten van naalden, die hier en daar vertakt zijn: WERTHER²⁾

Verder wordt nog voor de onderkenning van het melkzuur gebruik gemaakt van de kobalt-zouten. Kobaltolactaat vormt bundels van fijne roode naalden en dunne prisma's; het dubbelzout van kobalt en lood kristalliseert in elleptische kleurlooze blaadjes, die langzamerhand tot lange zeshoeken worden, dikwijls met drie punten aan het einde. ³⁾

De naalden en prisma's waarin het zinklactaat kristalliseert zijn dus niet karakteristiek. Gebruikt men, om het melkzuur vrij te maken, zwavelzuur, dan ontstaat zinksulphaat, dat soms denzelfden kristalvorm als zinklactaat aanneemt. ⁴⁾ Wel is de kristalvorm van waarde wanneer men door de bewerkingen die de stof heeft ondergaan, de aanwezigheid van stoffen die in denzelfden vorm als zinklactaat kristalliseeren kan uitsluiten.

Men kan in de tweede plaats

- 2°. de elementairanalyse verrichten.
- 3°. De bepaling van het gehalte aan kristalwater. Hierin heeft men tevens een middel om het vleeschmelkzure van het gistingsmelkzure zout te onderkennen. Het eerste bevat n.l. twee, het laatste

¹⁾ ZWEIFEL. Zur Aufklärung der Eklampsie. Archiv. für Gynäologie 76, 1905.

²⁾ WERTHER l. c.

³⁾ BEHRENS. Anleitung zur Mikrochemischen Analyse, 1897.

⁴⁾ PAUTZ, Beiträge zum Chemismus des Glaskörpers. Zeitschrift für Biologie 31, 1895.

drie moleculen kristalwater. Het zinkparalactaat moet boven calciumchloride tot constant gewicht gedroogd worden, daar het boven zwavelzuur een molecuul aq. verliest. ¹⁾ Volgens FLETCHER en HOPKINS ²⁾ zijn ook boven CaCl_2 de twee moleculen aq. niet constant. Bij 110° wordt daarna het kristalwater verdreven dat volgens de formule: $(\text{C}_2 \text{H}_4 \text{OH} \cdot \text{COO}_2) \text{Zn} + 2 \text{H}_2\text{O}$ 12.89 % van het zout bedraagt.

De drie moleculen H_2O van het gistingsmelkzure zink vormen daarvan 18.18 %.

Het Ca-zout van gistingsmelkzuur bevat vijf moleculen H_2O , dat is 29.22 %. Voor dat van vleeschmelkzuur worden verschillende waarden opgegeven: MARCUSE ³⁾: $3\frac{1}{2}$ aq. LIEBIG ⁴⁾: 4 aq. WISLICENUS ⁵⁾: $4\frac{1}{2}$ aq. ENGELHARDT ⁶⁾, bij kristalliseeren uit alcohol: 5 aq.

4°. De aschbepaling, waarbij men het gedroogde zout met chemisch zuiver salpeterzuur gloeit. Van het zinklactaat bedraagt het gevormde zinkoxyde 33, 43 %.

5°. Het groote verschil in oplosbaarheid van de zinkzouten kan dienen tot onderscheiding van vleesch-

¹⁾ WERTHER, Milchsäurebildung und Glycogenverbrauch im Muskel. Pflüger's Archiv. 46, 1890.

HEFFTER, Chemie des quergestreiften Muskels. Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 31, 1893.

²⁾ Lactic acid in amphibian muscle. Journ. of Physiology, 35, 1907.

³⁾ Bildung von Milchsäure bei Muskelthätigkeit. Pflüger's Archiv. 39. 1886.

⁴⁾ Comptes rendus de l'Acad. d. Sc. 1847.

⁵⁾ l. c.

⁶⁾ LIEBIG's Annalen, 65, 1848.

en gistingsmelkzuur. Het eerste lost bij 15° op in 17.5 deelen H_2O , resp. in 1109 deelen alcohol, het tweede in 53 H_2O , en in 't geheel niet in alcohol.

De Ca-zouten verschillen in dit opzicht weinig; Ca paralactaat is oplosbaar in 12.4 H_2O , Ca-gistingsmelkzuur in 9.5 H_2O .

- 6°. De optische activiteit. Terwijl gistings-melkzuur optisch inactief is, wordt het gepolariseerde licht door vrij vleeschmelkzuur naar rechts gedraaid, door zijne zouten naar links. SAITO en KATSUYAMA ¹⁾ geven voor de specifieke draaiing van Zn paralactaat op: — 6° 58 tot — 7° 55. Volgens PURDIE en WALKER ²⁾ is $[\alpha]_D$ afhankelijk van de temperatuur; bij 2° bedraagt zij — 5° 44, bij 14°: — 5° 84. Het sterkst is het draaiend vermogen van de kalium- en lithiumzouten in waterige oplossing. HOPPE-SEYLER en ARAKI ³⁾ vonden dat $[\alpha]_D$ van vrij paramelkzuur sterk afneemt met het geringer worden van de concentratie, terwijl bij de Zn- en Ca-zouten het omgekeerde het geval is. De sterkste draaiing werd gevonden voor Li-paralactaat bij een soortelijk gewicht van 1.03184 en een temperatuur van 22° 6, namelijk: $[\alpha]_D = - 12^\circ 277$, dat is voor het melkzuur berekend: $[\alpha]_D = - 13^\circ 096$.

¹⁾ Milchsäurebildung im thierischen Organismus bei Sauerstoff-mangel. Zeitschr. für physiolog. Chemie 32. 1901.

²⁾ Active lactic acids and the rotation of their metallic salts. Journal of the chemical Society 67. 1895.

³⁾ Einwirkung von Milchsäure auf polarisiertes Licht und Rotationswerthe activer Milchsäuren im Allgemeinen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 20. 1895

- 7°. Splitsing van het lactaat in formaldehyde en mierenzuur. In een dicht gesmolten glazen buis wordt het zout met verdund H_2SO_4 gedurende 8 uren tot 150° verhit, waardoor het in zijn beide componenten gesplitst wordt. Om deze aan te toonen, wordt de verhitte stof geneutraliseerd, en het aldehyde afgedestilleerd; het overblijvende wordt met verdund H_2SO_4 weer zuur gemaakt, en nu het mierenzuur afgedestilleerd. Het formaldehyde kleurt eene door zwaveligzuur ontkleurde fuchsine-oplossing rood. Het mierenzuur kan men door verschillende reactie's aantoonen; met eene oplossing van $Hg\ Cl_2$ geeft het een witte troebelheid van $Hg_2\ Cl_2$. Een neutrale oplossing van $AgNO_3$ wordt er zwart door gekleurd, door het vrij wordende Ag . Het lost kwik-oxyde op; bij verhitten slaat metallisch kwik neer. Eindelijk kristalliseert het Pb zout in karakteristieke kristallen, die den vorm van zwaarden hebben.
- 8°. De reactie van UFFELMANN. Voegt men bij 10 cm^3 . van een 4 % carboloplossing met 20 cm^3 . aqua destillata en een druppel ijzerchloride eene stof die vrij melkzuur bevat, dan wordt de eerst blauwe vloeistof geel gekleurd. Ook kan men melkzuur toevoegen aan eene oplossing van een druppel ijzerchloride in 50 cm^3 . aqua destillata. ¹⁾ Zoowel inactief als paramelkzuur, en ook de zouten er van, geven de reactie ²⁾, die nog gevoelig is voor eene oplossing van 0.01 % zink-

¹⁾ UFFELMANN. Ueber die Methoden des Nachweises freier Säuren im Mageninhalt. Zeitschr. f. klin. Medicin. 8 1884.

²⁾ Marcuse l. c.

paralactaat ¹⁾. De reactie wordt gestoord door de aanwezigheid van veel zoutzuur, veel opgelost eiwit, (niet door peptonen), en door phosphaten; volgens KELLING ²⁾ ook nog door vetzuren, alcohol in sterke oplossing, glycose, maltose, koolzuur, rhodaan, en soms misschien door H_2S .

De gele kleur treedt ook op bij toevoeging van: K- en Na- zouten, wijnsteenzuur, citroenzuur, mierenzuur ³⁾, appelzuur, oxaalzuur ²⁾, hippuurzuur en benzoëzuur ⁴⁾. Hiervan kan men wijnsteenzuur en appelzuur, die in aether niet oplosbaar zijn, uitsluiten, als men voor de bereiding het melkzuur in aether heeft opgelost. Volgens FÜTH en LOCKEMANN ⁵⁾ geeft mierenzuur met het ijzerchloride niet een gele, maar een roodachtige kleur, die bij schudden met aether geheel verdwijnt.

- 9°. De reactie van HOPKINS. ⁶⁾ In een reageerbuisje met 5 M³ sterk H_2SO_4 en een druppel verzadigde $CuSO_4$ oplossing, worden eenige druppels van een alcoholische oplossing van de te onderzoeken stof 1 tot 2 minuten gekookt, daarna snel afge-

¹⁾ NEBELTHAV. Tritt beim Kaltblüter nach Leberausschaltung im Harn Fleischmilchsäure auf? Zeitschr. f. Biologie 25 1889.

²⁾ Ueber Rhodan im Mageninhalt. Zeitschr. f. physiol. Chemie 18, 1894.

³⁾ UFFELMANN. Ueber die Methoden des Nachweises freier Säuren im Mageninhalt. Zeitschr. f. klin. Medicin 8, 1884.

⁴⁾ HEUSS. Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harn. Archiv. f. exp. Path. und Pharm. 26, 1890.

⁵⁾ Ueber den Nachweis von Fleischmilchsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit Eklamptischer. Centralblatt f. Gynäkol. 1906.

⁶⁾ FLETCHER and Gowland HOPKINS. Lactic acid in amphibian muscle. Journal of Physiology 35, 1907.

koeld, en 2 tot 3 droppels thiopheenoplossing, (10–20 droppels thiopheen op 100 c.M³. alcohol) er aan toegevoegd, waarop het reageerbuisje opnieuw in kokend water wordt gebracht; bij aanwezigheid van melkzuur ontstaat zoo een kersroode kleur, die bij afkoeling blijft bestaan. De reactie berust op de aanwezigheid van een aldehyde; zij is specifiekere dan die van UFFELMANN en wordt niet gegeven door koolhydraten, acetaldehyd, glyoxylzuur, en vele onderzochte physiologische producten; wél door malonzuur, en waarschijnlijk door andere α -oxyzuren dan het melkzuur.

Het is beter een alcoholische dan een waterige oplossing van de te onderzoeken stof te gebruiken; heeft men met een vaste stof te doen, dan kan hiervan iets terstond in het H_2SO_4 worden opgelost. Een mgr. melkzuur is nog aan te toonen.

Terwijl voor de beoordeeling van den kristalvorm en voor de reactie's van UFFELMANN en van HOPKINS zeer geringe hoeveelheden van het lactaat voldoende zijn, heeft men voor de overige bepalingen meer noodig.

Om de onvermijdelijke fouten te kunnen verwaarloozen is het wenschelijk de bepaling van het kristalwatergehalte en de aschbepaling met niet veel minder dan 100 mgr. van het zout te verrichten; voor de elementaire analyse, de bepaling van het draaiend vermogen en van de oplosbaarheid is nog meer noodig; voor de splitsing in formaldehyde en mierenzuur volgens ZWEIFEL minstens 300 mgr. van het zinkzout. Toch geven alleen deze bepalingen volkomen zekerheid dat de onderzochte stof melkzuur is, en zal men, waar men alleen

afgaat op den kristalvorm en de kleurreactie's, er op moeten letten dat andere stoffen, die dezelfde reactie's geven, kunnen worden uitgesloten.

Voorkomen van melkzuur in het organisme.

In 1807 bereidde BERZELIUS ¹⁾ uit het vleesch van een pas geslacht dier een zuur, dat hij voor hetzelfde hield als het door SCHEELE ontdekte gistingsmelkzuur. Door hem en anderen ²⁾ werd nu de aanwezigheid van melkzuur in allerlei dierlijke vloeistoffen aangenomen. Op grond van de onderzoekingen van ENDERLIN ³⁾, HAIDLEN ⁴⁾ etc. kwam LIEBIG ⁵⁾ hier tegen op. Hij vond in 1847 in vleesch eene stof ⁶⁾ die bij analyse bleek melkzuur te zijn, maar waarvan het Zn- en Cazout een ander kristalwatergehalte hadden dan het gistingsmelkzuur. Dit werd door ENGELHARDT en HEINTZ bevestigd, en de laatste noemde het paramelkzuur.

¹⁾ BERZELIUS. Jahresberichte 27, 1848.

²⁾ BERZELIUS. Lehrbuch, 1840.

MARCHAND. Lehrbuch der physiol. Chemie, 1844.

LEHMANN. WAGNER's Handwörterbuch II, 1844.

SCHERER. Eine Untersuchung des Blutes bei Leukaemie. Verhandl. der physic. med. Gesellsch. in Würzburg, 1851 en 1857.

VON BIBRA. Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Wirbelthiere, 1854.

MOSLER und KÖRNER. Zur Blut- und Harn analyse bei Leukämie. Virchow's Archiv. XXV, 1862 en 1864.

³⁾ Ueber die milchsauren Salze in Blute. LIEBIG's Ann. 46, 1843.
 Physiologisch-chemische Untersuchungen. LIEBIG's Ann. 49, 50, 1844.

⁴⁾ Ueber die Salze und die Analyse der Kuhmilch. LIEBIG's Annalen 45, 1843.

⁵⁾ Ueber die Constitution des Harns der Menschen und der fleischfressenden Thiere. LIEBIG's Annalen 50, 1844.

⁶⁾ LIEBIG. Ueber die Bestandtheile der Flüssigkeiten des Fleisches. Liebig's Annalen, 62, 1847.

Over de aanwezigheid van de melkzuren in het dierlijk organisme komt een zeer groot aantal opgaven voor.

NENCKI en SIEBER ¹⁾ hebben er in 1882 op gewezen, dat zeer vele van deze opgaven op onvoldoende gronden berusten, en het voorkomen van melkzuur in de urine was volgens hen alleen met zekerheid aangetoond bij phosphor-vergiftiging door SCHULTZEN en RIESS, en bij trichinose door WIEBEL.

In de door mij geraadpleegde litteratuur is melkzuur met zekerheid aangetoond in de volgende gevallen:

Bij den *mensch* komt *paramelkzuur* in het bloed niet voor ²⁾, of het is twijfelachtig. ³⁾ Wel is het er in gevonden onder abnormale omstandigheden: bij leukaemie in het lijkenbloed ⁴⁾, bij graviditeits-nephritis ⁵⁾, eclampsie ⁶⁾ en in lijkenbloed ⁷⁾ bij verschillende ziekten.

¹⁾ Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten. Journal für praktische Chemie, 26, 1882.

²⁾ ENDERLIN. Ueber die milchsauren Salze im Blute. LIEBIG's Ann. 46, 1843.

ZWEIFEL. Zur Aufklärung der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol, 76, 1905.

SALOMON. Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure. Zeitschr. für physiol. Chemie, 2, 1878.

³⁾ Berlinerblau. Milchsäure im Blute und ihre Entstehung. Arch. für exp. Path. und Pharm. 23, 1887.

⁴⁾ SALOMON. Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Du Bois—REYMOND's Archiv. 1876.

⁵⁾ ZWEIFEL l.c. en: Das Gift der Eklampsie. Münch. med. Woch. 1906.

⁶⁾ ZWEIFEL l.c. en LOCKEMANN. Milchsäure in Blut etc. Münch. med. W. 1906.

⁷⁾ IRISAWA. Milchsäure im Blut und Harn. Zeitsch. für physiol., Chemie 17, 1893, en ZWEIFEL l.c.

In de menschelijke *urine* is paramelkzuur niet ¹⁾ ²⁾ gevonden. Wel na sterken spierarbeid ³⁾, in agone bij longlijders ⁴⁾, bij phosphorvergiftiging ⁵⁾, acute gele leveratrophie ⁶⁾, ⁷⁾, hyperëmesis gravidarum ⁸⁾, graviditeitsnephritis ⁹⁾, eclampsie ¹⁰⁾, epilepsie ¹⁰⁾.

Verder is het gevonden in hersenen ¹¹⁾, darminhoud ¹²⁾, exsudaat bij een pleuritis carcinomatosa ¹³⁾, en bij

1) LIEBIG l.c.

SCHÜTZ. Milchsäure in pathologischen Harnen. Zeitschr. f. phys. Chem. 19, 1894.

2) HEUSS. Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Harn. Archiv f. exp. Path. und Pharm. 26, 1890.

3) COLASANTI e MOSCATELLI. L'acido paralattico nell'urina dei soldati dopo le marce. Gazzetta chimica Ital. 17, 1887.

4) IRISAWA l.c.

5) SCHULTZEN und RIESS. Acute phosphorvergiftung und acute Leberatrophie. Annal. des Charité Krankenhauses, 15, 1869.

6) ROSENHEIM. Acute gelbe Leberatrophie bei einem Kinde. Zeitschr. für Klin. Medizin, 15, 1889.

7) UNDERHILL. A note on the presence of lactic acid in the urine of pernicious vomiting of pregnancy. The Journ. of biol. chemistry, 1907.

8) ZWEIFEL l.c.

9) ZWEIFEL l.c. en: ZWEIFEL en LOCKEMANN: Münch. med. Woch, 1906.

10) INOUE und SAIKI. Ueber das Auftreten abnormer Bestandtheile im Harn nach epilept. Anfällen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 1902.

11) MÜLLER. Ueber die chemischen Bestandtheile des Gehirns. LIEBIG's Annalen, 103, 1857.

MORIYA. Zur Kenntniss der Milchsäure in tierischen Organen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 1904.

12) MACFADYEN, NENCKI, SIEBER. Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Arch. f. exp. P. und P. 28, 1891.

13) SALOMON. Beiträge z. Lehre von der Leukämie. Du Bois—R. Arch. 1876.

eclampsie in de placenta ¹⁾ en de cerebrospinaal-vloeistof ²⁾).

Gistingsmelkzuur is bij den mensch gevonden in maagsap ³⁾, maag ⁴⁾ en darm ⁵⁾. In de urine van een normaal mensch vond v. TERRAY ⁶⁾ een stof, waarvan de kristalvorm en het kristalwatergehalte overeenstemden met die van gistingsmelkzuur; volgens hem zelf is echter hierdoor de aanwezigheid er van in normale urine nog niet voldoende bewezen.

Eindelijk is nog *melkzuur* gevonden, echter zonder vermelding van welken vorm, in de urine bij epilepsie ⁷⁾ en bij een laag haemoglobinegehalte van het bloed ⁸⁾ en in been bij beenverweeking ⁹⁾.

Bij dieren is *paramelkzuur* gevonden: normaal in

¹⁾ ZWEIFEL. Münch. med. Wochenschrift, 1906.

²⁾ LOCKEMANN l.c.

FÜTH und LOCKEMANN. Ueber den Nachweis v. Fleischmilchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit. Zentralbl. f. Gynäkol. 13 Jan. 1906.

³⁾ LEHMANN. Ueber die saure Reaction des Magensaftes. Journ. f. pr. Chem. 40, 1847.

⁴⁾ HEINTZ. Zoochemie. 1853.

⁵⁾ MACFADYEN, NENCKI, SIEBER, l.c.

v. MERING. Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Du Bois-Reymond's Archiv, 1877.

⁶⁾ v. TERRAY. Ueber den Einfluss des Sauerstoffgehaltes der Luft auf den Stoffwechsel. Pflüger's Archiv, 65, 1897.

⁷⁾ ARAKI. Ueber die Bildung von Milchsäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoff-Mangel. Zeitschr. f. phys. Chem. 15, 1891.

⁸⁾ HOPPE-SEYLER, geciteerd bij: ARAKI. Zeitschr. f. phys. Chem. 19, 1894.

⁹⁾ SCHMIDT. Knochenerweichung durch Milchsäurebildung, Liebig's Annalen, 61, 1847.

het *bloed* van honden ¹⁾, konijnen ²⁾ en kippen ³⁾.

Verder bij verschillende dieren in de *urine*: na wegneming van de lever ⁴⁾, onderbinding van de levervaten ⁵⁾, afkoeling ⁶⁾, inspuiting van inactief melkzuur ⁷⁾, tetanus ⁸⁾, bij vergiftiging met veratrine, strychnine, arsenicum, CO, amylnitriet ⁹⁾, phosphor ¹⁰⁾.

Het werd gevonden in het *bloed* dat door organen ¹¹⁾ of spieren ¹²⁾ gestroomd heeft; verder bij koorts ¹³⁾,

¹⁾ IRISAWA l.c.

GAGLIO. Die Milchsäure des Blutes und ihre Ursprungsstätten. Arch. für Physiologie, 1886.

Berlinerblau, l.c.

MINKOWSKI. Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Arch. f. exp. P. und P. 19, 1885.

²⁾ GAGLIO, l.c. Berlinerblau, l.c.

³⁾ SAITO und KATSUYAMA. Milchsäurebildung im thierischen Organismus bei Sauerstoff-Mangel. Zeitschr. f. phys. Ch. 32, 1901.

⁴⁾ MINKOWSKI. Ursachen der MilchsäureAusscheidung nach Leberexstirpation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm 31, 1893.

SALASKIN und ZALESKI. Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den stoffwechsel bei Hunden. Zeitschr. f. physiol. Ch. 29, 1900.

⁵⁾ MINKOWSKI l.c.

ZILLESSEN. Ueber die Bildung van Milchsäure und Glycose bei gestörter Circulation. Zeitschr. f. phys. Ch. 15, 1891.

⁶⁾ ARAKI. Bildung v. Milchsäure und Glycose bei Sauerstoff-Mangel. Zeitschr. f. phys. Ch. 16, 1892.

⁷⁾ HOPPE—Seyler und ARAKI. Einwirkung von Milchsäure auf polarisirtes Licht. Zeitschr. f. phys. Ch. 20, 1895.

⁸⁾ WERTHER. Milchsäurebildung und Glycogen verbrauch im Muskel. Pflüger's Arch. 46, 1890.

⁹⁾ ARAKI. Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 1891 — 16, 1892 — 17, 1893 en 19, 1894.

¹⁰⁾ SCHULTZEN und RIESS l.c.

¹¹⁾ Gaglio l.c.

¹²⁾ Berlinerblau l.c.

¹³⁾ MINKOWSKI. Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19, 1885.

bij vergiftiging met arsenicum en na aethernarcose ⁰⁾).

In *bloed en urine* is paramelkzuur gevonden: na wegneming van de lever ¹⁾, bij zuurstofgebrek ²⁾, bij afsluiten van den bloedtoevoer naar de onderste extremiteiten ³⁾, bij vergiftiging met CO ⁴⁾, met curare ⁵⁾ en met HCN ⁶⁾.

Verder nog in vele organen, namelijk: spieren ⁷⁾, lever en maag- en darmwand ⁸⁾, nier ⁹⁾, hersenen, pankreas,

⁰⁾ MORISHIMA. Ueber das Vorkommen der Milchsäure im thierischen Organismus, mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 1900.

¹⁾ MINKOWSKI. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. 1886.

MARCUSE. Bildung von Milchsäure bei Muskelthätigkeit. PFLÜGER'S Archiv. 39. 1886.

²⁾ ARAKI. Zeitschr. f. phys. Ch. 15. 1891.

³⁾ ZILLESSEN, l.c.

⁴⁾ SAITO und KATSUYAMA, l.c.

⁵⁾ ARAKI, l.c.

⁶⁾ ZILLESSEN, l.c.

⁷⁾ HEFFTER. Chemie des quergestreiften Muskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31. 1893.

BÖHM. Glycogen und Milchsäure im Muskelfleisch. PFLÜGER'S Arch. 23. 1880.

WERTHER, l.c.

LIEBIG. Ueber die Bestandtheile der Flüssigkeiten des Fleisches. LIEBIG'S Ann. 62. 1847.

ASTASCHEWSKY. Säurebildung und Milchsäuregehalt der Muskeln. Zeitschr. f. ph. Ch. 4. 1880.

HEFFTER. Ueber das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Todtenstarre. Arch. f. exp. P. u. P. 38. 1897.

⁸⁾ MORISHIMA, l.c.

EKUNINA. Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. Journ. für. prakt. Chem. 21. 1880.

⁹⁾ MORISHIMA, l.c.

MORIYA. Zur Kenntniss der Milchsäure in tierischen Organen. Zeitschr. f. ph. Ch. 43. 1904.

lymphklieren, milt ¹⁾, thymus, thyreoïdea ²⁾, humor aqueus ³⁾ en corpus vitreum ⁴⁾.

Gistingsmelkzuur is bij dieren gevonden: in bloed en urine bij vergiftiging met As ⁵⁾, curare en bij zuurstofgebrek ⁶⁾. In de urine: na inspuiting van gistingsmelkzuur ⁷⁾ en bij strychninevergiftiging ⁸⁾. Verder in spieren ⁹⁾, lever ¹⁰⁾, hersenen ¹¹⁾ en darm ¹²⁾ en door v. TERRAY, echter niet met zekerheid (zie pag. 14) in de urine van normale honden ¹³⁾.

Ten slotte werd nog *melkzuur*, zonder nadere bepaling, aangetoond in de urine bij O-gebrek en vergif-

¹⁾ MORIYA, l.c.

²⁾ MORIYA, l.c.

MOSCATELLI. Beiträge zur Kenntniss der Milchsäure in der Thymus und Thyreoïdea. Zeitschr. f. ph. Ch. 12, 1888.

³⁾ GROENHAGEN. Zur Chemie des Humor aqueus. Pflüg. 43, 1888.

⁴⁾ PANTZ. Beiträge zum Chemismus des Glaskörpers und des Humor aqueus. Zeitschr. f. Biologie, 31, 1895.

⁵⁾ ARAKI. Zeitschr. f. ph. Ch. 17, 1893.

MEYER. Die Alkalescentz des Blutes. Arch. f. exp. P. u. P 17, 1883.

⁶⁾ ARAKI. Zeitschr. f. ph. Ch. 15, 1891.

⁷⁾ HOPPE—SEYLER und ARAKI, l.c.

⁸⁾ ARAKI. Zeitschr. f. ph. Ch. 15, 1891.

⁹⁾ HEFFTER. l.c.

MARCUSE, l.c.

WERTHER, l.c.

¹⁰⁾ MORISHIMA, l.c.

¹¹⁾ GSCHIEDLEN. Ueber die chemische Reaction der nervösen Centralorgane. Pflüger's Arch. 8, 1874.

MÜLLER. Ueber die chemischen Bestandtheile des Gehirns. Liebig's Ann. 103, 1857.

¹²⁾ LEHMANN. Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1850.

¹³⁾ v. TERRAY, l.c.

tiging met HCN, ¹⁾ morphine, amylnitriet en cocaïne ²⁾; dan nog in spieren ³⁾, thymus, thyreoïdea, milt, pankreas en lever ⁴⁾.

Gistingsmelkzuur is dus, behalve in den inhoud van het darmkanaal, alleen gevonden in hersenen, lever en spieren, en bij sommige vergiftigingen; in alle andere gevallen is steeds paramelkzuur gevonden.

In vitro kan vleeschmelkzuur in gistingsmelkzuur overgaan: STRECKER ⁵⁾ heeft vrij paramelkzuur langen tijd verhit tot 130°—140°, en dan een amorphe massa verkregen, onoplosbaar in koud water, en overeenkomend met melkzuur-anhydride; werd deze stof lang met ZnO gekookt, dan verkreeg hij kristallen, waarvan de eigenschappen overeenstemden met die van gistingsmelkzuur.

Volgens JUNGFLIECH en GODCHOT ⁶⁾ verandert het actieve zuur door lange inwerking van alkaliën, vooral van baryt, in inactief melkzuur. De alkaliën mogen er daarom slechts bij lage temperatuur, en niet in overmaat aan toegevoegd worden. Het is misschien door deze werking van een sterke barytoplossing, dat ARAKI in een geval ⁷⁾ bij zuurstofgebrek in bloed en urine het inactieve melkzuur vond.

¹⁾ ARAKI. Zeitschr. f. phys. Ch. 19. 1894.

²⁾ " " " " " 16. 1892.

³⁾ FLETCHER and HOPKINS, l.c.

⁴⁾ v. GORUP-BESANEZ. Ueber die chemischen Bestandtheile einiger Drüsensäfte. LIEBIG's Ann. 97, 1856.

⁵⁾ Verwandlung der Fleischmilchsäure in gewöhnliche Milchs. LIEBIG's Ann. 105. 1858.

⁶⁾ Comptes rendus de l'Acad. de Science, 140. 1905.

⁷⁾ ARAKI. Zeitschr. f. phys. Chem. 15, 1891.

Door eenige onderzoekers is afwisselend een kristalwatergehalte van het zinklactaat gevonden van twee en van drie H_2O , of ook waarden die tusschen beide inliggen; door anderen is het melkzuur wel voldoende geïdentificeerd, maar de soort van melkzuur is niet opgegeven.

Bij de volgende bespreking van het ontstaan van melkzuur zal ik daarom de onderscheiding van het actieve en het inactieve zuur achterwege laten; in de groote meerderheid van de onderzoekingen is paramelkzuur gevonden.

De vorming van melkzuur.

Over het ontstaan van melkzuur, en de plaats waar dit geschiedt, komen vele, deels tegenstrijdige, opgaven voor. In de eerste plaats is aan dit zuur een voorname rol toegekend in de chemie van de spierwerking, en de zure reactie die spieren bij contractie krijgen is, dikwijls zonder voldoende grond, aan het ontstaan van melkzuur toegeschreven. In de rustende spier, waarin door SALKOWSKI ¹⁾ geen melkzuur werd gevonden, is het met zekerheid aangetoond door FLETCHER en HOPKINS ²⁾. Ook neemt het melkzuurgehalte van bloed, dat door rustende spieren geleid wordt, toe ³⁾. Bij contractie en rigor mortis wordt de reactie

¹⁾ SALKOWSKI. Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Med. Suppl. Band 17, 1890.

²⁾ FLETCHER and GOWLAND HOPKINS. Lactic acid in amphibian muscle. Journ. of Physiology 35, 1907.

³⁾ Berlinerblau l.c.

van de spier, die in verschen toestand amfoteer is, zuur ¹⁾).

Dat dit een gevolg is van de vorming van melkzuur werd aangenomen door ARAKI ²⁾, die in de urine van door strychnine getetaniseerde kikvorschen melkzuur vond; door BÖHM ³⁾ die een vermeerdering van melkzuur waarnam in de spieren van katten bij rigor mortis; door MARCUSE ⁴⁾ die het zuur vond in kikvorschspieren bij tetanus; door WERTHER ⁵⁾ die hetzelfde onderzocht bij tetanus en lijkstijfheid; en door COLASANTI en MOSCATELLI ⁶⁾ die uit de urine van soldaten, die een langen marsch hadden gemaakt, melkzuur bereidden. Dit laatste deed ook SPIRO ⁷⁾; echter bevatte het door hem gevonden zinkzout 6.2 % H_2O , wat dus ongeveer overeenkomt met één molecuul aq., en 23 % Zn, terwijl Zn lactaat 26.7 % vereischt. Geheel onvoldoende is de identificatie van het melkzuur in de proeven van v. FREY ⁸⁾, die eene vermeerdering vond in het bloed dat door getetaniseerde spieren stroomde; van SPIRO ⁹⁾ die de achterpooten van een hond in tetanus bracht, en daarna het bloed opving; en van OSBORNE ¹⁰⁾

¹⁾ DU BOIS—REYMOND. Gesammelte Abhandl. II. 1877.

²⁾ Zeitschr. f. phys. Ch. 15, 1891.

³⁾ Glycogen und Milchsäure im Muskelfleisch. PFLÜGER'S Arch. 23, 1880.

⁴⁾ MARCUSE, l.c.

⁵⁾ WERTHER, l.c.

⁶⁾ COLASANTI en MOSCATELLI, l.c.

⁷⁾ SPIRO, l.c.

⁸⁾ v. FREY. Versuche über den Stoffwechsel des Muskels. DU BOIS—REYMOND'S Arch. 1885.

⁹⁾ SPIRO, l.c.

¹⁰⁾ Rigor mortis and the formation of d. lactic acid. Journal of Physiology 26, 1901.

die bij contractie en rigor in de spier vermeerdering van melkzuur aannam.

In tegenstelling met deze onderzoekers vond HEFFTER¹⁾ geen vermeerdering van melkzuur in de spier bij rigor mortis, en bij door cinchonine veroorzaakten tetanus zelfseene vermindering. Evenzoo vond ASTASCHEWSKY²⁾ in rustende en verlamde spieren meer melkzuur dan in getetaniseerde. WARREN³⁾ die het zuur alleen door titratie bepaalde, vond minder zuur in de spier bij tetanus dan bij rust; op dezelfde wijze vond BLOME⁴⁾ dat bij rigor geen vermeerdering van vrij zuur is aan te toonen. MONARI⁵⁾ zegt in de spieren van honden na vermoeienis een vermindering te hebben gevonden van het melkzuur, dat echter door hem niet is bepaald.

De strijd over het al of niet ontstaan van melkzuur bij spierwerking en rigor is ten deele beslecht door FLETCHER en HOPKINS⁶⁾, die bewezen dat de spier onder invloed van den prikkel van het hakken of van het dompelen in alcohol, veel melkzuur vormt. Daar nu deze bewerkingen bij het uittrekken van spieren gewoonlijk worden toegepast, wordt dikwijls reeds in de rustende spier een aanzienlijke hoeveelheid melkzuur gevonden, en kon daardoor geen vermeerdering worden aangetoond bij de spieren die in tetanus of

1) HEFFTER l.c.

2) ASTASCHEWSKY l.c.

3) WARREN. Einfluss des Tetanus der Muskeln auf die in ihm enthaltenen Säuren. Pflüger's Arch. 24, 1881.

4) BLOME. Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 28, 1891.

5) MONARI. Variations du glycogène, du sucre et de l'acide lactique des muscles. Arch. ital. de biologie 13, 1890.

6) FLETCHER and HOPKINS, l.c.

rigor hadden verkeerd. FLETCHER en HOPKINS vermeden deze fout door de spier in ijskouden alcohol te brengen en daarin terstond te hakken, waardoor hij gedood wordt, en geen melkzuur meer kan vormen. Deze voorzorg in acht nemende vonden zij nu bij contractie een vermeerdering van de hoeveelheid melkzuur.

Echter beantwoordt deze melkzuurvorming bij vermoeienis niet aan wat normaliter geschiedt, daar zij proeven namen met geïsoleerde spieren, dus met onderbroken circulatie.

Evenzoo hebben van hen, die met zekerheid een toename van melkzuur door spierwerking of rigor hebben aangetoond, MARCUSE, WERTHER en BÖHM geëxperimenteerd bij opgeheven circulatie, waardoor dus in de spier zuurstofgebrek ontstaat, dat, zooals later zal besproken worden, de vorming van melkzuur kan veroorzaken.

Ook bij de proeven van ARAKI, die een kikvorsch door strychnine in tetanus bracht, had het dier een gebrekkige respiratie, zoodat ook hier onvoldoende oxydatie niet kan worden uitgesloten. Daarentegen hadden HEFFTER en ASTASCHEWSKY, die geen toename van melkzuur vonden, bij hunne proeven de circulatie behouden, waardoor dus eventueel gevormd melkzuur kon weggevoerd worden. Het meest bewijzend voor melkzuurvorming door spierwerking onder physiologische omstandigheden is dus het door COLASANTI en MASCATELLI gevonden voorkomen van melkzuur in de urine na sterken spierarbeid.

FLETCHER en HOPKINS toonden aan dat de nog levende geïsoleerde spier bij contractie melkzuur vormt.

In de rustende spier werd, wanneer geen zuurstof aanwezig was, melkzuur gevormd zoolang de prikkelbaarheid nog was behouden; werd daarentegen de spier in een zuurstof-atmosfeer gebracht, dan werd geen melkzuur gevormd; in een vermoeide spier nam zelfs in dit geval het melkzuurgehalte af, en kon tot nul dalen. Reeds vroeger had TAKACS ¹⁾, die echter zijne opgaven betreffende het melkzuur niet verifieerde, gevonden dat de hoeveelheid melkzuur in een uitgesneden spier afneemt, maar dat deze vermindering belet wordt door onttrekking van zuurstof, hetgeen bij teweeg bracht door zijne proefdieren eerst met H_2S te vergiftigen.

FLETCHER en HOPKINS constateerden, dat de vermindering van melkzuur in een zuurstof-atmosfeer alleen plaats had, zoolang de spier nog prikkelbaar was; is de spier eerst gehakt, dan heeft zuurstof-toevoer geen vermindering van het melkzuur meer ten gevolge. Door verwarmen van de spier wordt het zuur gevormd tot een bepaald maximum, dat constant is, hetzij de spier versch is of vermoeid, en ook als de nog levende spier in een zuurstof-omgeving is gebracht, en daardoor zijn melkzuurgehalte is afgenomen. FLETCHER en HOPKINS zijn geneigd aan te nemen dat het verdwijnen van melkzuur in de spier bij aanwezigheid van zuurstof niet berust op oxydatie, maar op een reconstructie van meer samengestelde verbindingen uit melkzuur, omdat dit de twee feiten zou verklaren: 1°. het niet meer verdwijnen van

¹⁾ TAKACS. Beitrag zur Lehre von der Oxydation im Organismus. Zeitschr. f. ph. Ch. 2, 1878.

melkzuur in een zuurstof-omgeving als de spier gehakt is, omdat voor het reconstructie-proces de spier levend zou moeten zijn; 2°. het constante maximum van melkzuurvorming, omdat de stof, waaruit het melkzuur ontstaat, niet door volkomen oxydatie wordt vernietigd, maar uit het gevormde melkzuur voortdurend opnieuw wordt opgebouwd.

Dat melkzuur niet alléén door spierwerking ontstaat, blijkt uit de waarneming van GAGLIO ¹⁾, die het aantoonde in het bloed van een dier dat 48 uur gerust had. Behalve de spier is het vooral de lever die een voorname rol speelt in de stofwisseling van het melkzuur.

In de verse lever van zoogdieren vond MORISHIMA ²⁾ para-melkzuur, en een toename er van bij vergiftiging met As; liet hij de lever eenige dagen aan de lucht staan dan was de hoeveelheid melkzuur sterk vermeerderd, echter vooral de inactieve vorm.

MINKOWSKI ³⁾ bereidde, terwijl hij bij normale ganzen geen melkzuur in de urine kon aantoonen, uit de urine van ganzen bij wie de lever geëxstirpeerd was para melkzuur; hetzelfde werd bij honden in dezelfde omstandigheden gevonden door SALASKIN en ZALESKI ⁴⁾ en door WERTHER ⁵⁾ bij kikvorschen, hoewel NEBELTHAU ⁶⁾ daarbij geen melkzuur kon aantoonen.

Daar het acidum uricum in dezelfde mate uit de

¹⁾ GAGLIO l.c.

²⁾ MORISHIMA l.c.

³⁾ MINKOWSKI. Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21, 1886.

⁴⁾ SALASKIN und ZALESKI, l.c.

⁵⁾ WERTHER l.c.

⁶⁾ NEBELTHAU l.c.

urine verdwijnt waarin het melkzuur, vooral als ammonium-lactaat, er in optreedt, neemt MINKOWSKI aan dat in de lever uit ammoniak en melkzuur acuricum gevormd wordt. Ook uit het bloed van de ganzen zonder lever kon hij melkzuur afzonderen. ARAKI en HOPPE-SEYLER die de vorming van melkzuur toeschreven aan zuurstofgebrek, meenden ¹⁾ dat ook bij de leverexstirpatie circulatie-stoornissen optraden, en zoo tot zuurstof-armoede aanleiding gaven.

MINKOWSKI ²⁾ bewees echter dat deze onderstelling onjuist is; exstirpeerde hij namelijk een gedeelte van de lever, of onderbond hij slechts eenige takken van de arteria hepatica dan kwam géén melkzuur in de urine; dit geschiedde alleen, wanneer de geheele lever was weggenomen, of alle takken van de leverarterie waren onderbonden. Dit laatste werd ook door ZILLESSEN ³⁾ bevestigd, die bij honden en konijnen de hepatica afbond, hoewel in een onderzoek van HAHN, MASSEN, NENCKI en PAWLOW ⁴⁾, waarin bij een hond de fistel van ECK was aangelegd en de arterie was onderbonden, geen melkzuur in de urine werd gevonden.

Ook bij leverlijden, zooals bij phosphorvergiftiging en acute gele leveratrofie ⁵⁾ was in de urine melkzuur aan te toonen.

¹⁾ ARAKI. Zeitschr. f. ph. Ch. 19, 1894.

²⁾ Ursachen der Milchsäureausscheidung nach Leberexstirpation. Arch. f. exp. P. u. P. 31, 1893.

³⁾ ZILLESSEN, l.c.

⁴⁾ Die Eck'sche Fistel und ihre Folgen für den Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Ph. 32, 1893.

⁵⁾ SCHULTZEN und RIESS, l.c.

KOHTS. Icterus bei Phosphorvergiftung. Deutsch. Arch. für klin. Med. 5, 1868.

Tegen het vernield worden van melkzuur in de lever zouden de proeven van WISSOKOWITSCH ¹⁾ en HARLEY ²⁾ pleiten; de eerste vond het melkzuurgehalte van bloed, dat door de lever van een hond had gestroomd, toegenomen; de tweede, die bij levende honden suiker in het bloed bracht, vond daarna de sterkste vermeerdering van melkzuur juist in de lever; geen van beiden leverde echter het bewijs, dat het gevonden zout werkelijk een lactaat was.

In alle geval zijn de proeven van MINKOWSKI bewijzend voor het feit dat bij ontbreken van de geheele lever in de urine melkzuur optreedt, en dat dit niet geschiedt, wanneer nog functioneerend leverweefsel is overgebleven. Waar hij echter beweert, dat misschien ook het optreden van melkzuur bij zuurstofgebrek berust op leverstoornissen, wordt er door ARAKI op gewezen dat het voorkomen van melkzuur in de urine niet van gestoorde leverfunctie behoeft af te hangen; bij dieren die met P en As vergiftigd waren vond hij de hoeveelheid melkzuur onafhankelijk van de leververanderingen; het zuur kan in de urine komen vóór dat icterus bestaat, en bij voortbestaanden icterus weer uit de urine verdwijnen ³⁾. De voornaamste oorzaak voor het ontstaan van melkzuur zag ARAKI echter in het zuurstofgebrek. Hij en HOPPE SEYLER deelen de opvatting van LIEBIG ⁴⁾, dat de in het lichaam ont-

¹⁾ WISSOKOWITSCH. Die Gewinnung der Milchsäure aus der künstlich durchbluteten Leber. Du Bois REYM. Arch. Suppl. 1887.

²⁾ HARLEY. Ueber den physiologischen Abbau des Traubenzuckers. DUBOIS REYMOND's Archiv. 1893.

³⁾ ARAKI, Zeitsch. f. physiol. Chem. 17, 1893.

⁴⁾ l. c.

staande melkzure zouten geoxydeerd worden, en dat ze zich alleen ophoopen bij gemis van voldoende zuurstof. ARAKI ¹⁾ vond bij dieren bij gebrek aan O in het bloed en de urine melkzuur. Het lichaam schijnt dan de lactaten niet te kunnen oxydeeren; bij met CO vergiftigde dieren werd b.v. van 4.3 gr. ingespoten Na lactaat in de urine 4.08 gr. teruggevonden, terwijl normaliter melkzure alkaliën geheel geoxydeerd worden en niet in de urine komen. ²⁾ NENCKI en SIEBER ³⁾ geven aan dat 20 gr. melkzuur-alkali in eens gegeven, door een gezond persoon geheel geoxydeerd wordt.

ARAKI ⁴⁾ vond verder melkzuur in de urine bij sterke afkoeling van een dier; de ademhaling was daarbij langzaam en oppervlakkig, zoodat er waarschijnlijk gebrek was aan zuurstof. Ook vond hij het bij vergiftiging met CO en amylnitriet, waarbij haemoglobine wordt verwoest, evenals HOPPE SEYLER het vond bij twee personen die een gering Hb-gehalte van het bloed hadden; verder door curare, strychnine, morphine, en ook na epileptische aanvallen; in al deze gevallen was de ademhaling gestoord; bij vergiftiging met P was de hartswerking verminderd; eindelijk vond hij bij bloedverlies iets meer melkzuur in het bloed. Er is dus hier steeds reden om in meerdere of mindere mate gebrek aan zuurstof voor de melkzuurvorming aansprakelijk te stellen; vooral is dit het geval bij de

¹⁾ ARAKI, Zeitsch. f. ph. Ch. 15, 1891.

²⁾ ARAKI, " " " " 19, 1894.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Zeitschr. f. ph. Ch. 1891—1894.

vergiftiging met CO en amylnitriet, daar het haemoglobine door het laatstgenoemde vergif wordt vernield.

Voor de vorming van melkzuur bij zuurstofarmoede pleiten verder de proeven van ZILLESSEN ¹⁾, die bij dieren in de urine melkzuur vond na afsluiting van den bloedstoevoer naar de onderste lichaamshelft of naar de lever. IRISAWA ²⁾ vond het in de urine van longlijders die in agone waren.

INOUE en SAIKI ³⁾ schrijven het ontstaan van het door hen in de urine van epileptici na den aanval gevonden melkzuur toe aan het gebrek aan zuurstof, dat bij de krampen ontstaat. v. TERRAY ⁴⁾, die echter de cijfers van de zoutbepalingen niet noemt, vond eveneens bij dieren bij onvoldoenden zuurstoftoevoer veel melkzuur in de urine.

Ook in de besproken onderzoeken van FLETCHER en HOPKINS werd aangetoond, dat de nog levende spier bij zuurstofgebrek melkzuur vormt.

Dat gebrek aan zuurstof echter niet de eenige oorzaak is voor het ontstaan van melkzuur, blijkt uit een proef van GAGLIO ⁵⁾, die een grooter gehalte vond in het bloed dat door een long werd geleid bij kunstmatige respiratie, en waar dus voldoende zuurstof aanwezig was. Werd de doorleiding eenige uren na den dood verricht met dezelfde soort bloed, dan was

¹⁾ ZILLESSEN, l.c.

²⁾ IRISAWA, l.c.

³⁾ INOUE und SAIKI. Ueber das Auftreten abnormer Bestandtheile im Harn nach epilept. Anfällen. Zeitsch. f. ph. Chem. 37, 1902.

⁴⁾ v. TERRAY, l. c.

⁵⁾ GAGLIO, l.c.

de toeneming van het melkzuur veel geringer; de vorming van melkzuur berust dus waarschijnlijk op eene levenswerking, niet op postmortale reactie's. Tot deze gevolgtrekking kwam ook SALKOWSKI ¹⁾, op grond van het feit, dat melkzuur wel gevormd wordt in nog levende organen, niet wanneer ze met chloroform gedood zijn, hoewel dan de fermenten werkzaam blijven.

Verder moet genoemd worden de melkzuurvorming bij vele vergiftigingen; sommige hiervan doen zuurstofgebrek ontstaan, zooals CO en amylnitriet; bij anderen echter is dit niet of in mindere mate het geval. Melkzuur is nog in de urine gevonden bij vergiftiging met: curare, strychnine, morphine, cocaïne, veratrine ²⁾ en blauwzuur ³⁾, waarbij het ook in het bloed voorkwam. ARAKI schrijft de melkzuurvorming bij vergiftiging met phosphor toe aan verminderde hartswerking en daardoor ontstaand gebrek aan O; daarentegen meent MEIJER ⁴⁾, die in het bloed van een met As vergiftigden hond inactief melkzuur vond, dat de hoeveelheid zuurstof in dit geval van minder belang is dan de toestand van de cellen die door het vergif worden aangetast.

SCHULTZEN en RIESS ⁵⁾, die in vier gevallen van phosphorvergiftiging melkzuur in de urine aantroffen,

¹⁾ Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. Klin. Med. Suppl. Band 17, 1890.

²⁾ ARAKI, l.c.

³⁾ ZILLESSEN, l.c.

⁴⁾ Wirkung v. Phosphor auf den thierischen Organismus, en: Die Alkalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, 1881 en 17, 1883.

⁵⁾ l.c.

wijzen er op, dat een gestoorde oxydatie bestaat: in de urine vonden zij gemakkelijk oxydeerbare stoffen, terwijl het ureum verdween.

De invloed van eenige vergiften op de spieren is door HEFFTER ¹⁾ onderzocht; hij vond een toenemen of gelijk blijven van het melkzuurgehalte door As, daarentegen een afnemen door cinchonine, CO, P en curare.

Na de bespreking van de omstandigheden waaronder melkzuur gevormd wordt, moet de vraag nog beantwoord worden, waaruit het ontstaat. Er is hierover verschil van meening; sommigen vatten eiwitachtige lichamen, anderen koolhydraten als moederstoffen van het zuur op.

Voor de juistheid van de eerste meening pleit het volgende:

Bij de bovengenoemde proeven van MINKOWSKI met ganzen, bij wie de lever was weggenomen, vond hij bij voeding van de dieren met vleesch of met amidozuren een toenemen van de hoeveelheid melkzuur in de urine, terwijl bij toedienen van koolhydraten, geen vermeerdering plaats had. GAGLIO ²⁾ acht het waarschijnlijk dat in bloed van zoogdieren minder melkzuur voorkomt na voeding met vleesch en bij honger. In de urine van hongerlijdende dieren, vond ARAKI ³⁾ nog melkzuur; evenzoo HEFFTER ⁴⁾ in de spieren, ook

¹⁾ l.c.

²⁾ l.c.

³⁾ Zeitschr. f. ph. Ch. 15, 1891.

⁴⁾ l.c.

na langdurigen honger, en ook DEMANT ¹⁾ die echter niet heeft aangetoond dat het werkelijk melkzuur was wat hij vond. DEMANT nam aan, dat na acht dagen honger ieder spoor van koolhydraten verbruikt is, en het dan nog gevonden melkzuur dus niet uit glycogeen kan ontstaan. Volgens latere onderzoekingen is deze onderstelling onjuist. PFLÜGER ²⁾ vond nog glycogeen in de weefsels van een hond die 28 dagen honger had geleden.

Volgens MORISHIMA ³⁾ bestaat in alle gevallen van melkzuurvorming een versterkte splitsing van eiwit; FRÄNKEL toonde aan dat door zuurstofgebrek van de weefsels meer eiwit te gronde gaat. VEIT vond bij afkoeling een vermeerderde uitscheiding van CO₂ en N. Ook bij vergiftiging met P en As wordt veel eiwit gesplitst; SCHULTZEN en RIESS ⁴⁾ wijzen op de groote hoeveelheid eiwit die bij de acute gele leveratrophie te gronde gaat. ASHER en JACKSON ⁵⁾ lieten bloed stroomen door het lichaam van een gedood dier, waarbij kunstmatige ademhaling werd verricht zoodat het hart bleef kloppen, en waar de ingewanden waren afgebonden. Onder deze omstandigheden is volgens hen de stofwisseling geheel anders dan in de proeven waar volgens de gewone methode

¹⁾ DEMANT. Zur Kenntniss der Extractivstoffe der Muskeln. Zeitschr. f. ph. Ch. 3, 1879.

²⁾ Dictionnaire de Physiologie, Glycogène, p. 316.

³⁾ Lc.

⁴⁾ Lc.

⁵⁾ Ueber die Bildung der Milchsäure im Blute nebst einer neuen Methode zur Untersuchung des intermediären Stoffwechsels. Zeitschr. f. Biologie. 41, 1901.

bloed door spieren geleid wordt; in dit laatste geval is het uitstroomende bloed steeds zeer donker gekleurd, bestaat dus zuurstofgebrek. Voegden zij nu suiker bij het door hun praeparaat stroomende bloed, dan vonden zij daardoor geen vermeerdering van de hoeveelheid melkzuur, en maken daaruit op, dat dit uit eiwit moet ontstaan. Echter vonden zij, als zij hunne proeven op de beschreven wijze inrichtten, de vermeerdering van melkzuur niet evenredig met de vermindering van eiwit, wèl als zij op de gewone wijze het bloed door een geïsoleerde achterpoot van het dier lieten stroomen. Van het gevonden melkzuur hebben zij alleen den kristalvorm bepaald.

Van de wijze waarop in het organisme uit eiwit melkzuur kan ontstaan, wordt een denkbeeld gegeven door de volgende proef van NEUBERG en LANGSTEIN ¹⁾; zij voedden een hongerlijdend konijn met 20—30 gr. alanine, een splitsingsproduct van eiwit, en vonden dan in de urine 2 gr. zinklactaat, dat zij aangeven voldoende geïdentificeerd te hebben. Ook VAN NOORDEN en EMBDEN ²⁾ vonden alanine, dat zij gevoegd hadden bij bloed dat door een lever werd geleid, in melkzuur veranderd.

Mogen wij, vooral naar aanleiding van de proeven van MINKOWSKI, aannemen dat melkzuur uit eiwit kan gevormd worden, waarschijnlijk is het dat ook koolhydraten de moederstof kunnen zijn. In de eerste

¹⁾ Ein Fall von Desamidierung im Thierkörper. Arch. f. Physiol. Suppl. 1903.

²⁾ Geciteerd bij: MANDEL and GRAHAM LUSK. Lactic acid in intermediary metabolism. Amer. Journ. of Physiology. 16, 1906.

plaats zijn vele voorbeelden bekend van het overgaan van koolhydraten in melkzuur buiten het organisme.

Paramelkzuur werd door EKUNINA ¹⁾ bereid uit een lever die aan de lucht had gestaan; na 40 uur was het echter verdwenen, en alleen nog barnsteen-zuur aan te toonen; volgens haar kan ook inactief-melkzuur door bacteriën uit glycogeen gevormd worden als men pankreassap bij het glycogeen gevoegd heeft, en ontstaat het ook uit glycose. Volgens MORISHIMA ²⁾ wordt uit het glycogeen eerst glycose; een zuivere oplossing van glycogeen gaf na maanden-lange gisting geen melkzuur. MALY ³⁾ voegde bij een oplossing van glycose een stuk mucosa van een varkensmaag; er werd dan soms meer inactief, soms meer paramelkzuur gevormd; volgens NENCKI en SIEBER ⁴⁾ geeft glycose, bij alkalische reactie gedigereerd, voor ongeveer de helft gistingmelkzuur. Eindelijk vonden STOKLASA, JELÍNEK, CERNÍJ ⁵⁾ in de weefsels een enzym, dat uit glycose gistingmelkzuur maakt.

Maar ook in het organisme zou melkzuur uit koolhydraten ontstaan, en wel in de eerste plaats bij de spierwerking. MARCUSE ⁶⁾ zag, dat in kikvorsch-spiereen door tetanus het melkzuurgehalte toe-, het gly-

¹⁾ Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. Journ. f. prakt. Chemie 21, 1880.

²⁾ l.c.

³⁾ Ueber die Entstehung der Fleischmilchsäure durch Gährung. Berichte d. Deutsch Chem. Gesellsch. 7, 1874.

⁴⁾ l.c.

⁵⁾ Isolirung eines die Milchsäuregährung im Thierorganismus bewirkenden Enzyms. Centralbl. f. Physiol. 16, 1903.

⁶⁾ l.c.

cogeengehalte afneemt. Daarentegen vond BÖHM ¹⁾ in de spieren van katten bij rigor mortis een sterk toenemen van het melkzuur, maar, als er geen gisting kon optreden, een onveranderd blijven van de hoeveelheid glycogeen. Wordt er echter niet op gelet dat gisting wordt voorkomen, dan kan daardoor het glycogeen wel afnemen; er ontstaat dan glucose uit, en daarna waarschijnlijk een ander zuur, maar geen melkzuur. In een proef vond hij in de verstijfde spier tienmaal zooveel melkzuur als in de versche glycogeen aanwezig was. Volgens hem ontstaat dus het melkzuur niet uit glycogeen.

In tegenstelling hiermede vond WERTHER ²⁾ dat bij kikvorschspieren zoowel bij tetanus als bij rigor mortis het melkzuur-gehalte toeneemt, en dat, ook als gisting wordt vermeden, het glycogeen sterk afneemt; hij merkt echter op, dat het onbekend is of bij behouden circulatie glycogeen bij spierarbeid verbruikt wordt.

Ook NASSE ³⁾ geeft toe, dat er geen bepaalde verhouding is tusschen de hoeveelheid van het in de spier gevormde zuur en van de verdwenen koolhydraten; echter vermeldt hij ⁴⁾ dat spieren die 't meeste glycogeen bevatten, bij het stijf worden 't meeste zuur vormen, en dat de verdwenen koolhydraten in staat zijn de hoeveelheid gevormd zuur te leveren. Ook

¹⁾ l.c.

²⁾ l.c.

³⁾ Beiträge zur Physiologie der contractilen Substanz. PFLÜGER'S Archiv. 2, 1869.

⁴⁾ Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskelsubstanz. 1882.

worden glycogeenrijke spieren niet zuur¹⁾. Verder vindt ARAKI²⁾ dat, als in de urine melkzuur optreedt, in de spieren het glycogeen verminderd is.

In al deze gevallen van spierwerking is het dus mogelijk dat, hoewel er glycogeen verdwijnt, dit toch niet in melkzuur, maar in iets anders overgaat, en de eene waarneming van BÖHM, die melkzuurvorming vindt zonder glycogeenverlies, pleit hier sterk voor. Met meer waarschijnlijkheid is de vorming van melkzuur uit koolhydraten door Berlinerblau³⁾ aangetoond: hij leidde bloed door de achterste lichaamshelft van dieren, en vond dan eene vermeerdering van het melkzuurgehalte; voegde hij nu bij dit bloed glycogeen of glucose, dan was de toeneming van het melkzuur een veel sterkere. Daarentegen hebben ASHER en JACKSON met hun verbeterde methode (zie pag. 27) bij het leiden van suikerhoudend bloed door de spieren van honden, daardoor geen verandering in het melkzuurgehalte van het bloed kunnen constateeren. Het gevonden zout hebben zij echter niet nader onderzocht.

Ook de volgende proeven, waarin het gevonden melkzuur niet is geïdentificeerd, pleiten in meerdere of mindere mate er voor, dat uit koolhydraten het melkzuur ontstaan kan: BOUCHARDAT en SANDRAS⁴⁾ vonden in den maaginhoud na voeding met zetmeel meer melkzuur dan bij honger of bij vleeschvoeding. HAR-

¹⁾ NASSE in: Hermann. Handbuch der Physiologie I, 1879.

²⁾ Zeitschr. f. ph. Ch. 19, 1894.

³⁾ l.c.

⁴⁾ Untersuchungen über die Verdauung. Journ. für praktische Chemie, 27, 1842.

LEY ¹⁾ zag na inspuiting van suiker in het bloed van honden het melkzuurgehalte in het bloed, de spieren, en vooral de lever, sterk toenemen. ASHER en JACKSON ²⁾ maken echter de opmerking dat in deze proeven zooveel suiker werd gebruikt, n.l. 1 % van het lichaamsgewicht van het dier, dat de honden dyspnoïsch werden. MANDEL en LUSK ³⁾ vergiftigden een hond met phosphor; daardoor trad in de urine melkzuur op; werd nu aan het dier phloridzine gegeven, dan kreeg het daardoor diabetes, de koolhydraten werden met de urine uit het lichaam verwijderd, en het melkzuur verdween uit bloed en urine. Werd een gewone hond op deze wijze diabetisch gemaakt, en werd het dier daarna met P vergiftigd, dan trad door dit laatste noch in de urine, noch in het bloed melkzuur op. Verder vonden zij, evenals EMBDEN en SALOMON ⁴⁾, dat bij diabetische honden het inbrengen van natriumlactaat de uitscheiding van glyucose in de urine versterkt, maar zij voegen er aan toe dat volgens UNDERHILL de doorgankelijkheid van de nieren voor glyucose door het natrium verhoogd wordt. Ook heeft ac. lacticum per os gegeven hetzelfde sparend vermogen ten opzichte van eiwit als evenveel glyucose ⁵⁾. EMBDEN ⁶⁾ vond melkzuur in het bloed dat hij door een

¹⁾ l.c.

²⁾ l.c.

³⁾ Lactic acid in intermediary metabolism. Am. Journ. of Physiology 16, 1906.

⁴⁾ Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Hofmeister's Beiträge 6, 1905.

⁵⁾ WEISKE en FLECHSIG, geciteerd by MANDEL and LUSK.

⁶⁾ Geciteerd by MANDEL and LUSK.

veel glycogeen bevattende lever liet stroomen, en ook in bloed, waaraan glycese was toegevoegd, en dat door een lever zonder glycogeen stroomde; werd weinig glycogeen in het bloed opgelost, dan vond hij er na de proef weinig melkzuur in.

MORISHIMA ¹⁾ constateerde met zekerheid bij dieren die met As vergiftigd waren, een snel verdwijnen van het glycogeen uit de lever, daarentegen een sterke vermeerdering van het melkzuur in de lever en in het bloed. De hoeveelheid melkzuur beantwoordde echter lang niet aan het verdwenen glycogeen. Ook vond hij bij zoogdieren na aether-narcose meer paramelkzuur in lever en bloed, terwijl de hoeveelheid koolhydraten van de lever onveranderd was gebleven. Volgens hem zijn de vermeerdering van melkzuur en de vermindering van het glycogeen van eenzelfde oorzaak afhankelijk, n. l. van de verhoogde stofwisseling.

De volgende proeven, waar het gevonden melkzuur echter niet is onderzocht, pleiten er voor dat niet alleen koolhydraten de moederstof van het melkzuur zijn. MONARI ²⁾ vond in het extract van met bloed doorspotten spieren die gearbeid hadden, een vermindering, zoowel van het melkzuur als van het glycogeen, terwijl het suikergehalte inconstant was. Een afwisselende verhouding tusschen glycogeen en melkzuur werd door TAKACS ³⁾ in de spieren gevonden;

¹⁾ l.c.

²⁾ Variations du glycogène, du sucre, et de l'acide lactique des muscles. Arch. ital. de biologie, 13, 1890.

³⁾ Beitrag zur Lehre von der Oxydation im Organismus. Zeitschr. f. ph. Ch. 2, 1878.

bij opgehouden circulatie was van beide de hoeveelheid afgenomen; werd door vergiftiging met H_2S de zuurstof onttrokken, dan had deze vermindering niet plaats. Na den dood namen glycogeen en melkzuur beide af; na 30 minuten was het glycogeen geheel verdwenen, het melkzuur echter toegenomen.

Met volkomen zekerheid is dus het ontstaan van melkzuur uit koolhydraten in het organisme niet waargenomen; wel is bewezen, dat eiwit de moederstof kan zijn. Daar in het lichaam uit eiwit koolhydraten kunnen gevormd worden, is misschien altijd het te gronde gaan van eiwit de eerste aanleiding tot het optreden van melkzuur.

Het kan eindelijk ook nog ontstaan uit het phosphorvleeschzuur ¹⁾; door splitsing kan men hieruit paramelkzuur verkrijgen, en misschien geschiedt dit ook bij de spierwerking.

De verschillende vergiften, die in het lichaam gebracht melkzuur doen ontstaan, veroorzaken meestal of een vernieling van eiwit, of zuurstof gebrek; het laatste doet op zijn beurt eiwit te gronde gaan.

Wij kunnen dus al het voorgaande ongeveer aldus samenvatten: Bij allerlei dieren komt in het bloed een geringe hoeveelheid melkzuur voor, dat gevormd wordt bij spierwerking en waarschijnlijk bij het stroomen van bloed door verschillende organen; het ontstaat uit eiwit, misschien ook uit koolhydraten, en gaat niet in de urine over. De lever speelt een rol bij de om-

¹⁾ SIEGFRIED, Zur Kenntniss der Phosphorfleisssäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 1895.

zetting van het melkzuur. Is er geen functioneerend leverweefsel over, dan neemt de hoeveelheid melkzuur in het bloed toe, en verschijnt het ook in de urine. Dit geschiedt ook bij zeer zwaren spierarbeid, en door versterkte eiwitsplitsing bij verschillende vergiftigingen en bij zuurstofgebrek.

Melkzuur bij eclampsie.

Daar de symptomen van de eclampsie gelijken op die van vele vergiftigingen, heeft men op verschillende wijze getracht een vergift te vinden, dat de eclampsie zou veroorzaken. ZWEIFEL¹⁾ heeft tot dit doel chemische onderzoeken verricht, en is daarbij uitgegaan van de overeenkomst die er bestaat tusschen uraemie en eclampsie. Omdat het hypothetische gif van de uraemie veelal is gezocht in het ureum en zijne bijproducten, begon hij met in de urine van eclampticae de stikstof-houdende stoffen te bepalen. Nu bleek in de eerste plaats, dat de verhouding van de hoeveelheid ureum tot die van alle stikstof gezamenlijk, kleiner was geworden; verder dat, hoe grooter het gehalte aan eiwit was, hoe kleiner dat aan ureum. Terwijl gewoonlijk volgens CAMERER de in het ureum bevatte N 83 % van de gezamenlijke N uitmaakt, was bij de eclampsie dit cijfer sterk gedaald, eens zelfs tot 27 %; daarentegen was het NH_3 gehalte gestegen van de norm, die 5 % bedraagt, tot 10 % en meer. Op het percentage dat de ureum-N van de gezamenlijke N

¹⁾ Zur Aufklärung der Eklampsie. Archiv, für Gynaecologie 72, 1904.

uitmaakt, heeft natuurlijk de hoeveelheid eiwit een grooten invloed. Werd nu de eitwitslikstof buiten rekening gelaten, dan bleek dat toch nog, hoewel in veel mindere mate, het ureumgehalte was verminderd; ook het NH_3 gehalte bleef veel hoger dan in normale urine. Dat dit laatste niet het gevolg was van een vermeerdering van het ammoniak in het bloed, toonde ZWEIFEL aan; in eenige gevallen van eclampsie vond hij zelfs een vermindering. ZANGEMEISTER had gevonden dat de alkaliescentie van het bloed van eclamp-ticae sterk is afgenomen. Het verhoogde NH_3 gehalte van de urine wijst er nu ook op, dat in het bloed bij eclampsie een abnormale hoeveelheid van een zuur aanwezig moet zijn. Het is namelijk uit proeven bij menschen en honden gebleken, dat in het organisme gebrachte zuren aan ammoniak gebonden worden en als zure ammoniak-zouten in de urine komen. De totale hoeveelheid stikstof van de urine blijft echter onveranderd, omdat in dezelfde mate waarin NH_3 zouten voorkomen, minder ureum gevormd wordt. Omgekeerd worden bij het inbrengen van alkaliën in het lichaam alle zuren daaraan gebonden, en komt al het NH_3 in den vorm van ureum in de urine.

ZWEIFEL zocht nu naar verschillende zuren, waarvan het voorkomen bij eclampsie de verminderde alkaliescentie van het bloed en het hoge NH_3 gehalte van de urine zou kunnen verklaren. In de eerste plaats het zwavelzuur. Dit bleek niet te zijn toege-nomen; wel was er een verandering in de uitscheiding van de zwavel; het gehalte aan sulphaten was ver-minderd, dat aan minder geoxydeerde S-verbindingen

vermeerderd. Evenals het lage ureum percentage wijst dit dus op een verminderde oxydatie van de eiwitstoffen in het lichaam van de eclamptica.

Voor de binding van het NH_3 in de urine komen verder in aanmerking acidum uricum en hippuurzuur; uit de waarden, die na aftrek van het N-gehalte van eiwit, ureum en NH_3 overbleven, blijkt echter, dat de overige N-houdende stoffen niet of zeer weinig kunnen zijn toegenomen. Verder werd gezocht naar oxaalzuur, en door SIEGFRIED naar CO_2 en oxyboterzuur; geen van deze kon echter worden aangetoond, terwijl ZANGEMEISTER ook van het phosphorzuur geen vermeerdering kon constateeren. Omdat het toenemen van het gehalte aan ammoniak en aan neutrale zwavel in de urine van eclampticae wees op eene verminderde oxydatie, en verschillende onderzoekers in dit laatste geval de vorming van melkzuur hadden waargenomen, werd nu naar dit zuur gezocht.

In 17 gevallen van eclampsie kon ZWEIFEL ¹⁾ zonder uitzondering paramelkzuur in de urine aantoonen. De door hem gevolgde methode om de urine te bewerken zal in het volgende hoofdstuk uitvoerig worden besproken. Enkele malen vond hij slechts een spoor zinkparalactaat, meestal echter een weegbare hoeveelheid, tot 1‰ toe. In een geval, dat echter met epilepsie gecompliceerd was, werd nog veel meer gevonden, n.l. 4.3 ‰. Over het algemeen werd het hoogste melkzuurgehalte gevonden in de zware gevallen. Verder werd het door aderlating verkregen

¹⁾ Zur Aufklärung der Eklampsie. Archiv. für Gynaekologie 76, 1905.

bloed van eclampticae onderzocht; in enkele gevallen werd niets gevonden, in andere tot 1.1 ‰ toe. In een geval van genezen eclampsie bevatte het bloed dat in den tijd van de aanvallen was afgenomen 0.3 ‰ lactaat, het aderlatingsbloed dat vijf uur na den laatsten aanval was verkregen, niets.

Daar nu ook bij epilepsie en vergiftiging met strychnine melkzuur in de urine is aangetoond, zou het optreden er van bij eclampsie ook door de heftige spiercontracties bij de aanvallen kunnen zijn veroorzaakt. Daarom werd nagegaan of ook buiten de aanvallen het melkzuur voorkomt; in de eerste plaats werd het bloed van de kinderen onderzocht, die tijdens den partus gestorven waren; in een geval werd 0.4 ‰ lactaat gevonden. Uit contrôleproeven met bloed van kinderen die door andere oorzaken dan eclampsie van de moeder waren gestorven, bleek echter dat altijd in het lijkenbloed een hoog melkzuur gehalte is: in vijf onderzochte gevallen was steeds veel melkzuur aanwezig, tot 1,5 ‰ toe. Het bloed van levende kinderen van eclamptische moeders moest dus onderzocht worden; ter vergelijking werd eerst een proef genomen met dat van normale kinderen; uit het na de onderbinding uit de navelstreng vloeiende bloed van 18 kinderen, te samen meer dan 600 gram, werd slechts een niet weegbaar spoor lactaat verkregen. Werde van de navelarteriën uit het bloed ook uit de placenta gespoeld, dan werd daarin meer gevonden; in een mengsel van navelstrengbloed en placentairbloed: 0,05 ‰. In bloed uit de placenta alleen was het gehalte in drie gevallen resp. 0,07, 0,08 en 0,09 ‰.

Bij kinderen van eclampticae nu werd in het navelstrengbloed een enkele maal niets, meestal echter veel meer paralactaat gevonden, tot 0,8 ‰ toe.

Evenzoo bevatte bloed uit de placenta van eclampische vrouwen tot 2 ‰ paralactaat. Eindelijk werden in vijf gevallen van graviditeitsnephritis steeds melkzuurkristallen gevonden, echter te weinig voor de chemische bepaling; in het aderlatingsbloed echter was in twee onderzochte gevallen 0,076 en 0,25 ‰ zinkparalactaat.

LOCKEMANN ¹⁾ vond ook, in eenige gevallen van eclampsie, in de urine en het bloed melkzuur, waarvan de hoeveelheden met de genoemde overeenkomen. Verder toonde hij het aan in 2 onderzochte gevallen in de cerebrospinaal vloeistof, en wel 1,6 en 0,7 ‰; in het moederlijk bloed was daarbij het gehalte resp. 0,8 en 0,1 ‰.

In eenige gevallen vond ZWEIFEL in het navelstrengbloed een veel hooger percentage aan melkzuur dan in het aderlatingsbloed van de moeder, zoo ook in een later gepubliceerde waarneming ²⁾. Het melkzuur moet dus hier geheel of gedeeltelijk in het kind zijn ontstaan. Hierbij kan nu geen sprake zijn van sterke spierwerking, maar alleen van gebrekkige oxydatie, en dit is in overeenstemming met de gevonden vermindering van de eiwitoxydatie bij eclampsie, blijkende uit de verminderde hoeveelheid ureum en sulphaten in de urine. Eenige malen bevatte de placenta

¹⁾ Milchsäure in Blut, Urin und Cerebrospinalflüssigkeit bei Eklamptischen. Münch. Med. Wochenschr. no. 7, 1906.

²⁾ ZWEIFEL, Das Gift der Eklampsie und die Konsequenzen für die Behandlung. Münch. Med. Wochenschr. no. 7, 1906.

zeer veel melkzuur, en moet dus worden aangenomen dat het daar gevormd was.

Voor onderlinge vergelijking mag het bloed van moeder en kind niet op ver uiteen liggende tijden worden opgevangen; eens was vijf uur na den laatsten aanval geen melkzuur meer aan te toonen, tijdens de aanvallen wèl; in een ander geval werd na den vierden aanval het kind geboren, en had geen melkzuur in het navelstrengbloed; daarna verergerde de eclampsie en kwam het tot 55 aanvallen; bij twee aderlatingen die in deze periode werden verricht, werd bloed opgevangen dat 0.09 en 0.1 ‰ paralactaat bevatte.

Bij de eclampsie komt dus in de urine, en in het bloed van moeder, kind en placenta, een groote hoeveelheid melkzuur voor; dat dit niet alleen het gevolg van de krampen is, maar de oorzaak er van, blijkt uit het voorkomen van melkzuur in het bloed van vrouwen met graviditeitsnephritis, en in dat van kinderen van eclamptische moeders, verder is het gehalte in het placenta- en kinderbloed soms hooger dan in dat van de moeder. Dat de krampen alleen wanneer ze niet tot zware cyanose aanleiding geven, het melkzuur niet vormen, bleek uit een geval van chronische nephritis, waar de patiënte zes dagen postpartum uraemische krampen kreeg, in 't geheel 265 aanvallen; bij de sectie werden wel sterke veranderingen in de nieren gevonden, maar verder geen teekenen van eclampsie; hier werd nu in de urine van vóór de aanvallen slechts een spoor melkzuur gevonden. Uit de urine, die bij het begin van de aanvallen werd geloosd, werd een ander zuur bereid, waarvan

het zinkzout in alcohol en aether onoplosbaar was, in water moeilijk oplosbaar, en niet kristalliseerend; het komt ook naast het zinkparalactaat in de urine van eclampticae voor.

De eclampsie is dus volgens ZWEIFEL een stofwisselingsziekte waarbij de oxydatie van het eiwit onvolgende is; daarbij treedt melkzuur op, en dit veroorzaakt de krampaanvallen.



EIGEN ONDERZOEK.

Voor de afscheiding van het melkzuur werd op enkele onderdeelen na de door ZWEIFEL ¹⁾ beschreven methode gevolgd, die in hoofdzaak overeenkomt met die welke ARAKI ²⁾ heeft aangegeven.

De urine, zoo mogelijk van een etmaal, wordt, als ze eiwit bevat, zwak zuur gemaakt en het eiwit door koken gepraecipiteerd en afgefiltreerd. In het filtraat worden de phosphaten met barytwater neergeslagen, de vloeistof opnieuw gefiltreerd, en door er een koolzuurstroom door te leiden, geneutraliseerd. Ontstaat hierdoor een neerslag, dan wordt dit door filtreeren verwijderd. De neutrale vloeistof wordt op een waterbad ingedampt tot $\pm 50 \text{ cM}^3$. Aan deze strooperige vloeistof voegt men tienmaal zooveel alcohol van 96 % toe, en laat het mengsel onder herhaald schudden, minstens 24 uur staan. Dan wordt de alcohol van het gevormde neerslag afgegoten, en de rest met een groote hoeveelheid heete alcohol nog eens flink uitgeschud.

Uit de bijeen gevoegde alcoholische extracten wordt de alcohol op het waterbad verdreven, en de rest

¹⁾ Archiv für Gynaekologie, Band 76, 1905.

²⁾ Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprocesse in Folge von Sauerstoff-Mangel. — Zeitschr. f. physiol. chem. 19, 1894. *

gefiltreerd; het filtraat wordt met een weinig absolute alcohol geschud, en de alcohol er op nieuw uit verdreven. De vloeistof wordt nu bij alkalische reactie met aether geschud om het vet er uit te verwijderen; daarna wordt in het overblijvende met een gelijke hoeveelheid phosphorzuur het melkzuur vrij gemaakt, en dit laatste in aether opgelost. Daartoe wordt de vloeistof in een scheitrechter met een vijfvoudige hoeveelheid aether flink geschud, de aether er afgeschonken en door nieuwe vervangen, totdat de voor het extraheeren gebruikte aether na verdampen op een glasplaat, geen vlek meer achterlaat, en neutraal reageert. Gewoonlijk was dit nagenoeg het geval na vijfmaal schudden, telkens vijf minuten lang. Men laat nu de verzamelde melkzuurhoudende aether verdampen en lost het overblijvende in een weinig water op; dit wordt gefiltreerd, en het filtraat met loodcarbonaat gekookt. Na het afkoelen filtreert men het overtollige loodcarbonaat af, en slaat in de oplossing van loodlactaat het lood neer door middel van een zwavelwaterstofstroom. Het PbS wordt afgefiltreerd en uit de overblijvende oplossing van vrij melkzuur het overtollige H_2S door voorzichtig te verwarmen verdreven. Is deze oplossing nog geel gekleurd, dan moet het melkzuur er nog eens met aether uit worden geëxtraheerd; in mijne gevallen was de vloeistof steeds geheel of bijna geheel kleurloos. Uit deze oplossing wordt nu door koken met zinkcarbonaat het zinklactaat gemaakt en het overschot van $ZnCO_3$ door filtratie verwijderd. Uit het filtraat laat men bij niet te hooge temperatuur het zinklactaat kristalliseeren. Zoo noodig

worden de kristallen gereinigd door ze met absolute alcohol te wasschen; hierin lossen de kleurstoffen wel, het zinkparalactaat slechts zeer weinig op. Dat er in de urine, behalve het melkzuur nog andere stoffen kunnen zijn die door de beschreven wijze van bewerking worden afgescheiden, bleek daaruit, dat ik dikwijls een stof verkreeg, die een geheel ander gehalte aan ZnO bevatte dan het zinklactaat.

Bij het onderzoek van bloed kan terstond met alcohol worden geëxtraheerd.

Het bloed van de neonati werd verkregen door het uit de navelstreng te laten loopen; dat van de moeder een enkele maal door aderlating, meestal echter door het met de nageboorte verloren bloed op te vangen.

Uit de placenta heeft ZWEIFEL het bloed verkregen door ze van uit de arteriae umbilicales met water door te spoelen. Ik heb de methode gevolgd die bij het bereiden van melkzuur uit vleesch wordt toegepast; de placenta wordt gehakt en met water eenige malen krachtig uitgeperst; dit extract wordt dan evenals de eiwithoudende urine behandeld.

De op deze wijze verkregen resultaten mogen dus niet direct met die van ZWEIFEL worden vergeleken; bij de door hem gevolgde methode wordt alleen het kinderlijk bloed verkregen, + datgene wat misschien door het water uit het placenta-weefsel wordt uitgetrokken. Daarentegen kreeg ik een extract van al het placentaire weefsel en bovendien het nog aanwezige moederlijke en kinderlijke bloed.

Voor de identificatie van de ten slotte verkregen stof heb ik, wanneer ik meer dan 100 mgr. tot mijn

beschikking had, met één uitzondering steeds de aschbepaling (zie pag. 6) verricht, en bijna altijd ook de bepaling aan het gehalte van kristalwater. Dikwijls echter werden slechts zeer geringe hoeveelheden verkregen; in de eerste plaats werd dan gelet op den vorm van de kristallen, die afwisselend uit naalden en prisma's bestond, los en in rozetten. Dat toch de kristalvorm alleen niet als voldoende bewijs mag gelden bleek in eenige gevallen waar de typische vormen van zinkparalactaat aanwezig waren, n.l. lange vertakte naalden en rozetten van prisma's, en waar toch de zinkbepaling aantoonde dat de gevonden stof niet uit lactaat bestond. Vereenigt men de hoeveelheden van verschillende gevallen, en verricht men daarvan de zinkbepaling, dan heeft wel een positieve uitkomst waarde, maar een negatieve bewijst niet dat niet sommige van de onderdeelen uit zinkparalactaat bestonden. Ik heb daarom in deze gevallen er de voorkeur aan gegeven de reactie van HOPKINS uit te voeren. HOPKINS geeft aan, dat deze reactie ook gegeven wordt door malonzuur en α -oxyzuren; hiervan worden in HAMMARSTEN's Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1907, alleen het uroleucinezuur en oxyamandelzuur opgegeven; het eerste is slechts bij alkaptonurie in de urine gevonden; evenals homogentisinezuur geeft het met MILLON's reagens een geel neerslag, dat bij verwarmen rood wordt; het oxyamandelzuur werd éénmaal bij acute leveratrophie uit de urine bereid; het zou bij gloeien met Ca (OH)_2 phenol ontwikkelen. Met de stof die ik uit de urine van een eclamptica had bereid, heb ik deze reactie's verricht, beide met negatief resultaat. Waar de reactie van HOPKINS dus

duidelijk is, is zij wel bewijzend voor de aanwezigheid van melkzuur. Het omgekeerde is niet het geval; tweemaal viel de reactie negatief uit, waar de zinkbepaling bewees dat de onderzochte stof melkzuur was; de kristallen waren hier uit urine verkregen, zoodat misschien nog aanwezige kleurstoffen de reactie hebben gestoord. Ook werd gebruik gemaakt van de gevoelige reactie van UFFELMANN, hoewel deze ook door vele andere stoffen wordt gegeven; hier zou echter een negatief resultaat van waarde zijn. In alle onderzochte gevallen was de uitkomst echter positief.

Wanneer het wasschen met absolute alcohol niet voldoende was, maakten de vele verontreinigingen het soms noodig de kristallen te zuiveren door ze op te lossen en met dierlijke kool te verwarmen. Om de hoeveelheid die daarbij verloren gaat te leeren kennen, behandelde ik viermaal een weinig gewogen zinkparalactaat op deze wijze en vond een vermindering van resp. 2.5 %, 8.3 %, 2.66 % en 4 %. Bij de berekening van de gevonden hoeveelheid lactaat heb ik daarom voor het verlies bij de reiniging met kool 4 % in rekening gebracht. Om getallen te hebben die direct met die van ZWEIFEL zijn te vergelijken, heb ik evenals hij het soortelijk gewicht van bloed en urine op 1000 gesteld, en alles als luchtdroog kristalwaterhoudend zinkparalactaat berekend. Ter vergelijking van de gevonden waarden zij er aan herinnerd dat van zinkparalactaat het gehalte aan kristalwater 12.89 %, dat aan ZnO 33.43 % bedraagt. In het geheel kon ik acht gevallen van eclampsie onderzoeken, van eenige alleen de urine, van andere ook het bloed.

I. 5 Nov. 1906. C.—K.

46-jarige VII para, heeft voor 2 jaar eclampsie gehad. De laatste vijf kinderen prae- en immatuur. Volgens de anamnese bestaat er misschien ook epilepsie. 12 Oct. was in de urine geen eiwit. 2 Nov. hoofdpijn, oedemen. 3 Nov. 9 eclamptische aanvallen; coma. 15 mgr. morphine subcutaan. Het kind is jonger dan 6 maanden. Onder lichte chloroform-narcose perforatie. Duur van den geheelen partus 5 uur. 4 Nov. nog 2 aanvallen. 4 gram amyleenhydraat. EXITUS. Bij de obductie werden in de lever subcapsulaire bloeduitstortingen gevonden, de nieren toonden het beeld van de chronische paranchymateuze nephritis.

De verzamelde *urine* = 330 c.M³. bevat eiwit, cylinders, s.g. 1021. Er worden kristallen uit bereid in den vorm van rozetten van prisma's. Het gereinigde deel hiervan weegt 144 mgr. Bij 110° verliest dit 18,8 mgr. = 13.05 %. Gegloeid bevat het 41.9 mgr. ZnO = 33,46 %. De gevonden kristallen zijn dus zinkparalactaat, en wel 0,044 % van de urine.

De *placenta* woog 215 gr. Kristallen: 251,3 mgr. Kristalwater: 32,9 mgr. = 13,09 %. ZnO: 73,3 mgr. = 33,56 %. Het is dus zinkparalactaat en wel 0,11 % van de placenta.

In 45 cM³. *bloed van de moeder*: kristallen in rozetten; bij 110° gedroogd: 79,6 mgr.; geven de reactie van HOPKINS. Dus waarschijnlijk paralactaat; op het luchtdrooge zout berekend: 0,2 %.

In 40 c.M³. *bloed uit de navelstreng* van het

doode kind: kristallen; bij 110° gedroogd: 42,2 mgr. HOPKINS positief. Dus aan luchtdroog zout: 0,121 %. Deze kristallen worden vereenigd met hetgeen uit de urine is overgebleven, samen: 132,3 mgr. H_2O : 15 mgr. = 11,34 %, gegloeid: 50,6 mgr. = 43,14 %. De stof is dus in ieder geval geen zuiver paralactaat. De groote fout in de zinkbepaling is hier waarschijnlijk afhankelijk van de verontreinigingen van het deel dat uit de urine was bereid.

II. 29 Nov. V.—W.

32-jarige V para, heeft bij twee van de voorgaande partus ook eclampsie gehad. Patiënte wordt post partum opgenomen; zij heeft sedert 14 dagen oedemen. 27 Nov. hoofdpijn, 4 aanvallen van eclampsie. Dan forceps, kind leeft. In urine 24 ‰ eiwit. 28 Nov. nog 3 aanvallen, sopor. Daarna genezing.

De *urine* werd onderzocht van 28 Nov., 30 Nov., 1 Dec., 3 Dec. en 5 Dec. die resp. 10, 4, $\frac{1}{2}$, 1 en 1 ‰ eiwit bevatte. Steeds werden kristallen gevonden in den vorm van fijne naaldjes. Deze wogen samen: 67,1 mgr. H_2O : 5,1 mgr. = 7,6 %, gegloeid: 48,8 mgr. = 78,7 %. De stof was dus niet enkel paralactaat; wel was de reactie van HOPKINS duidelijk, en dus althans een spoor melkzuur aanwezig.

III. 11 Jan. '07. Patiënte van Dr. BOER, Oudewater.

9 Jan. heeft patiente moeheid, hoofdpijn, weinig urine, veel eiwit. Melkdieet. 10 Jan. Venesectie van 400 cM³. Een liter Nacloplossing subcutaan

ingebracht. 11 Jan. Vier eclamptische aanvallen. 20 mgr. morphine subcutaan. Forceps. Kind eerst asphyctisch, wordt bijgebracht. Post partum nog één aanval. Genezen.

45 cM³. *urine* van 11 Jan. per katheter na den 4^{den} aanval verkregen levert kristallen: rozetten van naaldjes.

675 cM³. *urine* van 15 Jan. kristallen. Deze gevoegd bij die van 11 Jan., samen bij 110° gedroogd: 209.1 mgr., echter nog niet zuiver, hoewel met dierlijke kool gereinigd. HOPKINS positief. Hier is geen zinkbepaling verricht.

Uit 26 cM³. *bloed van het kind* typische kristallen; lange vertakte naalden. HOPKINS +. 90 mgr. verliest bij 110°: 7.6 mgr. = 8.44 %. Gegloeid: 55.2 mgr. = 66.99 %. Het is dus slechts voor een klein deel paralactaat.

IV. 12 Jan. Patiente van Dr. Meurer.

19-jarige I para. 9 Jan. geen eiwit in de urine. 10 Jan. begin van partus. 2 eclamptische aanvallen, nu een weinig eiwit in de urine. 2 × 20 mgr. morphine. Na derden aanval forceps onder narcose; kind asphyctisch, wordt bijgebracht. Post partum nog één aanval. Genezing.

In het *bloed van de moeder*: bij 110° gedroogde kristallen: 62.2 mgr. in dat van het kind: bij 110° : 7.2 mgr.

In 40 cM³. *urine*, per katheter na den 2^{den} aanval afgenomen: bij 110°: 128.2 mgr. Deze drie hoeveelheden vereenigd, omgekristalliseerd en met dierlijke kool gereinigd, leveren samen aan

luchtdroog zout 94,4 mgr. Bij 110° verliest dit 7,8 mgr. = 8,26 % Gegloeid: 43,6 mgr. = 50,35 %. Een groot deel er van is dus geen lactaat; wel is HOPKINS +.

Uit de *placenta*, die 685 gr. weegt, worden 1,1081 gr. kristallen verkregen. Een zuiver deel hiervan weegt 806 mgr., verliest bij 110° 104,2 mgr. = 12,92 %; en geeft na gloeien: 238,8 mgr. = 34,02 %. Het is dus paralactaat. De ongereinigde rest weegt bij 110° nog 263,2 mgr. en geeft de reactie van HOPKINS. Samen dus 0,162 % van de *placenta*.

Uit 720 cM³. *urine* van 17 Jan. dus 7 dagen post partum worden kristallen verkregen waarvan één deel 175,7 mgr. weegt; het verliest bij 110° 7,3 mgr. = 4,15 %, en geeft na gloeien 104,5 mgr. = 62,05 %. De rest weegt 35,6 mgr., verliest 4,6 mgr. = 12,92 %, gegloeid: 20,8 mgr. = 67,09 %. HOPKINS +. Dus slechts voor een klein deel paralactaat.

V. 24 Jan. Pat. van Dr. ITTMANN.

22 Jan. heeft patiente 3 aanvallen. 40 mgr. morphine. Partus: Bonnaire, versie en extractie. De cortonen waren ante partum frequent, onregelmatig. Het kind kan niet worden bijgebracht. Moeder geneest.

In 300 cM³. *urine* 111 mgr. kristallen, waarvan 68 mgr. bij 110°: 8,8 mgr. verliezen = 12,89 %. HOPKINS +.

In 100 cM³. *bloed van de moeder* 63,8 mgr. kristallen; verliest 8 mgr. = 12,54 %. HOPKINS +.

In 10 cM³. *navelstrengbloed* 71,5 mgr.; verliest 9,1 mgr. = 12,73 %. HOPKINS +.

Deze drie hoeveelheden samen opnieuw gereinigd; wegen bij 110°: 104,3 mgr. Gegloeid: 71,7 mgr. = 68,7 %. Dus niet geheel melkzuur, maar slechts een spoor.

De *placenta* weegt 365 gr.; levert 308 mgr.; verliest bij 110° 39 mgr. = 12,66 %. Gegloeid: 92,1 mgr. = 34,24 %. Het niet geheel zuivere overschot weegt bij 110°: 90 mgr. Dit was dus paralactaat, en wel 0,11 % van de *placenta*.

VI. 16 Feb. H. DE V.

29-jarige Vpara.

Heeft in graviditeit oedeem gehad. 14 Febr. partus. Drie uren daarna bewusteloos, geen convulsies. 15 Febr. 17 aanvallen, coma. In urine cylinders, 3 ‰ eiwit. 1 cM³. digaleen, 3 gr. amyleenhydraat. In puerperium een psychose. Genezen.

Urine van 14 en 15 Febr. 160 cM³, daarna van 17 Febr., waarin 8 ‰ eiwit, van 19 en van 22 Febr. bevatten allen kristallen. Alles bijeengevoegd wordt driemaal met dierlijke kool gereinigd; geeft HOPKINS +.

Van de kristallen weegt een zuiver deel: 186.4 mgr. Verliest 8.2 mgr. = 4.4 %. Gegloeid 61.6 mgr. = 34.57 %, dus waarschijnlijk melkzuur (zie pag. 59). De rest weegt bij 110° 300.7 mgr. Hiervan geeft 130.3 mgr. gegloeid: 67.1 mgr. = 51.49 %. Deze rest is dus geen paralactaat,

VII. 1 Mei Patiënte van Dr. de Snoo.

18-jarige I para. Plat rhachitisch bekken. Voor drie dagen was in de urine geen eiwit; 22 uren uur lang zeer sterke weeën; dan 1e aanval; 10 mgr. morphine. Daarna nog 2 aanvallen; forceps; kind goed. Dan nog 2 aanvallen. Spoedig weer compos mentis.

614 cM³ *urine* post partum; levert, met kool gereinigd, bij 110° gedroogd: 54.5 mgr. kristallen HOPK. + misschien paralactaat.

10 cM³ *bloed van de moeder*, bij 110°: 62.7 mgr. HOPK. —, geen paralactaat.

22 cM³ *bloed van het kind*, bij 110°: 53.8 mgr. HOPK. +, misschien paralactaat.

615 gr. *placenta* levert 540.1 mgr. kristallen. Verliezen 94.4 mgr. = 12.85 %. Gegloeid: 155.7 mgr. = 33.08 %.

Als rest nog: bij 110°: 188.5 mgr. Dus: paralactaat.

VIII. 24 Mei. Pat. van Dr. MEURER.

I para, 18 Mei geen eiwit in urine. Partus 19 Mei. Bij volkomen ontsluiting 1e aanval, 20 mgr. morphine. Bij het doorsnijden van het hoofd 2e aanval, weer 20 mgr. morphine. Tijdens nageboorte tijdperk 3e aanval. Kind goed. In urine post partum $\frac{3}{4}$ ‰ eiwit. Genezing.

Uit 126 cM³ *urine* worden stervormige kristallen bereid, niet geheel van den gewonen vorm. Deze wegen bij 110°: 70.5 mgr. Eenmaal met kool gereinigd. HOPK. +.

Dus althans een spoor melkzuur.

280 cM³ *moederlijk bloed* geeft rozetten van breedte in een punt toeloopende naalden. Bij 110° 82.6 mgr. HOPKINS +. Dus minstens een spoor lactaat.

90 cM³ *bloed van het kind*: bij 110° 23.3 mgr. HOPKINS —.

540 gr. *placenta* levert typische kristallen. Eenmaal met kool gereinigd. Luchtdroog: 141.5 mgr. Verloren: 17.5 mgr. = 12.37%. Gegloeid: 42.5 mgr. = 34.27 %. Nog over: 739.7 mgr. Verloren: 69.3 mgr. = 9.37 %. Gegloeid: 242.8 mgr. = 36.22 %. Bij overgloeien, om tot constant gewicht te komen, brak de kroes. Waarschijnlijk is dus het gehalte aan ZnO geringer, en is de onderzochte stof zinkparalactaat.

Het volgende overzicht geeft de hoeveelheden gevonden zinkparalactaat aan in procenten van de stof, waaruit het bereid is, ook voor de gevallen waar de zinkbepaling niet is verricht, maar de kristalvorm en de reactie van HOPKINS er voor pleiten dat de gevonden stof paralactaat is. Soms kwam het gehalte aan ZnO niet overeen met het voor zinklactaat berekende, maar bleek toch door de kleurreactie dat althans een spoor melkzuur aanwezig was,

	Reactie v. Hopkins	Kristal- water in %	ZnO in %	Zinkparalactaat in %	
					Zinkbepaling niet verricht:
Zuiver zinkparalactaat	+	12.89	33.43		
I. bloed van de moeder	+				0.2
bloed van het kind	+				0.121
urine	+	13.05	33.46	0.044	
rest urine + bloed v/h kind		11.34	43.14		
placenta		13.09	33.56	0.11	
II. urine	+	7.6	78.7		spoor
III. bloed v/h kind	+	8.44	66.99		spoor
urine	+				0.035
IV. bloed v/d moeder					spoor
bloed v/h kind					spoor
urine ante partum					spoor
drie voorgaande ver- eenigd	+				spoor
urine post partum	+	4.15	62.05		spoor
rest urine post partum		12.92	67.09		
placenta	+	12.92	34.02	0.162	
V. bloed v/d moeder	+	12.54			spoor
bloed v/h kind	+	12.73			spoor
urine	+	12.89			spoor
drie voorgaande ver- eenigd	+		68.7		spoor
placenta		12.66	34.24	0.11	
VI. urine	+	4.4	34.57	0.004	
rest urine			51.49		
VII. bloed v/d moeder	—				0
bloed v/h kind	+				0.281
urine	+				0.011
placenta	+	12.85	33.08	0.123	
VIII. bloed v/d moeder	+				0.034
bloed v/h kind	—				0
urine	+				0.067?
placenta	+	12.37	34.27	0.164	
rest placenta		9.37	36.22		

In de gevallen waarin het gehalte aan ZnO niet met het voor zinklactaat berekende overeenstemde, was het steeds hoger, en wel meestal van 50 tot 70 %. In eenige van deze gevallen bruiste de stof op bij de toevoeging van het salpeterzuur; waarschijnlijk was dus hier zinkcarbonaat ontstaan, dat 64,8% ZnO bevat.

Het zinkcarbonaat kan eerst later zijn gevormd, omdat oorspronkelijk wordt uitgegaan van een heldere oplossing van de stof in water. Waarschijnlijk ontstaat het uit organische stoffen die bij 110° geoxydeerd worden. Het was namelijk dikwijls noodig de gevonden stof lang in de stoof bij 110° te laten staan, voor dat constant gewicht bereikt was; soms duurde dit meer dan 20 uur. Ik overtuigde er mij van dat zuiver zinkparalactaat, ook als het gedurende vele dagen tot 110° wordt verhit, niet in zinkcarbonaat verandert.

De mogelijkheid is niet uitgesloten, dat, in de gevallen waar een gehalte aan ZnO van meer dan 33 % werd gevonden, de stof bestond uit een mengsel van zinkparalactaat met iets anders.

Eenmaal (VI) werd voor het kristalwater 4,4 % gevonden. Daar echter het watergehalte van zinkparalactaat niet geheel constant is, meende ik toch in dit geval op grond van de zinkbepaling te mogen besluiten, dat de onderzochte stof zinkparalactaat was.

In het materiaal, dat van eclampticae afkomstig was, werd dus slechts tweemaal *geen* melkzuur gevonden, dikwijls een spoor, enkele malen vrij veel. Uit de placentae was de bereiding steeds gemakkelijk; het verkregen zout was zuiver, en in groote hoeveelheid aanwezig. In de vijf onderzochte placentae werd gevonden: 0.12, 0.16, 0.11, 0.12 en 0.16 %. ZWEIFEL vond in het placentair bloed van 0 tot 0.2 %. Dit mag echter niet met de door mij gevonden waarden vergeleken worden; zie pag. 48.

In het moederlijk bloed vond ik van 0 tot 0.2 %; ZWEIFEL 0 tot 0.114 %.

In het kinderlijk bloed vond ik éénmaal niets, driemaal een spoor, en als maximum 0.28 %; ZWEIFEL 0 tot 0.05 %.

In de urine vond ik van een spoor tot 0.044 %; ZWEIFEL van een spoor tot 0.1 %.

De bij eclampsie gevonden waarden komen dus ongeveer met die welke ZWEIFEL opgeeft overeen.

In eenige van de door mij onderzochte gevallen, was aan de patiënten morphine toegediend; daar bij vergiftiging van dieren met morphine melkzuur in de urine is gevonden, onderzocht ik de urine van een morphinist, bij wie per dag 700 mgr. morphine subcutaan werd ingespoten. Patiënt had den vorigen dag een epileptiform toeval gehad, was kachectisch, maar had geen eiwit in de urine.

Uit 676 cM³ urine werden na herhaald reinigen met dierlijke kool, 72.3 mgr. kristallen verkregen. Verlies bij 110° : 3.8 mgr. = 5.26 %. Gegloeid: 46.2 mgr. = 67.45%. Een rest was over die bij 110° 23.8 mgr. bedroeg. De reactie van HOPKINS was positief.

In de urine was dus slechts een spoor melkzuur aanwezig, zoodat aangenomen mag worden, dat de veel geringere hoeveelheden morphine die in de bovengenoemde gevallen zijn toegediend, niet van invloed zijn geweest op de waarde van het gevonden lactaat.

Bij eclampsie wordt dus in het bloed, de urine en de placenta en in het navelstrengbloed bijna altijd melkzuur gevonden. Nu moet worden nagegaan in hoeverre dit van het gewone afwijkend is.

LIEBIG, HEUSS, SCHÜTZ konden in normale urine geen melkzuur aantoonen. In overeenstemming hier-

mede verkreeg ik uit 1000 cM³. normale urine geen kristallen; ook gaf een liter urine die op de gewone wijze tot 10 cM³. was ingedampt en met dierlijke kool was gereinigd, de reactie van HOPKINS niet.

Wel vond ik typische kristallen in 1350 cM³. urine van een patient die in zware dyspnoe verkeerde. Behalve eenige gekleurde kristallen in de waschalcohol, wogen deze 49,2 mgr. Verlies bij 110°: 4,2 mgr. = 8,54%. Na gloeien: 17,7 mgr. = 39,33 %. HOPKINS positief. Waarschijnlijk was dit dus onzuiver zinkparalactaat, dat dan 0,004 % van de urine zou bedragen.

Om de nauwkeurigheid van de methode na te gaan, loste ik zinkparalactaat op in normale urine.

SCHÜTZ ¹⁾ vond in dit geval met twee verschillende methoden resp. 35 % en 56 % terug. STADELMANN ²⁾ kreeg 14,2 % van de opgeloste stof terug. ZWEIFEL kon bij toevoegen van 500 mgr. zinkparalactaat in een tamelijk groote hoeveelheid urine, slechts zeer weinig terugvinden.

In 1 liter urine loste ik 300 mgr. zinkparalactaat op dat ik uit paardevleesch had bereid; bij het kristalliseeren kwamen rozetten van naaldjes te voorschijn, die echter zeer veel kleurstof bevatten.

Daarom werd herhaalde malen met dierlijke kool gezuiverd, en ten slotte bij 110° : 78,2 mgr. stof gevonden, die echter nog niet zuiver paralactaat bleek te zijn, want bij gloeien leverde het 42,1 mgr. = 53,84 %. Ook in de absolute alcohol, waarmede de stof

¹⁾ Milchsäure in pathologischen Harnen. Zeitschr. für physiol. Chemie. 19. p. 482. 1894.

²⁾ Ammoniakausscheidung beim Diabetes. Archiv. für exp. Path. und Pharm. 17. 1883.

was gewasschen, waren nog eenige kristallen aanwezig.

Nog minder vond ik terug in een tweede proef, waar ik 200 mgr. paralactaat oploste in 2 L. urine, dit tot 900 c.M³. indampte en terstond met 20 c.M³. H₃ PO₄ vermengd, gedurende tien uren liet extraheeren in het aether-extractietoestel van ZELMANOWITZ ¹⁾. Ook hier bevatte de verkregen stof zeer veel kleurstoffen; na reiniging met dierlijke kool en met alcohol absolutus, waarin nog eenige kristallen werden opgenomen, vond ik bij 110°: 30,3 mgr., die gegloeid 15 mgr. = 49,5 % ZnO bevatten, dus niet uit zuiver lactaat bestonden.

In een volgende proef, waar minder kleurstoffen aanwezig waren, werd meer teruggevonden. In 1 L. urine werd 300 mgr. paralactaat opgelost, (110°) dat uit paardevleesch was bereid en 32,6 % ZnO bevatte. Bij de bewerking ging iets verloren. De gevonden kristallen werden éénmaal met dierlijke kool gereinigd; één deel er van woog bij 110° 46,4 mgr., een ander deel 44,1 mgr.; bij gloeien leverde dit 15,6 mgr. = 35,37 % ZnO. Hoewel hier de reactie van HOPKINS negatief uitviel, toonden toch de kristalvorm en de zinkbepaling aan dat de stof paralactaat was, hoewel nog niet geheel zuiver. In 't geheel werd dus 90,5 mgr. teruggevonden, dat is, als voor het verlies bij 't reinigen met kool 4 % wordt gerekend, 94,2 mgr. = 31,4 % van het toegevoegde.

In normaal menschenbloed komt volgens ENDERLIN ²⁾

¹⁾ Ueber einen neuen Apparat zur Extraktion wässeriger Flüssigkeiten mittels Aether, Ligroïn, u. s. w. Biochemische Zeitschrift Bd. I. S. 253.

²⁾ Ueber die milchsauren Salze im Blute. LIEBIG's Ann. 46, 1843.

en SALOMON ¹⁾ geen melkzuur voor. Evenmin kon ZWEIFEL het aantoonen in het aderlatingsbloed van zwangeren en barenden. Berlinerblau ²⁾ vond in 200 cM³ direct in alcohol opgevangen veneus bloed 24,5 mgr. stof, waarvan echter geen bepaling wordt opgegeven; ook wordt niet vermeld of het bloed van een gezonde afkomstig was.

Ik onderzocht 100 cM³ aderlatingsbloed van een normaal persoon, die in 16 uur geen voedsel had gebruikt; bij 50 cM³ hiervan werd alcohol gevoegd; in de andere helft werd zinkparalactaat opgelost dat bij 110° 190.6 mgr. woog en 32.6 % ZnO bevatte. Hier van werd teruggevonden: 89.5 mgr. die bij 100° 10 mgr. verloor = 11.17 %; na gloeien bleef 26.4 mgr. over = 33.21 %. Dit was dus zuiver paralactaat. Er bleef nog een rest over die bij 110° 9.8 mgr. woog. Te samen werd dus 89.3 mgr. teruggevonden = 46.86 %.

Uit de 50 cM³ normaal bloed werden kristallen verkregen in twee vormen, n.l. rozetten van fijne naalden en van dikkere kegelvormige kristallen. Na omkristalliseeren werd een helder wit gedeelte verkregen dat 20 mgr. woog, bij 110° 2.1 mgr. verloor = 10.5 % en gegloeid 15.4 mgr. leverde = 86.03 %. Dit was dus geen paralactaat; wel was de reactie van HOPKINS duidelijk positief. — De rest woog bij 110° 35.9 mgr. en gaf HOPKINS zwak.

In het bloed was dus slechts een spoor melkzuur aanwezig.

Hetzelfde werd gevonden in de placentae van nor-

¹⁾ Verbreitung u. Entstehung von Hypoxanthin u. Milchsäure. Zeitschr. f. ph. Chem. 2, 1878.

²⁾ Milchsäure im Blute. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23, 1887.

male partus. Omdat bij langen duur van de weëen door circulatie-stoornissen in de placenta en den kinderlijken bloedsomloop op die plaatsen melkzuur zou kunnen gevormd worden, vergeleek ik placentae afkomstig van partus van verschillenden duur.

De *placenta* van een zeer kort durenden partus, weegt samen met het *navelstrengbloed* 470 gr. en levert kristallen, die na reiniging met dierlijke kool bij 110° : 24.3 mgr. wegen, en de reactie van HOPKINS vertoonen.

Placenta van een partus van 7 uur; gewicht 445 gr. Met kool gereinigde kristallen bij 110° 42.6 mgr. HOPKINS +.

Uit 36 M³ *navelstrengbloed* worden de typische kristallen van zinkparalactaat verkregen. Eén deel weegt 27.1 mgr., verliest bij 110° : 59.3 mgr. = 21.88 %; gegloeid: 99 mgr. = 46.76 %. De rest weegt 127.7 mgr. Verlies 21.5 mgr. = 16,84 %; geeft bij gloeien 51.9 mgr. = 48.87 % HOPKINS +. Dus een spoor melkzuur.

Placenta na een 8-urigen partus : 438 gr. Kristallen wegen bij 110° : 34 mg. Gegloeid : 22.8 mgr. = 67.06 % HOPKINS +. Dus een spoor melkzuur.

Van een partus die drie dagen duurde, in welken tijd de weeën afwisselend sterk en zwak waren, en die beëindigd werd door sectio caesarea in chloroform-narcose, woog de *placenta* 37.2 gr.; hieraan werd het *navelstrengbloed* toegevoegd. Kristallen: 91 mgr. bij 110° verlies 6.5 mgr. = 7.14 %. Gegloeid: 44 mgr. = 52.07 % HOPKINS +. Dus slechts een spoor melkzuur.

520 cM³ *urine* van deze vrouw, die eiwit bevatte, leverden na reiniging 42,8 mgr. kristallen; verlies bij 110° 1.4 mgr. = 3,27 %. Gegloeid: 27.3 mgr. = 65.94 %. De rest woog bij 110°: 15.4 mgr., en gaf HOPKINS negatief, en was dus waarschijnlijk geen lactaat.

In deze vier placentae was dus de gevonden stof in de beide laatste gevallen geen lactaat. Nemen wij aan dat in de twee eerste gevallen de 24.3 mgr. en de 42.6 mgr. werkelijk paralactaat was, dan zou dit 0.006 en 0.012 % van de placentae uitmaken, dus veel minder dan bij de placentae van eclampticae.

Verder werd bij een normalen partus, die 5 uur duurde, onderzocht:

83 cM³ *bloed van de moeder*. Hierin werden kristallen gevonden gelijk aan die van paralactaat, en wel 57.5 mgr. Verlies: 15.9 mgr. = 27.65 %. HOPKINS +
42 cM³ *bloed van het kind*, 45.2 mgr. kristallen. Verlies 3.2 mgr. = 7.08 %. HOPK. +.

660 cM³ *urine*, na reiniging met kool: bij 110° 50.6 mgr. kristallen. HOPKINS negatief.

In het bloed van de moeder en het kind was dus althans een spoor melkzuur aanwezig.

Bij een anderen partus werd na 90 uur wegens weënzwakte de forceps aangelegd; chloroformnarcose, 20 gr. C HCl₃. Het kind was niet asphyctisch. De eenige afwijking vóór den partus was obstipatie van de vrouw.

Hier werd in 400 cM³ *bloed van de moeder* 94.3 mgr. kristallen gevonden, die bij 110° 12.5 mgr. verliezen, = 13.26 %. Na gloeien blijft over: 28 mgr. = 34.11 %. Dit was dus paralactaat. Als rest bleef nog over bij

110°: 11.8 mgr. Samen dus op het luchtdroge zout berekend: 107.8 mgr. = 0.029 % van het bloed.

In 38 cM³ *bloed van het kind* werden geen kristallen gevonden.

In 2830 cM³ *urine*, die geen eiwit bevatte: na reiniging met dierlijke kool, bij 110°: 45.2 mgr. kristallen. *НОРК.* +. Als luchtdroog paralactaat berekend zou dit 0.002 % van de urine bedragen.

Uit deze controleproeven blijkt dus dat normale urine geen melkzuur bevat, normaal bloed een spoor; dat van bijgevoegd paralactaat door mij uit de urine tot 31,4 % werd teruggevonden, uit het bloed 46,86 %. Verder dat bij normale partus de placentae een spoor of weinig melkzuur bevatten, het navelstrengbloed een spoor of niets, de urine niets, het moederlijk bloed een spoor; slechts eenmaal werd een vrij aanzienlijke hoeveelheid melkzuur gevonden, en wel in het moederlijk bloed na een zeer langdurige baring; ook in de urine was toen melkzuur aan te toonen; in het kinderlijk bloed echter niet.

De hoeveelheid melkzuur die soms bij eclampsie wordt gevonden, is dus veel groter dan die welke onder normale omstandigheden voorkomt. Dat dit melkzuur de oorzaak van de krampen, en niet het gevolg er van is, trachtte ZWEIFEL te bewijzen uit het feit dat het ook daar gevonden wordt, waar van krampen geen sprake is, namelijk in het bloed van kinderen van eclamptische moeders, en bij vrouwen met graviditeitsnephritis, bij wie dus kans op eclampsie bestaat. Het zelfstandig optreden van melkzuur in

het organisme van het kind, onafhankelijk van het misschien door de krampen in het bloed van de moeder aanwezige paralactaat, is alleen in die gevallen aan te nemen, waar in het kinderlijk bloed een hoger percentage dan in het moederlijk bloed wordt gevonden.

Dit werd door ZWEIFEL driemaal waargenomen. In het eerste geval, waarbij in 200 c.M³. moederlijk bloed 67 mgr. dat is 0,0335 % werd gevonden, in 84 c.M³. kinderlijk bloed 37 mgr. d.i. 0,044 %, werd echter de zinkbepaling niet verricht.

In het tweede geval was in 200 c.M³. moederlijk bloed 18 mgr., in 35 c.M³. kinderlijk bloed slechts 9 mgr. aanwezig. Dit paralactaat werd gevoegd bij dat van andere gevallen, te samen tot 506 mgr., dat bij gloeien niet geheel zuiver zinkparalactaat bleek te zijn. In het derde geval werd in 95,5 c.M³. kinderlijk bloed 24,5 mgr., in 390 c M³. moederlijk bloed 32,5 mgr. gevonden. In de overige vier gevallen was in het bloed van de moeder het gehalte aan lactaat het grootst; evenzoo in een geval van LOCKEMANN ¹⁾. Van de vijf door mij onderzochte gevallen werd éénmaal (VII) in 10 c.M³. bloed van de moeder 62,6 mgr. bij 110° gedroogde stof gevonden, die echter de reactie van HOPKINS niet gaf. Uit 22 c.M³. bloed van het kind werden 53,8 mgr. verkregen, HOPKINS positief. Ook hier werd geen zinkbepaling verricht.

De gevolgtrekking, dat in het kinderlijk bloed soms meer melkzuur aanwezig is dan in het moederlijke,

¹⁾ Milchsäure in Blut, Urin und Cerebrospinalflüssigkeit bei Eklampischen. Münch. Med. Wochenschrift 1906, no. 7.

schijnt mij door deze waarnemingen niet voldoende gerechtvaardigd te zijn. In de eerste plaats is in geen enkel van deze gevallen de zinkbepaling van de gevonden stof afzonderlijk verricht. In de tweede plaats zijn de gevonden hoeveelheden gering, en hebben dus kleine verschillen in de einduitkomst van een bepaling een grooten invloed op het cijfer van het percentage. Deze kleine verschillen kunnen nu licht ontstaan door verontreinigingen van de stof, die omkristalliseeren en zuiveren noodig maken, en verder door de methode van bereiding zelf, die kwantitatief zeer gebrekkig is, en waardoor uit bloed minder dan 50 % van daarin opgelost zinkparalactaat wordt teruggevonden.

Wel werd in het waterig uittreksel van de gehakte placentae steeds veel paralactaat gevonden, en in een vrij constant gehalte, dat in de meeste gevallen hooger was dan dat van het bijbehorende moederlijke en kinderlijke bloed. Dat dit melkzuur niet door circulatiestoornissen, die door de weëen waren veroorzaakt, in de eclamptische placentae is ontstaan blijkt uit de geringe hoeveelheid lactaat die in een placenta na zeer langdurige weëen werd gevonden. (pag. 64).

In drie gevallen van nephritis gedurende de graviditeit die ik onderzocht, werd het volgende gevonden:

29 jarige II para, chronische nephritis, sterke oedemen, urine bevat cylinders, ook roode bloedlichaampjes.

9 Nov. partus arte praematurus, duur 6 uur. Kind licht asphyctisch, weegt 1630 gr.

In 950 cM³. urine van 18 Oct., die $4\frac{3}{4}$ ‰ eiwit bevat, worden geen kristallen gevonden.

In 1150 cM³. *urine* van 27 Oct. en 1200 cM³. van 2 Nov. worden kristallen gevonden die te samen bij 110° gedroogd 46,4 mgr. wegen; na gloeien : 24,6 mgr. = 53,02 %. HOPKINS +, dus een spoor paralactaat.

In 13 cM³. bloed van het kind: bij 110° 24,2 mgr. HOPKINS —, dus geen melkzuur.

B. B.

26 jarige Vpara, chronische schrompelnier.

9 Nov. partus arte praematurus duur 5½ uur. Kind goed, weegt 2630 gr.

In de *urine* van 18 Oct. en van 27 Oct. geen kristallen. In 750 cM³. *urine* van 1 Nov., die 5 ‰, en 1550 cM³. van 16 Nov., die 2½ ‰ eiwit bevatte, zijn typische kristallen, die na eenmaal met dierlijke kool te zijn gereinigd bij 110° : 61 mgr. wegen. HOPK. +. Op luchtdroog paralactaat berekend bedraagt dit 72.9 mgr. = 0.003 %.

In 90 cM³. *moederlijk bloed*: 50.5 mgr. kristallen.

In 14 cM³. *kinderlijk bloed* 22.8 mgr.

In 400 gr. *placenta* 283.8 mgr.

Deze drie laatste hoeveelheden werden bijeen gevoegd en omgekristalliseerd; een zuiver deel er van woog 72.4 mgr. verliest bij 110° : 3.8 mgr. = 5.27 %, na gloeien: 56.7 mgr. = 83.02 %. Het was dus geen paralactaat. Wel was HOPKINS positief, dus een spoor melkzuur aanwezig.

v. A. v. Z.

23-jarige Ipara, oedemen, hydramnion. Voor 3 maanden was de urine nog normaal. 21 Mei bevat de urine 7½ ‰ eiwit, cylinders.

22 Mei, partus, tweelingen. Het eene kind is goed; het andere krijgt 24 Mei convulsies en heeft eiwit in de urine; het sterft 25 Mei.

In 500 cM³. *bloed van de moeder*, 21 Mei door vene-sectie verkregen, worden kristallen gevonden van anderen vorm dan gewoonlijk, n.l. stervormig. Deze wegen bij 110° 42.8 mgr. HOPK. +. Dus althans een spoor melkzuur.

Uit 150 cM³. *bloed van het kind* kristallen, die bij 110° 34 mgr. wegen. HOPK. — Dus geen melkzuur.

865 gr. *placenta*. Kristallen: 714.2 mgr. verliezen bij 110° : 89.6 mgr. = 12.55 %, gegloeid : 214.2 mgr. = 34.29 %. Dit was dus paralactaat. De rest van de kristallen weegt bij 110° : 275.2 mgr. Te samen dus op luchtdroog zout berekend 1030.1 mgr. = 0.119 %.

In 140 c.M³. *urine* van 22 Mei, die 1 $\frac{3}{4}$ ‰ eiwit bevat, na reinigen met kool, kristallen die bij 110° : 80,6 mgr. wegen. HOPK. +.

In 1000 c.M³. *urine* van 25 Mei, die $\frac{1}{2}$ ‰ eiwit bevat, evenzoo 21,8 mgr. HOPK. +.

Mogen deze twee hoeveelheden op grond van den kristalvorm en de reactie van HOPKINS als paralactaat beschouwd worden, dan bedragen zij 0,069 en 0,003 % van de urine.

In de drie gevallen van nephritis gedurende de zwangerschap, werd dus in de urine met zekerheid niet meer dan een spoor melkzuur aangetoond; ook ZWEIFEL vond wel kristallen, maar te weinig voor de analyse. In het moederlijk bloed vond hij eens in 290 cM³. 22 mgr. kristallen = 0,0076 % en eens 0,0252 %; in deze gevallen werd echter geen zink- en waterbepaling ver-

richt. In het bloed van moeder en kind vond ik slechts een spoor melkzuur.

In de placenta vond ik ééns zeer veel, n. l. 0,119 %, dat is dus evenveel als in de placentae van eclampticae. Toch bleef deze vrouw vrij van eclampsie.

Opvallend is het alleen dat een van de tweelingen stierf onder verschijnselen, die, als ze bij de moeder waren opgetreden, als eclampsie zouden betiteld zijn.

Verder werd nog de urine van een patiënte onderzocht die voor $2\frac{1}{2}$ maand eclampsie had gehad:

D.

21-jarige I para, nephritis chronica.

3 Aug. sectio caesarea. In het puerperium 7 eclampische aanvallen.

Onderzocht werd de *urine* van 17 Oct. met 5 ‰ eiwit, die van 26 Oct. met 4 ‰, en die van 1 Nov. met $5\frac{1}{4}$ ‰, te samen 3350 cM³. Steeds werden kristallen gevonden die te samen na reiniging 92,8 mgr. wogen; verlies bij 110° 6,3 mgr. = 6,79 ‰. Dat een spoor melkzuur aanwezig was bleek met de reactie van HOPKINS.

Bij nephritis gedurende de graviditeit wordt dus in het bloed en de urine van de moeder en in de placenta meer melkzuur gevonden dan onder normale omstandigheden; daarentegen werd door ZWEIFEL in een geval van uraemie in de urine na het optreden van uraemische krampen geen melkzuur gevonden, vóór de krampen slechtseenspoor. Het melkzuur zou dus bij de graviditeits-nephritis de oorzaak van de krampen kunnen zijn. Het tegendeel kan alleen bewezen worden als er gevallen zijn waarin bij een even hoog melkzuurgehalte geen eclampsie uitbreekt. Dit is nu inderdaad het geval. In de urine

werd in de genoemde gevallen van nephritis slechts een spoor paralactaat aangetroffen, zooals dat onder vele andere omstandigheden ook voorkomt. In het moederlijk bloed werd als hoogste percentage door ZWEIFEL 0,025 % gevonden; bij een normalen partus (D. pag. 65 en 66) vond ik 0,029 %. Ook in het geval waarbij in de placenta 0,119 % paralactaat werd gevonden, kreeg de vrouw geen eclampsie; wel stierf het kind aan convulsies, (v. A., zie pag. 69 en 70).

Het bij de graviditeits-nephritis voorkomende melkzuur kan dus het optreden van de krampen niet verklaren.

Wat nu de grootere hoeveelheid melkzuur betreft die in de urine wordt gevonden nadat de eclampsie is uitgebroken, deze kan geheel door de krampen zelf veroorzaakt zijn. ARAKI ¹⁾ vond in de urine na epileptische aanvallen tot 0.439 % toe, terwijl het hoogste gehalte bij eclampsie 0.1 % bedraagt. INOUE en SAIKI ²⁾ vonden zelfs na een epileptischen aanval tot 1 % paralactaat en in den tijd tusschen de aanvallen niets; wel geeft PUGH ³⁾ aan, dat vlak voor een aanval de urine minder alkalisch wordt, maar hij heeft hierbij niet op melkzuur onderzocht.

Het optreden van het melkzuur bij de krampen schijnt afhankelijk te zijn van het zuurstofgebrek;

¹⁾ Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. für physiol. chemie. 15. 1891.

²⁾ Ueber das Auftreten abnormer Bestandtheile im Harn nach epileptischen Anfällen. Zeitschr. f. phys. Chemie. 37, 1902.

³⁾ Geciteerd bij J. DONATH. Die angebliche ursächliche Bedeutung der Fleisch-Milchsäure bei Eklampsie der Schwangeren. Berl. Klin. Wochenschr. 4 Mrt. 1907.

ZWEIFEL vermeldt een geval van uraemische krampen, die 6½ dag post partum uitbraken, en waarbij in het geheel 265 aanvallen optraden; hierbij werd in de urine geen paralactaat gevonden, maar kwam het ook niet tot zware cyanose.

Het grootste gehalte aan zinkparalactaat dat met zekerheid in het moederlijk bloed bij eclampsie is aangetoond bedraagt 0.114 %.

Hoewel nu in de litteratuur behalve in het werk van ZWEIFEL geen opgaven voorkomen omtrent het melkzuurgehalte van het bloed van levende menschen onder abnormale omstandigheden, is het toch waarschijnlijk dat ook daar soms veel melkzuur in het bloed voorkomt, en wel op grond van de groote hoeveelheden lactaat die somtijds in de urine zijn gevonden, terwijl meestal het gehalte van het bloed grooter is dan dat van de urine. In de zes gevallen van ZWEIFEL waarin bloed en urine beide werden onderzocht was vijfmaal in het bloed meer dan in de urine, éénmaal omgekeerd; bij graviditeitsnephritis kon hij in de urine slechts sporen aantoonen, in het bloed een weegbare hoeveelheid. Ik zelf kon slechts zelden in de urine een hooger gehalte dan in het bloed vinden. In de litteratuur vond ik nog twee gevallen waarin bloed en urine tegelijk waren onderzocht; in beide was in het bloed meer melkzuur aanwezig.

Ook wordt bij dieren normaliter in de urine geen, in het bloed wel melkzuur gevonden.

In het bloed is dus in de meeste gevallen het melkzuurgehalte hooger dan in de urine. Bij menschen is nu onder sommige omstandigheden in de urine zeer veel melkzuur gevonden, zonder dat krampen optra-

den. Door IRISAWA werd bij longlijders die in agone verkeerden 0,38 % gevonden. ¹⁾

Verder beschreef UNDERHILL ²⁾ een geval van hyperemesis gravidarum, waarbij in de urine 0,136 % zinkparalactaat voorkwam. Deze cijfers zijn dus hooger dan de hoogste voor het bloed bij eclampsie gevondene.

De hoeveelheid melkzuur die bij eclampsie voorkomt, is dus waarschijnlijk niet voldoende om de krampen te veroorzaken; wel is het optreden van de krampen, die gepaard gaan met cyanose van de patiënte, in staat het gevonden melkzuurgehalte te verklaren.

Voor de opvatting, dat het melkzuur eerst door de krampen wordt gevormd, pleit ook het door ZWEIFEL vermelde feit, dat het melkzuur een tijdlang na de aanvallen niet meer in het bloed is te vinden.

Tot de conclusie dat het melkzuur het gevolg is van de krampen kwam ook DONATH ³⁾; de proeven die hij echter vermeldt om dit te bewijzen zijn onvoldoende. Hij spoot n.l. honden intraveneus in met het natriumzout van inactief melkzuur; de dieren vertoonden daarop weinig stoornissen. Echter mag hieruit niet besloten worden dat in deze gevallen in het bloed een hoog melkzuurgehalte aanwezig was; het wordt namelijk geheel geoxydeerd, zooals uit proeven van NENCKI en SIEBER ⁴⁾ blijkt, terwijl bij

¹⁾ IRISAWA. Milchsäure in Blut und Harn. Zeitschr. f. phys. Ch. 17. 1893.

²⁾ A note on the presence of lactic acid in the urine of pernicious vomiting of pregnancy. The Journ. of biol. chem. Febr. 1907.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten Journ. für prakt. Chemie, 26. 1882.

de eclampsie het melkzuur juist niet geoxydeerd wordt, en als zoodanig in de urine overgaat.

Behalve de eclampsie en de hyperemesis is ook de chorea gravidarum als een zwangerschaps-intoxicatie beschouwd. In een geval van chorea, dat ik onderzocht, werd het volgende gevonden.

K—R

21-jarige II para. In Sept. 1905 partus sponte praematurus, zware chorea.

In 2e graviditeit weer chorea. Partus 3 Dec. 1906, duur 10 uur. In urine geen eiwit. Kind goed.

In 65 M³ *moederlijk bloed* 38 mgr. kristallen.

In 18 cM³ *kinderlijk bloed* 56.2 mgr.

Samen gereinigd: 58.8 mgr. Verlies bij 110°: 3.3 mgr. = 5.61 %. Gegloeid 51.8 = 93.33 %. HOPKINS +. Dus een spoor melkzuur.

In 1 L. *urine* na reinigen met kool 107,4 mgr. kristallen, die hoewel HOPKINS negatief uitviel, toch paralactaat bleken te zijn; verlies bij 110°: 13.6 mgr. = 12.66 %. Gegloeid: 30.3 mgr. = 32.30 %. Dus in hoofdzaak paralactaat; wel was er verontreiniging, want bij het toevoegen van HNO₃ had opbruisen plaats. Als rest bleef nog bij 110° over: 34.4 mgr. Te zamen dus als luchtdroog zout; 153 mgr. = 0.0153 %. Ook hier werd dus, althans in de urine, eene vermeerdering van het melkzuur gevonden.

Terwijl dus de groote hoeveelheid melkzuur bij eclampsie waarschijnlijk het gevolg is van de krampen, komt toch bij graviditeits-nephritis, vóórdat het tot eclampsie is gekomen, meer melkzuur voor dan gewoonlijk.

In de litteratuur hebben wij gezien dat melkzuur hoofdzakelijk gevormd wordt bij: 1. zwaren spierarbeid; 2. totaal ontbreken van de lever; 3. zuurstofgebrek; 4. vergiftiging met verschillende stoffen.

Vóór het optreden van de krampen kan 1 worden uitgesloten.

Het voorkomen van melkzuur in bloed en urine werd door MINKOWSKI niet waargenomen, als nog een deel van de lever was overgebleven; misschien staat hiermede het feit in verband dat SCHULTZEN en RIESS bij phosphor-vergiftiging géén melkzuur in de urine vonden, in de gevallen die genazen. Het is echter mogelijk dat de sterke plaatselijke veranderingen in de lever bij eclampsie op de vorming van het melkzuur van invloed zijn; dat de lever-functie veranderd is, blijkt ook uit het verminderde ureumgehalte van de urine.

Het feit dat bij de eclampsie de hoeveelheid ureum en ook sulphaten, zoo gering is, wijst er, evenals het optreden van het melkzuur op, dat de oxydatie van het eiwit onvoldoende is.

De eclampsie is dus een stofwisselingsanomalie waarbij het voorkomen van het melkzuur niet meer dan een symptoom is, en het geheel moet een andere oorzaak hebben, misschien een vergiftiging met een nog onbekende stof.

OVERZICHT.

In normale urine werd geen melkzuur gevonden, in normaal bloed een spoor. Van bijgevoegd zink-paralactaat vond ik terug: uit urine tot 31,4 ‰, uit bloed 46,86 ‰.

Bij gewone baringen werd gevonden:
 in het moederlijk bloed: spoor — 0,029 ‰
 in het kinderlijk bloed: 0 — spoor
 in de urine: 0 — 0,002 ‰
 in de placenta: spoor — 0,012 ‰

Bij eclampsie vond ik: ZWEIFEL:
 bloed van de moeder: 0 — waarschijnlijk 0,2‰ 0 — 0,114‰
 bloed van het kind: 0 — waarschijnlijk 0,28 ‰ 0 — 0,05 ‰
 placenta: 0,11 — 0,16 ‰ plac. bloed 0 — 0,2 ‰
 urine: spoor — 0,044 ‰ spoor — 0,1‰

Bij nephritis tijdens de zwangerschap:
 bloed van de moeder: spoor 0,007 — 0,025‰
 bloed van het kind: spoor
 urine: spoor spoor.
 placenta: spoor — 0,119‰

Bij chorea gravidarum:
 bloed van de moeder: spoor
 bloed van het kind: spoor
 urine: 0,0153 ‰

In de urine van een patiënt die vóór 2½ maand eclampsie heeft gehad: spoor.

Urine morphinist: spoor.

Urine patiënt met dyspnoe: 0,004 ‰.

Het bloed heeft gewoonlijk een grooter gehalte aan melkzuur dan de urine. In urine is na een epileptischen aanval 1% zinkparalactaat gevonden; de krampen kunnen dus het optreden van het melkzuur verklaren.

Het grootste percentage aan zinklactaat dat in het moederlijk bloed bij eclampsie met zekerheid is aangetoond bedraagt 0,114%. In de urine van longlijders die in agone verkeerren is tot 0,3817% gevonden. De bij eclampsie gevonden hoeveelheid melkzuur is dus niet de oorzaak van de krampen. Bij normale partus wordt soms in bloed en urine meer melkzuur gevonden dan de grootste bij graviditeits-nephritis gevonden hoeveelheid bedraagt. Het is niet bewezen dat in sommige gevallen het gehalte aan melkzuur van het kinderlijke bloed hooger is dan dat van het moederlijke.

Het bij eclampsie regelmatig voorkomende melkzuur is een symptoom van de stofwisselingsverandering, waarbij het eiwit onvoldoende geoxydeerd wordt.

Stellingen.

I.

Bij eclampsia gravidarum komt in het bloed steeds melkzuur voor; dit is echter niet de oorzaak van de krampaanvallen.

II.

Het is niet geoorloofd gedurende de baring de vrouw in scopolamine morphinenarcose te houden.

III.

Het bestaan van nephritis levert een contra-indicatie tegen de subdurale injectie van stovaïne.

IV.

Bindweefselfibrillen kunnen in de intercellulaire stof ontstaan.

V.

Van het eiwit-molecuul uit het voedsel is het niet-stikstofhoudend deel het voornaamste voor de voeding van het menschelijk organisme.

VI.

De opvatting van ARRHENIUS en MADSEN omtrent de binding van toxinen en antitoxinen is onjuist.

VII.

Bij nierlijders speelt de terughouding van keukenzout in het organisme een voorname rol bij het totstandkomen van oedemen.

VIII.

De kegels in het netvlies trekken zich samen onder invloed van een chemische stof, die door de inwerking van licht gevormd wordt.

IX.

Het centrum voor de optische woordvoorstellingen ligt in de hersenschors aan de onderzijde van den lobus occipitalis sinister.

X.

Het afdalende deel van de lis van HENLE is wijder dan het opstijgende.

XI.

Van de betrouwbare methoden om drinkwater op typhus-bacillen te onderzoeken, is de eenvoudigste die, waarbij een neerslag wordt gevormd met ijzerchloride.

XII.

Een ectopische testikel mag slechts dan in het scrotum gebracht worden, wanneer dit zonder te trekken kan geschieden.

XIII.

Sympathische cyclitis wordt waarschijnlijk door cytotoxinen veroorzaakt.

XIV.

Het voorschrift dat bij de promotie tot doctor in de geneeskunde behalve een proefschrift ook stellingen moeten worden verdedigd, behoort te worden opgeheven.



A