De afscheiding van kreatinine en kreatine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden

1908

De Afscheiding van Kreatinine en Kreatine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden

H. VERPLOEGH

De Afscheiding van Kreatinine en Kreatine bij gezonde menschen onder verschillende omstandigheden

DE AFSCHEIDING VAN KREATININE EN KREATINE BIJ GEZONDE MENSCHEN ONDER VERSCHILLENDE OMSTANDIGHEDEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN **DOCTOR IN DE GENEESKUNDE** AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. W. H. JULIUS, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 1 JULI 1908 DES NAMIDDAGS 3 UUR

DOOR

HENRI VERPLOEGH

GEBOREN TE 's GRAVENHAGE

GEDRUKT BIJ J. VAN BOEKHOVEN TE UTRECHT.

AAN

MIJNE OUDERS

Aan het begin van mijn proefschrift wil ik in de eerste plaats U, Hooggeleerde PEKELHARING, *Hooggeachte Promotor, mijnen hartelijken dank betuigen voor alles, wat ik van U mocht ondervinden, gedurende den tijd, dien ik onder Uwe leiding mocht doorbrengen.*

De uren, op Uw laboratorium doorgebracht, zullen tot de aangenaamste uit mijn studietijd behooren.

Verder wil ik U, Hoogleeraren en Lectoren der Philosophische en Medische Faculteiten, mijnen oprechten dank betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

INLEIDING.

Eenige jaren geleden heeft FOLIN een nieuwe methode gevonden om het gehalte van vloeistoffen aan kreatinine, en daarnaast van kreatine, met een voldoende nauwkeurigheid te bepalen, en tevens een nieuw gezichtspunt geopend voor de beoordeeling van de beteekenis, die aan de afscheiding van kreatinine door de nieren voor de kennis der stofwisseling is te hechten.

Sedert dien tijd hebben talrijke onderzoekers zich met dit onderwerp bezig gehouden.

Ook het onderzoek, dat in dit proefschrift zal worden medegedeeld, heeft in het werk van FOLIN zijn aanleiding gevonden. Het is een vervolg op een onderzoek door VAN HOOGENHUYZE en mij voor drie jaren beschreven, waarin wij tot het besluit kwamen, dat door spierarbeid de afscheiding van kreatinine niet wordt vermeerderd. Voorts konden wij de bevinding van FOLIN, dat de toevoer van eiwit geen onmiddellijken invloed heeft op de afscheiding van kreatinine, bevestigen en schenen sommige waarnemingen ons toe te pleiten voor de juistheid van FOLIN's onderstelling, dat de hoeveelheid der afgescheiden kreatinine een maat zou kunnen opleveren voor de intensiteit, waarmede in het lichaam buiten de spijsvertering om, eiwit verbruikt wordt.

Deze onderstelling is nu nader getoetst. Zij wordt, naar ik meen, door de nu verkregen uitkomsten gesteund, al ben ik er ook ten volle van overtuigd, dat hierin noch

over de geheele hoeveelheid kreatine en kreatinine, die in het lichaam gevormd worden, noch omtrent de bron, waaruit deze stoffen ontstaan, iets met eenige juistheid valt af te leiden.

Aan de beschrijving van mijn onderzoek laat ik een overzicht van hetgeen door anderen omtrent het voorkomen der bedoelde stoffen in het organisme en in de urine is medegedeeld, voorafgaan.

Omtrent het onderzoek zelf merk ik op, dat in de reeksen van proeven, die VAN HOOGENHUYZE en ik op ons zelven hebben genomen, niet alleen de afscheiding van kreatinine en kreatine door de nieren, in verband met de geheele hoeveelheid stikstof in de urine bepaald werd, maar ook de dagelijksche afscheiding van ureum, ammonia en acidum uricum. Ofschoon de afscheiding van laatstgenoemde stoffen voor ons eigenlijk niet van onmiddellijk belang was, wilden wij toch de gelegenheid niet laten voorbijgaan, eenig materiaal bij te brengen voor de kennis daaromtrent bij gezonde personen, gedurende vrij langen tijd, waarin dagelijks hetzelfde voedsel werd gebruikt.

LITTERATUUROVERZICHT.

CHEVREUL [1]) was de eerste, die in 1835 een nieuw bestanddeel van het vleeschextrakt beschreef, hetwelk hij den naam gaf van kreatine (van κρέας = vleesch).

Daar BERZELIUS [2]) deze stof niettegenstaande veel moeite niet kon vinden in ongekookt rundvleesch, terwijl hij zich toch met eigen oogen bij CHEVREUL had kunnen overtuigen van de aanwezigheid daarvan, kwam hij tot het besluit, dat kreatine slechts een toevallig bestanddeel van het vleesch is en de aanwezigheid ervan afhangt van de voeding.

SCHLOSSBERGER [3]) vond in de spieren van een alligator ook weer kreatine, maar tot zijn bevreemding niet in rundvleesch.

Aan LIEBIG [4]) gelukte het de kreatine uit rundvleesch te bereiden. Uit het vleesch van verschillende andere soorten van dieren kon hij ook kreatine verkrijgen en wel in verschillende hoeveelheden. Dit bracht hij in verband met het vetgehalte. Hoe meer vet, des te minder kreatine. Zoo had het vleesch van een vos, die 200 dagen met vleesch gevoed was en dus goed doorvoed was, slechts $^1/_{10}$ van de hoeveelheid kreatine, die eenzelfde gewicht vleesch bevatte van een vos, die op jacht geschoten was.

Verder ontdekte LIEBIG, dat uit een oplossing van krea-

---

[1]) Journal de Pharm. dl. XXI, geciteerd uit LIEBIG. Ann. de Chem. u. Pharm. Bd. 62, 1847, pg. 282.

[2]) BERZELIUS Bd. IX, 1840 pag. 589, geciteerd uit Liebig l.c. pg. 283.

[3]) SCHLOSSBERGER. Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. XLIX, pag. 343.

[4]) LIEBIG. Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. LXII, 1847, pag. 285.

tine, welke met een mineraalzuur gekookt werd, door indampen geen kreatine meer te verkrijgen was. Hij kreeg kristallen, die gemakkelijk in alkohol oplosbaar waren, wat niet het geval is met kreatine. Hij gaf dezen stof den naam kreatinine.

PETTENKOFER [1]) vond, onderzoekende of melkzuur in de urine is aan te toonen, een stikstofhoudend kristallijn lichaam, dat met zinkchloride eene moeilijk oplosbare verbinding vormde.

Eenigen tijd tevoren was door HEINTZ [2]) een nieuw organisch stikstofhoudend zuur in de menschelijke urine beschreven, waarvan hij een zinkzout had gemaakt. Later kwam hij [3]) tot het besluit, dat de verbinding van PETTENKOFER identisch was met de zijne en met de kreatine van CHEVREUL.

LIEBIG [4]) echter toonde aan, dat de door PETTENKOFER in de urine ontdekte stof een mengsel was van kreatine en kreatinine.

Terwijl genoemde onderzoekers alleen de al of niet aanwezigheid van kreatine en kreatinine in spieren en urine hebben nagegaan, hebben de volgende onderzoekers zich bezig gehouden met de vraag over de beteekenis van beide stoffen. Deze onderzoekers kunnen verdeeld worden in drie groepen: 1e degenen, die nagegaan hebben de afscheiding van kreatine en kreatinine in de urine van menschen; 2e degenen, die dit hebben gedaan bij dieren; 3e degenen, die zich vooral bezig hebben gehouden met het onderzoek van spieren en organen. Duidelijkshalve zal ik iedere groep afzonderlijk in tijdsvolgorde behandelen.

---

[1]) PETTENKOFER. Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. LII, 1844, pag. 97.
[2]) HEINTZ. Pogg. Annal. Bd. LXII, 1844, pag. 602 } Zie VOIT. Zeitschr. f. Biologie Bd. IV, 1868 pg. 80.
[3]) HEINTZ. Pogg. Annal. Bd. LXX, 1847, pag. 466 }
[4]) LIEBIG. Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. LXII, 1847, pag. 304.

GROEP I.

Hierbij zal alleen behandeld worden het onderzoek bij gezonde menschen.

De eerste, die 24 uurs urine van den mensch onderzocht, is M. LOEBE [1]). Hij gebruikte een methode, analoog aan die van NEUBAUER [1]).

Deze vond bij twee personen uit tien onderzoekingen een gemiddelde van 0.75 gr. kreatinine per dag.

In 1861 gaf NEUBAUER [2]) een betrekkelijk gemakkelijke methode aan, om de hoeveelheid kreatinine, naar zijn meening quantitatief, te bepalen. Hij onderzocht 17 dagen achtereen zijn eigen urine bij gemengd voedsel en vond een vrij constante hoeveelheid kreatinine per dag, gemiddeld 1.120 gr., d.i. 20.6 mgr. per Kilogram lichaamsgewicht.

Bij een jongen van 8 jaar was de afscheiding 0.427 gr. per dag, terwijl bij eenige volwassen, krachtige, gezonde personen een gemiddelde van 0.8 gr. gevonden werd.

MUNK [3]) deed dertien bepalingen van 24 uurs urine en vond een gemiddelde van 0.803 gr. per dag. Bij gemengd voedsel was de hoeveelheid 0.77 gr—1.23 gr. per dag, bij plantaardig voedsel 0.61—0.88 gr.

Hij nam zelf 5.5 gr. kreatine in en kreeg eene duidelijke vermeerdering van kreatinine in de urine, n.l. eene afscheiding van 1.48 gr. tegen 0.803 vroeger. Daar ook de hoeveelheid ureum in de urine vermeerderd was, kwam hij tot het besluit, dat ingenomen kreatine het lichaam verlaat als ureum en kreatinine. De omzetting in kreatinine zou of in het bloed of in de nieren plaats hebben.

---

[1]) LOEBE. Journal f. prakt. Chem. Bd. LXXXII, 1861, pag. 170.
[2]) NEUBAUER. Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. CXIX, 1861, S. 27.
[3]) MUNK. Deutsche Klinik 1862, No. XXX, pag. 299.

STOPCZANSKI [1]) verkreeg een gemiddelde van 1.07 gr. Kreatinine.

VOIT [2]) vond in 2 gevallen bij gemengd voedsel een gemiddelde van 1.—gr. per dag.

K. B. HOFMANN [3]) deed onderzoekingen op zichzelf bij gemengd voedsel gedurende 2 perioden, één van 14 dagen en één van 12 dagen. Het gemiddelde bedroeg resp. 0.687 en 0.675 gr. per dag. Ook van 7 andere menschen werd gedurende kortere of langere perioden de urine onderzocht. Al deze cijfers werden door hem opgeteld bij de cijfers, verkregen door NEUBAUER en MUNK en daardoor een gemiddelde verkregen van 0.990 gr. per dag met een max. van 1.35 en een min. van 0.585 gr. Dit gemiddelde was voor hem de maatstaf voor de afscheiding van een gezonden, volwassen man, waarnaar hij de uitkomsten van de kreatinine hoeveelheid, verkregen onder verschillende omstandigheden, beoordeelde. Deze omstandigheden waren:

LEEFTIJD. Hij vond bij zuigelingen geen kreatinine, bij jongens van 10—12 jaar ongeveer de helft van de hoeveelheid bij volwassenen, bij hoogen ouderdom eveneens minder dan bij volwassenen, zoodat hij besloot, dat de afscheiding van kreatinine van de jeugd tot de puberteit steeds toenemende is, dan op een gelijke hoogte blijft, om in hoogen ouderdom weer te dalen.

GESLACHT. Slechts van twee vrouwen kon hij eenige dagen achtereen urine van 24 uur krijgen. Hij vond een gelijk gemiddelde als bij mannen.

LICHAAMSLENGTE EN GEWICHT. Lichaamslengte had geen invloed, gewicht wel. Toch meende hij, dat niet het lichaamsgewicht als zoodanig, maar meer die omstandigheden, die

---

[1]) STOPCZANSKI, Wien. Med. Wochenschr. 1863, No. XXI—XXV.

[2]) VOIT, Zeitschr. f. Biol. Bd. IV, 1868, pag. 108.

[3]) HOFMANN, Archiv. f. Path. Anat. u. Phys. Bd. XLVIII, 1869, pag. 358.

een gunstigere stofwisseling en dus een beteren algemeenen toestand geven, een grootere rol spelen in de afscheiding van kreatinine.

Rust en beweging. Geen invloed.

Voedsel. Bij onthouding van voedsel vond hij de helft, terwijl gebruik van vleesch de afscheiding vermeerderde. Bij plantaardig voedsel werd de afscheiding bijna gelijk aan die bij geheele onthouding van voedsel. Vermeerderd gebruik van water had geen invloed, evenmin het gebruik van wijn, bier, sodawater, koffie en thee in matige hoeveelheid. Verder onderzocht hij de afscheiding op verschillende tijden van den dag. Hij bracht deze hoeveelheden in curve en kreeg een stijgend been van den hoofdmaaltijd tot middernacht, dalend tot 's morgens en dan weer langzaam stijgend tot den hoofdmaaltijd. Hij meende dat deze loop van de kreatinineafscheiding samenhing met het nemen van voedsel, daar van middernacht tot 's middags slechts de niet van het voedsel afhankelijke kreatinine afgescheiden wordt, terwijl na het middageten hierbij nog komt de kreatinine van het voedsel.

De verhouding tusschen kreatinine en ureum en Na Cl was constant.

Temperatuur van de omgeving had geen invloed.

De hoeveelheid kreatinine was niet afhankelijk van de hoeveelheid urine, noch van het specifiek gewicht.

Kreatine kon niet in normale urine aangetoond worden.

P. Grocco [1]) vond als gemiddelde van 15 bepalingen bij krachtige mannen van 20—30 jaar een dagelijksche afscheiding van 0.987 gr. kreatinine (min. 0.686, max. 1.510 gr.) bij gemengd dieet. Bij personen van 67—76 jaar kreeg hij slechts een afscheiding van 0.408—0.502 gr., bij zuigelingen een spoor kreatinine.

[1]) Grocco. Maly's Jahresber. Bd. XVI, 1886, pag. 199.

Spierarbeid zou in hooge mate de hoeveelheid kreatinine vermeerderen.

MALLET [1]) vond ingegeven kreatine bijna geheel in den vorm van kreatinine in de urine terug. In faeces was noch kreatine, noch kreatinine.

MAC LEOD [2]) deed onderzoekingen bij een vleeschdieet en een kreatinine-vrij dieet. In het eerste geval kreeg hij een afscheiding van 2.098 gr. in 24 uur bij een hoeveelheid totale stikstof van 13.7 gram en ureum van 28.2 gr., in het tweede geval 1.064 gr. bij een hoeveelheid totale stikstof van 14.7 gr. en ureum van 26 gr. Hieruit besloot hij: 1e dat ureum niet ontstaat uit kreatinine, want dan had in het tweede geval een grootere vermindering van ureum moeten plaats gevonden hebben; 2e dat de kreatinine, die in de urine afgescheiden wordt, verdeeld moet worden in endogene en exogene kreatinine d. w. z. kreatinine, in het lichaam gevormd en kreatinine, van het voedsel afkomstig.

Al de vorige onderzoekers gebruikten de methode van NEUBAUER-SALKOWSKI of een wijziging hiervan. Later werd voornl. de methode van FOLIN [3]) gevolgd. Hierop zal ik later terugkomen.

FOLIN [4]) onderzocht nu volgens zijn methode bij 6 personen 30 maal 24 uurs urine. Allen waren op eenzelfde kreatinine-vrij dieet gesteld, bestaande uit 119 gram eiwit, 198 gram vet, 225 gram koolhydraten. Hij vond, dat de dagelijksche hoeveelheid uitgescheiden kreatinine vrij constant was. Bij deze en de volgende proeven werd de hoeveelheid kreatine niet door hem bepaald. Terwijl hij [5]) aan 5 personen

---

[1]) MALLET. Maly's Jahresber. Bd. XXIX, 1900, pag. 659.

[2]) MAC LEOD, Journal of Phys., Vol. XXVI, 1900—1901, pag. VII.

[3]) FOLIN, Zeitschr. f. Phys. Chem., Bd. XLI, pag. 223.

[4]) FOLIN, The American Journal of Physiology, Vol. XIII 1905, pag. 45.

[5]) FOLIN, l. c. pag. 66.

achtereenvolgens een eiwit-rijk en een eiwit-arm dieet gaf, bleef de hoeveelheid kreatinine dezelfde in tegenstelling met de afscheiding der andere stikstofhoudende producten, die meer of minder veranderden. Het eiwit-rijk dieet had dezelfde samenstelling als het vorige, het eiwit-arm dieet bestond uit 400 gram arrowroot en 300 cc. room en bevatte slechts ongeveer 1 gram stikstof.

Hij besloot hieruit, dat de absolute hoeveelheid kreatinine bij een kreatinine-vrij dieet constant is, maar verschillend voor verschillende personen. Ze is geheel onafhankelijk van de afscheiding van de totale stikstof en evenzoo van de hoeveelheid urine. Wel staat ze in verband met het lichaamsgewicht. Menschen met veel vet scheiden echter iets minder af dan magere. Terwijl in het eerste geval gemiddeld 20 mgr. per K.G. lichaamsgewicht afgescheiden wordt, bedraagt in het tweede geval deze hoeveelheid gemiddeld 25 mgr.

De afscheiding van de verschillende stikstofhoudende producten bij verschillend dieet vergeleek hij [1]) nu onder elkaar, waardoor hij tot het besluit kwam, dat de oorsprong van de kreatinine in het organisme der zoogdieren een geheel andere moet zijn dan die van het ureum, waarmede de meeste stikstof uit het lichaam verwijderd wordt. Hij stelde een nieuwe theorie over de ontleding van eiwit in het dierlijk lichaam op, die hij in de plaats stelde van de voorstellingen van Voit en Pflüger daarover. Zooals bekend, is de theorie van Voit de volgende: Het eiwit van het geresorbeerde voedsel gaat door het bloed naar de verschillende weefsels en cellen en wordt daar onder invloed van het levende protoplasma omgezet, zonder echter een integreerend deel van de cel zelf te worden m. a. w. zooals Folin het uitdrukt: het levende protoplasma is in een toestand van

---

[1]) Folin l. c. pag. 117.

suspensie, het circuleerend eiwit in oplossing; de chemische splitsing, de eigenlijke eiwitstofwisseling, heeft nu alleen plaats in de oplossing. De kleine hoeveelheid levend protoplasma, die in 24 uur te gronde gaat, wordt in het begin alleen opgelost en wordt daarbij een deel van het circuleerend eiwit, waarna het dezelfde verandering ondergaat.

Pflüger daarentegen betoogt, dat er een groot chemisch verschil bestaat tusschen het circuleerend eiwit en het levende protoplasma. Terwijl het eerste zeer standvastig is tegenover oxydeerende agentia, kan het laatste gemakkelijk geoxydeerd worden. Al het eiwit, dat bij de stofwisseling gesplitst wordt, wordt nu eerst een integreerend deel van het levende weefsel en daarna pas geoxydeerd. Pflüger geeft later echter toe, dat een deel van het circuleerend eiwit ook gesplitst kan worden, voordat het in de cel opgenomen wordt.

Folin zegt nu, dat men ten onrechte bij de behandeling van het verbruik van eiwit door het organisme in de allereerste plaats steeds gelet heeft op de geheele hoeveelheid stikstof, die het lichaam verlaat in verhouding tot de hoeveelheid, die er aan toegevoegd wordt en daarbij de hoeveelheden, waarin de verschillende stofwisselingsprodukten in de urine voorkomen, niet voldoende in rekening gebracht heeft. Wanneer de hoeveelheid eiwit in het voedsel vergroot of verkleind wordt, stijgt, of daalt daarmede de afscheiding, van stikstof, totdat na korten tijd weer een toestand van evenwicht, waarbij in- en uitvoer van stikstof aan elkaar gelijk zijn, bereikt is. De veranderlijkheid, waarop de omzetting van eiwit berust, openbaart zich echter niet met betrekking tot alle stikstofhoudende stoffen, maar voor verreweg het grootste deel met betrekking tot het ureum. De afscheiding van kreatinine daarentegen en ofschoon in mindere mate, ook die van acidum uricum, is vrij wel onafhankelijk van den rijkdom van het voedsel aan eiwit. Men moet dus onder-

scheiden, een onder den invloed van het voedsel veranderlijke omzetting van eiwit, waarvan in de eerste plaats de vorming van ureum afhangt en die grootendeels, zoo niet geheel, in de spijsverteringsorganen — in de holte van den darm, in het darmslijmvlies, in de lever — plaats vindt, en daarnaast eene veel minder veranderlijke omzetting van eiwit in de verschillende organen, die niet onmiddellijk van het voedsel, maar van de levenswerkzaamheid der weefsels afhankelijk is.

Bij de stofwisseling in de weefsels ontstaan zonder twijfel stikstofhoudende ontledingsprodukten van verschillende samenstelling. Daaronder behoort, zooals door NENCKI, SALASKIN en hunne medewerkers is aangetoond, ammonia, die door de lever in het onschadelijke ureum veranderd wordt. Bovendien wordt er in het organisme ook buiten de lever ureum gevormd. Dit stofwisselingsprodukt ontstaat dus voor een deel, zooals FOLIN het uitdrukt, „endogeen", tengevolge van de vrijwel gelijkmatige omzetting van eiwit in de weefsels, voor een ander deel „exogeen" in grootere of kleinere hoeveelheid, al naar mate er meer of minder eiwit in het spijsverteringskanaal wordt opgenomen. Het is echter niet mogelijk in de urine deze beide deelen van elkander te onderscheiden. Wel daarentegen geeft de afscheiding van kreatinine, waarop de spijsvertering, als het voedsel geen kreatinine bevat, geen onmiddellijken invloed heeft, een aanwijzing omtrent de intensiteit van de omzetting van eiwit in de weefsels.

Zoolang nu de weefsels genoeg eiwit tot hunne beschikking hebben, zal de kreatinineafscheiding dezelfde blijven; en dat er steeds genoeg eiwit is, daarvoor zorgt het organisme zelf. Het levende protoplasma, zoo stelt FOLIN zich voor, bevindt zich in eene oplossing, die rijk is aan eiwit. Daar gewoonlijk met het voedsel meer eiwit opgenomen wordt,

dan de weefsels verbruiken kunnen, is in deze oplossing steeds de maximum hoeveelheid eiwit aanwezig, die ze kan bevatten. Daar slechts tot op zekere grens eiwit in deze oplossing kan opgenomen worden, wordt het overige met het voedsel opgenomen eiwit terstond ontleed, terwijl de stikstof daarvan grootendeels als ureum het lichaam verlaat.

Wanneer nu de hoeveelheid eiwit in het voedsel kleiner wordt of geheel ontbreekt, zal het weefsel toch nog geruimen tijd genoeg eiwit tot zijne beschikking hebben. Als gevolg hiervan verandert de afscheiding der kreatinine niet, van acidum uricum een weinig, maar wel die der overige stikstofhoudende produkten.

Om na te gaan, in welken vorm met het voedsel ingenomen kreatine of kreatinine in de urine verschijnt, heeft FOLIN [1]) aan eenige personen bij een bepaald kreatine-vrij dieet kreatine of kreatinine gegeven.

In geval I, waarbij het dieet bestond uit 450 gram arrowroot en 400 c.c. room, bedroeg de hoeveelheid totale stikstof in de urine 3—5 gram. Het innemen van 1.1 gram kreatine had in het geheel geen invloed, noch op de hoeveelheid kreatinine, noch op een der andere stikstofhoudende produkten, terwijl er ook geen kreatine in de urine gevonden werd.

Na het geven van 1.1 gram kreatinine daarentegen, werd binnen 18 uur in de urine 80 % teruggevonden als kreatinine.

Bij een tweeden persoon met een zelfde dieet en met dezelfde lage stikstofafscheiding werd na het geven van 1.1 gram kreatine + 1.7 gram kreatinine, geen kreatine, maar 80 % meer kreatinine in de urine gevonden. Toen 5 gram kreatine gegeven werd, werd geen vermeerdering van kreatinine, daarentegen wel 1 gram kreatine in de urine gevonden. Na het geven van 5 gram kreatine eenige dagen later, werd

---

[1]) FOLIN, Festschrift für O. Hammarsten, 1906.

noch kreatine, noch vermeerdering van één der stikstofhoudende produkten gevonden.

In een derde geval met hetzelfde dieet als de vorigen werd 6 gram kreatine gegeven, waarna 1 gram kreatine in de urine kwam, terwijl de kreatinine en de overige stikstofhoudende produkten niet veranderden.

Gedurende een eiwit-rijk dieet, dat uit 450 gram eieren, 700 c.c. melk en 300 c.c. room bestond, en waarbij de stikstofafscheiding 16—17 gram bedroeg, werd aan den proefpersoon 5 gram kreatine gegeven; 36 % van de kreatine werd als kreatine in de urine teruggevonden, terwijl de kreatinineafscheiding dezelfde bleef en evenzoo de afscheiding der andere stikstofhoudende produkten.

Bij een dieet nog rijker aan eiwit, waarbij 900 gram eieren, 600 c.c. room en 200 c.c. melk gegeven werd en waarbij de stikstofafscheiding 19—20 gram bedroeg, werd 5 gram kreatine gegeven, met het resultaat, dat 45 % als zoodanig in de urine werd teruggevonden, zonder verandering van de afscheiding der kreatinine en der overige N-houdende produkten.

In geen van deze gevallen kon kreatine of kreatinine in de faeces aangetoond worden.

Uit het feit, dat bij een eiwit-arm dieet het geven van kreatine in het geheel geen invloed heeft op de afscheiding van een der stikstofhoudende produkten in de urine, terwijl bij een dieet rijk aan eiwit een deel van de ingenomen kreatine als zoodanig in de urine weer te voorschijn komt, meent FOLIN te mogen besluiten, dat kreatine in tegenstelling met kreatinine, welke steeds bij elk dieet, na ingenomen te zijn, voor het grootste deel (± 80 %) weder in de urine als kreatinine verschijnt, niet een afvalprodukt van het organisme is, maar als voedsel dient.

Bij een laag stikstofdieet wordt de hoeveelheid kreatine in het weefsel zeer verminderd, zoodat bij toediening van

kreatine bij een dergelijk dieet, de kreatine teruggehouden wordt.

Bij een eiwit-rijk dieet zou het organisme zooveel kreatine kunnen vormen als voor het lichaam noodig is, zoodat bij het geven van kreatine bij een dergelijk dieet, niet zooveel als in het vorige geval of in het geheel geen kreatine in 't lichaam wordt achtergehouden.

Het feit, dat kreatine in zoo'n geval als kreatine weer in de urine te voorschijn komt en niet als een van hare splitsingsprodukten, geeft FOLIN aanleiding er op te wijzen, dat kreatine niet is een voedsel in den gewonen zin van het woord, maar zich geheel anders gedraagt als een aminozuur, daar in dit geval de stikstof als ureum afgescheiden zou worden.

In verband nu met zijne theorie, dat de vorming van ureum vnl. afhangt van de exogene stofwisseling en slechts voor een gering deel van de endogene (weefsel-) stofwisseling, zou men zich nu kunnen denken, dat de stikstofhoudende produkten, die dienen, om het stikstof evenwicht in de levende weefsels in stand te houden, niet gemakkelijk deel kunnen nemen aan de processen, die ureum vormen.

Nu zou kreatine één van die produkten zijn en daarom in het weefsel achtergehouden worden; vandaar, dat spieren zoo rijk zijn aan kreatine. Wanneer nu het organisme dagelijks overstroomd wordt met eiwit, dan kan het juist zooveel kreatine vormen, als het noodig heeft. Vandaar, dat ingenomen kreatine niet in dezelfde mate wordt opgenomen door de spieren bij een eiwit-rijk dieet, als bij een dieet, arm aan eiwit.

Met deze theorie komt nu overeen, dat in een geval, waarbij het eiwit-arme dieet gegeven en dagelijks 1.5 gram kreatine ingenomen werd, nooit kreatine in de urine gevonden werd. Bij een eiwit-rijk dieet, dat bestond uit 1300 gram vleesch,

dat ongeveer 3.9 gram kreatine bevat, werd de grootste hoeveelheid als kreatine in de urine afgescheiden.

In overeenstemming met de waarnemingen van FOLIN werd ook door VAN HOGENHUYZE en mij [1]) uit een reeks van proeven op ons zelf bij kreatinine-vrij dieet gevonden, dat wel de afscheiding van ureum met den toevoer van eiwitstoffen stijgt en daalt, maar dat de afscheiding van kreatinine daarvan niet onmiddellijk afhangt. Wel is er, zooals bleek uit een waarneming bij eene hongerkunstenares, afhankelijkheid in zoover, dat bij algeheele onttrekking van voedsel de werkzaamheid der organen zooveel mogelijk getemperd wordt en dat dan, met de intensiteit der levensverschijnselen, ook de afscheiding van kreatinine buitengewoon klein wordt.

In verband met onze proeven over spierarbeid is tevens de conclusie getrokken, dat kreatine een stofwisselingsprodukt is, dat niet bij de samentrekking der spiervezelen gevormd wordt, maar in spieren en in andere organen ontstaat bij de omzetting van eiwit, waaraan het leven der cellen, afgezien van de krachtsontwikkeling, waartoe zij bij het verrichten van hare bijzondere functies in staat zijn, gebonden is. Alleen dan, wanneer het organisme van alle voedsel verstoken is en dus, om arbeid te verrichten, het vermogen daartoe geheel in zichzelf moet zoeken, wordt het materiaal, dat de spieren noodig hebben, om zich samen te trekken, aan het eiwit der weefsels ontleend; daartoe worden de weefsels tot krachtiger leven geprikkeld, waarvan een vermeerderde vorming van kreatinine het uitvloeisel is.

Om na te gaan, in hoeverre het innemen van eene argininerijke eiwitstof invloed zou kunnen hebben op de afscheiding van kreatinine, werd door ons caseine, dat ongeveer 5 %

---

[1]) VAN HOOGENHUYZE en VERPLOEGH. Zeitschr. f. Phys. Chem., Bd. XLI, 1905, pag. 415.

en gelatine, dat ongeveer 9 % arginine bevat, bij het voedsel genomen.

De afscheiding van kreatinine ondervond geen invloed.

Na het innemen van 0.5 gram kreatinine in twee proefreeksen werd bij beiden 80 % à 85 % in de urine als kreatinine teruggevonden.

Bij 4 zuigelingen, resp. oud 8 dagen, 32 dagen, 2 maanden en 2 maanden, was telkens met zekerheid kreatinine aan te toonen, genoeg om een colorometrische bepaling van de hoeveelheid mogelijk te maken.

W. Caspari en K. Glaessner, [1]) die volgens de methode van Neubauer de urine onderzochten van twee vegetariërs, een' man en eene vrouw, konden bij beiden geen kreatinine vinden, maar wel kreatine. Deze laatste bepaalden zij volgens de methode van Voit en Meissner.

Zij meenden, dat het plantenvoedsel de oorzaak was van de afwezigheid van kreatinine en aanwezigheid van kreatine

Rietschel [2]), die eveneens nog de oude methode van Neubauer-Salkowski gebruikte, kon bij niet koortsende zuigelingen geen kreatinine aantoonen; bij koortsende kreeg hij echter een positief resultaat.

Kj. O. Af Klercker [3]) kon bij onderzoekingen volgens de methode van Folin op zichzelf de onafhankelijkheid bevestigen van de endogene kreatinineafscheiding van den toevoer van eiwit. Gedurende een periode van 12 dagen nam hij bij kreatinine-vrij dieet 6 dagen weinig eiwit en 6 dagen veel eiwit: de afscheiding van kreatinine bleef dezelfde.

Ten einde den invloed van kreatine en kreatinine bij het voedsel na te gaan, nam hij, terwijl hij gedurende 14 dagen

---

[1]) Caspari und Glaessner, Zeitschr. f. diät. und Physik. Therapie 1904, Bd. VII, pag. 485.

[2]) Rietschel, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. LXI, 1905, pag. 615.

[3]) Klercker, Hofmeister's Beiträge, Bd. VIII, 1906, pag. 59.

op kreatinine-vrij dieet was, op sommige dagen in die periode vleesch of Liebig's vleeschextract. Het resultaat was, dat bij het eten van vleesch, waarin volgens hem slechts een spoor van kreatinine en veel kreatine is, de hoeveelheid gepraeformeerde kreatinine in de urine dezelfde bleef, terwijl er tevens kreatine gevonden werd.

Daarentegen werd bij 't innemen van Liebig's vleeschextract, waarin veel meer kreatinine dan kreatine is (door de bewerking) een gedeelte zoowel van de kreatinine als de kreatine in de urine teruggevonden, maar van de kreatinine steeds meer dan van de kreatine. Hij besloot dus, dat de exogene kreatine en kreatinine voor een deel onveranderd door de nieren afgescheiden worden, voor een deel echter in het organisme gebruikt worden en wel de kreatine, naar het schijnt, gemakkelijker dan de kreatinine. Er is echter geen reden aan te nemen, dat exogene kreatine in kreatinine zou veranderd worden.

O. E. Closson [1]) ging van eenige personen de afscheiding van kreatinine na bij een kreatinine-vrij dieet, dat weinig eiwit bevatte. De dagelijksche afscheiding was vrij constant en bedroeg per K.G. lichaamsgewicht resp. 17.—, 18.8, 19.—, 23.— mgr. In een van deze gevallen liet hij den proefpersoon gedurende 3 dagen verschillende hoeveelheden van het eiwitpraeparaat nutrose innemen. Hoewel de stikstofafscheiding aanmerkelijk verhoogd werd, ondervond de afscheiding van kreatinine geen invloed.

Bij een dieet nog armer aan eiwit, dan een der vorigen, was de afscheiding 15—16 mgr. per K.G. lichaamsgewicht.

Bij een persoon, die vleesch gebruikte, werd 19 mgr. per K.G. lichaamsgewicht gevonden.

---

[1]) Closson, Amer. Journ. of Phys. Vol. XVI, 1906, pag. 252.

Bij twee knapen, 14 en 6 jaar oud, was de afscheiding 16 en 17 mgr. per K.G. lichaamsgewicht.

Zijn conclusies zijn, dat de hoeveelheden afgescheiden endogene kreatinine onder verschillende voedings-voorwaarden vrijwel met elkaar overeenstemmen en afhankelijk zijn van de massa actief lichaamsweefsel, en dus tot zekere hoogte evenredig met het lichaamsgewicht.

WEBER[1]) gaf aan een persoon, die op kreatine-arm dieet was, 1 keer 25 gr. Liebig's vleeschextract, dat 0.75 gr. kreatinine bevatte. Daar de afscheiding 0.90 gr. hooger was, dan de gemiddelde normale afscheiding, besloot hij hieruit, dat een deel van de kreatine, die ook in het vleeschextract aanwezig was, in het lichaam in kreatinine omgezet was.

SHAFFER [2]) ging de grenzen van de normale kreatinine-afscheiding per K.G. lichaamsgewicht na. Deze afscheiding per K.G. lichaamsgewicht noemde hij kreatinine-coefficient. Deze grenzen wisselen van 18—30 mgr. per K.G. lichaamsgewicht. Hij sprak de meening uit, dat de verschillende graden van spierontwikkeling en meer in het bijzonder de spiertonus invloed zouden hebben op de kreatinine-afscheiding in de urine.

S. AMBERG EN W. P. MORRILL [3]) onderzochten urine zoowel van gezonde als zieke kinderen. Zij volgden de methode van FOLIN met een kleine wijziging: zij dampten de urine tot droog toe uit op het waterbad, losten het overblijfsel in water op, filtreerden en deden dan de colorimetrische bepaling. Zij kwamen tot de volgende slotsom:

1°. kreatinine is altijd aanwezig in de urine van normale, door de borst gevoede kinderen.

---

[1]) WEBER, Archiv. f. Exp. Path. und Pharm., Bd. LVIII, 1907, pag. 93.

[2]) SHAFFER (Amer. Journ. of Phys. Vol. XVIII, 1907, pag. XX), geciteerd uit Benedict en Myers, Americ. Journ. of Phys. Vol. XVIII, 1907, pag. 379 Het oorspronkelijke stuk hebben we helaas niet in handen kunnen krijgen.

[3]) AMBERG and MORRILL, Journ. of biolog. Chem., Vol. III, 1907, pag. 311.

2°. de kreatinine-coëfficient bij kinderen, $^1/_3$ van die van volwassenen, is nagenoeg constant.

3°. In aanmerking genomen de relatieve percentages van spiersubstantie bij volwassenen en bij kinderen zijn ze geneigd aan te nemen, dat de afscheiding van kreatinine een gewichtige index is voor endogene eiwitstofwisseling.

Fr. G. Benedict and V. C. Mijers [1]) onderzochten de urine van vrouwelijke patiënten lijdende aan psychosen. Zij meenden, dat hersenstoornissen als zoodanig geene verandering in de afscheiding van kreatinine geven, zoodat dus deze proeven meer op physiologisch, dan pathologisch gebied vallen. Daar dit onderzoek meer uitvoerig in het proefschrift van van Hoogenhuyze zal behandeld worden, kan ik volstaan hier alleen hunne gevolgtrekkingen te vermelden:

1°. De kreatinineafscheiding bij vrouwen is over het algemeen lager dan bij mannen.

2°. Terwijl de afscheiding over het algemeen evenredig is aan het lichaamsgewicht, gaat dit niet altijd op.

3°. Leeftijd schijnt een groote rol te spelen in de afscheiding, daar oudere menschen minder kreatinine afscheiden dan jongere, zelfs al is 't lichaamsgewicht hetzelfde.

4°. Het geval van een patiente, wier lichaamsgewicht belangrijk schommelde, toont aan, dat de kreatinineafscheiding wel evenredig is met het lichaamsgewicht, maar niet met de actieve massa protoplasmaweefsel.

---

[1]) F. G. Benedict and V. C. Myers, Americ. Journ. of Phys., Vol. XVIII, 1907, pag. 377.

GROEP II.

OPPLER [1]) meende, dat kreatine in de nieren omgezet wordt in ureum, omdat bij exstirpatie van de nieren bij honden veel minder ureum in het bloed en in de spieren gevonden wordt en veel meer kreatine in de spieren, dan bij sluiting van de ureteren.

PERLS [2]) bevestigde bij konijnen de waarneming van OPPLER.

MUNK [3]) daarentegen vond zoowel bij exstirpatie van de nieren, als bij sluiting der ureteren meer ureumen kreatine in het bloed en in de spieren dan normaal.

Reeds vroeger [4]) had hij bij inspuiting van 2 gr. kreatine in een vena bij een hond vermeerdering van ureum en kreatinine in de urine gevonden.

ZALESKY [5]) vond hetzelfde als OPPLER, evenzoo SSUBOTIN [6]).

VOIT [7]) kon deze waarnemingen niet bevestigen en wees reeds uitvoerig op de fouten, door genoemde onderzoekers begaan. Hierbij haalde hij tevens aan de onderzoekingen van GOLL en HERMANN.

MEISSNER [8]) vond in de urine van honden kreatine en kreatinine. Echter meende hij, dat het vinden van meer kreatine en minder kreatinine, of andersom, afhangt van de behandeling van de urine of alleen reeds van de reactie van de urine.

Later [9]) deed hij injecties van kreatine en kreatinine in de venae bij dieren. Hij vond, dat beide stoffen zeer snel van 't bloed in de urine overgaan.

---

1) OPPLER, Archiv für Path. Anat. Bd. XXI, 1861, pag. 260.
2) PERLS, Königsb. med. Jahrb. Bd. IV, 1864, pag. 56.
3) MUNK, Berl. Klin. Wochenschr. Jahrgang I, 1864, No. 11.
4) MUNK, Deutsche Klinik No. XXX, 1862, pag. 299.
5) ZALESKY, geciteerd uit Voit l. c. pag. 122.
6) SSUBOTIN, Zeitschr. f. rat. med., 1866, Bd. XXVIII, pag. 114.
7) VOIT, Zeitschr, f. Biologie, Bd. IV, 1868, pag. 119 sq.
8) MEISSNER, Zeitschr. f. rat. med., Bd. XXIV, 1865, pag. 103.
9) MEISSNER, Zeitschr. f. rat. med., Bd. XXVI, 1866, pag. 241.

Bij sluiting van de ureteren bemerkte hij bij deze injecties, dat ophooping van kreatine in 't bloed goed verdragen werd, terwijl ophooping van kreatinine vergiftigingsverschijnselen gaf.

In een nieuwe publicatie[1]) vermeldde hij, dat bij injecties en het ingeven per os van kreatine een groot deel terugkwam in de urine als kreatine, een klein deel als kreatinine. Werd kreatinine ingegeven, dan kwam het grootste deel onveranderd terug, doch naar verhouding minder dan ingegeven kreatine. Hij geloofde dus, dat van ingenomen kreatinine een deel in 't lichaam veranderd wordt; temeer kwam hij hiertoe, omdat na sluiting der ureteren, na toedienen van kreatinine in den inhoud van ureteren en het nierextrakt geen spoor van kreatine of kreatinine te vinden was, terwijl bij injectie van kreatine onder gelijke omstandigheden rijkelijk kreatine in de ureteren gevonden werd.

Hij besloot dus, dat in het bloed kreatinine vernield wordt, zoodat de verandering van kreatine in kreatinine pas in de nieren plaats heeft, waar geen gevaar meer is voor vernietiging van kreatinine. In verband hiermede vond hij in de urine van met vleesch gevoede dieren veel kreatine naast de kreatinine, welke kreatine direkt uit het vleesch in de urine zou afgescheiden worden.

Voedde hij de dieren met kreatine-vrij vleesch, dan verminderde de hoeveelheid kreatine aanmerkelijk, maar verdween niet geheel.

Hoe kleiner het gehalte aan eiwit in het voedsel is, waarmede een hond leven kan, zonder ingewicht af te nemen, des te kleiner is de afscheiding van kreatine. De afscheiding van kreatine is het kleinst, wanneer de dieren, na eerst op schraal dieet te zijn geweest, door toevoeging van eiwit, hoewel

---

[1]) MEISSNER, Zeitschr. f. rat. med., Bd. XXXI, 1868, pag. 284.

niet overmatig, in gewicht toenamen. Wanneer daarentegen bij den overgang van schraal voedsel tot die voeding, waarbij gewichtstoeneming plaats heeft, het gehalte aan eiwit van de laatste overmatig groot is, dan wordt kreatine in veel grooter hoeveelheid afgescheiden.

Het tegendeel heeft plaats, wanneer geen eiwit gegeven wordt. Dan komt er vermeerdering van kreatine en wel het meest bij honger. Deze invloed van honger is het spoedigst te merken, wanneer kort vóór het hongeren een schraal dieet gevolgd is. MEISSNER trachtte dit aldus te verklaren: de bij inanitie in ruimere mate afgescheiden kreatine is geheel te vergelijken met kreatine, welke met vleesch opgenomen en weer afgescheiden wordt. Het bijzonder hooge gehalte aan kreatine van de urine wijst in beide gevallen er op, dat het lichaam van spieren, kreatine-houdend weefsel, leeft; in 't eene geval van vreemd, in 't andere geval van eigen vleesch. Bij honger zal dit echter in mindere mate plaats hebben, daar het lichaam dan zuiniger is.

VOIT [1]) verkreeg door toevoeging van veel vet of zetmeel aan het voedsel van honden geen verandering in de afscheiding van kreatinine.

Van meening, dat het inspuiten van kreatine of kreatinine in het bloed geen betrouwbaar resultaat kon geven, daar dan te veel stof tegelijk in het bloed komt, waardoor er geen tijd is, om dit te verwerken, gaf hij deze stoffen met het voedsel in. Ingegeven kreatine of kreatinine kwam voor het grootste deel in de urine weer terug.

De kreatine, die als bestanddeel van vleesch werd ingenomen, werd in de urine als kreatinine of kreatine dadelijk weer afgescheiden.

Hij besloot, dat, indien zich in de nieren weinig kreatine

---

[1]) VOIT, Zeitschr. f. Biologie, Bd. IV, 1868, pag. 100.

bevindt, deze geheel door de zure urine in kreatinine omgezet kan worden; is er veel kreatine, dan blijft een gedeelte onveranderd. Bij gewoon voedsel is er dus meer kreatinine in de urine, bij rijkelijke vleeschvoeding meer kreatine.

Bij de splitsing van eiwit in de spieren wordt een bepaalde hoeveelheid van de stikstof als kreatine afgescheiden en deze gaat over in de urine.

GRUBER [1]) deed bij honden eenige proeven met vleeschvoeding en vond, dat kreatine van het vleesch snel als kreatinine wordt afgescheiden.

De vorige onderzoekingen werden gedaan volgens de methode van NEUBAUER-SALKOWSKI. KOCH [2]) was de eerste, die bij proeven op dieren de methode van FOLIN volgde. Hij was van meening, dat lecithine, op grond van de chemische verwantschap met kreatinine, misschien invloed kon uitoefenen op de afscheiding daarvan. Hij volgde deze redeneering: Kreatinine is het eenige bestanddeel van de urine behalve methylmerkaptaan, dat een methylgroep bevat, gebonden aan stikstof, terwijl lecithine en kephaline de eenige bestanddeelen van het voedsel zijn, behalve caffeïne in thee of koffie, die deze groep aan stikstof verbonden hebben. Er is op grond van proeven bewezen, dat methylgroepen in het lichaam van de eene verbinding op de andere overgebracht kunnen worden, b.v. caffeïne wordt bij menschen veranderd in dimethylxanthine, pyridine in methylpyridine. Vandaar de mogelijkheid, dat lecithine en kephaline in verband zouden kunnen staan tot de vorming van kreatinine, evenals arginine en ook guanidine, dat hiermede in nauw verband staat. Hij deed proeven bij een hond ter controleering van de volgende waarneming: bij drie studenten berekende hij uit de hoeveelheid lecithine en kephaline in het voedsel, hoeveel

---

[1]) GRUBER, Zeitschr. f. Biologie, Bd. XLII, 1901, pag. 416.

[2]) KOCH, Americ. Journ. of Phys., Vol. XV, 1905, pag. 15.

kreatinine afgescheiden zou moeten worden en vond werkelijk een opmerkelijke overeenstemming tusschen de berekende en afgescheiden hoeveelheden. Hij gaf aan den hond lecithine-arm en lecithine-rijk voedsel. In het eerste geval kwam de berekende hoeveelheid kreatinine goed overeen met de hoeveelheid afgescheiden kreatinine; met de vermeerdering van lecithine echter kwam niet overeen een vermeerdering van kreatinine.

Dit zou volgens Koch niet pleiten tegen de verwantschap tusschen lecithine en kreatinine, evenmin als het feit, door Folin gevonden, dat vermeerdering van eiwit niet gevolgd wordt door een vermeerdering van kreatinine, bewijst, dat de kreatinine niet van eiwit afkomstig is. Het is alleen een bewijs, dat de vermeerdering van kreatinine niet zoo maar door veranderingen van het dieet wordt beheerscht, maar, zooals hij het uitdrukt, onder physiologische controle staat.

Door Koch werd opgemerkt, dat bij een hond, niettegenstaande de dagelijksche schommelingen nog al groot zijn, de gemiddelden van verschillende perioden toch gelijk zijn.

W. Czernecki [1]) dacht eveneens aan een methyleeringsproces in 't lichaam. Hij ging na, wat er met glykocyamine (guanidineazijnzuur) gebeurt in 't lichaam. Hij deed proeven op konijnen, en bepaalde de kreatinine volgens de methode van Neubauer-Salkowski. Hij gaf 4 dagen achtereen in 't geheel $7^1/_2$ gr. glykocyamine. Hoewel de hoeveelheid kreatinine vermeerderde, durfde hij dit toch niet toeschrijven aan glykocyamine.

Bij voeding met glykocyamidine (anhydride van glykocyamine), waarvan hij in 2 dagen 4 gr. per os gaf, kwam geen vermeerdering van kreatinine.

Verder gaf hij 3.9 gr. kreatine in 4 dagen aan een

---

[1]) W. Czernecki, Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. XLIV, 1905, pag. 294.

konijn door een sonde, en vond slechts een klein gedeelte in de urine terug als kreatinine. Na het geven van kreatinine gedurende twee dagen 2 gr. per dag, kwam ongeveer de helft als kreatinine in de urine terug.

JAFFE [1]) deed dergelijke proeven als CZERNECKI, maar onderzocht behalve de urine ook de spieren. Hij bepaalde de kreatinine als zinkchloride-verbinding volgens een gewijzigde methode en ging van te voren de betrouwbaarheid hiervan na. Het bleek nu hierbij, dat ongeveer 30 % kreatinine te weinig gevonden werd. In een serie van 12 proeven, waarbij hij de dieren per os of subcutaan zoutzure of azijnzure glykocyamine gaf, werd steeds vermeerdering van kreatinine gevonden. Tevens beschouwde hij de proeven van CZERNECKI met glykocyamine ook als een positief resultaat.

Hij kwam dus tot de conclusie: glykocyamine wordt in het organisme door toevoeging van methyl in kreatine veranderd.

Wat zijn proeven met spieren betreft, hiervan zegt hij zelf, dat ze te weinig in aantal zijn, om een zeker besluit er uit te kunnen trekken, vooral daar niet precies bekend is, hoe groot de schommelingen zijn in het kreatinegehalte van de spieren van normale konijnen. Daar echter bij een proefkonijn, dat gevoed was met glykocyamine, in de spieren zelfs 42 % meer kreatine was gevonden, dan bij een controledier, meent hij hierin wel een aanwijzing te mogen zien van synthese van kreatine uit glykocyamine. Daar men zou kunnen denken, dat arginine bij zijn splitsing in het lichaam voor een deel geoxydeerd wordt tot guanidineazijnzuur, nam JAFFÉ ook proeven met arginine. Hij spoot arginine als nitraat subcutaan in, doch kon in twee proeven geen vermeerdering van kreatinine krijgen. Dit had hij wel verwacht, daar THOMPSON [2]) gevonden had, dat per os

---

[1]) JAFFÉ, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLVIII, 1906, pag. 430.

[2]) THOMPSON, Journal of Physiol., Bd. XXXII, 1905, pag. 33.

ingegeven arginine voor 't grootste deel, subcutaan bijna tot 100 % in de urine als ureum verschijnt. JAFFÉ besloot dus, dat arginine zeer waarschijnlijk niet behoort tot de moederstoffen van kreatinine. Zijn redeneering was: Wanneer dus arginine niet als tusschenstof dient bij de vorming van kreatine, dan is dit misschien daardoor te verklaren, dat de guanidine bij zijn ontstaan uit eiwit zich direkt met aminoazijnzuur of op andere wijze met een azijnzure rest verbindt. Dat guanidine onstaat bij de hydrolyse van verschillende eiwitten is bewezen door KUTSCHER c. s.

De mogelijkheid van de aanwezigheid van vrije guanidine in de intermediaire stofwisseling wordt noch door de giftigheid van de base uitgesloten, noch door het feit, dat in normale urine van de konijnen geen guanidine voorkomt, terwijl subcutaan of per os gegeven kleine hoeveelheden bijna geheel afgescheiden worden.

Overigens vermindert de afgescheiden hoeveelheid bij grootere, bijna toxische dosis aanmerkelijk, terwijl bij honden en kippen ook na kleinere dosis slechts 50 % van de gegeven hoeveelheid terugkomt, een bewijs, dat guanidine in het organisme wel degelijk aangetast wordt.

Door de giftigheid van de base gelukte het JAFFE niet, bij konijnen hiermede proeven te doen.

Daar methylguanidine door konijnen beter verdragen wordt en de mogelijkheid niet uitgesloten is, dat in het eiwitmolekule ook methylguanidine voorhanden is, die bij de kreatinevorming van belang zou kunnen zijn, werden ook hiermede proeven gedaan. Voorloopig echter zonder resultaat.

ACHELIS [1]) toonde aan, dat methylguanidine steeds in de urine van mensch en dier voorkomt. Door de nauwe chemische verwantschap tusschen methylguanidine en krea-

---

[1]) ACHELIS, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. L, 1906—1907, pag. 10.

tine resp. kreatinine, kwam hij tot de gedachte na te gaan, of methylguanidine misschien als splitsingsprodukt van kreatine of kreatinine gevonden werd. Daartoe bepaalde hij zoowel bij een mensch als bij een hond de hoeveelheid methylguanidine gedurende 2 perioden, waarbij hetzelfde kreatine-vrije dieet gevolgd werd, terwijl in de eene periode een groote hoeveelheid kreatinine gegeven werd. In beide perioden werd wel niet evenveel methylguanidine, maar toch geen noemenswaard verschil gevonden, tenminste in aanmerking genomen de groote hoeveelheid ingegeven kreatinine.

Hieruit besloot hij, dat de afscheiding van methylguanidine niet of slechts in zeer geringe mate afhankelijk is van het nemen van kreatinine.

Het scheen hem echter waarschijnlijk toe, dat methylguanidine in verband staat met de kreatine. Het zou een moederstof of een splitsingsprodukt van kreatine kunnen zijn. Voor het laatste pleit, dat slechts een deel van de spierkreatine als kreatine of kreatinine in de urine overgaat; maar daar methylguanidine zoo giftig is, is het niet goed aan te nemen, dat het een splitsingsprodukt van kreatine zou zijn. Veel meer is te denken, dat het een moederstof van de spierkreatine is; het lichaam zou dit gif onschadelijk maken, door het voor het grootste deel in kreatine om te zetten.

Door inspuiting van methylguanidine echter kon bij een hond slechts een geringe vermeerdering van methylguanidine, doch geen vermeerdering van kreatinine gevonden worden.

Opmerkelijk is nog, dat bij zijne proeven, waarbij groote hoeveelheden kreatinine bij het voedsel gegeven werden, slechts een klein deel van de kreatinine in de urine teruggevonden werd. Zooals hij zelf zegt, zou dit aan de door hem gevolgde methode kunnen toegeschreven worden, die hij echter niet duidelijk beschrijft.

F. P. UNDERHILL and O. E. CLOSSON [1]) spoten bij een hond subcutaan adrenaline in, waardoor echter geen verandering in de afscheiding van kreatinine kwam.

G. DORNER [2]) herhaalde bij konijnen de proeven van JAFFE met glykocyamine, en wel volgens de methode van FOLIN. Glykocyamidine geeft ook de reactie van JAFFÉ. Daar nu bij het geven van glykocyamine behalve deze verbinding ook glykocyamidine in de urine kan komen, en bovendien door het koken van de urine met zoutzuur voor de bepaling van kreatine, de glykocyamine voor een deel in glykocyamidine veranderd wordt, moesten van te voren proeven gedaan worden om na te gaan, welke fout daardoor bij de bepaling van kreatinine zou ontstaan. Door nauwkeurige proeven heeft hij gevonden, dat op zijn hoogst 17 % glykocyamine in glykocyamidine door dat koken omgezet wordt, wat dus een zeer kleine fout zou geven. Bovendien is deze fout bijna geheel te ontgaan, door vóór het koken met zoutzuur de urine uit te trekken met alkohol, waarin kreatine, indien in kleine hoeveelheid aanwezig, wel, glykocyamine niet oplost. Ten slotte ging hij voor elke proef na, of er glykocyamidine in urine aanwezig was.

Bij zijne proeven met glykocyamine kon hij bevestigen de uitkomst van JAFFE, dat de totale hoeveelheid kreatinine vermeerderd wordt; tevens vond hij, dat deze vermeerdering vnl. komt door de grootere afscheiding van kreatine.

Bij kikvorschen deed hij dergelijke proeven zonder positief resultaat. Ook ging DORNER na, in hoeverre konijnenspieren bij autolyse glykocyamine in kreatine kunnen veranderen. Hij vond, dat dit werkelijk het geval is hoewel volgens hemzelf wel bedenkingen tegen zijne proeven zijn in te brengen (pag. 258).

---

[1]) UNDERHILL and CLOSSON, Americ. Journal of Physiol. Vol. XVII, 1906, pag. 54.

[2]) G. DORNER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LII, 1907, pag. 225.

Verder ging hij den invloed van methylguanidine na. Daar dit zoo giftig is, kon hij slechts kleine doses subcutaan inspuiten als een waterige oplossing van het met soda geneutraliseerde salpeterzure zout. Hij kwam tot de conclusie, dat methylguanidine geen invloed heeft op de kreatineafscheiding. Na het geven van thymus aan 2 honden, kwam er geen vermeerdering van de kreatinine in de urine. Evenmin bij het geven van kreatinevrije vleeschresten of fibrine bij een konijn. Bij een hond werd door voedering met fibrine wel een positief resultaat verkregen, echter niet bij het geven van kreatinevrije vleeschresten.

Hongerproeven bij konijnen toonden geen invloed op de afscheiding van kreatinine, maar wel een vermeerdering van kreatine.

WEBER [1]) gaf aan een hond, die gevoed werd met 250 gram vleesch, gedurende een rustperiode op 1 dag 25 gram LIEBIG's vleeschextrakt extra en evenzoo gedurende een periode, waarbij de hond dagelijks 3 uren in een tredmolen moest loopen, op 1 dag 25 gram vleeschextrakt, terwijl dien dag de hond $5^1/_2$ uur moest loopen. Den eersten keer werd 59.3 %, den tweeden keer 73.3 % van de ingegeven kreatinine teruggevonden.

GROEP III.

Hoewel behalve in urine en bloed, ook in spieren, nieren en hersenen [2]) kreatine en kreatinine gevonden zijn, zijn het toch de spieren, die na de urine het meest van belang zijn. Reeds VOIT [3]) meende dit, waar hij zegt:

„Wir können jedenfalls den Muskel als die Hauptbildungsstätte dieser Stoffe betrachten; in ihm sind die Be-

---

[1]) WEBER. Archiv. f. exp. Path. und Pharm., Bd. LVIII, 1907, pag. 93.
[2]) W. MÜLLER, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. CIII, 1857, pag. 131.
[3]) VOIT, Zeitschr. f. Biologie, Bd. IV, 1868, pag. 78.

dingungen der Art, dass das sich zersetzende Eiweiss in die genannten Körper übergeht, es ist jedoch noch unbekannt, ob dazu ein grosser oder kleiner Theil des Stickstoffs des zerfallenden Eiweisses verwendet wird.

Keinesfalls geht aller Stickstoff in Kreatin oder Kreatinin auf, denn es finden sich im Muskel noch andere Stickstofhaltige Zersetzungsprodukte, z. B. Sarkin, Xanthin, Inosinsäure, über deren weitere Schicksale und Beziehungen zum Kreatin und Kreatinin nichts oder nur wenig bekannt ist."

Het spreekt dus wel van zelf, dat VOIT zeer zijn aandacht aan de spieren wijdt.

Kreatinine komt volgens de meeste onderzoekers in mindere mate in de spieren voor dan kreatine. alleen BORSCZOW [1]) meende, dat in spieren veel kreatinine voorkomt, welke door de stofwisseling in kreatine verandert.

HEINTZ echter meende, daar door verwarming met minerale zuren de kreatine in kreatinine verandert, dat vooral kreatine in het vleesch voorkomt, en bij het verwerken van het zure vleeschsap kreatinine uit de kreatine gevormd wordt. Hiermede was LIEBIG [2]) het echter niet eens, daar hij van meening was, dat minerale zuren met een concentratie overeenkomende met de zure reactie van het vleeschextract de kreatine niet veranderen kunnen. NEUBAUER [3]) heeft aangetoond, dat, als men een hoeveelheid kreatine in veel water oplost, deze oplossing met eenige druppels azijnzuur aanzuurt en indampt, men kreatinine krijgt; of ook, wanneer men een neutrale oplossing van kreatine in een toegesmolten buis dagen lang op het waterbad verwarmt. NAWROCKI [4]) vond zelfs, dat na 2 à 3 maal indampen van een zuivere kreatineop-

---

[1]) BORSCZOW, aangehaald uit VOIT l. c. pag. 80.

[2]) LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. LXII, 1847, pag. 297.

[3]) NEUBAUER, Zeitschr. f. Analyt. Chem. 1863, Bd. I, pag. 22.

[4]) NAWROCKI, Zie VOIT l. c. pag. 80.

lossing in water op het waterbad, kreatinine gevormd wordt. Hierdoor spreekt het vanzelf, dat, wanneer men groote hoeveelheden van een zuur gemaakte vloeistof indampt bij kookhitte, of sterk zuur geworden vleeschsap van dieren, die reeds lang dood zijn, gebruikt, men onmogelijk de oorspronkelijk aanwezige hoeveelheid kreatine en kreatinine apart kan bepalen en steeds fouten maakt ten gunste van de kreatinine.

NEUBAUER [1]) trachtte dit te ontgaan, door weinig water te gebruiken, een overmaat van loodacetaat te vermijden, bij lage temperatuur in te dampen en zoo snel mogelijk te werken. Volgens deze methode werd geen kreatinine of slechts sporen gevonden, maar veel meer kreatine, dan vroeger ooit werd aangegeven.

VOIT [2]) vond bij onderzoekingen volgens deze methode verschillende hoeveelheden bij verschillende dieren van dezelfde soort.

Hij zocht ten eerste de verklaring van dit verschijnsel in fouten in de methode, maar verder in de omstandigheid, of het vleesch versch of eenigen tijd na den dood onderzocht werd en ook in het vetgehalte van de spieren. Een zekere verklaring wist hij echter niet.

SCZELKOW [3]) gaf aan, dat in de verschillende spiergroepen van eenzelfde dier de hoeveelheid kreatine verschillende is, wat hij in verband bracht met den grooten waterrijkdom der zich meer bewegende spieren.

NAWROCKI [4]) vond echter in de verschillende spiergroepen van eenzelfde hoen dezelfde hoeveelheid kreatine; ook bij een hond in de hartspier evenveel kreatine als in de extremiteiten.

---

[1]) NEUBAUER l. c. pag. 22.
[2]) VOIT l. c. pag. 82.
[3]) SCZELKOW, zie VOIT pag. 83.
[4]) NAWROCKI, zie VOIT pag. 84.

VOIT daarentegen toonde aan, dat in de hartspier minder kreatine, maar meer kreatinine voorkomt, terwijl de som van beide toch minder is, dan in de extremiteiten gevonden wordt.

Volgens VOIT blijft bij spierarbeid de som van kreatine en kreatinine in de spier gelijk, maar de hoeveelheid kreatine vermindert door het ontstaan van zuur door den arbeid. Vermoedelijk zou deze kreatine dan in kreatinine veranderd zijn.

Van belang is de tijd, waarop de spieren onderzocht worden na het uitnemen uit het lichaam. Wanneer de spieren in rotting overgaan, zou de kreatine en ook de kreatinine vernietigd worden. Door zorgvuldige proeven heeft VOIT dit bewezen.

SAROKIN [1]) vond, dat bij tetanus van uitgesneden spieren de geheele hoeveelheid kreatine en kreatinine vermeerderde en een deel van de kreatine in kreatinine overging. Volgens VOIT lag dit verschil binnen de grenzen van bepalingsfouten.

NAWROCKI vond dan ook geen vermeerdering bij tetanus, zelfs niet meer kreatinine.

SCZELKOW[2]) daarentegen was het in hoofdzaak met SAROKIN eens. Kreatinine kon hij echter niet in grootere hoeveelheid aantoonen. Wanneer hij echter door doorsnijding van het ruggemerg verlamming veroorzaakte, verminderde de hoeveelheid kreatine van de verlamde spieren; tetaniseerde hij nu de geparalyseerde spieren, dan hoopte zich daarin meer kreatine op, dan in de rustende spieren. Hij vond dus een groote vermeerdering van kreatine onder invloed van arbeid.

NAWROCKI, die deze proeven herhaalde bij hoenderen, kon de resultaten van SCZELKOW niet bevestigen.

MONARI,[3]) die proeven deed over de verandering van de

---

[1]) SAROKIN, Arch. f. path. Anat. 1863, Bd. XXVIII, pag. 544.

[2]) SCZELKOW, zie VOIT l. c. pag. 86.

[3]) MONARI, Maly's Jahresber. 1889, Bd. XIX, pag. 296.

chemische samenstelling der spieren tengevolge van vermoeienis, kwam wat de kreatine en kreatinine betreft, tot de volgende slotsom: de rustende spier heeft een zure reactie, waardoor een deel van de kreatine in kreatinine veranderd wordt.

Gevolgen van arbeid (vermoeienis) vermeerderen in de spier zoowel kreatine als kreatinine. Bij de vrijwillig sterk arbeidende spieren vermeerdert de som van beiden. De kreatine alleen vermeerdert, als de arbeid zekere grenzen niet overschrijdt. Overmaat van spierarbeid geeft eene groote vermeerdering van kreatinine. De kreatinehoeveelheid in de vermoeide spier is dikwijls kleiner, dan in de rustende en in dit geval krijgt men veel meer kreatinine, welke zelfs tweemaal zooveel kan bedragen dan kreatine. De kreatinine ontstaat uit de kreatine.

JOHNSOHN [1]) geloofde, dat kreatine geen bestanddeel is van het vleesch, maar wel kreatinine en dat kreatine eerst door bacteriewerking uit kreatinine wordt gevormd.

Wij [2]) hebben volgens de methode van FOLIN van verschillende soorten van vleesch het kreatine- en kreatinine-gehalte als kreatinine bepaalden belangrijk meer gevonden, dan tot nu toe aangenomen werd. Terwijl n.l. tot nu toe dit gehalte als 0.2 % à 0.3 % van de versche spierzelfstandigheid werd opgegeven, vonden wij 0.4 %.

SEEMANN,[3]) die de methode van Folin niet goed te vertrouwen vindt, bepaalde volgens NEUBAUER-JAFFE (zie Jaffé, Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bld. XLVIII, 1906, pg. 432) de kreatinine in eenige autolyse proeven, die als volgt ingericht waren:

A. 1 K.G. vleesch, versch geëxtraheerd en dadelijk onderzocht,

---

[1]) JOHNSOHN, Maly's Jahresberichte, Bd. XXII, 1892, pag. 333.

[2]) VAN HOOGENHUYZE en VERPLOEGH, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLI, 1905, pag. 432.

[3]) SEEMANN, Zeitschr. f. Biol., Bd. XLIX, 1907, pag. 333.

B. 1 K.G. vleesch, versch geëxtraheerd, 3 maanden geautolyseerd en dan onderzocht,

C. 1 K.G. vleesch, in zijn geheel 3 maanden geautolyseerd en dan onderzocht,

D. 1 K.G. vleesch in zijn geheel na toevoeging van 125 gram handelsgelatine 3 maanden geautolyseerd en daarna onderzocht.

Daar hij in de laatste 3 gevallen en vooral in het allerlaatste geval meer kreatinine vond dan bij A, besloot hij, dat kreatinine door splitsing uit eiwit kan ontstaan.

URANO [1]) redeneerde aldus: Een mensch van 60 K.G. zou volgens ruwe berekening 80 à 90 gram kreatine in zijn spieren moeten hebben. Kreatine en kreatinine zijn gemakkelijk te dialyseeren. Daar toch hiervan zoo weinig in het bloed en in de urine te vinden is, zou men geneigd zijn aan te nemen, dat het sarcolemma voor de kreatine en kreatinine een semipermeabele membraan is, of dat kreatine in een anderen vorm in het spierprotoplasma aanwezig is.

Om dit na te gaan, deed hij proeven zoowel met versche spieren als met spieren, die eenigen tijd in ijs bewaard waren, en evenzoo met versche spierbrij en eenigen tijd in ijs bewaarde spierbrij. Hij gebruikte de methode van FOLIN.

In Ringer's vloeistof werd gedialyseerd.

Hij vond, dat door de spierbrij, zoowel versche als bewaarde, de kreatine reeds direct in groote hoeveelheid afgegeven werd; evenzoo door spieren, die bewaard waren, terwijl de versche spier eerst langzamerhand haar kreatine afstaat. Hij kwam dus tot de conclusie dat kreatine een bestanddeel is van het spierprotoplasma, maar in een niet te dialyseeren vorm. Koken of hakken van de spieren doet snel vrije kreatine ontstaan; bewaren in ijs doet dit eerst langzamerhand.

---

[1]) URANO, Hofmeister's Beiträge, Bd. IX, 1907, pag. 104.

S. WEBER [1]) gebruikte, evenals URANO, de methode van FOLIN voor het onderzoek bij spieren. Hij bepaalde kreatine en kreatinine gezamenlijk als kreatinine.

Om na te gaan de hoeveelheid kreatine en kreatinine van de rustende en de werkende spier, volgde hij de methode van MINKOWSKI. Hij liet n.l. een hart werken in Ringer's vloeistof en onderzocht na flinken arbeid het kreatininegehalte van spier en vloeistof. Wordt in de doorgestroomde vloeistof de base gevonden, dan is bewezen, dat ze door het hart bij den arbeid is afgegeven. Neemt gedurende de proef de som van de kreatinine van de oplossing en van het hart in vergelijking met het normale kreatininegehalte van het hart af of toe, dan is kreatinine verbruikt of gevormd. Een bezwaar is, dat het hartgewicht niet precies te bepalen is.

Resultaat: bij goeden arbeid van het hart worden groote hoeveelheden kreatine of kreatinine aan de doorstroomende vloeistof afgegeven. Aan de rustende spier wordt door de doorstroomende vloeistof geen kreatine ontnomen. Algemeen uitgedrukt: de krachtig arbeidende spier geeft meer kreatine of kreatinin aan het bloed af dan de zwakker arbeidende of rustende. Komt deze hoeveelheid niet in de urine, dan moet ze in het organisme ~~of~~ (b.v. in de lever of schildklier) vernietigd zijn.

In aansluiting hieraan deelde hij een onderzoek mede van het totale gehalte aan kreatinine van het hart en de spieren van 2 honden, in cinchonine-krampen gestorven. Een opmerkelijke verandering van het gehalte aan kreatinine van de spieren werd niet gevonden.

Verder werden door hem normale en verlamde spieren met elkaar vergeleken. De nervus ischiadicus werd bij een hond doorgesneden en de spieren na verscheidene weken onder-

---

[1]) WEBER, Archiv f. exper. Path. und Pharm., Bd. LVIII, 1907. pag. 93.

zocht. De spieren van den verlamden poot waren zeer veel armer aan kreatinine dan die van den normalen.

Vinden wij dus, zoo zegt hij, in de spieren na krampen zelfs eene geringe vermindering van het kreatininegehalte en in een toestand van rust na zenuwdoorsnijding een sterke vermindering, dan ligt hierin slechts een schijnbare tegenspraak. De verklaring zou de volgende kunnen zijn:

Der krampfhaft arbeitende Muskel mag mehr Kreatin bilden wie der ruhende, jedenfalls wird bei der Arbeit mehr entfernt bzw. fermentativ (GOTTLIEB u. STANGASSINGER) zerstört. Der untätige Muskel musste Kreatin in sich aufspeichern, wenn zwar weniger gebildet, aber das einmal entstandene noch langsamer aus dem Muskel entfernt oder zerstört wird. Unsere gelähmten Muskel waren aber nicht nur untätig, sondern degenerativ atrophisch, und unter den Umständen ist offenbar die Bildung des Kreatin noch geringer als die Beseitigung des vorhandenen.

GOTTLIEB und STANGASSINGER [1]) hebben nagegaan, of orgaanextrakten of uitgeperste orgaansappen invloed hebben op kreatine en kreatinine.

Daarvoor hebben zij genoemde vloeistoffen met toluol in de broedstoof bij 37° C. gezet en daarbij niets, kreatine, of kreatinine gedaan.

Telkens na bepaalden tijd deden zij bepalingen van kreatinine volgens FOLIN. Zij vonden, dat bij de autolyse van organen na kreatinetoevoeging een duidelijke vermeerdering van kreatinine kwam. Bloedserum zonder toevoeging van kreatine gaf reeds eene geringe vermeerdering van zijn gehalte aan kreatinine. Reeds na eenige uren zou deze werking, die volgens hen eene fermentatieve is, plaats hebben.

Hiervoor pleit, dat kort verhitten van de extrakten en hooge

---

[1]) GOTTLIEB und STANGASSINGER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LII, 1907, pag. 1.

temperatuur deze werking zeer sterk verminderen. Dat er na koken van de extrakten nog vorming van kreatinine plaats heeft, komt daardoor, dat water alleen al bij 37° C. de kreatine in kreatinine kan omzetten, hoewel slechts in geringe mate. Zure reactie bevordert deze omzetting; maar bij de autolyse proeven is van zuurwerking geen sprake, daar de orgaanextrakten na de autolyse meestal neutraal reageeren. De zuren, die bij de autolyse zouden ontstaan, zouden dan door de kreatine die tegelijk gevormd wordt, geneutraliseerd worden.

Wanneer in de extraktoplossingen het eiwit met 2 volumina alcohol en 1 vol. aether neergeslagen werden en de praecipitaten met aether behandeld en in vacuo boven zwavelzuur gedroogd, dan kon een poeder verkregen worden, dat evenals de orgaanextrakten zelf, op kreatine werkte.

Het ferment schijnt vnl. bij zwak alkalische, neutrale, of zwakzure reactie te werken.

Ook urine zou bij staan bij 37 % C. toegevoegde of gepraeformeerde kreatine in kreatinine kunnen omzetten.

In 5 dagen zou het maximum bereikt zijn.

De gevonden hoeveelheden kreatinine zouden niet binnen de grenzen van bepalingsfouten liggen.

Met ammoniumsulfaat kon het anhydreerende ferment in urine neergeslagen worden.

Werd de urine van te voren gekookt, dan werd niet meer kreatinine gevonden dan overeenkomt met de werking van het water en de aciditeit van de urine.

Ook bij een temperatuur van 0° C had geen vermeerdering van kreatinine plaats.

Nu hebben echter bij die fermentwerkingen complicaties plaats.

Bij de autolyse van organen wordt ook kreatine uit onbekende bron gevormd, terwijl de kreatinine, die eenmaal

ontstaan is, weer belangrijk vernield wordt. Men heeft dus 3 processen naast elkaar:

1e Vorming van kreatine of kreatinine.

2e Vernieling van kreatine resp. kreatinine.

3e Fermentatieve verandering van kreatine in kreatinine.

Het zou kunnen zijn, dat bij de autolyse andere reduceerende stoffen ontstaan, die oogenschijnlijk zouden doen besluiten tot vermeerdering van kreatinine, daar de methode berust op het feit, dat het pikrinezuur in pikraminezuur gereduceerd wordt, waardoor de roode kleur ontstaat.

Daarmede is echter niet te verklaren het feit, dat hoe langer de autolyse duurt, des te meer kreatine en kreatinine vernield worden.

Ook de vernielende werking zou eene fermentatieve zijn; daarvoor pleit de mogelijkheid uit orgaanextrakten werkzame fermentpraecipitaten te verkrijgen. Na koken of couguleeren van de orgaanextrakten wordt de fermentatieve werkzaamheid opgeheven.

De vernielende fermenten noemen zij kreatase en kreatinase.

In alle organen en ook in de urine zouden deze fermenten aanwezig zijn, het minst in Carotisbloed. Ze zouden in het leven een groote rol kunnen spelen. Tevens zou veel verklaard kunnen worden, wat tot nu toe niet goed begrepen werd b.v. het feit, dat bloed ook kreatinine zou bevatten, wat vroeger algemeen bestreden werd. Zoo zou men niet meer mogen aannemen, dat spieren zooveel rijkelijker kreatine vormen, dan andere organen, daar in spieren zooveel kreatine te vinden is. Immers ook in andere organen zou eene rijkelijker vorming van kreatine plaats kunnen hebben dan men tot nu toe aannam, maar in die organen zouden de voorwaarden voor de vernieling van kreatine zooveel gunstiger zijn. De lever b.v. vernielt gemakkelijk kreatinine.

De hoeveelheid kreatinine en kreatine, die in de urine verschijnt, zou dus geen maatstaf zijn voor de grootte van de kreatinestofwisseling in het lichaam. Naast vorming van kreatine en kreatinine zou dadelijk weer vernieling plaats hebben.

DAKIN [1]) herhaalde voorgaande proeven, om na te gaan, wat het toevoegen van kreatinine of kreatine bij orgaanextrakten voor invloed heeft. Hij kon geen verandering vinden in de hoeveelheid toegevoegde kreatine of kreatinine, althans de kleine verschillen, die hij verkreeg, schreef hij toe aan bepalingsfouten. Al deze orgaanextrakten waren bereid op een wijze, dat ze sterk werkende arginase-praeparaten geven. Daar echter geen merkbare invloed op kreatinine of kreatine werd uitgeoefend, kwam hij tot het besluit, dat naar alle waarschijnlijkheid arginase niets gemeen heeft met de kreatase of kreatinase van GOTTLIEB en STANGASSINGER.

STANGASSINGER [2]) herhaalde eveneens de vorige proeven met de volgende resultaten:

1°. Kreatase, kreatinase en het anhydreerend ferment werken het sterkste bij zwak zure reactie. Toevoeging van alkali gaat de werking van de vernielende fermenten tegen; rustig staan van de oplossing begunstigt die werking. Toluol is het beste antiseptieum voor de vloeistof.

Door protoplasmavergiften, ureum en NaCl in groote concentratie worden de fermenten in hunne werking gestoord.

2°. Bij de autolyse van de lever en het bloed van den hond wordt in het begin kreatine gevormd en wel bij goed gevoede honden in ruimere mate dan bij uitgehongerde dieren.

---

[1]) Journ. of Biol. Chem. Vol. III, 1907, pag. 435.

[2]) STANGASSINGER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LV, 1908, pag. 295.

3°. Leverextrakten vernielen toegevoegde kreatinine in hooge mate. Daarbij wordt ook kreatine in groote hoeveelheid aantoonbaar.

GOTTLIEB EN STANGASSINGER [1]) deden bij honden doorbloedingsproeven van nier en lever. Ze lieten het bloed van hongerende dieren, waarbij 125—250 mgr. kreatine toegevoegd was, stroomen door de nieren van hetzelfde dier en wel 3—5 uur lang. In drie proeven vonden ze een groote vernieling van kreatine en kreatinine en bovendien een duidelijke verandering van kreatine in kreatinine. Ze meenden niet met zekerheid te kunnen uitmaken, of de verandering van kreatine in kreatinine plaats vindt door het nierweefsel zelf of door het bloed alleen reeds. Immers bij hunne autolyse proeven hadden ze een kreatininevormend ferment kunnen aantoonen in het bloed.

De vernielende werking kan wel vnl. aan het nierweefsel toegeschreven worden, daar bloed ook wel een vernielend ferment bezit, maar toch niet in zoo hooge mate als gevonden is bij hunne doorbloedingsproeven bij nieren.

Bij nierdoorbloeding werd dus hetzelfde gevonden als bij de autolyse van de nieren, maar in het eerste geval zijn uren voldoende tegen in het laatste geval dagen.

Hetzelfde deden zij ook bij de lever, zoowel bij goed gevoede als bij hongerende dieren. In het laatste geval werd een groote vermindering van de totale kreatinine gedurende een doorbloeding van 4½ uur gevonden. Na 2½ uur was de vermindering van de kreatine veel geringer dan in de proeven van langeren duur.

Bij goed gevoede dieren vonden zij na 2½ uur in twee gevallen een duidelijke vermeerdering van de totale kreatinine,

---

[1]) GOTTLIEB und STANGASSINGER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LV, 1908, pag. 322.

terwijl in een derde geval na 5 uur de waarde van de kreatine dezelfde bleef.

Dus onder gunstige omstandigheden vindt men bij doorbloeding van de lever een vermeerdering van de totale kreatinine. Als omstandigheden, die van invloed zijn, worden genoemd:

1°. de tijd van de doorbloeding (na korten tijd vermeerdering, na langen tijd vermindering).

2°. de voedingstoestand van de proefdieren (bij honger meer vernieling van kreatine dan bij goede voeding).

Zij meenden nu, dat bloed of lever of beiden moederstoffen van kreatine bevatten, waaruit deze hetzij bij doorvoering door de lever afgesplitst wordt, of waaruit deze zich in het overlevende orgaan vormt.

Bij de leverdoorbloeding wordt er eerst meer kreatine gevormd dan er vernield wordt. Eerst, wanneer de moederstoffen uitgeput zijn, komt alleen vernieling. In de lever van goed gevoede dieren komt deze vernieling pas later te voorschijn.

Bovendien moet men in het bloed of de lever van goed gevoede dieren een grootere hoeveelheid van deze moederstoffen aannemen, daar zelfs na een doorbloeding van 5 uur de vernieling van de kreatine nog weinig te voorschijn komt.

De onderzoekers zijn ervan overtuigd, dat deze proeven nog uitgebreid moeten worden. Met zekerheid durven zij slechts te besluiten, dat lever en nieren de plaatsen van de vernieling resp. verandering van kreatine zijn.

MELLANBY [1]) kwam op grond van zijne proeven tot de conclusie, dat de kreatinine in geen waarneembare hoeveelheid in de spieren aanwezig is, noch in de rustende spier,

---

[1]) MELLANBY, Journal of Physiol. Vol. XXXVI, 1908, pag. 447.

noch na flinken arbeid. In het laatste geval werd de hoeveelheid kreatine zelfs niet vermeerderd.

Deze zoo geheel van vroegere onderzoekers afwijkende uitkomst trachtte hij te verklaren uit het volgen van een verkeerde methode. Een waterig extrakt van kreatine begint bij hooge temperatuur alleen reeds omzetting in kreatinine te geven. Het beste is in te dampen bij een temperatuur, niet hooger dan 40° C.

Bij een aantal autolyse proeven vond hij in het geheel geen verandering van kreatine in kreatinine, zoodat hij de resultaten van GOTTLIEB en STANGASSINGER niet kon bevestigen.

De verandering van kreatine in kreatinine bij de proeven van laatstgenoemden schreef hij toe aan het werken bij te hooge temperatuur.

Ook den invloed van het geven van glykocyamine ging hij na. Daartoe gaf hij aan 12 kuikens uit 2 nesten glykocyamine en onderzocht de spieren. De uitkomst vergeleek hij met het gemiddelde, verkregen bij 6 normaal gevoede kuikens. Het resultaat was, dat het gemiddelde van de hoeveelheid kreatine bij het eene nest kuikens hooger was, bij het andere nest even hoog als bij de normale kuikens. Hij besloot hieruit, dat glykocyamine alleen dan invloed heeft, wanneer de spieren nog niet de maximale hoeveelheid kreatine, die jonge dieren eerst op zekeren leeftijd krijgen, bevatten.

Na voeding met kreatine en kreatinine kon in de hoeveelheid kreatine van de spieren van jonge kuikens geen verandering gevonden worden. Zijne conclusies omtrent voeding met kreatine of kreatinine luiden: Kreatine of kreatinine gevoegd bij het voedsel, hebben geen invloed op het gehalte aan kreatine van de spieren, wanneer die spieren de voornoemde maximale hoeveelheid kreatine bereikt hebben. Op jongeren leeftijd zou er misschien wel een vermeerdering

kunnen gevonden worden. Dit laatste kan echter nog niet zeker besloten worden uit het kleine aantal proeven.

Kreatinine kon zelfs na voeding met kreatinine, niet in de spieren aangetoond worden.

Zeer opmerkelijk is zijn vondst, dat kreatine alleen in de spieren van vertebrata en onder deze bij de warmbloedige meer dan bij de koudbloedige voorkomt.

Daar bij dieren van verschillenden leeftijd in de spieren een verschillende hoeveelheid kreatine door hem gevonden werd, ging hij nauwkeurig het gehalte aan kreatine en kreatinine na bij hoenders van de eerste dagen van de bebroeding van het ei af tot eenige dagen na het uitkomen van het kuiken. Hij verkreeg het volgend resultaat:

Een ei bevat geen spoor van kreatine of kreatinine en evenmin het ontwikkelende kuiken tot den twaalfden dag van incubatie. Van dien tijd af neemt de hoeveelheid kreatine met toenemende snelheid toe tot het geboren worden van het kuiken. Na de geboorte wordt de hoeveelheid nog bijna verdubbeld. Wij hebben dus het volgende verschijnsel:

Geen kreatine, maar wel spieren tot den twaalfden incubatiedag; daarna het ontstaan en de toeneming van kreatine parallel aan den groei van de spieren; dan sterke toeneming van de kreatine, maar gelijk blijven van de spieren.

Vooral dit laatste deed hem er naar zoeken, wat de oorzaak kon zijn van deze groote vermeerdering van kreatine, daar de spieren hier niet voor aansprakelijk gesteld konden worden. Daarvoor ging hij de ontwikkeling van de lever bij kuikens na. Hierbij vond hij:

Gedurende het incubatietijdperk komt de ontwikkeling van de lever overeen met de ontwikkeling van de spieren en van den twaalfden incubatiedag af ook met de hoeveelheid kreatine.

Na de geboorte komt een snelle groei van de lever overeen

met een snel toenemende vermeerdering van de kreatine.

Dat er bij vertebrata wel, invertebrata geen kreatine in de spieren gevonden wordt, zou dus gezocht moeten worden in de aanwezigheid van de lever, daar bij invertebrata de klier van den middendarm noch morphologisch noch physiologisch met de lever gelijk te stellen is.

Zijne eindconclusies zijn:

1°. De spieren spelen slechts een kleine rol bij de vorming van kreatinine;

2°. De lever staat in nauw verband met de produktie van kreatine en de uitscheiding van kreatinine.

Deze rol van de lever stelt hij zich aldus voor:

De lever vormt kreatinine uit stoffen, die door het bloed uit andere organen daarheen gevoerd worden. In de ontwikkelende spier wordt deze kreatinine in kreatine veranderd en opgezameld. Is de spier verzadigd met kreatine, dan wordt er kreatinine afgescheiden. De vorming van kreatine uit kreatinine in de spieren besluit hij uit het volgende:

a. bij voedingsproeven van jonge kuikens met kreatinine is de mogelijkheid gebleken, dat de kreatinine in kreatine veranderd en opgezameld wordt;

b. in geen enkele proef is ooit kreatine in kreatinine veranderd;

c. Kreatinine wordt door kuikens niet eerder afgescheiden, dan een week na de geboorte, d.w.z. niet voordat de spieren met kreatine verzadigd zijn. Eveneens is haast geen kreatinine te vinden in de urine van jonge kinderen. Het is nu haast niet te denken, dat een orgaan een week na de geboorte pas een aanvang zou maken met de vorming van een geheel nieuwe substantie. Meer waarschijnlijk is het, dat het vermogen, om kreatinine onschadelijk te

maken en het als kreatine in de spieren op te zamelen, op dezen leeftijd eerst verkregen wordt.

d. Uit een chemisch oogpunt beschouwd is veel eerder aan te nemen, dat door afbraak van weefsel eerst kreatinine gevormd wordt en hieruit kreatine, dan dat kreatine gedehydreerd wordt tot kreatinine.

Evenzoo is uit physiologisch oogpunt moeilijk te verklaren, dat in de weefsels een zoo onschadelijke neutrale verbinding als kreatine in de sterke base kreatinine zou veranderd worden.

Graham Brown en Cathcart [1]) onderzochten bij Rana Esculenta (gewicht gemiddeld 150 gram) den invloed van prikkels op uitgesneden spieren en op spieren in situ, waarvan de circulatie intakt was. In het laatste geval waren bij de kikvorschen van te voren de hersenen verwijderd.

Hun resultaat was, dat in het eerste geval vermeerdering van de kreatinine kwam (12 %, 7 %, 8 %, 13 %, 5.9 %), terwijl in het tweede geval alleen vermindering te vinden was (15.6 %, 6.2 %, 9.1 %, 7.7 %). Zij gebruikten de musculi gastrocnemii van verschillende dieren; de spieren van de eene zijde om te prikkelen en van de andere zijde als controle.

Van te voren hadden zij aan beide kanten gelijknamige spieren onderzocht op het totale gehalte aan kreatinine en op zijn hoogst 1.07 % verschil gevonden.

---

[1]) Graham Brown and Cathcart, Journal of Physiol. Vol. XXXVIII 908, pag. XIV.

EIGEN ONDERZOEK.

I

BESCHRIJVING DER GEVOLGDE METHODEN.

In 1904 deelde FOLIN [1]) een zeer eenvoudige methode mede voor de quantitatieve bepaling van kreatinine in de urine. De methode berust op de reactie van JAFFE, die hierin bestaat, dat bij een oplossing van kreatinine pikrinezuur en een overmaat van natronloog gevoegd wordt, tengevolge waarvan de vloeistof een roodbruine kleur aanneemt, die van de kleur van een oplossing van kaliumbichromaat niet te onderscheiden is. Van deze reactie wordt op de volgende wijze gebruik gemaakt:

10 c c. urine wordt in een maatkolf vermengd met 15 c. c. pikrinezuur 1.2 % en 5 c.c. natronloog 10 %. Na 5 minuten staan wordt water toegevoegd tot een volumen van 500 c.c. Deze oplossing wordt door FOLIN in den colorimeter van Duboscq vergeleken met een ½ normaal-oplossing van kaliumbichromaat, waarvan een 8 mm. hoog zuiltje juist dezelfde intensiteit van kleur vertoont als een 8.1 mm. hoog zuiltje van een oplossing van 10 mgr. kreatinine met 15 c.c. pikrinezuuroplossing en 5 c c. natronloog, tot 500 c c. verdund.

Door deze methode was nu ook de bepaling van kreatine gemakkelijk gemaakt.

---

[1]) FOLIN, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLI, pag. 223, 1904.

Het was echter nog niet zeker, wat de gunstigste voorwaarden waren, om de kreatine quantitatief in kreatinine om te zetten. Vele onderzoekers hebben hierover proeven gedaan. FOLIN zelf gaf in zijn eerste werk aan, dat 5—10 mgr. kreatine + 10 ccm. water met 5 cc. normaal zoutzuur na 3 uur koken op het waterbad quantitatief in kreatinine wordt omgezet. Na 2 uur koken is slechts 80 % van de kreatine in kreatinine omgezet.

Verder vond hij in zure urine, die 2 weken lang bewaard was onder toevoeging van chloroform en thymol, minder kreatinine, dan toen de urine nog versch was. Na koken met H Cl echter kreeg hij weer dezelfde hoeveelheid kreatinine, zoodat hij besloot, dat na 2 weken een deel van de kreatinine in kreatine was omgezet.

Later [1]) herhaalde hij zijn proeven over de omzetting van kreatine in kreatinine.

Zijn resultaat was, dat kleine hoeveelheden kreatine door langdurig koken met minerale zuren in voldoende mate in kreatinine omgezet kunnen worden; bij groote hoeveelheden wordt deze omzetting echter hoe langer hoe onvollediger.

Terwijl hij vroeger had aangegeven, dat 5 cc. normaal zoutzuur voldoende was, kookt hij nu 5 of 10 cc. urine met 10 cc. normaal zoutzuur 3 uur lang op het waterbad, er voor zorgende, dat het volumen gelijk blijft.

JAFFE [2]), die de kreatinine volgens een gewijzigde methode van NEUBAUER bepaalde, ging eveneens na, hoe het best kreatine in kreatinine omgezet kon worden.. Zijn conclusie was, dat het beste resultaat (94.3 %) bij zuivere kreatine verkregen wordt, door eenige uren te koken op het waterbad bij een zuurgraad van 2—2½ % HCl. Bij sterkere zuurcon-

---

[1]) FOLIN, Festschrift für O. Hammarsten 1906.

[2]) JAFFE, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLVIII, 1906, pag. 436.

centratie of langer dan 4 uur koken, zou kreatinine vernield worden.

Door DORNER, [1]) die ook de methode van FOLIN gebruikte bij zijn onderzoekingen, werd nauwkeurig de betrouwbaarheid dezer methode nagegaan, met een zeer bevredigend resultaat. Ook deed hij proeven over de omzetting van kreatine in kreatinine en vond, dat de beste voorwaarde hiervoor is, de urine 3 uur lang op het waterbad met 2 maal de hoeveelheid normaal HCl te verhitten.

Terwijl bij een waterige oplossing van kreatine na het koken altijd alles als kreatinine teruggevonden werd, was dit niet steeds het geval bij een oplossing van kreatine in urine.

Ook door GOTTLIEB en STANGASSINGER [2]) werd de methode van FOLIN gecontroleerd. Zij verkregen er steeds zeer goede uitkomsten mede.

Om de methode ook bruikbaar te maken voor vloeistoffen, waarvan een kleine hoeveelheid beschikbaar is, en waarin slechts een zoo geringe hoeveelheid kreatinine is, dat door te hooge aflezingen geen juiste kreatininewaarden meer zouden verkregen worden, hebben zij met zuivere kreatinine een schaal gemaakt voor zeer geringe concentraties van kreatinine.

Verder meenden zij op grond van proeven, dat de hoeveelheid 15 cc. pikrinezuur en 5cc. NaOH slechts gebruikt mag worden bij een verdunning op 500 cc.; bij een geringere verdunning moet er ook een overeenkomstig mindere hoeveelheid natriumpikraat genomen worden.

Wat het quantitatief omzetten van kreatine in kreatinine betreft, kwamen zij tot het resultaat, dat kreatine door 4.32 % H_2SO_4 bij 100° binnen $2\frac{1}{2}$ uur en door 4.56 % HCl

---

[1]) DORNER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LII, 1907, pag. 225.

[2]) GOTTLIEB und STANGASSINGER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. LII, 1907, pag. 2.

binnen 2 uur op het waterbad bijna geheel in kreatinine omgezet wordt. Het beste zou nog zijn, 3 uur koken met 2.2 % HCl.

Bij grootere verdunning van de zuren en bij langer koken waren de resultaten slechter. Eveneens bij langer verhitten op lagere temperatuur. Door te lange werking van de zuren zou de reeds gevormde kreatinine weder vernietigd worden.

BENEDICT en MYERS [1]) trachtten de omzetting van kreatine in kreatinine binnen korteren tijd te doen plaats hebben, dan tot nu toe noodig was volgens de gebruikelijke methode. Daartoe deden zij proeven met vleeschextrakt en zuivere kreatine, opgelost in water en in urine. Deze vloeistoffen werden gedurende verschillende tijden met normaal HCl in een autoclaaf op ± 117° C. verhit. Zij vonden, dat 3 uur koken op het waterbad een niet zoo hoog bedrag gaf, als ¼ uur verhitten in de autoclaaf bij 117° C.

Dezelfde gunstige uitkomsten werden niet alleen met kleine, maar ook met groote hoeveelheden kreatine verkregen.

Ten einde in urine de voorwaarden voor de omzetting van kreatinine in kreatine na te gaan, hebben zij urine een tijd lang laten staan onder toevoeging van:

a. HCl.
b. HCl + chloroform.
c. NH_4OH.
d. chloroform.
e. niets.

Na 7 dagen werd bij geen enkele portie verandering gevonden. Na 9 weken daarentegen vonden zij in geval:

a. 9.6 % in kreatine veranderd, terwijl de totale hoeveelheid kreatinine gelijk bleef;
b. 7 % in kreatine omgezet bij dezelfde hoeveelheid totale kreatinine;

[1]) BENEDICT and MYERS, Amer. Journal of Physiol. Vol. XVIII, 1907, pag 397.

c. 7 % in kreatine omgezet; 13 % van de totale hoeveelheid kreatinine verloren;

d. 8 % in kreatine omgezet; 5 % van de hoeveelheid totale kreatinine verloren;

e. 4 % in kreatine omgezet; 80 % van de hoeveelheid totale kreatinine verloren.

Verder was in urine, waarbij chloroform of thymol-chloroform gedaan werd, na ± 2 maanden in 3 van de 5 gevallen, kreatinine verloren gegaan.

Zij besloten nu uit hunne proeven, dat chloroform geen goed conservatiemiddel voor urine is en zelfs thymol-chloroform, hoewel beter, niet geheel beschut tegen verlies van kreatinine.

Zij vermoedden, dat omzetting van kreatinine in kreatine te wijten is aan chemische of enzymwerking, maar niet aan bacteriele werking.

In alkalische urine is nog het grootste gevaar voor verlies van kreatinine.

EMMET en GRINDLEY [1]) kwamen op grond van een lange reeks nauwkeurige proeven over de bruikbaarheid van de methode van FOLIN voor het bepalen van kreatinine en kreatine in urine en vleeschextrakten tot de volgende conclusies:

1°. Vermeerdering van de hoeveelheid pikrinezuur veroorzaakt geen verschil bij de bepaling van de gepraeformeerde kreatinine, maar wel, wanneer tevens de in kreatinine veranderde kreatine bepaald wordt; in het eerste geval moet 15cc. pikrinezuur, in 't tweede geval 30 cc. pikrinezuur gebruikt worden.

2°. Voor de bepaling van de gepraeformeerde kreatinine maakt het gebruik van meer of minder 10 % NaOH bijna geen verschil; 5 cc. NaOH geeft echter iets lager

---

[1]) EMMET and GRINDLEY, Journal of Biol. Chem., Vol. III, 1907, pag 491.

cijfers dan 10 of 15 cc. Voor de kreatine-bepaling daarentegen geeft het gebruik van 10cc. betere resultaten dan 5 cc. en even goede als 15 cc.

3°. Onder deze voorwaarden is de methode van FOLIN zeer betrouwbaar, zoowel bij de bepalingen in urine als in vleesch.

Voor de omzetting van kreatine in kreatinine raden zij de methode van BENEDICT en MYERS aan.

WEBER [1]) is van oordeel, dat voor de direkte bepaling van kreatinine de methode van FOLIN zeer goed bruikbaar is, maar niet voor de bepaling van kreatine na het koken met HCl.

De donkere kleur, die de urine na het koken met HCl krijgt, zou invloed kunnen hebben op de aflezingen en daardoor kreatine aangetoond worden in urine, zonder dat deze in werkelijkheid kreatine bevat.

Ook bij het indampen van orgaanextrakten voor het doen van de colorimetrische bepaling zouden door de donkere kleur fouten gemaakt kunnen worden.

MELLANBY [2]) ging na, welke omstandigheden invloed zouden kunnen hebben op de colorimetrische bepaling van kreatinine.

1°. *De aanwezigheid van organische- en anorganische zouten:* in hoeveelheden, waarin deze in normale urine voorkomen, wordt geen invloed op de reactie uitgeoefend;

2°. *Temperatuur:* Verschil van temperatuur geeft verschil in aflezingen;

3°. *Tijd:* Wanneer binnen $\frac{1}{4}$ uur de bepaling gedaan is, heeft de tijd geen invloed.

4°. *Hoeveelheden pikrinezuur* en *NaOH:* Kleine verschillen in de hoeveelheden geven geen verschil in aflezing.

---

[1]) WEBER, Archiv für exp. Path. und Pharm., Bd. LVIII, 1907, pag. 93.

[2]) MELLANBY, Journal of Physiol., Vol. XXXVI, 1908, pag. 447.

Om kreatine in kreatinine om te zetten, hield hij 10 cc. van de oorspronkelijke vloeistof 5 uren lang met 5 cc. normaal HCl op 90° C., terwijl hij zorgde, dat het volumen constant bleef. Hij besloot, dat, indien voor dit laatste gezorgd wordt, deze verhitting dagen lang kon plaats hebben, zonder dat de hoeveelheid kreatinine verandert. Wordt het zoutzuurgehalte echter te sterk, dan wordt er kreatinine vernield.

Door ons werd nu ook bij onze proeven de methode van FOLIN ter bepaling van de kreatinine en de kreatine gevolgd. In plaats van den colorimeter van Duboscq, gebruikten wij een colorimeter, volgens eigen aanwijzing vervaardigd door den instrumentmaker van het laboratorium Stellema.

In het Zeitschrift für Physiol. Chemie Bd. XLVI, 1905, pag. 415, is dit toestel reeds uitvoerig beschreven.

Hoewel wij het eens zijn met MELLANBY, dat kleine verschillen in de hoeveelheden pikrinezuur en natronloog geen verschil in de aflezing geven, hebben wij toch zoo nauwkeurig mogelijk de door FOLIN aangegeven hoeveelheid (15 cc. pikrinezuur en 5 cc. 10 % NaOH) gebruikt. Ook zorgden wij steeds bij een zelfde temperatuur van ± 17° C. te werken.

Voor de omzetting van kreatine in kreatinine werd in het begin de urine met de dubbele hoeveelheid normaal HCl gedurende 3 uren op het waterbad gekookt, terwijl gezorgd werd, dat de hoeveelheid constant bleef. Door zuivere kreatine, bij 110° gedroogd, zoowel in water als in urine opgelost, op deze wijze te behandelen, wordt volgens onze proeven alle kreatine in kreatinine omgezet. Duurt de verhitting echter langer dan 3 uur, dan wordt een deel van de gevormde kreatinine weder vernield.

Hierbij eenige cijfers:

A. 67 mgr. kreatine wordt opgelost in 67 cc. water en daarna met de dubbele hoeveelheid normaal HCl gedurende 3 uur op het waterbad gekookt.

Er werd gevonden 57.2 mgr. Kreatinine, in plaats van 57.7 mgr.

B. 40 mgr. kreatine wordt opgelost in 40 cc. water en daarna met 80 cc. normaal HCl op het waterbad gekookt gedurende 3 uur.

Er werd gevonden 34.1 mgr. kreatinine, in plaats van 34.5 mgr. Na 4 uur koken werd gevonden 33 mgr. in plaats van 34.5 mgr.

A. In 50 cc. urine bedroeg vóór het koken de hoeveelheid kreatinine 0.111 gr.

In 50 cc. urine was na het koken de hoeveelheid kreatinine 0.126 gr.

Bij 50 cc. van dezelfde urine werd 87.2 mgr. kreatine = 75.2 mgr. kreatinine toegevoegd.

Na 3 uren koken werd gevonden 0.198 gram kreatinine. Dus 198 — 126 = 72mgr. kreatinine teruggevonden, in plaats van 75.2 mgr.

B. 25 cc. urine bevatten na het koken 55.84 mgr. kreatinine.

Bij deze urine werd 40 mgr. kreatine = 34.48 mgr. kreatinine toegevoegd.

Na 3 uur koken werd gevonden 90.6 mgr. kreatinine in plaats van 90.3 mgr.

Na 4 uur koken werd gevonden 89.— mgr. kreatinine in plaats van 90.3 mgr.

C. 25 cc. urine bevatten na het koken 73.46 mgr. kreatinine.

Bij deze urine werd toegevoegd 40 mgr. kreatine = 34.48 mgr. kreatinine.

Na 3 uur koken werd gevonden 107.3 mgr. in plaats van 107.9 mgr. kreatinine.

Na $3\frac{1}{2}$ uur koken werd gevonden 106.1 mgr. in plaats van 107.9 mgr. kreatinine.

Voor nog meer voorbeelden kan verwezen worden naar straks volgende opgaven.

Later, na de mededeeling van BENEDICT en MYERS, hebben wij de urine met de dubbele hoeveelheid normaal HCl in een autoclaaf gedurende een half uur op ± 116° C. verhit. Bij onze proeven bleek ook, dat dit een zeer goed resultaat geeft. Hierbij eenige voorbeelden:

Een oplossing van kreatine in water, waarvan elke 10cc. 8.81 mgr. bevatten als kreatinine berekend, werd deels op het waterbad gedurende 3 uren, deels in de autoclaaf gedurende ½ uur met de dubbele hoeveelheid normaal HCl gekookt. Het resultaat was, dat in het eerste geval 8.75 mgr., in het tweede geval 8.77 mgr. teruggevonden wordt.

Na ½ uur koken in de autoclaaf werd in een kreatine-oplossing, welke volgens berekening 8.63 mgr. kreatinine moest bevatten, 8.64 mgr. en 8.62 mgr. terug gevonden.

In urine, waaraan kreatine was toegevoegd, werd het volgende gevonden:

10 cc. urine bevatten 18.5 mgr. kreatinine en geen kreatine. Er werd toegevoegd bij 10 cc. urine 5 mgr. kreatine. Er moest dus gevonden worden 18.5 mgr. + 4.3 mgr. = 22.8 mgr. kreatinine. Na het koken werd nu gevonden 22.4 mgr.

Na het koken werd de oplossing altijd eerst geneutraliseerd, voordat de bekende hoeveelheid natriumpikraat toegevoegd werd. [1])

Hoewel de urine na het koken donkerder van kleur wordt, gelooven wij, evenals FOLIN, dat de colorimetrische bepaling daarvan geen invloed ondervindt, wegens de groote ver-

---

[1]) Bij konijnenurine vonden wij, dat na het koken de urine dikwijls troebel werd. In dat geval filtreerden wij de urine eerst, alvorens de bepaling te doen. Maar ook dikwijls na het toevoegen van het natriumpikraatmengsel ontstond er een troebelheid (voor een deel phosphaten). Werd dan gefiltreerd, voordat de bepaling werd gedaan, dan vonden wij steeds minder kreatinine in de urine na het koken dan vóór het koken. Ook na centrifugeeren, om het neerslag te verwijderen, werd verlies gevonden, hoewel niet zooveel als na het filtreeren. Of nu het verschil alleen te verklaren is uit de fout, ontstaan door dit neerslag, of

dunning. Door genoemde cijfers blijkt dit trouwens ook wel.

Wanneer de urine zoo geconcentreerd was, dat 10 cc. urine + natriumpikraat tot 500 cc. verdund een te lage aflezing zou geven, werd slechts 5 cc. urine gebruikt en deze dan tot 500 cc. verdund. In het tegenovergestelde geval, bij te geringe concentratie van de urine werd 10 cc. verdund tot 250 cc. Wij vonden dat de fouten, die hierdoor misschien gemaakt worden, zoo klein zijn, dat ze binnen de grenzen van bepalingsfouten vallen.

De reden, dat aflezingen beneden 5mM. niet gebruikt werden, is deze, dat bij een slechts gering verschil van aflezing de fouten, op de geheele hoeveelheid urine grooter worden:

Stel b.v. het geval, dat we 900 cc. urine hebben en hierbij aflezen in 10 cc. urine 4.7mm. Volgens berekening zou dan de geheele hoeveelheid urine $\frac{81}{4.7} \times 90 = 1.551$ gram kreatinine bevatten.

Was de aflezing 4.8 geweest, dan zou de geheele hoeveelheid urine 1.518 gram kreatinine bevatten, wat een verschil geeft van 33 mgr. (21.2 %)

Daarentegen zou het verschil bij aflezingen van 5.— en 5.1 mM. 29 mgr. bedragen (20 %)

Nemen wij nu het geval, dat de aflezingen 8.— en 8.1 zijn, dan wordt het verschil voor de geheele hoeveelheid slechts 11mgr. (12 %)

De aflezingen boven 10.5 mM. werden niet gebruikt, daar dan steeds meer dan 0.1 of 0.2 mM. verschil afgelezen werd.

Steeds werden bij iedere bepaling zoowel door VERPLOEGH als door VAN HOOGENHUYZE ieder 5 aflezingen gedaan en

---

dat er in konijnenurine ook een andere stof voorkomt, die deze reactie geeft en die na het koken met HCl verdwijnt, hebben we niet kunnen uitmaken.

Reeds DORNER wees hierop. (Zeitschr.f. Physiol. Chem. Bd. LXII, 1907 pg. 247).

Ook hij vond dikwijls bij konijnenurine na het koken minder kreatinine dan vóór het koken, als er zoo'n neerslag ontstond.

dan het gemiddelde van de 10 aflezingen genomen, zoodat daardoor wel, naar wij meenen, de bepalingsfout tot een minimum gereduceerd werd. Tevens werd de kaliumbichromaat oplossing, wanneer er op een dag vele bepalingen moesten gedaan worden, zoo nu en dan ververscht, teneinde geen fouten te maken door mogelijke verdamping.

Het zou kunnen zijn, dat andere bestanddeelen van de urine ook de reactie van JAFFE geven, en daardoor een fout zouden maken bij de colorimetrische bepaling van kreatinine. De reactie berust op een reductie van het pikrinezuur tot pikraminezuur, dat de roode kleur geeft.

Immers, ook eenige druppels zwavelammonium of ferrosulfaat geven in alkalische pikrinezuur-oplossing direkt dezelfde roode verkleuring.

We hebben daarom ons van tevoren overtuigd, dat glycose en urinezuur, die wel in de eerste plaats in aanmerking komen, deze reactie bij kamertemperatuur niet of eerst na urenlang staan geven.

Aceton geeft eveneens direkt de reactie van JAFFE, maar het maximum van kleurintensiteit wordt snel bereikt, om ook weer snel te verdwijnen. Nu zou men toch kunnen denken, dat aanwezigheid van veel aceton op de cijfers bij de bepaling van de gepraeformeerde kreatinine invloed konden hebben.

Wij hebben nu bij urine verschillende hoeveelheden aceton gevoegd en de aflezingen vergeleken met de aflezingen, verkregen met de urine zonder eenige bijvoeging. Wij vonden:

5 urine — aflezing 9.07.

5 urine + aceton, zoodat 0.1 % in de urine was, aflezing 9.08.

5 urine + aceton, zoodat 0.2 % in de urine was, aflezing 9.1.

5 urine + aceton, zoodat 0.5 % in de urine was; de aflezing begon bij 8.8, om gedurende het aflezen hooger te worden, zoodat degene van ons, die n° 2 aflas, reeds weer 9.07 aflas.

5 urine + aceton, zoodat 0.8 % in de urine was; de aflezing begon bij 7.6, veranderde nog tijdens het aflezen van No. 1 in 8.7, terwijl No. 2 9.— aflas.

Hetzelfde werd ook gevonden bij herhaling van de proef:

5 urine — aflezing 8.7.

5 urine + aceton, zoodat 0.15 % in de urine was, aflezing 8.69.

5 urine + aceton, zoodat 0.4 % in de urine was, aflezing 8.5, spoedig nog tijdens het aflezen in 8.7 veranderende.

5 urine + aceton, zoodat 0.8 % in de urine was, aflezing 7.8, nog tijdens het aflezen veranderende in 8.68.

Uit deze cijfers blijkt wel, dat door aanwezigheid van aceton geen fouten in de bepaling gemaakt worden, tenminste als men zich niet met 1 aflezing tevreden stelt, maar een aantal aflezingen doet.

Vóórdat FOLIN zijn methode had medegedeeld, werd algemeen de methode van NEUBAUER-SALKOWSKI gevolgd en aldus gedaan: 240 cc. urine worden door voorzichtig toevoegen van kalkmelk zwak alkalisch gemaakt, chloorcalcium toegevoegd tot geen preacipitaat meer ontstaat, tot 300 cc. aangevuld, goed gemengd en na 15 minuten gefiltreerd. Van het filtraat, dat zwak alkalisch moet reageeren, worden 250 cc. afgemeten en eerst op het vrije vuur en later op het waterbad ingedampt tot ongeveer 20 cc., met ongeveer evenveel absoluten alkohol gemengd en het mengsel in een maatkolfje van 100 cc. overgebracht, met absoluten alkohol nagespoeld en daarna wordt het maatkolfje daarmede tot de merkstreep aangevuld. Men laat dit tot den volgenden dag staan, en filtreert dan door een droog filter. Van het filtraat neemt men 80 cc. en voegt hierbij ongeveer 20 druppels alkoholische chloorzinkoplossing. Het gepraecipiteerde kreatininechloorzink wordt op een gedroogd

gewogen filter gebracht, met alkohol uitgewasschen tot de chloorreactie verdwijnt, daarna gedroogd en gewogen. Het gevonden getal, vermenigvuldigd met 0.391, geeft dan het procentgehalte van de kreatinine.

Zooals reeds vroeger [1]) medegedeeld, geeft deze methode een te geringe hoeveelheid kreatinine aan. Hiervan waren de meeste onderzoekers wel overtuigd, zoodat ze trachtten door kleine modificaties de fout kleiner te maken.

De meest ingrijpende verandering is die van JAFFE [2]). Deze verdampt den alkohol uit het alkoholisch extrakt, lost het residu in water op en kookt het dan gedurende 4 uur met zoutzuur. Daarna wordt door indampen op het waterbad en steeds aanvullen met water, het vrije zoutzuur verwijderd, de overblijvende rest in water opgelost, met beenderkool ontkleurd, dit laatste met kokend water uitgewasschen, en daarna filtraat en waschwater ingedampt. Hiervan wordt nu na toevoeging van natriumacetaat een alkoholisch extrakt gemaakt. Hierbij wordt een gelijk volumen verzadigde alkoholische pikrinezuuroplossing gevoegd, waardoor na 24 uur het kreatininepikraat volkomen neergeslagen is. Dit pikraat wordt met alkohol en aether uitgewasschen en gedroogd. Aldus gereinigd wordt het gesplitst in pikrinezuur en kreatinine door koken met verdund zoutzuur. Door uitschudden met aether wordt de oplossing bevrijd van het pikrinezuur. Het residu wordt uitgetrokken met warmen alkohol en daarbij eenige druppels alkoholische chloorzinkoplossing gedaan, waardoor de kreatininechloorzink uitkristalliseert en later gewogen wordt.

Door nu van urine de hoeveelheid kreatinine volgens deze methode te bepalen vóór en na toevoeging van een

---

[1]) Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLVI, 1905, pag. 421.

[2]) JAFFÉ, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLVIII, 1906, pag. 432.

bekende hoeveelheid kreatine, ging JAFFE de betrouwbaarheid van deze methode na.

Hij vond ± 70 % terug van de toegevoegde kreatine.

De bepalingen van de *totale stikstof* werden gedaan, volgens de methode van KJELDAHL. Als katalysator werd een druppel kwikzilver gebruikt.

Voor de *ureum*-bepaling werd de methode van FOLIN [1]) gevolgd, zooals deze door MÖRNER [2]) gewijzigd is: 5 cc. urine worden met 2 cc. 25 % HCl op het waterbad uitgedampt in een kolfje van 200 cc. inhoud, totdat de inhoud nagenoeg droog is. Daarna wordt 20 gram magnesium-chloride en 2 cc. 25 % HCl in het kolfje bijgevoegd en dit mengsel op een zandbad gedurende 2 uren gekookt. Gedurende het koken op het zandbad wordt het kolfje afgesloten door een ingeslepen stop, waaraan een glazen cylinderbuis bevestigd is; deze buis is halverwege tot een bol uitgeblazen van 6 c.M. diameter. Het geheel, kolfje en buis, wordt in een zoodanigen schuinen stand gebracht, dat ± 1½ cc. van het destillaat in den bol achterblijft. Volgens MÖRNER wordt daardoor het kookpunt van het mengsel aanmerkelijk verhoogd. (van 148° C. — 155° C.).

Genoemde glazen buis met bol wordt verbonden met een rechtoploopende glazen buis van 50 c.M. lengte, waarbovenop een veiligheidsbuis geplaatst is, om de ontwijkende HCl dampen op te vangen. Wij gebruikten deze glazen buis in plaats van een koeler, daar ons gebleken was, dat ze praktisch even goed voldoet.

Na het koken wordt bij de nog vloeibare massa voorzichtig wat water gegoten, daarna de inhoud in een destilleerkolf overgebracht en met water aangevuld. Na toevoeging van 22 cc. 10 % NaOH, wordt de ammoniak overgedestilleerd

[1]) FOLIN, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XXXII, 1901, pag. 504.
[2]) MÖRNER, Skand. Archiv. f. Physiol., Bd. XIV, 1903, pag. 300.

en opgevangen in $\frac{n}{4}$ H_2SO_4 met methyloranje als indicator. Het destilleeren zetten wij altijd zoolang voort, totdat het residu bijna droog was. Vóór de titratie wordt het destillaat gekookt ter verwijdering van de mede overgedestilleerde CO_2.

Daar het magnesium-chloride steeds ammoniakhoudend is, werd bij iedere nieuwe bezending, het ammoniakgehalte van 20 gram bepaald.

Van te voren werd deze methode door ons met zuiver ureum gecontroleerd. Volgens KJELDAHL werd de N bepaald van een oplossing van ureum in water en daarna een ureumbepaling volgens genoemde methode gedaan.

A N volgens KJELDAHL 77.— mgr. in 10 cc. oplossing.
N volgens FOLIN-MÖRNER 76.3 mgr. in 10 cc. oplossing.

B N volgens KJELDAHL 78.— mgr. in 10 cc. oplossing.
N volgens FOLIN-MÖRNER 77.9 mgr. in 10 cc. oplossing

Na toevoeging van zuiver ureum bij urine werd gevonden:

in 5 cc. urine	64.9	mgr. ureumstikstof.
in 5 cc. ureumopl.	39.1	mgr. stikstof.
gezamenlijk	104.—	mgr. ureumstikstof.

Vier bepalingen van 5 cc. urine + 5 cc. ureumoplossing gaven 103.1 mgr., 103.3 mgr., 103.8 mgr. en 103.5 mgr. ureumstikstof.

Om na te gaan, of volgens deze methode misschien gedurende de bewerking ammoniak ontwijkt, hebben wij een oplossing van ammoniumchloride met HCl en $MgCl_2$ geheel volgens dezelfde methode behandeld.

In 5 cc. ammoniumchloride-oplossing werd volgens KJELDAHL gevonden 16.8 mgr. N, volgens FOLIN-MÖRNER 16.77 mgr. N.

In 5 cc. van een andere ammoniumchloride-oplossing werd volgens KJELDAHL gevonden 15.1 mgr N, volgens FOLIN-MÖRNER 15.08 mgr N; bij een derde hoeveelheid

van 5 cc. volgens KJELDAHL 17.4 mgr N. volgens FOLIN-MÖRNER 17.39 mgr. N.

Zooals wij reeds bij de beschrijving van de methode mededeelden, dampten wij de urine + 25 % HCl uit, totdat de stof nagenoeg, maar niet geheel droog was. Wij hadden n.l. gemerkt bij onze controlebepalingen, dat, wanneer de urine tot droog was uitgedampt, de twee controlebepalingen niet hetzelfde cijfer gaven, en soms zelfs aanmerkelijk verschilden. Bleef echter na het uitdampen het overblijvende nog even vochtig, dan kregen we steeds goede controlebepalingen. Om dit na te gaan, hebben we van dezelfde urine 2 bepalingen gedaan, beide tot droog uitgedampt en 2 bepalingen, beide nog even vochtig gelaten met het volgend resultaat:

In de eerste twee gevallen, was er 14.— en 14.3 cc $\frac{n}{4}$ NaOH noodig bij het terugtitreeren; in de laatste twee gevallen daarentegen 14.55 en 14.6 cc $\frac{n}{4}$ NaOH.

Volgens de methode van FOLIN-MÖRNER wordt met de ureumstikstof ook de ammoniakstikstof bepaald, zoodat, wil men de hoeveelheid ureum in de urine volgens deze methode bepalen, ook het ammoniakgehalte van de urine moet bepaald worden. Het verschil tusschen de totale N volgens die methode verkregen en de ammoniakstikstof, geeft dan de ureumstikstof aan.

De *ammoniak* bepaalden wij in de urine volgens een methode, eveneens door FOLIN [1]) aangegeven. De methode berust in hoofdzaak op het volgende:

Aan de vloeistof, die NH_3 bevat, wordt een zwak alkali toegevoegd en de vrijgekomen NH_3 door een sterken luchtstroom er uitgedreven.

---

[1]) FOLIN, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XXXVII, 1902—1903, pag. 161.

Voor de urine gaat men nu als volgt te werk:

25 cc. urine worden in een cylinderglas, hoog 25 c.M., afgemeten, 10 cc. petroleum (om het schuimen tegen te gaan), 8 gram NaCl en 1 gram Na_2CO_3 er aan toegevoegd. [FOLIN gebruikt NaCl en Na_2CO_3, daar deze gemakkelijk de NH_3 uit zijne zouten vrijmaakt, daarentegen de organische bestanddeelen niet aantast. Natriumcarbonaat verdient daarom ook boven Calcium- of Magnesiumhydroxyde de voorkeur].

Nu wordt bij een temperatuur van 20°—25° C door het cylinderglas een krachtige luchtstroom gevoerd, die daarna door een systeem van 2 ontvangers met $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 geleid wordt. Voordat de lucht door de urine stroomt, wordt ze door geconcentreerd H_2SO_4 gevoerd, om mogelijke ammoniakdampen uit het lokaal op te vangen. De uit de urine komende NH_3 houdende lucht gaat eerst door een prop watten, die de mechanisch meegesleepte sporen alkali terughoudt, alvorens in den ontvanger te komen.

Daar één ontvanger niet voldoende is, om alle ammoniak tegen te houden, heeft FOLIN een systeem van 2 ontvangers aangegeven. (l. c. pag. 169).

Door ons is nu ook precies ditzelfde systeem gebruikt. Den luchtstroom verkregen wij door een waterleidingvacuumpomp.

Wij moesten nu eerst bepalen, hoe lang een luchtstroom doorgevoerd moest worden, om alle ammoniak uit te drijven; daardoor konden wij tegelijk de bruikbaarheid van de methode controleeren.

Het resultaat was, dat bij ons drie uren lang de luchtstroom moest doorgevoerd worden. Als voorbeeld kunnen de volgende cijfers dienen:

Een NH_4Cl-oplossing werd gemaakt, waarin na destillatie

met natronloog werd gevonden op elke 10 cc. 14.56 mgr. NH_3

Volgens FOLIN werd gevonden:

na 2 u. zuigen op elke 10 cc. 13.69 mgr. NH_3

na 3 u. zuigen op elke 10 cc. 14.56 mgr. NH_3

In een andere oplossing werd volgens destillatie gevonden op elke 10 cc. 14.83 mgr. NH_3

Volgens FOLIN na 1.5 u. zuigen op elke 10 cc. 13.61 mgr. NH_3

na 3. u. zuigen op elke 10 cc. 14.63 mgr. NH_3

Bij urine vonden wij het volgende:

Na 2 u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 7. 78 mgr. NH_3 en 7.80 mgr. NH_3

na $2\frac{1}{2}$ u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 8.14 mgr. NH_3 en 8.24 mgr. NH_3

na 3 u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 9.24 mgr. NH_3 en 9.22 mgr. NH_3

na 3 u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 9.20 mgr. NH_3 en 9.18 mgr. NH_3

na $3\frac{1}{2}$ u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 9.22 mgr. NH_3 en 9.24 mgr. NH_3

na 4 u. zuigen werd gevonden op elke 10 cc. 9.24 mgr. NH_3 en 9.18 mgr. NH_3

Aangezien bij de NH_4Cl-oplossing na 3 uur alle ammoniak werd teruggevonden, terwijl bij de urine na 3 uur de grootste hoeveelheid verkregen werd en langer dan 3 uur zuigen geen verandering hierin bracht, meenen wij te mogen besluiten, dat bij den door ons gebruikten toestel het doorvoeren van een luchtstroom gedurende 3 uur voldoende is.

Ook bij de *acidum-uricum* bepaling, volgden wij een methode, door FOLIN [1]) aangegeven.:

500 gram ammoniumsulfaat + 5 gram uraanacetaat worden door toevoeging van 60 cc. 10 % azijnzuur en 650 cc. water opgelost.

---

[1]) FOLIN und SHAFFER, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XXXII, 1901, pag. 552.

75 cc. van deze oplossing worden bij 300 cc. urine gedaan, waardoor een neerslag gevormd wordt. Na 5 minuten staan wordt afgefiltreerd. Van het filtraat worden 2 hoeveelheden van 125 cc. alkalisch gemaakt met 5 cc. geconcentreerde ammoniak-oplossing en tot den volgenden dag weggezet.

Het ammoniumuraat, dat nu uitgekristalliseerd is, wordt op een gehard filter gebracht, eenige malen met 10 % ammonium sulfaatoplossing uitgewasschen, in een bekerglas afgespoten en met water tot ± 100 cc. aangevuld. Na toevoeging van 15 cc. geconcentreerd H_2SO_4 wordt op de bekende wijze getitreerd met $\frac{n}{20}$ kaliumpermanganaatoplossing.

Elke cc. $\frac{n}{20}$ kaliumpermanganaatoplossing komt overeen met 3.75 mgr. acidum uricum.

Voor elke gebruikte 100 cc. urine moet een correctie van 3 mgr. aangebracht worden wegens de oplosbaarheid van het ammoniumuraat.

De behandeling met ammoniumsulfaat bij zure reactie geschiedde om een mucoide stof te verwijderen, die eveneens reduceerend werkt op kaliumpermanganaat en waarvan de eigenschappen nog niet verder bestudeerd zijn. Daar deze stof zoo slecht te filtreeren is, doordat de poriën van het filter reeds door een kleine hoeveelheid daarvan verstopt worden, is het voordeelig, een ander neerslag er bij te laten vormen.

Hiervoor dient het uraanacetaat, dat bij zure reactie uraanphosphaat neerslaat, zoodat nu de filtratie gemakkelijk gaat.

Ter vergelijking werden eenige bepalingen gedaan volgens deze methode en volgens de methode van Wörner en het volgende gevonden:

zelfde urine	100 cc.	bevatten	volgens	Wörner	70.3	mgr.	Acidum-Uricum.
	100 cc.	„	„	Folin	74.7	„	„ „

zelfde urine	100 cc.	bevatten	volgens	WÖRNER	78.4	mgr.	Acidum-Uricum.
	100 cc.	„	„	FOLIN	85.2	„	„ „
zelfde urine	100 cc.	„	„	WÖRNER	54.6	„	„ „
	100 cc.	„	„	FOLIN	56.5	„	„ „
zelfde urine	100 cc.	„	„	WÖRNER	63.6	„	„ „
	100 cc.	„	„	FOLIN	62.5	„	„ „

Tenslotte zij nog gemeld, dat wij steeds van de totale stikstof, ureum en NH_3 dubbele bepalingen deden evenals van acidum uricum.

Natuurlijk zijn bij alle methoden van tevoren blinde proeven gedaan, om mogelijke fouten, veroorzaakt door de gebruikte reagentia, in aanmerking te kunnen nemen.

De aciditeit werd bepaald door titreeren van 5 maal verdunde urine met $\frac{n}{10}$ NaOH; waarbij phenolphtaleine als indicator werd gebruikt.

II

BESCHRIJVING DER PROEVEN.

De bedoeling van het onderzoek was, na te gaan, of het mogelijk was, uit de afscheiding van kreatinine door de nieren, gegevens af te leiden, die steun konden geven aan de onderstelling, dat die afscheiding als een maat te gebruiken zou zijn voor de ontleding van eiwit in de weefsels.

Daartoe moest die afscheiding dagelijks langen tijd achtereen worden bepaald bij gezonde personen, die een zoo geregeld mogelijk leven leidden en dagelijks dezelfde hoeveelheid voedsel, waarin kreatine en kreatinine niet mochten voorkomen, gebruikten.

Dan kon worden nagegaan, of de hoeveelheid der kreatinine in de urine veranderde onder den invloed van omstandigheden, waaronder men een verandering, hetzij een aanwakkering of een daling, van de stofwisseling mocht aannemen.

Die proeven hebben v. HOOGENHUYZE en ik, evenals bij ons vroeger beschreven onderzoek, op ons zelven genomen in drie reeksen, een van 9, een van 26 en een van 74 dagen.

Wij zorgden gedurende die tijden zoo regelmatig mogelijk op dezelfde wijze te leven. Overdag waren wij den geheelen tijd op het laboratorium en eveneens een deel van den avond, terwijl het overige deel van den avond rustig werd doorgebracht. Tevens zorgden wij zooveel mogelijk op hetzelfde uur naar bed te gaan en op te staan. Hierdoor bleef de invloed van buiten elken dag steeds zooveel mogelijk dezelfde.

De urine werd dagelijks op gezette tijden verzameld: 's morgens om 8 uur, 's middags om 12 uur en om 5 uur, 's avonds om 11 uur. Iedere portie werd gemeten en in twee gelijke helften verdeeld. De eene helft van elke portie werd voor een bepaling van kreatinine gebruikt. De andere helften werden bijeengevoegd, waarna van het mengsel het gehalte aan kreatinine en kreatine werd bepaald, en bovendien de totale stikstof en volledigheidshalve ook ureum, acidum uricum en ammoniak. Op deze manier werd tevens een controle van de bepaling van de kreatinine verkregen, daar de som der 4 porties en het cijfer van de hoeveelheid gepraeformeerde kreatinine in de gemengde urine moesten overeenstemmen. Zooals men zien zal, is deze overeenstemming in het algemeen zeer bevredigend.

In de porties afzonderlijk werd de hoeveelheid kreatine niet bepaald, omdat daarvoor de tijd ons ontbrak. De aflezingen werden n.l. alleen bij daglicht gedaan, om de omstandigheden bij de verschillende aflezingen zooveel mogelijk dezelfde te doen zijn, en niet het eene gedeelte bij daglicht en het andere bij kunstlicht af te lezen. Bovendien zou door vermoeienis door het doen van zoovele aflezingen een fout kunnen gemaakt worden.

Als de urine van één dag werd beschouwd de hoeveelheid,

die van 's middags 12 uur tot den volgenden morgen 8 uur verzameld werd.

Het verzamelen in porties geschiedde met de bedoeling na te kunnen gaan, wanneer de invloed, die op de afscheiding van de kreatinine geoefend werd, begon.

Over het algemeen liepen de hoeveelheden kreatinine der porties van dezelfde periode op de verschillende dagen weinig uiteen. Zeer opmerkelijk is het echter, dat zoo nu en dan op dagen, waarop geen bekende invloed van buiten geoefend werd, in de eene portie een vermindering of vermeerdering te vinden was, welke door een vermeerdering of vermindering in de volgende portie opgeheven werd, zoodat de 24 uurs porties weder even groot waren. Als voorbeeld kan dienen in tabel I bij VAN HOOGENHUYZE de afscheiding op 20 en 21 Augustus; de derde portie van 20 Augustus was 50 mgr. meer dan die van 21 Augustus, terwijl de vierde portie van 20 Augustus 47 mgr. minder was dan die op 21 Augustus, zoodat de geheele hoeveelheden ongeveer even groot waren.

Wanneer na het koken met normaal HCl 20 mgr. of minder meer gevonden werd dan het gemiddelde van de aflezingen vóór het koken, werd dit verschil door ons als aan een bepalingsfout toe te schrijven beschouwd. Boven dit bedrag eerst wordt tot de aanwezigheid van kreatine besloten. Een dergelijke bepalingsfout kwam zoo nu en dan ook voor in tegengestelden zin, als na het koken een dergelijk gering bedrag minder gevonden werd.

Voordat ik overga tot de bespreking van de uitkomsten die ik verkreeg bij opzettelijke verandering van de stofwisseling, moet ik eerst de vraag behandelen, of het wel aangaat, uit de afscheiding van kreatinine door de nieren iets omtrent de grootte der stofwisseling af te leiden.

Vooral GOTTLIEB en STANGASSINGER hebben er met

nadruk op gewezen, dat kreatinine een intermediair stofwisselingsproduct is; dat men dus uit de hoeveelheid, die daarvan in de urine verschijnt, in het geheel niet kan opmaken hoeveel kreatine en kreatinine er in de weefsels gevormd wordt. Ook is het genetisch verband tusschen kreatine en kreatinine in het levende organisme nog volstrekt niet voldoende vastgesteld. Terwijl gewoonlijk wordt aangenomen dat eerst kreatine en pas daaruit het anhydride gevormd wordt, acht MELLANBY het waarschijnlijk, dat eerst, vooral in de lever, kreatinine ontstaat en daaruit kreatine.

FOLIN [1]) daarentegen is geneigd tot een geheel andere opvatting, dat namelijk „kreatin, in contradistinction from kreatinin, not a waste product, but a food is."

FOLIN had bij zijn proeven immers gevonden, dat bij eiwit-rijk dieet een deel van de ingenomen kreatine als kreatine in de urine te voorschijn kwam, bij een eiwit-arm dieet echter spoorloos verdween, zonder dat zelfs een der andere Nhoudende produkten verandering onderging.

Allereerst hebben wij de hierop betrekking hebbende proeven van FOLIN — ofschoon niet met voedsel zoo arm aan eiwit en ook niet met zoo groote hoeveelheden kreatine — herhaald en zijn daarbij tot eenigszins andere uitkomsten geraakt.

Wij hebben kreatine ingenomen bij een dieet, dat een matige hoeveelheid eiwit bevatte (47 gram), bij een dieet, arm aan eiwit (25.6 gram) en een dieet, waarin voldoende eiwit was (79.9 gram en 92.1 gram).

Drie dagen, vóórdat in de verschillende proefreeksen de urine onderzocht werd, volgden wij reeds het dieet, om er zeker van te zijn, dat er geen invloed meer bestond van het voedsel, dat in normalen tijd door ons genomen wordt.

---

[1]) HAMMARSTEN's Festschrift, pag. 15.

De kreatine, die op de verschillende dagen ingenomen werd, was afkomstig van Merck. Van te voren werd deze met warmen alkohol, waarin kreatinine oplost, gezuiverd van kreatinine en daarna gedroogd op 110° C. Daarna werd volgens de methode van KJELDAHL het N-gehalte bepaald, terwijl wij door de reactie van JAFFE er ons van overtuigden dat werkelijk alle kreatinine verwijderd was.

Terwijl de berekende waarde voor het gehalte aan N van kreatine 32.1 % is, vonden wij 32.06 % en 32.08 %.

De kreatinine werd uit urine bereid volgens de methode door FOLIN [1]) aangegeven:

18 gram pikrinezuur worden voor iederen te gebruiken Liter urine in kokenden alkohol opgelost (100 cc. alkohol voor 40 gram pikrinezuur). Deze warme oplossing wordt onder krachtig omroeren in de urine gegoten; het omroeren wordt een paar minuten voortgezet (zonder den wand van het vat aan te raken) totdat het pikraat begint neer te slaan. Na drie kwart uur is bijna alle kreatinine neergeslagen. De bovenstaande vloeistof wordt nu afgegoten en het neerslag op een zuigfilter met verzadigde pikrinezuuroplossing goed uitgewasschen. Het nog vochtige praecipitaat wordt gewogen en met ongeveer het halve gewichtsdeel kaliumbicarbonaat en ± 150 c.c. water, voor iedere 4 Liter der gebruikte urine, gedurende een uur in een mortier gewreven. Door deze behandeling gaat de kreatinine geheel in oplossing en het pikrinezuur wordt in het moeilijk oplosbare kaliumzout omgezet. Dit laatste wordt op een zuigfilter afgefiltreerd en met kleine hoeveelheden kaliumbicarbonaatoplossing gewasschen. Deze oplossing, die behalve de kreatinine kaliumbicarbonaat en kleine hoeveelheden andere verontreinigingen bevat, wordt voorzichtig met 20 % zwavelzuur

---

[1]) FOLIN, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. XLI, 1904, pag. 235.

geneutraliseerd. De zwakzure oplossing wordt daarna met 2 volumina alkohol gemengd en terstond (zonder te filtreeren) met kleine hoeveelheden beenderenkool (± 50 Gram voor iedere 8 Liter urine) ontkleurd. Na eenige minuten wordt afgefiltreerd, om de beenderenkool en het door den alkohol neergeslagen kaliumsulfaat te verwijderen. Het licht geel gekleurde filtraat wordt tot den volgenden dag weggezet en dan weder gefiltreerd. Aan deze oplossing van kreatinine wordt zoolang chloorzinkoplossing toegevoegd, totdat geen neerslag meer ontstaat. Uit het nu gevormde kreatinine-chloorzink wordt de kreatinine door behandeling met loodhydroxyde van zink en chloor bevrijd. Na affiltreeren wordt het heldere filtraat door H_2S bevrijd van lood. In de nu verkregen oplossing is zoowel kreatinine als kreatine aanwezig. Om de kreatine in kreatinine om te zetten, gaat men op de volgende wijze te werk:

Eerst bepaalt men colorimetrisch het gehalte aan kreatinine en, na koken met normaal HCl, hoeveel kreatine in 5 c.c. van bovengenoemde vloeistof is. Overeenkomstig iedere 4 gram van het kreatinine- en kreatinemengsel, worden 50 c.c. normaal H_2SO_4 aan de oplossing toegevoegd; de oplossing wordt ingedampt tot het volumen der vloeistof ongeveer met de hoeveelheid toegevoegd normaal zuur overeenkomt en daarna 36—48 uur lang op het waterbad verhit, terwijl gezorgd wordt, dat het volumen constant blijft. Het toegevoegde H_2SO_4 wordt door baryumhydroxyde-oplossing, titrimetrisch overeenkomende met het H_2SO_4, verwijderd; na affiltreeren wordt het filtraat ingedampt, totdat een deel van de opgeloste kreatinine uitkristalliseert. Door 2 maal omkristalliseeren wordt de kreatinine zuiver verkregen. Op deze manier gelukt het betrekkelijk gemakkelijk groote hoeveelheden zuivere kreatinine te verkrijgen. Door een colorimetrische bepaling en door Nbepaling over-

tuigden wij ons van de zuiverheid van de verkregen kreatinine.

De berekende waarde van het Ngehalte van kreatinine is 37.2 %. Wij verkregen door de bepaling volgens KJELDAHL resp. 37.2 % en 37.19 %.

Wij losten een bekende hoeveelheid van deze kreatinine in water op, en vonden door middel van de colorimetrische bepaling 9.97 mgr. en 9.99 mgr. per 10 c.c. van deze oplossing, in plaats van 10 mgr. per 100 cc.

Bij een algemeen overzicht over de tabellen, valt dadelijk in het oog, dat bij groot verschil van totale stikstof, ureum, acidum uricum en ammoniak er haast geen verschil was in de afscheiding van kreatinine bij de verschillende dieeten.

Bij mij waren gedurende de drie verschillende proefreeksen de gemiddelde cijfers, waarbij niet meegerekend zijn de cijfers van de dagen, waarop iets extra werd genomen en den dag hierop, per K.G. lichaamsgewicht resp. 26.6 mgr., 26.2 mgr. en 26.4 mgr. kreatinine; bij VAN HOOGENHUYZE 22.7 mgr., 23.1 mgr., 23.2 mgr. kreatinine. Dit is dus geheel in overeenstemming met de waarnemingen van FOLIN en met hetgeen vroeger reeds door ons gevonden was.

Laten wij nu de verschillende proefreeksen afzonderlijk beschouwen.

Het eerste dieet van 15—24 Augustus (zie tabel I) bestond voor mij uit 47.— gram eiwit, 64.— gram vet en 337.— gram koolhydraten d.i. 28.6 calorien per K.G. lichaamsgewicht.

Er werd alleen water gedronken en wel op dezelfde tijden evenveel. De hoeveelheid water per dag bedroeg 1 Liter.

Zooals men ziet, schommelde de dagelijksche hoeveelheid urine toch nog al. Deze schommelingen gingen echter niet samen met schommelingen in de hoeveelheid kreatinine, doch over het algemeen wel met veranderingen in de hoeveelheid N.

Bij dit dieet was bij mij evenmin als bij VAN HOOGENHUYZE

de afscheiding der andere N-houdende produkten bepaald. 16 Augustus waren bij vergissing de laatste 3 porties van mijn urine weggedaan, zoodat alleen in de morgenurine de kreatinine bepaald kon worden.

Daar de schommelingen in de kreatinine-hoeveelheid van 18—22 Augustus slechts gering waren, nam VERPLOEGH 22 Augustus 500 mgr. zuivere kreatine in, opgelost in water, een deel van de hoeveelheid water, welke dagelijks genomen werd.

De gemiddelde afscheiding van 15—22 Augustus bedroeg:

2.040 gram (max. 2.127, min 1.975 gr.).

De gemiddelde afscheiding van de geheele proefreeks, uitgezonderd den dag, waarop kreatine genomen werd, en den dag daarop bedroeg:

2.024 gram (max. 2.127, min. 1.927 gr.).

De hoeveelheid op den dag, waarop de kreatine genomen werd, en den dag daarop, bedroeg resp.:

1.993 gram en **1.984** gram,

zoodat zeker de kreatinine-afscheiding geen invloed had ondervonden. Kreatine werd niet gevonden. Of de N-afscheiding verandering had ondergaan, kan niet gezegd worden, daar hierbij steeds vrij groote schommelingen bestonden.

Het eerste dieet voor VAN HOOGENHUYZE (zie tabel I) bestond uit 47.— gram eiwit, 98.— gram vet en 337.— gram koolhydraten, d.i. 30.9 calorien per K.G. lichaamsgewicht. Ook hier waren, niettegenstaande iederen dag evenveel water gedronken werd (1 Liter) schommelingen in de hoeveelheden urine te zien, zonder dat deze samengingen met de hoeveelheden kreatine.

Gedurende de eerste 3 dagen van deze reeks werd in de urine kreatine gevonden, later niet meer. Daar 15 en 16 Augustus bijna evenveel kreatinine werd afgescheiden, n.l.

1.872 gram en **1.865** gram (gem. 1.869 gr.)

werd 17 Augustus 500 mgr. kreatine genomen, opgelost in een deel van de dagelijksche hoeveelheid water. Op dien dag bedroeg de hoeveelheid afgescheiden kreatinine:

1.914 gram, waarvan 28 mgr. kreatine (als kreatinine berekend),

en den dag daarop **1.935** gram, zonder kreatine.

Hoewel niet veel, is hier toch ongetwijfeld vermeerdering te zien. Op den dag zelf waren de hoeveelheden van de 2de en 3de portie grooter, op den dag daarop die van de 2de, 3de, en 4de portie, dan de gelijknamige porties op de andere dagen. Deze vermeerderingen werden echter niet door verminderingen in de andere porties van denzelfden dag opgeheven.

Het algemeen gemiddelde van de geheele proefreeks, behalve de dagen, waarop kreatine of kreatinine genomen werd en één dag daarna, bedroeg:

1.826 gram (max. 1.872, min. 1.774 gr.)

Hiermede vergeleken kan dus ook tot vermeerdering van de kreatinine, en wel vnl. als kreatinine, besloten worden op den dag van het nemen van kreatine en een dag daarop.

Door de schommelingen in de Nafscheiding kunnen wij niet nagaan, of door het nemen van kreatine invloed hierop is uitgeoefend.

22 Augustus werd om 12½ uur 355 mgr. kreatinine, in water opgelost, genomen. Het gemiddelde van de dagen daarvoor (19—21 Augustus) bedroeg:

1.818 gram (max. 1.841, min 1.800 gr.).

Op 22 Augustus bedroeg de hoeveelheid **2.105** gram, den dag daarna **1.820** gram.

Er was dus terug gevonden 287 mgr, kreatinine d.i. ± 80 % van de ingenomen hoeveelheid.

Uit de porties zien wij tevens, dat het grootste deel van de ingenomen kreatinine reeds afgescheiden werd binnen 4½ uur.

Gaan we de hierbij verkregen resultaten na, dan blijkt, dat bij mij, na het nemen van kreatine geen verandering in de afscheiding van de kreatinine is gekomen, noch kreatine in de urine is gevonden; daarentegen is bij VAN HOOGENHUYZE wel vermeerdering in de afscheiding van kreatinine te zien. Bovendien was er op den dag van het innemen van kreatine in de urine kreatine aan te toonen, maar, daar ook de beide vorige dagen kreatine in de urine aanwezig was, is het niet uit te maken, of een deel van de ingenomen kreatine als zoodanig weer te voorschijn gekomen is.

Een tweede serie proeven van 26 dagen (zie tabel II) werd nu gedaan bij een dieet, arm aan eiwit en ook, zooals uit het afnemen van het gewicht bleek, geheel onvoldoende. Het gewicht van VAN HOOGENHUYZE nam in 23 dagen 4.3 K.G. af, mijn gewicht 3.8 K.G. Vooral aan het begin van de proefreeks deed zich het gemis aan genoeg voedsel voelen; later echter niet meer. Het was in het begin, alsof de geringe massa van het voedsel, waardoor een gevoel van leegte in de maag ontstond, steeds het gevoel van honger opwekte. Later wenden wij hier blijkbaar aan, althans wij hadden er geen last meer van.

Het dieet bestond:

voor VERPLOEGH uit 25.6 gram eiwit, 65.5 gr. vet, 342 gr. koolhydraten d.i. 27.8 cal. per K.G.

voor v. HOOGENHUYZE uit 25.6 gr. eiwit, 85.— gr. vet, 342 gr. koolhydraten d.i. 28.2 cal. per K.G., terwijl wij beiden dagelijks 1 Liter water dronken.

Ook hier waren bij ons beiden schommelingen in de hoeveelheid urine te zien, waarmede samengingen schommelingen in de hoeveelheid totale N. en ureum, maar niet in de hoeveelheid kreatinine, acidum uricum of ammoniak.

Merkwaardig is, dat bij ons beiden gedurende een groot aantal dagen kreatine in de urine gevonden werd. Hiermede

zijn, zooals reeds gezegd, niet bedoeld de hoeveelheden, kleiner dan 20 mgr. Misschien kan dit beschouwd worden als een analogon van de proeven bij hongerende menschen. Immers door BENEDICT en door CATHCART (zie proefschrift VAN HOOGENHUYZE) is gevonden, dat dadelijk bij het hongeren naast vermindering van de gepraeformeerde kreatinine in de urine kreatine voorkomt. Bij ons is dus het zoo nu en dan voorkomen van kreatine naast kreatinine wellicht aan de te geringe hoeveelheid van het voedsel toe te schrijven.

Het gemiddelde van de totale kreatinine d.i. gepraeformeerde kreatinine + kreatine, bedroeg bij mij gedurende deze proefreeks, uitgezonderd den dag, waarop iets extra genomen werd, en den dag daarna: **1.937** gr. (max. 2.032, min. 1.857 gr.)

Dit maximum was nog al hoog, maar het werd veroorzaakt, doordat op 20 en 21 September zonder voor ons bekende oorzaak, de afscheiding van de totale kreatinine tot de hoogste van de geheele proefreeks behoorde en wel resp. 2.022 en 2.032 gram.

Telt men deze cijfers niet mede voor de berekening van het gemiddelde, dan krijgt men een gemiddelde van **1.925** gram (max. 1.996, min. 1.857 gr.)

18 September werd 2 gram kreatine in 4 deelen genomen. De afscheiding van de totale kreatinine bedroeg:

18 September: **1.965** gram

19 September: **1.931** gram.

Op die dagen was geen kreatine in de urine aanwezig. Op den dag zelf was de hoeveelheid dus iets grooter dan het totale gemiddelde, maar minder dan het maximumcijfer, dat heeft helpen dienen het totale gemiddelde te vormen.

Het verschil met het gemiddelde van de periode vóór dien dag (14—17 September), dat

1.921 gr. (max. 1.944, min. 1.890 gr.) bedroeg, was ook niet groot.

Gaat men nu de porties na op den dag van het innemen van kreatine, dan ziet men, dat de geheele kleine vermeerdering school in een vermeerdering van de derde portie.

Twee dagen na het innemen van kreatine, zien we plotseling kreatine in de urine verschijnen en den dag daarop nog meer. Op deze twee dagen werden de zooeven genoemde hooge hoeveelheden totale kreatinine afgescheiden. Waar dit aan te wijten was, durf ik niet beslissen; misschien was het nog een gevolg van het nemen van de kreatine.

22 September werd, misschien wel wat te vlug, wederom 2 gram kreatine genomen in drie gedeelten. Op dien dag was de afscheiding zeer laag, n.l. slechts

1.880 gr., waarvan 43 mgr. kreatine;

den dag daarop was de hoeveelheid nog beneden het algemeene gemiddelde, n.l.

1.904 gr., waarbij geen kreatine.

Hierna werd van 24—27 September een wisselende hoeveelheid kreatine in de urine gevonden, 28 September geen kreatine.

De gemiddelde afscheiding van 24 tot en met 28 September bedroeg:

1.952 gr. (max. 1.996, min. 1.879 gr.) en van 1 October tot en met 3 October:

1.911 gr. (max. 1.983, min. 1.868 gr.)

29 September werd voor de derde maal 2 gr. kreatine in 3 gedeelten genomen. De afscheiding bedroeg dien dag **1.989** gr., waarbij 152 mgr. kreatine; den dag daarop werd de afscheiding nog hooger n.l. **2.061** gr., waarbij 111 mgr. kreatine. Op dezen laatsten dag was vnl. de hoeveelheid van de vierde portie hoog.

Dit is het hoogste cijfer van de geheele proefreeks, zoodat

men hierbij wel degelijk aan vermeerdering zou denken en wel een vermeerdering, veroorzaakt zoowel door kreatine als door kreatinine.

In het algemeen schommelden in deze reeks de hoeveelheden kreatinine nog al; ze waren tenminste lang niet zoo regelmatig als in de andere proefreeksen bij voldoende dieet. Of de andere Nhoudende produkten invloed ondervonden hebben door het nemen van kreatine, kan niet uitgemaakt worden, daar ook hierbij nog al schommelingen te vinden waren. Tot N-evenwicht kwam het niet; evenmin bij VAN HOOGENHUYZE, alhoewel bij hem de schommelingen veel geringer waren.

Het gemiddelde van de totale kreatinine-afscheidingen bij VAN HOOGENHUYZE, de dagen uitgezonderd, waarop het een of ander extra genomen werd, bedroeg:

1.831 gram (max. 1.888, min. 1.776 gr.)

18 September werd 2 gram kreatine in 4 deelen genomen. De afscheiding bedroeg dien dag

1.870 gram, waarbij 68 mgr. kreatine, dus iets meer dan het algemeen gemiddelde.

19 September was de afscheiding:

1.780 gram, waarbij geen kreatine.

Het gemiddelde in de periode van 14 tot en met 17 September bedroeg:

1.830 gr. (max. 1.856, min 1.806 gr.)

Twee dagen na het innemen van kreatine werd evenals bij mij de afscheiding hoog, n.l.:

1.872 gr., echter zonder aanwezigheid van kreatine.

Of hier eenzelfde oorzaak als bij mij de vermeerdering heeft teweeg gebracht, is niet te beslissen.

22 September werd weder 2 gram kreatine, in 3 gedeelten genomen. Nu bedroeg de hoeveelheid:

1.845 gr., waaronder 94 mgr. kreatine, terwijl de

afscheiding in de voorperiode bedroeg (20 en 21 Sept.):

1.824 gr. (max. 1.872, min 1.776 gr.), dus een zeer geringe vermeerdering, waarbij het maximum van de voorperiode nog niet bereikt wordt.

23 September was de afscheiding weder lager, n.l.:

1.790 gr., zonder aanwezigheid van kreatine.

24 September werd de afscheiding zeer hoog, n.l.:

1.880 gr., waarbij zelfs 116 mgr. kreatine.

Den dag daarop werd de hoeveelheid weder klein, n.l.:

1.780 gr., zonder kreatine, om dan te stijgen op 26 Sept.

1.867 gr., met 47 mgr. kreatine, daarna te dalen tot

1.806 gr. en ten slotte weder te stijgen op

1.888 gr., terwijl op de beide laatste dagen, geen kreatine aanwezig was.

Het zou heel goed kunnen zijn, dat dit voorkomen van kreatine nog steeds een gevolg zou zijn van het innemen van kreatine. Opmerkelijk is immers, dat ook bij mij een dergelijke afscheiding plaats vond.

29 September werd voor de derde maal 2 gram kreatine in 3 gedeelten genomen.

Op dien dag bedroeg de afscheiding:

1.865 gr., met 60 mgr. kreatine en op 30 Sept.

1.972 gr., met 108 mgr. kreatine; in het laatste geval dus de grootste hoeveelheid van de geheele proefreeks. Hier werd dus een gedeelte van de ingenomen kreatine als kreatine teruggevonden.

In de periode hierna (1—3 October) bedroeg de gemiddelde afscheiding:

1.831 gram (max. 1.886, min. 1.797 gr.)

Vatten we de resultaten van deze 2 proefreeksen samen, dan vinden wij dus in de 6 gevallen 2 keer een duidelijke vermeerdering tengevolge van de afscheiding van kreatine,

in 3 gevallen een twijfelachtige vermeerdering en in 1 geval geen vermeerdering.

In ieder geval is de vermeerdering slechts zeer gering, want de 2 eerste keeren bedraagt ze slechts in de 2 dagen van vermeerdering samen resp. bij mij 174 mgr. kreatinine, waarvan 162 mgr. kreatine (als kreatinine berekend) bij v. HOOGENHUYZE 175 mgr. kreatinine, waaronder 168 mgr. kreatine, boven het algemeen gemiddelde, in plaats van de ingenomen 2 gram kreatine, overeenkomende met 1.725 gr. kreatinine.

De derde reeks van proeven, welke 74 dagen duurde (zie tabel III) werd gedaan bij een dieet met voldoende eiwit. Het bestond uit:

	eiwit	vet	koolhydraten	
voor VERPLOEGH van 10-27 Jan.	79.9 gr.	98.4 gr.	308.5 gr.	d.i. 33.3 cal. p. Kg.
van 27 Jan.-23 Maart.	92.1 gr.	109.1 gr.	309. gr.	d.i. 35.6 cal. p. Kg.
v. HOOGENHUYZE van 10-27 Jan.	79.9 gr.	115.4 gr.	308.5 gr.	d.i. 32.6 cal. p. Kg.
van 27 Jan.-23 Maart.	92.1 gr.	126.1 gr.	309. gr.	d.i. 35.2 cal. p. Kg.

Daar na 17 dagen bij ons beiden het gewicht afnam, werd de hoeveelheid eiwit vermeerderd.

Hierna steeg bij ons beiden het gewicht weer, om dan vrij constant te blijven.

VAN HOOGENHUYZE dronk dagelijks 1300 cc. water en door mij werd 1200 cc. water dagelijks gedronken.

Dit dieet werd gedurende 74 dagen gevolgd, wat zonder eenige moeielijkheid geschiedde. Wel was het niet altijd even aangenaam, om met of zonder eetlust toch evenveel te moeten gebruiken zonder eenige afwisseling, en zonder eenigen prikkel, maar toch werd het dieet steeds goed verdragen. De ontlasting was, evenals bij de vorige dieten, steeds geregeld en normaal.

In deze proefreeks was noch bij v. HOOGENHUYZE, noch bij mij kreatine in de urine aanwezig.

Bij mij bedroeg het algemeen gemiddelde van 46 dagen van de geheele proefreeks:

1.965 gr. (max. 2.092, min. 1.823 gr.)

22 Januari nam VERPLOEGH 2 gram kreatine in 3 gedeelten. In de periode daarvoor (van 10—21 Jan.) was de gemiddelde afscheiding 2.025 gr. (max. 2.092, min. 1.965 gr.) Hierbij zijn niet meegerekend de cijfers op 14, 15 en 16 Januari, daar ik mij die dagen niet geheel wel gevoelde. Ik was duizelig, misselijk en had hoofdpijn, doch geen temperatuursverhooging. Misschien, dat hieraan het hooge cijfer 2.118 gram moet toegeschreven worden.

17 Januari voelde ik mij weder normaal.

22 Januari bedroeg de afscheiding:

2.369 gram, zonder aanwezigheid van kreatine, een enorme vermeerdering dus, v.n.l. schuilende in de derde portie.

23 Januari was de afscheiding **2.056** gram.

In de periode hierna (24—29 Jan.) bedroeg de gemiddelde afscheiding **1.982** gr. (max. 2.043, min 1.887 gr.)

Het is wel opmerkelijk, dat op den dag van het nemen van kreatine alle N-houdendeprodukten in veel hoogere mate afgescheiden werden. Wat hiervan de oorzaak is, weten wij niet. Vandaar, dat ook niet vast aangenomen mag worden, dat deze vermeerdering van de kreatinine alleen door de ingenomen kreatine is veroorzaakt.

27 Januari werden, zooals gezegd, bij het dieet nog 2 eieren genomen en dit tot het laatste toe voortgezet. Na dien tijd worden de cijfers van de kreatinine-afscheiding iets lager.

30 Januari nam VERPLOEGH wederom 2 gram kreatine in 3 gedeelten in.

De gemiddelde afscheiding van de voorperiode (24—29 Jan.) bedroeg:

1.982 gram (max, 2.043, min. 1.887 gr.)

De afscheidingen van 30 en 31 Januari bedroegen resp:

1.995 gram en **1.971** gram.

De afscheiding in de periode hierna (van 1—9 Febr.) bedroeg gemiddeld:

1.945 gr. (max. 2.032, min. 1.823 gr.)

Van vermeerdering kan dus niet gesproken worden.

10 Februari werd voor de derde maal 2 gr. kreatine genomen. De gemiddelde afscheiding in de voorperiode (1—9 Febr.) was: **1.945** gr. (max. 2.032, min. 1.823 gr.)

De afscheidingen op 10 en 11 Februari bedroegen resp.:

1.941 gr. en **2.044** gr. ;

dus meer dan het gemiddelde en meer dan het maximum in de voorperiode, ook meer dan het algemeen gemiddelde van 1.965 gr. Met deze vermeerdering ging niet, zooals op 22 Januari, eene vermeerdering van andere N-houdende produkten gepaard.

De gemiddelde afscheiding in de periode hierna (12—15 Febr.) bedroeg:

1.950 gr. (max. 2.003, min. 1.871 gr.)

Of de totale N verandering ondergaan heeft door het nemen van kreatine is niet uit te maken, daar 2 gram kreatine 0.64 gr. N bevatten en de dagelijksche schommelingen in de N afscheiding soms meer dan 1 gr. bedroegen.

Bij VAN HOOGENHUYZE bedroeg de gemiddelde afscheiding van de 41 „normale" dagen:

1.851 gr. (max. 1.957, min. 1.793 gr.)

17 Januari werd 2 gram kreatine ingenomen met het gevolg, dat de afscheiding van dien dag bedroeg:

2.114 gr., waarbij 182 mgr. kreatine, en 18 Januari **1.995** gr., zonder kreatine.

In de voorperiode (10—16 Jan.) was de gemiddelde afscheiding:

1.939 gr. (max. 1.957, min. 1.894 gr.)

Ongetwijfeld was dus een deel van de ingenomen kreatine als kreatine in de urine verschenen.

De periode van 19 tot en met 23 Januari moet buiten beschouwing gelaten worden, daar VAN HOOGENHUYZE gedurende dien tijd ziek is geweest. In het proefschrift van VAN HOOGENHUYZE zal deze periode nader behandeld worden.

Van 27 Januari af werd ook bij VAN HOOGENHUYZE het dieet vermeerderd met 2 eieren

30 Januari werd door VAN HOOGENHUYZE weder 2 gr. kreatine genomen. De gemiddelde afscheiding der voorperiode (24—29 Jan.) bedroeg:

1.857 gr. (max 1.885, min. 1.820 gr.) en in de naperiode (1—5 Febr.) **1.830** gr. (max. 1.853, min. 1.791 gr.).

De afscheiding op 30 Jan. bedroeg **1.882** gr., 31 Jan, **1.847** gr. Er was dus op den dag zelf iets meer dan het gemiddelde van de voorperiode en het algemeen gemiddelde, maar toch minder dan het maximum in de voorperiode.

6 Februari werd voor de derde maal 2 gram kreatine genomen met het resultaat, dat de afscheidingen op 6 en 7 Februari bedroegen resp:

1.908 gr. en **1.846** gr., tegen een gemiddelde afscheiding in de voorperiode (1—5 Febr.) van 1.830 gr. (max. 1.853, min. 1.791 gr.) en in de naperiode (8—9 Febr.) **1.847** gr. (max. 1.866, min. 1.827 gr.)

In dit geval was de vermeerdering, hoewel nog niet belangrijk, toch iets grooter dan de vorige keer. De vermeerdering school in de 3 laatste porties van 6 Februari.

We hebben dus bij de 6 gevallen gedurende deze twee proefreeksen gevonden:

in 1 geval vermeerdering van de kreatinine, zonder aanwezigheid van kreatine,

in 1 geval vermeerdering van de kreatinine, door de aanwezigheid van kreatine,

in 1 geval vermeerdering van kreatinine, misschien niet een gevolg van het nemen van kreatine,

in 2 gevallen een twijfelachtige vermeerdering,

in 1 geval geen vermeerdering van de kreatinine.

Alhoewel bij vroegere proeven bij ons zelf gebleken was, dat na het innemen van kreatinine ruim 80 % als kreatinine in de urine weder verscheen, hebben wij beiden toch nog eens ter vergelijking gedurende deze laatste proefreeks kreatinine ingenomen.

Door mij werd 29 Februari 500 mgr. kreatinine in 3 deelen ingenomen.

De gemiddelde afscheiding van de voorperiode (23—28 Febr.) bedroeg:

1.957 gr., (max. 1.992, min. 1.900 gr.)

De afscheidingen op 29 Februari en 1 Maart bedroegen resp.:

2.356 gr. en **2.004** gr. kreatinine, zoodat op die 2 dagen samen een vermeerdering van 89 % boven het gemiddelde verkregen werd. De vermeerdering op 29 Februari school vnl. in de derde en vierde portie.

Van Hoogenhuyze nam 10 Februari 500 mgr. kreatinine in 2 gedeelten om 4 uur en 8 uur. De afscheidingen op 10 en 11 Februari bedroegen resp.: **2.224** gr. en **1.852** gr.

Het gemiddelde van de voorperiode (8—9 Febr.) was:

1.847 gr. (max. 1.866, min. 1.827 gr.)

De hoeveelheid teruggevonden kreatinine was dus 380 mgr. d. i. 76 %.

De vermeerdering was reeds in de 2e portie begonnen, terwijl de grootste vermeerdering in de 3de en 4de te vinden was. De cijfers, in deze gevallen gevonden, komen dus overeen met onze vroegere bevindingen.

Uit onze proeven met het innemen van kreatine blijkt wel, dat wij niet geheel hetzelfde als Folin vinden. Deze had

immers bij zijne proefpersonen bij een eiwit-arm dieet in het geheel geen invloed gevonden van het toedienen van kreatine op de afscheiding van kreatinine. Zelfs na het geven van 5 gram kreatine kwam niets hiervan terug in de urine, noch als kreatine, noch als kreatinine. Eerst na het geven van 6 gram kreatine, kwam 1 gram kreatine als zoodanig in de urine terug.

Bij een eiwit-rijk dieet kwam wel een deel van de kreatine als zoodanig in de urine terug, alhoewel slechts gering.

In de afscheiding van de overige N houdende produkten werd geen verandering gevonden.

Vandaar zijn besluit, dat kreatine als voedsel dient en nooit in kreatinine omgezet wordt in het lichaam.

Wij daarentegen kunnen zoowel bij een eiwit-arm als bij een eiwit-rijk dieet een deel, al is dit klein, van slechts 2 gram kreatine terugvinden en wel dan weer eens als kreatine, dan als kreatinine.

In de eerste plaats geloof ik dus, dat kreatine wel degelijk door het lichaam omgezet kan worden in kreatinine en in dat geval althans grootendeels als zoodanig in de urine afgescheiden wordt; in de tweede plaats is bij onze proeven niet gebleken, dat de ingenomen kreatine achtergehouden wordt in het lichaam, want bij ons kan uit de cijfers volstrekt niet nagegaan worden, of niet één der N houdende produkten vermeerdering ondergaan heeft. Immers 2 gram kreatine bevatten slechts 0.64 gram N en schommelingen van deze grootte hadden bij ons steeds plaats.

Ook schijnen mij de door FOLIN medegedeelde cijfers niet afdoende te bewijzen, dat van de bij eiwit-arm dieet ingenomen kreatine in het geheel geen stikstof in de urine verscheen. Volgens Tabel 3 b.v. [1]) werd op den dag, waarop

---

[1]) l. c. pag. 12.

6 gram kreatine werd ingenomen van de 1.92 gram daarin aanwezige N niet alleen 0.28 gram in kreatine maar ook ± 0.2 gram in ureum weergevonden. Bovendien kwam de in deze proefreeks bemerkbare daling van de geheele stikstofafscheiding op den dag van het innemen der kreatine tot stilstand; daarna bleef de afscheiding nog twee dagen ongeveer op dezelfde hoogte, om dan plotseling weer te dalen. Het vermoeden is dus niet uitgesloten, dat de afscheiding van stikstof, zoo al nauwelijks absoluut, toch niet onbelangrijk relatief verhoogd is.

Zonder twijfel wordt intusschen uit het darmkanaal opgenomen kreatinine veel gemakkelijker en sneller door de nieren verwijderd dan kreatine, ofschoon ook van de ingenomen kreatinine ongeveer $^1/_5$ verdwijnt en dus waarschijnlijk verder ontleed wordt.

In de tweede plaats hebben wij enkele van de proeven van Gottlieb en Stangassinger herhaald, omtrent de fermentatieve omzetting van kreatine in kreatinine en de verdere ontleding van beide stoffen.

In urine hebben wij geen overgang van kreatine in het anhydride kunnen aantoonen.

Bij urine met een bekend gehalte aan kreatine en kreatinine werd een afgewogen hoeveelheid zuivere kreatine gevoegd, toluol er bij gedaan, deze urine in een broedstoof van 37° gezet, en na 24 uur, nog eens onderzocht, zoowel direct als na koken met de dubbele hoeveelheid HCl.

Wij hebben gemeend, dat het niet noodig was, de urine langer dan 24 uur in de stoof te laten, daar, wanneer er fermentwerking bestaat, deze dan reeds merkbaar moet zijn.

De verkregen cijfers zijn hiernevens vermeld.

Hoeveelheid gebr. urine cc	I. Acidit. in $\frac{n}{10}$ Na OH.	II. Hoeveelheid toegevoegde kreatine		III. Terstond onderzocht		IV. Na 24 u. zonder toevoeging van krn.		V. Na 24 u. na toevoeging van krn.		VI. Volg. berek. moest aanw. zijn.
		in mgr.	in mgr. krnn.	vóór koken	na koken	vóór koken	na koken	vóór koken	na koken	
10	3.1	20	17.25	29.7	29.7	29.68	29.69	29.4	32.9	33.12
10	2.8	20	17.25	22.1	22.1	22.1	22.08	22.1	25.75	25.55
10	4.2	13.3	11.47	31.64	33.75	31.62	33.74	31.64	35.8	36.04
10	2.—	24.9	21.48	20.66	20.65	20.64	20.65	20.64	26.12	24.96
10	1.1	20.2	17.43	14.92	14.91	14.92	14.93	14.62	18.55	18.4
10	1.6	18.2	15.70	17.59	17.58	17.58	17.57	17.23	20.08	20.73
10	1.2	20	17.25	15.17	15.52	15.18	15.52	15.18	18.21	18.96
10	1.4	20	17.25	13.52	13.90	13.51	13.91	13.50	16.54	17.35
10	1.6	19.7	16.99	17.53	18.99	17.53	19.—	17.20	22.18	22.39
10	1.3	22.2	19.15	12.73	13.16	12.74	13.15	12.72	17.71	16.99
10	2.6	10.7	9.23	**27.22**	**28.91**	27.20	28.90	**26.14**	**30.49**	**30.75**
10	2.8	17.1	14.75	24.50	25.91	24.49	25.91	24.51	28.87	28.86
10	1.7	24.4	21.05	20.45	20.46	20.44	20.46	20.17	24.48	24.66
10	2.1	16.8	14.49	19.90	19.90	19.89	19.91	19.90	22.40	22.80
10	0.8	20	17.25	11.30	11.29	11.29	11.30	11.31	14.24	14.74
10	1.1	20.5	17.68	12.76	12.75	12.76	12.76	12.75	16.31	16.29
10	0.9	16.6	14.32	13.97	13.98	13.98	13.98	13.64	17.—	16.83
10	1.8	16.9	14.58	**18.66**	**18.65**	18.64	18.65	**17.90**	**20.58**	**21.58**
10	3.—	27.—	23.29	29.24	30.68	29.23	30.66	29.24	35.27	35.34
10	1.6	16.—	13.8	15.43	15.98	15.42	15.98	15.44	17.86	18.74
10	3.3	20.4	17.60	37.16	37.20	37.17	37.16	36.90	40.72	40.67
10	1.5	14.4	12.42	16.74	16.73	16.73	16.73	16.56	19.07	19.22
10	1.1	16.9	14.58	14.41	15.—	14.40	15.—	13.85	17.89	17.91
10	1.5	19.9	17.16	18.04	18.03	18.03	18.04	18.02	21.36	21.47
10	1.—	18.8	16.22	**12.78**	**13.04**	12.77	13.03	**11.72**	**15.73**	**16.28**
10	1.7	15.6	13.45	**23.38**	**23.38**	23.37	23.38	**22.27**	**26.04**	**26.06**
10	2.2	21.2	18.29	16.70	16.71	16.68	16.70	16.10	20.05	20.36
10	2.6	18.1	15.6	**19.66**	**19.66**	19.64	19.67	**18.47**	**22.10**	**22.78**
10	3.1	14.7	12.68	15.—	15.—	14.98	15.01	15.—	17.57	17.63
10	1.8	21.9	18.90	7.61	8.13	7.60	8.12	7.60	11.90	11.91
10	2.0	34.8	30.00	6.92	7.09	6.90	7.09	6.85	13.10	13.09
10	3.3	25.—	21.60	7.61	8.34	7.60	8.33	7.56	12.76	12.66
10	1.6	24.5	21.10	5.41	5.73	5.42	5.71	5.37	9.82	9.95
10	3.6	15.7	13.54	11.42	11.91	11.44	11.91	11.01	14.55	14.62
10	2.—	24.8	21.4	6.89	7.24	6.87	7.23	6.75	11.62	11.52
10	4.6	18.9	16.3	12.88	14.06	12.86	14.06	12.61	16.81	17.32
10	3.9	21.1	18.2	11.81	12.73	11.82	12.73	11.52	16.12	16.37

Telkens werden 2 porties ieder van 50 cc., waarvan de aciditeit in 10 cc. bepaald was (eerste kolom), in bewerking genomen. Aan één daarvan werd een afgewogen hoeveelheid zuivere kreatine toegevoegd (kolom II, waarin ook de daaraan beantwoordende hoeveelheid kreatinine wordt vermeld). Van de onveranderde urine werd het gehalte aan kreatinine en kreatine terstond bepaald (3de kolom). Nu werden beide porties in de stoof gebracht en na 24 uren onderzocht, waarvoor telkens 5 cc. gebruikt werd. De waarden in de vijfde kolom geven aan, hoeveel kreatinine vóór en na het koken met normaal zoutzuur, op 10 cc. berekend, gevonden werd, terwijl uit de zesde kolom blijkt, hoeveel er in het geheel gevonden moest zijn, indien er niets verloren was gegaan.

Uit de cijfers blijkt dat nooit door ons gevonden werd omzetting van kreatine in kreatinine. Wel werd in 5 gevallen (met vette letters gedrukt) het tegenovergestelde gevonden, n.l. omzetting van kreatinine in kreatine; ten minste na 24 uur werd bij direkte bepaling minder kreatinine in 10 cc. gevonden, welke vermindering na koken met HCl voor het grootste deel weer was verdwenen. Ook werd meermalen een kleine vermindering na koken gevonden vergeleken met de berekende waarde, maar over het algemeen zijn deze verminderingen zoo gering, dat ze heel goed aan bepalingsfouten kunnen toegeschreven worden, vooral daar ook wel na het koken van de urine na 24 uur meer gevonden werd, dan volgens de berekening zou moeten gevonden worden.

Daarna hebben wij ook eenige proeven over fermentwerking genomen bij orgaanextracten. Op de volgende manier gingen wij daarbij te werk:

Organen, lever, milt of nier, werden direkt na het dooden uit het dier (konijn) genomen, en gewogen. Daarna werden ze in een mortier met zand, 0.9 % NaCl en een weinig totuol

gewreven tot een gelijkmatig, fijn verdeelde massa. Nadat deze hoeveelheid een half uur bij kamertemperatuur gestaan had, werd gecentrifugeerd. De afgeschonken vloeistof werd met 0.9 % NaCl en een weinig toluol aangevuld tot een bepaald volumen, en dit in 2 gelijke deelen gesplitst.

In de verschillende gevallen werd bij het eene deel zuivere kreatine, bij het andere deel zuivere kreatinine of niets toegevoegd. De vloeistoffen werden in cylinderglazen geschonken en deze, na sluiting met een kurken stop, in een stoof op een temperatuur van 37° C weggezet.

Wij overtuigden ons, dat zich in geen der gevallen, zelfs niet na langeren tijd rottingsverschijnselen in de vloeistoffen vertoonden.

In de extracten werd zoowel de kreatine als de kreatinine bepaald, eerst vòòrdat ze in de stoof waren gezet en dan telkens na bepaalden tijd.

Voor de bepaling van de kreatinine werden 10 cc. van het extrakt gebruikt; deze hoeveelheid werd met water op 70 cc. gebracht, zwak zuur gemaakt, gekookt en afgefiltreerd; 65 cc. van dit filtraat werden op het waterbad ingedampt tot een volumen van 5 cc. en hiervan de colorimetrische bepaling gedaan.

Voor de bepaling van de kreatine werden 10 cc. van het extrakt met 20 cc. normaal HCl in de autoclaaf op 117° C gedurende een half uur verhit. Daarna werd na afkoeling het volumen weer gemeten, afgefiltreerd en 25 cc. van het filtraat voor de coloumetrische bepaling gebruikt.

Uit de hier volgende cijfers blijkt wel, dat steeds een deel van de kreatine in kreatinine omgezet is. Tevens werd in de eerste dagen bij het leverextrakt na koken met normaal HCl meestal meer kreatinine gevonden, dan er bij was gedaan. Bij de nierextrakten heeft echter steeds verlies plaats gehad.

Ook werd steeds in het extrakt, waarbij niets bijgevoegd

was, een positieve reactie gevonden, maar toch slechts zoo gering, dat geen aflezing kon gedaan worden.

	Lever 109 gr.				Lever 87 gr.			
	10 ccm. Extract.		10 ccm. extract + 5 mgr. Krn. (4.314mg. Krnn.)		10 ccm. Extract.		10 ccm. extract + 5 mgr. Krn. (4.314mgrKrnn.)	
	terstond	na koken	terstond	na koken	terstond	na koken	terstond	na koken
	reactie				reactie			
terstond	—	—	—	4.320	+ ?	+ ?	+	4.310
na 22 u.	+	+	1.707	4.935	+	+	1.051	3.738
na 46 u.	1.178	+	2.218	4.755	+	+	1.001	4.353
na 70 u.	+	+	2.506	4.830	+	+	1.769	4.497
na 94 u.	+	+	1.470	4.800	+	+	1.996	4.245
na 118 u.	+	+	1.280	4.020	+	+	1.460	4.830
na 142 u.	+	+	1.045	4.020	+	+	1.654	4.419

	Nier 40 gr.				Nier 17 gr.			
	10 ccm. Extract.		10 ccm. extract + 5 mgr. Krn. (4.314mgrKrnn.)		50 ccm. extract + 25 mgr. Krnn. 10 ccm. extract		50 ccm. extract + 25 mgr. Krn. (21.57mgrKrnn.) 10 ccm extract.	
	terstond	na koken	terstond	na koken	terstond	na koken	terstond	na koken
	reactie							
terstond	—	—						
na 22 u.	—	—	1.061	4.227	20.25	18.99	4.154	17.84
na 46 u.	—	—	0.793	4.227				
na 70 u.	—	—	0.793	4.226				
na 94 u.	—	—	1.061	4.228	20.69	21.54	4.846	18.03
na 118 u.			1.413					

	Milt 2 gr.			
	50 ccm. extract + 25 mgr Krnn. 10 ccm. extract		50 ccm. extract + 25 mgr. krn. (21.57 mgr Krnn) 10 ccm. extract	
	terstond	na koken	terstond	na koken
na 17 u.	21.53	21.09	3.945	17.74
na 89 u.	23.25	20.95	6.480	18.03

MELLANBY is van meening, dat de omzetting van kreatine in kreatinine veroorzaakt werd bij de bewerking.

Evenwel zijn de door ons gevonden verschillen te groot, dan dat die op de door MELLANBY onderstelde wijze verklaard zouden kunnen worden.

Er zijn dus, naar ik meen, voor het oogenblik geen afdoende gronden tegen de opvatting, dat kreatine ontstaat als een stofwisselingsprodukt, voor een deel verder ontleed en voor een ander deel, in het bijzonder in de lever, in kreatinine omgezet wordt, terwijl dan de laatst genoemde stof slechts moeilijk in het lichaam ontleed en grootendeels door de nieren afgescheiden wordt. Dan is er ook geen reden om niet uit veranderingen van de afscheiding van de kreatinine een en ander omtrent de stofwisseling af te leiden, evenmin als er bezwaar gemaakt wordt tegen het trekken van besluiten omtrent de purinestoffen in het lichaam uit de afscheiding van acidum uricum, een stof, waarvan de hoeveelheid in de urine eveneens niet alleen van de produktie, maar ook van de verdere ontleding in het lichaam afhangt.

Het scheen ons derhalve niet doelloos te onderzoeken, of een verandering in de afscheiding van kreatinine, tengevolge van opzettelijke wijziging van de levensverrichtingen, hetzij in opwekkenden, hetzij in deprimeerenden zin, al dan niet kon worden waargenomen.

Wij hebben daartoe gebruik gemaakt van drieërlei middelen alkohol, sirupus colae compositus en volstrekte rust onder het gebruik van broomkalium.

Ik laat hier de mededeeling der uitkomsten volgen.

Gedurende proefreeks 2 (zie tabel 2 V) dronk ik, na 23 dagen reeds het eiwit-arme, onvoldoende dieet gevolgd te hebben, op 4 October 50 cc. Hulstkamp jenever, en wel om 12 u., 2 u., 3 u., 4u., 5 u. telkens 10 cc.

Wanneer wij aannemen, dat Hulstkampjenever 40 %

alkohol bevat, dan is door mij 20 gr. alkohol genomen.

De afscheiding op dien dag bedroeg: **2.013** gram kreatinine, waaronder 107 mgr. kreatine, tegen een gemiddelde afscheiding in de periode daarvóór (1—3 October) van

1.911 gram (max. 1.983, min 1.868 gr.) en een totaal gemiddelde van **1.925** gram (max. 1.996, min 1.875 gr.)

Ongetwijfeld is hier dus vermeerdering te constateeren, al is die vermeerdering voornamelijk veroorzaakt door het verschijnen van kreatine in de urine.

Bij VAN HOOGENHUYZE, die eveneens gedurende proefreeks 2 (zie v. H, tabel 2) bij het eiwit-arme en onvoldoende dieet, dat reeds 23 dagen gevolgd was, een zelfde hoeveelheid alkohol als ik nam op 4 October, bedroeg de afscheiding op den dag zelf

1.846 gram kreatinine, waarbij 71 mgr. kreatine, tegen een gemiddelde in de voorperiode (1—3 October) van

1.831 gram (max. 1.886, min. 1.797 gr.) en een totaal gemiddelde van **1.831** gram (max. 1.888, min. 1.776 gr.)

Hier was dus slechts een zeer geringe vermeerdering boven het gemiddelde. De afscheiding bleef echter beneden het maximum.

Van de afscheiding van de totale stikstof kan opgemerkt worden, dat bij mij op den dag zelf van het nemen van alkohol en den dag daarop de afscheiding bijzonder laag was, de laagste van de geheele proefreeks, om 2 dagen later weer hooger te worden. Ook de hoeveelheid urine was bijzonder klein.

Bij VAN HOOGENHUYZE bleef de N-afscheiding wel binnen de grenzen van de schommelingen gedurende de geheele proefreeks, maar behoorde tot de laagste.

Deze zelfde proeven werden herhaald bij het dieet met voldoende eiwit, maar nu werd 100 cc. Hulstkamp (40 grm alkohol) genomen.

16 Januari nam ik om 12 u. 30 cc., om 2 u. 40 cc., om 5 u. 30 cc. Hulstkamp. De afscheiding op dien dag bedroeg:

2.052 gram, tegen een gemiddelde in de voorperiode (12—15 Febr.) van

1.950 gram (max. 2.003, min. 1.871 gr.) en in de naperiode (18—19 Febr.) van

1.971 gram (max. 1.975, min. 1.966 gr.) en een totaal gem. van **1.965** gram (max. 2.092, min. 1.823 gr.)

We hebben hier dus een flinke vermeerdering van de hoeveelheid kreatinine in de urine. Deze vermeerdering was vnl. in de derde portie te zien.

9 Maart nam ik 200 cc. Hulstkamp (80 grm alkohol) en wel om 12 u., 2 u., 4 u., en 6 u. telkens 50 cc. De afscheiding bedroeg op den dag zelf:

2.041 gram, en den dag daarop

2.080 gram, tegen een afscheiding op 8 Maart van

1.968 gram, en een gemiddelde afscheiding in de naperiode (11—13 Maart) van

1.965 gram (max. 1.983, min. 1.950 gr.)

Hier wederom ongetwijfeld een sterke vermeerdering, op den dag zelf in de 2de en 3de portie, den dag daarop in de 2de, 3de, en 4de portie schuilende.

20 Maart werd door mij voor de derde maal Hulstkamp genomen en wel wederom 200 cc. De afscheiding bedroeg op dien dag

2.003 gram, op den dag daarop

1.938 gram.

De gemiddelde afscheiding in de voorperiode (18 en 19 Mrt) was

1.947 gram (max. 1.958, min. 1.936 gr.),

in de naperiode (22 en 23 Mrt)

1.945 gram (max. 1.958, min. 1.932 gr.).

Hoewel niet zoo groot, is hier toch vermeerdering te zien.

Alle 3 keeren was dus de afscheiding van kreatinine vermeerderd. De andere Nhoudende produkten ondergingen geen verandering, of slechts zoo weinig, dat ze binnen de grenzen der schommelingen bleven. Alleen den laatsten keer was de afscheiding van de totale N zeer laag.

Van Hoogenhuyze nam 14 Februari 50 c.c. Hulstkamp. Terwijl het gemiddelde in de voorperiode (12 en 13 Febr.) bedroeg **1.824** gram, (max. 1.852, min. 1.812 gr.), was de afscheiding op den dag zelf **1.851** gram, en den dag daarop **1.881** gram.

Dus een kleine vermeerdering.

In de hoop door sterkeren prikkel de vermeerdering grooter te doen worden, werd 16 Februari meer Hulstkamp genomen, n.l. 100 c.c. Nu echter was de afscheiding laag, en ook den volgenden dag was zij niet bijzonder hoog, n l. slechts **1.853** gram.

9 Maart werd nog meer Hulstkamp genomen, n.l. 200 c.c. De gemiddelde afscheiding in de voorperiode (5—8 Mrt) bedroeg **1.820** gram (max. 1.832, min. 1.805 gr.) en in de naperiode (11—13 Mrt) **1.827** gram (max. 1.835, min 1.817 gr.)

Op den dag zelf bedroeg de afscheiding

1.822 gram,

den dag daarop **1.941** gram.

Dus nu een aanzienlijke vermeerdering op den dag, na het nemen van alkohol, schuilende in alle vier porties.

Ten slotte werd 20 Maart voor den derden keer Hulstkamp genomen en wel 200 c.c. De afscheiding bedroeg op dien dag **1.899** gram.

den volgenden dag **1.817** gram, tegen een gemiddelde afscheiding in de voorperiode (18 en 19 Mrt) van **1.801** gram (max. 1.806, min. 1.795 gr.) en in de naperiode (22 en 23 Mrt) van **1.806** gram (max. 1.818, min. 1.793 gr.)

Dus nu was op den dag zelf vermeerdering, in de 2de, 3de en 4de portie schuilende.

De afscheiding van de totale N werd den eersten keer niet veranderd, den tweeden en den derden keer was op den dag zelf de afscheiding laag, evenzoo de afscheiding van ureum. De overige N-houdende producten ondergingen geen verandering.

We hebben dus in de 8 gevallen van het nemen van alkohol 6 maal vermeerdering kunnen vaststellen, hetzij op den dag zelf, hetzij op den dag daarna en 2 maal een twijfelachtige vermeerdering.

Aangezien nu ook strychnine en Cola praeparaten de intensiteit der levensverschijnselen kan aanzetten, hebben we den invloed hiervan op de afscheiding van kreatinine in de urine nagegaan. Daartoe werd het praeparaat „Sirupus Colae compositus Hell" genomen. Dit heeft de volgende samenstelling:

Chin. ferrocitrici	2.5 gr.
Strychnini nitrici	0.075
Extr. Colae fluidi	25.—
Natrii glycerini phosphorici	25.—

Solve leni calore in 200 sir. aurantiorum.

20 en 21 Februari nam ik van dit praeparaat telkens 20 c.c. in 3 deelen. De afscheiding op die dagen en den dag daarop, bedroeg resp.:

2.026 gr, **2.027** gr, en **2.028** gr, tegen een gemiddelde afscheiding in de voorperiode (18 en 19 Febr.) van **1.971** (max. 1.975, min. 1.966 gr.) en in de naperiode (23—28 Febr.) van **1.957** (max. 1.992, min. 1.900 gr.)

Ongetwijfeld is hier dus vermeerdering vast te stellen.

14 Maart werd deze proef herhaald, maar nu gedurende 3 dagen telkens 20 c.c. sir. Colae comp. Hell genomen.

De afscheiding bedroeg gedurende deze dagen en den dag daarop

2.018 gr, **1.956** gr., **2.058** gr, **1.923** gr., tegen een gemiddelde voorperiode (11—13 Maart) van 1.965 gr. (max. 1.983, min 1.950 gr.) en een gemiddelde naperiode (18—19 Maart) van **1.947** gr. (max. 1.958, min 1.936 gr.)

Dus gedurende 2 van de 3 dagen van het innemen van Sir. Colae een flinke vermeerdering.

Dezelfde hoeveelheid sirupus Colae comp. Hell werd door VAN HOOGENHUYZE genomen op 20 en 21 Februari. Op die dagen en den dag daarop was de afscheiding:

1.908 gr., **1.917** gr. en **1.912** gr., tegen een gemiddelde voorperiode (18—19 Febr.) van **1.825** gr. (max. 1.861, min. 1.842 gram) en een gemiddelde naperiode (23—29 Februari) van 1.833 gr. (max. 1.894, min. 1.795 gram).

We mogen hier dus wel van vermeerdering spreken.

14, 15 en 16 Maart werd deze proef herhaald. Op die dagen en den dag daarna was de afscheiding **1.854** gr., **1.813** gr., **1.934** gr. en **1.810** gr., tegen een gemiddelde voorperiode (11—13 Maart) van **1.827** gr (max. 1.835, min 1.817) en een gemiddelde naperiode (18—19 Maart) van **1.801** gr. (max. 1.806, min 1.795 gr.)

Dus op 16 Maart een duidelijke vermeerdering.

In alle gevallen van het nemen van „Sirupus Colae comp. Hell" kwam dus een duidelijke vermeerdering van de kreatinine in de urine. Kreatine werd in geen van de gevallen gevonden.

De werking, tegengesteld aan die van alkohol, strychnine en Cola praeparaten, n.l. het terneerdrukken van de levensverschijnselen, trachtten wij nu te bereiken door gedurende absolute rust een groote dosis broomkalium in te nemen. De proef werd zoo ingericht, dat de proefpersoon gedurende 2 dagen in bed bleef liggen, terwijl hij natuurlijk het dieet

bleef volgen, en gedurende deze 2 dagen niemand meer dan volstrekt noodzakelijk was, sprak, niets las, in één woord zich zooveel mogelijk tot volstrekte rust dwong. Tevens werd den eersten dag 15 gram broomkalium in 4 keer, den tweeden dag 12 gram broomkalium in 3 keer genomen. Het gevolg was, dat door beiden die twee dagen voor het grootste deel slapende werden doorgebracht.

Gaan wij de cijfers van mij na, die 4 en 5 Maart deze proef deed, dan treft het, dat den eersten dag een weinig, den tweeden dag sterkere vermindering van de kreatinine gevonden werd, maar den dag daarop weder een normale afscheiding. De cijfers waren resp.:

1.875 gr., **1.831** gr., **1.949** gr., tegen een gemiddelde voorperiode (2 en 3 Maart) van **1.924** gr. (max. 1.930, min. **1.918** gr.) en een gemiddelde naperiode (7 en 8 Maart) van 1.942 gr. (max. 1.968, min. 1.915 gr.)

Tevens was de afscheiding van de totale N verminderd op den tweeden dag van het nemen van broomkalium en evenzoo die van ureum, niet van de andere N-houdende produkten.

Op den dag na het nemen van broomkalium was een hooge afscheiding van ammoniak te vinden.

Bij VAN HOOGENHUYZE, die 1 en 2 Maart genoemde proef deed, vindt men nog één dag na de periode van broomkalium een bijzonder laag cijfer. De afscheiding bedroeg resp.:

1.799 gr., **1.767** gr., **1.692** gr. tegen een gemiddelde voorperiode (23—29 Februari.) van **1.833** gr. (max. 1.894, min. 1.795 gr.) en een gemiddelde naperiode (4—8 Febr.) van **1.815** gr. (max. 1.832, min. 1.793 gr.)

Bij de andere N-houdende produkten was geen verandering te vinden, behalve een vermindering bij acidum uricum op 3 Maart, terwijl op 1 en 2 Maart de afscheiding van ammoniak verhoogd is.

In beide gevallen was dus de afscheiding van kreatinine sterk verminderd. De oorzaak van deze vermindering mag, naar wij meenen, wel in de opzettelijk teweeg gebrachte sterke depressie gezocht worden.

Dat de hoeveelheid eiwit in het voedsel geen invloed heeft op de grootte van de afscheiding blijkt wel uit een overzicht van alle tabellen, zooals reeds in het begin gezegd is (zie pag. 5). Toch hebben dit nog eens nagegaan, door in proefreeks 2, gedurende welke een eiwit-arm dieet gevolgd werd, aan het einde van de proefreeks eerst 3 eieren en den dag daarop 6 eieren extra te eten.

Bij VERPLOEGH was het dieet	25.6 gr. eiwit,	65.5 gr. vet en 342	gr. koolhydraat;
7 October werd dit veranderd	45.7 gr. eiwit,	83 .1 gr. vet en 342.5	gr. koolhydraat;
8 October was het dieet	65 8 gr. eiwit,	100.7 gr. vet en 343	gr. koolhydraat;
Bij VAN HOOGENHUYZE	25.6 gr. eiwit,	85.— gr. vet en 342	gr. koolhydraat;
7 October werd dit dieet	45.7 gr. eiwit,	102.6 gr. vet en 342.5	gr. koolhydraat;
8 October werd dit	65.8 gr. eiwit,	120.2 gr. vet en 343	gr. koolhydraat;

Zooals men uit de tabellen 2 kan zien, is bij geen van beiden verandering in de hoeveelheid kreatinine in de urine te zien.

Gaat men van de door FOLIN geopperde beschouwingen uit, dan mag men bij vermeerdering van het eiwitgehalte van overigens toch reeds voldoend voedsel, ook wel verwachten, dat daarvan slechts vermeerdering van de afscheiding van ureum, niet van kreatinine, het gevolg zal zijn. Geheel anders is het, wanneer door honger lijden, de stofwisseling op een zeer laag peil gebracht is en dan door toediening van voedsel niet alleen de spijsverteringswerktuigen, maar ook alle andere organen tot nieuw leven worden opgewekt. Dan kan, zooals wij het vroeger bij de „hongerkunstenares" TOSCA hebben waargenomen, reeds een geringe hoeveelheid voedsel tot een aanzienlijke vermeerdering van de afscheiding van kreatinine leiden.

Zonder in eenige beschouwing te treden omtrent de organen, waarin men de hier in aanmerking komende veranderingen van de stofwisseling zou hebben te zoeken, meen ik te mogen aannemen, dat de uitkomsten van dit onderzoek steun geven aan de hypothese, dat versterking van het leven der cellen, waaruit het lichaam is samengesteld, derhalve van de scheikundige veranderingen in de levende stof, in een verhoogde afscheiding, van kreatinine een uiting vinden. Daar tegen pleiten niet de waarnemingen omtrent de geringe afscheiding van kreatinine kort na de geboorte, zoolang niet is aangetoond, dat in die bijzondere periode van het leven het organisme niet in veel sterker mate dan later in staat is al het scheikundig arbeidsvermogen van de in het lichaam gevormde kreatine te verbruiken.

STELLINGEN.

I.

Miltexstirpatie heeft geen invloed op de afscheiding van acidum uricum in de urine.

II.

De zenuwvezelen in de eindorganen eindigen niet vrij, maar vormen netten van neurofibrillen.

III.

De levensfunctie van cellen staat in hooge mate onder den invloed van kleine schommelingen in het watergehalte.

IV.

Door het onderzoek van FRETS is afdoende bewezen, dat de spier, die soms als aanhangsel van den musculus peroneus brevis gevonden wordt, te beschouwen is als een rudiment van een bij sommige zoogdieren voorkomende musculus peroneus digiti quinti posterior.

V.

De zware, tot perforatie van den wand leidende appendicitides komen meestal voor in blinde darmen, die reeds ziek waren.

VI.

Het voortdurend gebruik van voedsel met een minimum hoeveelheid eiwit (30—50 gram), waarbij toch stikstof-evenwicht bestaat, is af te raden.

VII.

Door de proeven van FORSCHBACH is voldoende aangetoond dat pancreas-diabetes ontstaat door een stoornis in de interne secretie van het pancreas.

VIII.

Voor het ontstaan van ulcus ventriculi speelt defect in de bedekking van de mucosa met slijm een belangrijke rol.

IX.

Het veelvuldig voorkomen van linkshandigheid bij epileptici is een bewijs temeer voor het organisch karakter der epilepsie.

X.

Het verdient aanbeveling aan de exstirpatie van een carcinoom, door het scalpel of de curette te verbinden, een behandeling met fulguratie.

XI.

Abducens-verlammingen, die voorkomen na stovaine-anaesthesie door lumbaalpunctie, worden niet door de lumbaalpunctie als zoodanig veroorzaakt.

XII.

Chloroformnarcose bij normalen partus, de z.g. chloroforme à la reine, moet afgekeurd worden.

XIII.

Nephrotomie verdient bij zware eclampsie de voorkeur boven splijting van de kapsel.

Tabel 1. VERPLOEGH.

½ uur: Tarwebrood 150 gr. Boter 40 „

12½ uur: Tarwebrood 100 gr. Boter 20 „ Kaas 50 „ Suiker 50 „

6 uur: Aardappelen 350 gr. Rijst 100 „

Eiwit	Vet	Koolhydraten
47 gr.	64 gr.	337 gr.

28.6 Calorien pro K.K.

Gewicht op 15 Aug. 76 K.G.

Gewicht op 24 Aug. 76 K.G.

22 Augustus 5¼ uur 500 mgr. Kreatine.

Totale hoeveelheid ingenomen vloeistof 1 L. water.

1907	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.						
Aug.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Totale N. gr.	Krnn na koken gr.	Gepraeform. Krnn. gr. *)		Krn. als Krnn. gr.	
15	184	1029	0.411	180	1031	0.390	386	1021	0.435	368	1020	0.790	1118	12.836	2.083	2.025 2.024		2.025	0.058
16	181	1025	0.350																
17	156	1028	0.311	208	1026	0.476	250	1027	0.536	468	1016	0.807	1082	10.339	2.114	2.130 2.122		2.127	—
18	100	1026	0.259	172	1029	0.513	214	1026	0.478	258	1022	0.737	744	8.749	1.957	1.987 1.963		1.975	—
19	106	1029	0.355	127	1029	0.438	202	1027	0.489	452	1019	0.719	887	9.499	1.981	2.001 2.010		2.005	—
20	146	1027	0.350	135	1030	0.436	220	1029	0.513	455	1019	0.729	956	9.569	1.982	2.028 2.035		2.031	—
21	180	1024	0.347	148	1029	0.464	282	1026	0.504	285	1021	0.695	895	10.024	2.003	2.010 2.028		2.019	
22	162	1023	0.335	176	1030	0.465	423	1017	0.502	234	1026	0.676	995	9.542	1.986	1.978 2.007		1.993	—
23	208	1026	0.355	170	1031	0.464	217	1026	0.515	222	1028	0.659	817	9.379	1.967	1.993 1.975		1.984	—
24	200	1027	0.360	182	1029	0.430	271	1025	0.495	434	1015	0.632	1087	11.345	1.945	1.917 1.937		1.927	0.018

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

500 mgr. Kreatine. om 5¼ uur.

Tabel 2. VERPLOEGH.

8½ uur: tarwebrood 50 gr. boter 20 „

12½ uur: tarwebrood 150 gr. boter 30 „ suiker 50 „

6 uur: Aardappelen 400 gr. boter 25 „ suiker 100 „

Totale hoeveelheid ingenomen vloeistof 1 L. water.

	eiwit	vet	koolhydraten
Van 14 Sept.—7 Oct.	25.6 gr.	65.5 gr.	342 gr.
7 Oct.	45.7 „	67.3 „	342.5 „
8 Oct.	65.8 „	68.5 „	343 „

Aan het begin van de proefreeks 27.8 cal. per K.G. lichaamsgewicht.

18 Sept.: 2 gram Kreatine in 4 gelijke deelen genomen om 8 u., 12 u., 5 u., 11 u.
22 Sept.: 2 „ „ „ 3 „ „ „ „ 12 u., 5 u., 11 u.
29 Sept.: 2 „ „ „ 3 „ „ „ „ 3 u., 5 u., 11 u.
4 Oct.: 50 c c Hulstkamp genomen; om 12 u., 2 u., 3 u., 4 u., 5 u., telkens 10 c c.
7 Oct.: behalve het diëet 165 gram ei genomen.
8 Oct.: „ „ „ 330 „ „ „

1907	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.										
Sept.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. gew.	Krnn. gr.	Acid. in ccm. n. NaOH	Vol. ccm.	Gepraeform. Krnn. gr. *)		Krnn na koken gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	N H_3 gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.
14	122	1027	0.321	99	1030	0.411	348	1018	0.505	522	1011	0.695	1091	14.2	1.932 1.955	1.994	1.945	0.001	13.17	0.441	0.366	8.133	0.811
15	150	1025	0.358	100	1031	0.407	212	1028	0.494	206	1028	0.695	668	16.	1.954 1.933	1.943	1.916	—	8.81	0.491	0.342	6.196	0.921
16	138	1028	0.325	102	1028	0.401	233	1023	0.472	510	1010	0.677	983	16.7	1.875 1.905	1.890	1.845	—	11.32	0.332	0.348	6.881	0.280
17	145	1024	0.324	208	1018	0.435	197	1022	0.455	580	1010	0.704	1130	22.6	1.918 1.893	1.906	1.892	—	10.52	0.369	0.323	6.565	0.552
18	175	1022	0.336	114	1028	0.422	189	1028	0.514	349	1012	0.701	827	14.1	1.973 1.965	1.968	1.965	—	8.47	0.423	0.309	5.789	0.795
19	110	1024	0.322	94	1027	0.403	395	1014	0.482	514	1009	0.712	1113	16.7	1.919 1.945	1.932	1.931	—	9.55	0.330	0.401	6.564	0.944
20	119	1024	0.320	86	1031	0.420	154	1031	0.475	330	1014	0.753	689	21.4	1.968 1.948	1.958	2.022	0.064	6.81	0.352	0.390	5.257	0.886
21	198	1020	0.335	152	1026	0.409	164	1030	0.470	200	1028	0.718	714	15.7	1.932 1.938	1.935	2.032	0.097	8.13	0.370	0.343	5.373	0.415
22	389	1013	0.321	296	1018	0.397	238	1026	0.462	465	1012	0.657	1388	12.5	1.837 1.837	1.837	1.880	0.043	9.67	0.362	0.354	6.753	1.148
23	276	1014	0.324	98	1028	0.397	220	1024	0.504	360	1011	0.667	954	13.4	1.892 1.917	1.904	1.900	—	7.33	0.341	0.325	5.276	0.771
24	134	1024	0.297	95	1029	0.391	160	1028	0.506	186	1022	0.667	575	12.1	1.861 1.848	1.885	1.946	0.091	6.07	0.354	0.295	4.367	0.446
25	145	1023	0.320	82	1033	0.382	136	1031	0.508	283	1018	0.692	646	20.0	1.902 1.916	1.909	1.996	0.087	7.09	0.386	0.369	5.585	1.094
26	307	1015	0.304	108	1027	0.415	331	1011	0.481	512	1013	0.706	1258	15.1	1.906 1.908	1.907	1.952	0.045	10.61	0.374	0.183	6.604	0.646
27	110	1023	0.301	77	1030	0.393	191	1024	0.510	210	1023	0.662	588	24.7	1.866 1.860	1.863	1.985	0.122	5.93	0.353	0.374	4.960	1.078
28	451	1010	0.300	149	1022	0.415	177	1025	0.469	490	1010	0.684	1267	13.9	1.868 1.890	1.879	1.884	0.005	7.88	0.286	0.375	5.454	0.669
29	194	1018	0.303	110	1028	0.407	178	1025	0.465	565	1008	0.663	1047	16.7	1.838 1.836	1.837	1.989	0.152	6.02	0.395	0.325	4.581	0.627
30	186	1021	0.337	78	1029	0.399	109	1031	0.468	340	1014	0.754	713	18.5	1.958 1.941	1.950	2.061	0.111	4.76	0.349	0.313	3.993	0.627
1 Oct.	268	1018	0.316	112	1027	0.424	227	1018	0.519	363	1013	0.722	970	16.5	1.981 1.984	1.983	1.987	0.004	6.35	0.332	0.354	4.889	0.781
2	346	1012	0.327	283	1016	0.429	318	1013	0.434	719	1009	0.692	1666	13.3	1.882 1.882	1.882	1.899	0.017	6.24	0.355	0.357	5.773	1.740
3	337	1016	0.321	143	1023	0.405	440	1012	0.492	420	1010	0.647	1340	12.1	1.865 1.871	1.868	1.876	0.008	6.93	0.278	0.283	5.065	0.803
4	136	1020	0.308	220	1017	0.429	150	1026	0.481	150	1029	0.693	656	19.7	1.914 1.918	1.916	2.013	0.107	4.43	0.398	0.280	3.513	0.323
5	163	1024	0.332	92	1031	0.390	94	1034	0.483	164	1023	0.695	513	16.9	1.900 1.906	1.903	1.903	0.027	3.90	0.330	0.297	3.842	0.950
6	282	1014	0.298	315	1017	0.386	149	1025	0.452	492	1012	0.656	1238	13.6	1.792 1.784	1.788	1.857	0.069	6.64	0.338	0.339	5.416	1.232
7	446	1011	0.320	159	1019	0.428	530	1010	0.497	347	1017	0.664	1482	14.8	1.909 1.893	1.901	1.932	0.031	7.42	0.370	0.328	5.550	0.973
8	117	1027	0.322	101	1031	0.386	390	1019	0.539	532	1014	0.629	1140	25.1	1.876 1.808	1.887	1.909	0.022	7.39	0.358	0.411	5.786	1.116

Gewicht 76 K.G.

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

2 gr. Kreatine.

2 gr. Kreatine.

Gewicht 73.1 K.G.

2 gr. Kreatine.

50 ccm. Hulstkamp.

Gewicht 72.2 K.G.

165 gr. ei meer gegeten.

330 gr. ei meer gegeten.

Tabel 1. VAN HOOGENHUYZE.

$8^1/_2$ uur: Tarwebrood 150 gr. Boter 50 „

$12^1/_2$ uur: Tarwebrood 100 gr. Boter 35 „ Kaas 50 „ Suiker 25 „

6 uur: Rijst 100 gr. Aardappelen 350 „ Boter 15 „ Suiker 50 „

17 Augustus $12^1/_2$ uur: 500 mgr. Kreatine.

22 Augustus $12^1/_2$ uur: 355 mgr. Kreatinine.

Totale hoeveelheid ingenomen vloeistof 1 L. water.

Eiwit	Vet	Koolhydraten
47 gr.	98 gr.	337 gr.

30.9 Caloriën per K.G.

Gewicht op 15 Augustus 80.5 K.G.
„ „ 24 „ 80.5 „

1907	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.					
Aug.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol ccm.	Totale N. gr.	Krnn na koken gr.	Gepraeform. Krnn. gr. *)		Krn. als Krnn gr.
15	138	1027	0.321	181	1029	0.370	288	1029	0.535	251	1019	0.595	858	10.300	1.872	1.821 1.827	1.824	0.048
16	143	1025	0.340	200	1027	0.392	222	1027	0.456	316	1016	0.636	881	9.281	1.865	1.824 1.823	1.824	0.041
17	145	1023	0.322	**263**	**1023**	**0.444**	**310**	**1020**	**0.472**	**221**	**1019**	**0.637**	**939**	**8.775**	**1.914**	**1.875 1.897**	**1.886**	**0.028**
18	134	1026	0.313	203	1028	0.425	236	1020	0.480	226	1021	0.725	799	8.753	1.924	1.943 1.926	1.935	—
19	87	1029	0.335	122	1030	0.417	172	1031	0.498	248	1019	0.596	629	9.246	1.848	1.846 1.836	1.841	0.007
20	155	1026	0.322	184	1027	0.419	280	1023	0.501	350	1012	0.564	969	8.818	1.800	1.806 1.823	1.815	—
21	148	1026	0.315	178	1027	0.416	176	1029	0.451	250	1017	0.611	752	8.501	1.807	1.793 1.808	1.800	0.007
22	125	1025	0.336	**186**	**1028**	**0.600**	**181**	**1030**	**0.520**	**298**	**1019**	**0.656**	**790**	**9.041**	**2.115**	**2.112 2.098**	**2.105**	**0.010**
23	153	1026	0.309	216	1027	0.426	215	1028	0.473	351	1015	0.618	935	8.443	1.822	1.826 1.814	1.820	0.002
24	172	1014	0.309	198	1029	0.410	217	1028	0.464	398	1013	0.580	985	8.412	1.774	1.763 1.766	1.764	0.010

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

500 mgr. Kreatine om $12^1/_2$ uur.

355 mgr. Kreatinine om $12^1/_2$ uur.

Tabel 2. VAN HOOGENHUYZE.

$8^1/_2$ uur: tarwebrood 50 gr. boter 20 „

$12^1/_2$ uur: tarwebrood 150 gr. boter 60 „ suiker 50 „

6 uur: aardappelen 400 gr. boter 20 „ suiker 100 „

	eiwit	vet	koolhydraten
Van 14 Sept.—7 Oct.	25.6 gr.	85 gr.	342 gr.
7 Oct.	45.7 „	86.7 „	342.5 „
8 Oct.	65.8 „	88.4 „	343 „

Totale hoeveelheid ingenomen vloeistof 1 L. water.

18 Sept.: 2 gram Kreatine in 4 gelijke deelen genomen om 8 u., 12 u., 5 u., 11 u.
22 Sept.: 2 „ „ „ 3 „ „ „ „ 12 u., 5 u., 11 u.
29 Sept.: 2 „ „ „ 3 „ „ „ „ 3 u., 5 u., 11 u.
4 Oct.: 50 ccm. Hulstkamp genomen; om 12 u., 2 u., 3 u., 4 u., 5 u. telkens 10 ccm.
7 Oct.: behalve het diëet 165 gram ei genomen.
8 Oct.: „ „ „ 330 „ „ „

Aan het begin van de proefreeks 28.2 cal. per K.G. lichaamsgewicht.

1907	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.											
Sept.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Gepraeform. Kreatinine gr. *)		Krnn na koken gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	NH_3 gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
14	143	1024	0.333	127	1027	0.414	577	1013	0.513	432	1009	0.588	1279	17.9	1.848 1.840	1.844	1.842	—	9.46	0.372	0.405	6.625	1.065	Gewicht 81.5 K.G.
15	163	1020	0.337	206	1019	0.399	377	1017	0.503	260	1015	0.622	1006	17.—	1.861 1.852	1.856	1.850	—	8.97	0.347	0.407	5.739	0.408	
16	148	1023	0.337	128	1025	0.415	177	1026	0.462	466	1008	0.586	919	14.7	1.800 1.828	1.814	1.808	—	8.12	0.368	0.377	5.211	0.308	
17	168	1017	0.330	107	1029	0.409	161	1028	0.458	394	1010	0.607	830	20.8	1.804 1.807	1.806	1.804	—	8.81	0.354	0.401	5.897	0.662	
18	**187**	**1021**	**0.301**	**554**	**1007**	**0.392**	**218**	**1024**	**0.515**	**422**	**1009**	**0.583**	**1381**	**15.2**	**1.791 1.813**	**1.802**	**1.870**	**0.068**	**8.31**	**0.307**	**0.395**	**5.800**	**0.795**	2 gr. Kreatine.
19	114	1022	0.304	122	1027	0.384	160	1029	0.463	392	1009	0.626	788	17.3	1.777 1.783	1.780	1.787	0.007	6.46	0.318	0.386	4.744	0.635	
20	104	1026	0.309	100	1029	0.391	222	1027	0.530	372	1010	0.640	798	12.8	1.870 1.874	1.872	1.885	0.013	7.54	0.355	0.367	5.363	0.716	
21	111	1024	0.290	327	1015	0.400	332	1017	0.469	282	1013	0.617	1052	14.7	1.776 1.775	1.776	1.784	0.008	8.04	0.246	0.397	5.265	0.439	
22	201	1016	0.302	**246**	**1015**	**0.387**	**310**	**1019**	**0.461**	**527**	**1010**	**0.590**	**1284**	**14.1**	**1.740 1.762**	**1.751**	**1.845**	**0.094**	**7.84**	**0.321**	**0.468**	**5.707**	**0.903**	2 gr. Kreatine.
23	122	1022	0.286	111	1029	0.375	224	1026	0.509	602	1009	0.609	1059	15.9	1.779 1.800	1.790	1.797	0.007	6.60	0.320	0.443	4.967	0.748	
24	126	1023	0.298	115	1026	0.371	140	1031	0.480	194	1019	0.615	575	14.4	1.764 1.764	1.764	1.880	0.116	6.17	0.331	0.360	4.750	0.759	
25	90	1024	0.292	113	1027	0.387	229	1018	0.474	367	1011	0.639	799	22.4	1.792 1.768	1.780	1.784	0.004	8.38	0.287	0.495	5.859	0.780	
26	220	1016	0.311	184	1016	0.406	449	1013	0.472	490	1008	0.636	1343	18.8	1.825 1.816	1.820	1.867	0.047	8.12	0.308	0.416	5.547	0.614	Gewicht 79.3 K.G.
27	91	1022	0.300	130	1023	0.399	266	1021	0.486	390	1011	0.619	877	17.5	1.804 1.812	1.808	1.806	—	6.89	0.296	0.340	4.942	0.671	
28	170	1021	0.330	128	1026	0.411	248	1022	0.526	527	1007	0.622	1073	17.2	1.889 1.887	1.888	1.892	0.004	5.84	0.315	0.361	4.807	1.073	
29	330	1010	0.312	**509**	**1009**	**0.401**	**249**	**1021**	**0.470**	**329**	**1012**	**0.624**	**1417**	**18.4**	**1.807 1.802**	**1.805**	**1.865**	**0.060**	**5.92**	**0.260**	**0.434**	**4.464**	**0.558**	2 gr. Kreatine.
30	135	1023	0.305	107	1022	0.397	160	1028	0.503	359	1012	0.661	761	21.3	1.866 1.862	1.864	1.972	0.108	5.85	0.297	0.400	4.528	0.631	
1 Oct.	133	1023	0.319	120	1028	0.415	229	1022	0.521	466	1008	0.629	948	19.9	1.885 1.887	1.886	1.874	—	5.11	0.314	0.405	4.844	1.317	
2	359	1013	0.323	349	1015	0.391	249	1024	0.489	468	1010	0.601	1425	15.7	1.804 1.818	1.811	1.824	0.013	6.90	0.322	0.388	5.287	0.956	
3	150	1021	0.314	157	1028	0.421	266	1021	0.478	393	1012	0.577	966	17.4	1.790 1.803	1.797	1.781	—	6.68	0.322	0.399	5.072	0.846	
4	183	1017	0.314	**258**	**1016**	**0.360**	**258**	**1019**	**0.465**	**456**	**1015**	**0.649**	**1155**	**18.5**	**1.788 1.782**	**1.785**	**1.846**	**0.061**	**6.39**	**0.278**	**0.401**	**4.811**	**0.716**	50 ccm. Hulstkamp.
5	182	1016	0.320	152	1023	0.393	260	1019	0.505	496	1007	0.593	1090	16.3	1.811 1.824	1.817	1.809	—	5.30	0.292	0.374	4.578	1.020	
6	152	1020	0.301	142	1024	0.382	537	1012	0.498	165	1018	0.605	996	14.9	1.786 1.796	1.791	1.809	0.018	6.20	0.296	0.335	4.549	0.605	Gewicht 77.2 K.G.
7	94	1025	0.301	108	1031	0.401	228	1029	0.517	356	1013	0.619	786	13.4	1.838 1.838	1.838	1.838	0	4.88	0.340	0.305	5.309	1.983	165 gr. ei meer gegeten.
8	108	1026	0.290	131	1030	0.380	284	1028	0.517	383	1013	0.591	906	23.6	1.778 1.781	1.780	1.799	0.019	6.71	0.355	0.465	5.993	1.686	330 gr. ei meer gegeten.

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

Tabel 3. VERPLOEGH.

Van 10—27 Jan.: $8^1/_2$ uur: tarwebrood 100 gr. boter 10 gr. $12^1/_2$ uur: tarwebrood 150 gr. boter 40 gr. ei 110 gr. kaas 100 gr. suiker 50 gr. 6 uur: aardappelen 350 gr. rijst 50 gr. boter 10 gr. ei 110 gr.

	eiwit	vet	koolhydraten.
Van 10—27 Jan.	79.9 gr.	98.4 gr.	308.5 gr.
Van 27 Jan.—23 Mrt	92.1 gr.	109.1 gr.	309 gr.

Aan het begin van de proef 33.3 Cal. per K.G. lich. gew.

Van 27 Jan.—23 Maart om $12^1/_2$ uur 55 gr. ei en om 6 uur 55 gr. ei meer gegeten. In de geheele proefreeks iederen dag 1200 ccm water gedronken.

22 Jan.: 2 gr. Kreatine genomen in 3 gelijke deelen om $3^1/_2$ u., 8 u., 11 u.
30 Jan.: 2 gr. Kreatine „ „ 3 „ „ „ 3 u., 6 u., 11 u.
10 Febr.: 2 gr. Kreatine „ „ 3 „ „ „ 4 u., 6 u., 11 u.
16 Febr. 100 ccm. Hulstkamp genomen; om 12 u. 30 ccm., 2 u. 40 ccm., 5 u. 30 ccm.
20 en 21 Febr.: 20 ccm. Sir. Colae Comp. Hell. genomen iederen dag telkens om 9 u. 6 ccm., 2 u. 8 ccm., 8 u. 6 ccm.
29 Febr.: 500 mgr. Kreatinine genomen in 3 gelijke deelen om 3 u., 8 u., 11 u.
4 Mrt.: 15 gr. Brom. Kal., in 300 ccm. fenkelwater opgelost, genomen in 4 gelijke deelen om 8 u., 12 u., 6 u., 11 u.
5 Mrt.: 12 gr. Brom. Kal., „ 250 ccm. „ „ „ „ 3 „ „ „ 8 u., 12 u., 6 u.
9 Mrt.: 200 ccm. Hulstkamp genomen om 12 u., 2 u., 4 u., 6 u., telkens 50 ccm.
14, 15 en 16 Mrt.: 20 ccm. Sir. Colae Comp. Hell. genomen; iederen dag telkens om 12 u. 6 ccm., 2 u. 8 ccm., 8 u. 6 ccm.
20 Mrt.: 200 ccm. Hulstkamp genomen om 12 u., 2 u., 4 u., 6 u., telkens 50 ccm.

1908	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.											
Jan.	Vol ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Gepraeform. Krnn. gr. *)		Krnn na koken gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	NH_3 gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
10	170	1026	0.297	174	1033	0.467	388	1025	0.428	504	1021	0.777	1236	49.4	1.969 1.957	1.965	1.975	0.010	23.77	0.603	0.807	14.362	1.663	Gewicht 74.7 K.G.
11	152	1028	0.314	172	1033	0.419	370	1033	0.582	433	1021	0.669	1127	51.8	1.984 2.006	1.995	1.997	0.002	23.54	0.594	0.874	14.161	1.505	
12	164	1026	0.308	192	1033	0.476	425	1029	0.566	528	1016	0.653	1309	49.7	2.003 2.008	2.005	2.010	0.005	24.93	0.599	0.771	14.569	1.346	*) L. bovenste cijfers: som der hoeveelheid Krnn. der porties; L. onderste cijfers: hoeveelheid in 24 uur; R. gemiddelde der 2 cijfers.
13	174	1027	0.359	140	1030	0.395	240	1033	0.465	330	1026	0.726	884	47.7	1.945 1.969	1.957	1.960	0.003	24.14	0.537	0.782	12.376	0.949	
14	167	1027	0.328	194	1030	0.475	418	1025	0.551	679	1011	0.451	1458	43.7	1.805 1.817	1.811	1.825	0.014	24.70	0.615	1.171	14.748	1.367	
15	137	1026	0.279	208	1031	0.487	452	1027	0.528	426	1017	0.772	1223	47.7	2.066 2.072	2.069	2.070	0.001	22.48	0.532	0.820	13.184	1.063	
16	154	1026	0.302	204	1030	0.478	348	1031	0.573	345	1021	0.781	1051	52.6	2.134 2.102	2.118	2.120	0.002	21.10	0.576	0.855	12.360	0.822	
17	159	1032	0.324	187	1030	0.462	468	1026	0.545	603	1024	0.718	1417	41.1	2.049 2.032	2.041	2.050	0.009	24.32	0.595	0.781	14.273	1.313	
18	151	1023	0.304	181	1031	0.492	454	1024	0.505	556	1015	0.733	1342	47.—	2.034 2.012	2.023	2.031	0.008	22.68	0.549	0.826	13.386	1.177	
19	132	1026	0.308	218	1028	0.482	425	1025	0.553	420	1016	0.754	1195	47.8	2.097 2.087	2.092	2.094	0.002	24.04	0.561	0.837	13.384	0.499	
20	122	1027	0.332	172	1028	0.434	312	1032	0.525	507	1019	0.766	1113	49.—	2.058 2.082	2.070	2.080	0.010	22.30	0.528	0.780	13.00	0.986	
21	178	1027	0.367	120	1034	0.428	562	1019	0.514	688	1014	0.763	1548	43.3	2.072 2.089	2.081	2.088	0.007	23.76	0.560	0.842	13.382	0.628	
22	148	1030	0.321	142	1029	0.439	498	1029	0.869	519	1017	0.721	1307	56.2	2.350 2.388	2.369	2.374	0.005	28.11	0.709	1.000	16.560	1.489	2 gr. Kreatine.
23	180	1024	0.345	144	1029	0.425	311	1030	0.553	296	1027	0.716	931	46.6	2.039 2.073	2.056	2.050	—	23.36	0.580	0.795	13.295	0.768	
24	154	1025	0.286	212	1032	0.437	547	1019	0.493	538	1013	0.656	1451	49.3	1.872 1.902	1.887	1.880	—	24.88	0.546	0.819	14.169	0.993	
25	189	1023	0.334	195	1030	0.449	364	1029	0.503	330	1026	0.740	1078	52.8	2.026 2.060	2.043	2.056	0.013	22.30	0.565	0.767	12.790	0.786	
26	133	1026	0.310	160	1030	0.436	415	1026	0.528	520	1014	0.720	1228	52.8	1.994 2.030	2.012	2.028	0.016	27.15	0.546	0.836	15.430	1.132	Gewicht 73.5 K.G.
27	149	1024	0.334	186	1030	0.453	530	1020	0.554	579	1015	0.695	1444	47.7	2.036 2.000	2.018	2.020	0.002	28.22	0.533	0.924	15.718	0.840	
28	128	1024	0.308	133	1030	0.435	346	1031	0.503	363	1023	0.719	970	59.2	1.965 1.999	1.982	1.982	0	22.89	0.546	0.918	13.750	1.389	
29	186	1024	0.302	148	1031	0.411	394	1029	0.541	606	1014	0.676	1334	62.7	1.930 1.968	1.949	1.956	0.007	27.34	0.560	0.885	15.548	1.143	
30	122	1025	0.312	146	1029	0.417	376	1029	0.531	534	1016	0.720	1178	57.7	1.980 2.010	1.995	1.997	0.002	23.49	0.535	0.898	14.100	1.472	2 gr. Kreatine
31	156	1024	0.303	154	1031	0.437	407	1029	0.523	335	1029	0.690	1052	47.3	1.953 1.989	1.971	1.963	—	25.16	0.515	0.845	14.470	1.119	
1 Febr.	152	1026	0.286	154	1033	0.394	430	1027	0.501	561	1017	0.653	1297	54.5	1.834 1.812	1.823	1.830	0.007	27.51	0.545	0.882	15.661	1.228	
2	157	1022	0.309	157	1031	0.427	395	1030	0.523	346	1027	0.693	1055	61.1	1.952 1.986	1.969	1.980	0.011	24.88	0.451	0.822	14.475	1.295	Gewicht 74.4 K.G.
3	158	1024	0.283	173	1029	0.430	387	1028	0.506	527	1017	0.683	1245	64.7	1.902 1.888	1.895	1.896	0.001	26.29	0.561	0.860	15.033	1.156	
4	210	1021	0.287	167	1029	0.428	398	1030	0.540	520	1014	0.664	1295	62.2	1.919 1.925	1.922	1.119	—	24.39	0.534	0.916	14.232	1.192	
5	175	1021	0.356	178	1029	0.433	352	1030	0.497	324	1028	0.735	1029	67.9	2.021 2.043	2.032	2.033	0.001	22.89	0.579	0.925	13.614	1.212	
6	158	1025	0.301	172	1030	0439	355	1030	0.509	645	1016	0.645	1330	61.2	1.894 1.924	1.909	1.918	0.009	27.24	0.486	1.059	15.594	1.219	
7	195	1023	0.324	176	1029	0.414	527	1023	0.547	530	1017	0.711	1428	61.4	1.996 1.960	1.978	1.980	0.002	25.26	0.533	0.976	15.244	1.735	
8	144	1024	0.313	140	1030	0.430	360	1030	0.524	300	1025	0.732	944	57.6	1.999 2.025	2.012	2.016	0.004	22.52	0.521	0.950	13.183	0.792	
9	160	1026	0.310	167	1031	0.389	447	1026	0.569	476	1016	0.695	1250	58.8	1.963 1.963	1.963	1.976	0.013	27.08	0.621	0.893	15.444	1.120	
10	145	1024	0.309	154	1032	0.433	353	1030	0.517	580	1017	0.670	1232	61.6	1.929 1.953	1.941	1.950	0.009	25.20	0.536	0.893	14.833	1.427	2 gr. Kreatine.
11	154	1025	0.303	162	1030	0.435	326	1030	0.572	407	1020	0.733	1049	55.6	2.043 2.045	2.044	2.040	—	23.40	0.586	0.842	13.622	1.026	
12	161	1028	0.264	194	1029	0.418	390	1030	0.514	655	1015	0.685	1400	63	1.882 1.860	1.871	1.880	0.009	25.79	0.604	1.015	14.896	1.111	
13	156	1024	0.306	182	1031	0.423	320	1029	0.537	367	1024	0.740	1025	63.6	2.006 2.000	2.003	2.001	—	24.39	0.490	0.851	14.350	1.351	
14	155	1027	0.304	174	1031	0.423	300	1030	0.504	517	1021	0.720	1146	61.9	1.951 1.989	1.970	1.978	0.008	24.22	0.576	0.877	14.760	1.202	
15	111	1027	0.306	188	1030	0.423	358	1029	0.475	435	1019	0.732	1092	53.5	1.936 1.974	1.955	1.963	0.008	24.06	0.573	0.877	13.950	1.069	
16	185	1024	0.314	167	1032	0.456	342	1030	0.560	408	1020	0.731	1102	63.9	2.061 2.043	2.052	2.052	—	23.69	0.500	0.885	13.808	1.075	100 ccm. Hulstkamp.
17	145	1024	0.303	155	1032	0.424	311	1030	0.550	608	1017	0.707	1219	65.8	1.984 2.008	1.996	1.998	0.002	25.50	0.553	0.925	14.591	0.992	
18	144	1027	0.302	166	1031	0.418	334	1031	0.516	345	1027	0.726	989	57.4	1.962 1.992	1.975	1.984	0.009	25.88	0.555	0.828	15.161	1.468	Gewicht 74.6 K.G.
19	182	1024	0.308	174	1030	0.433	362	1027	0.500	504	1024	0.730	1222	64.8	1.971 1.961	1.966	1.976	0.010	27.52	0.513	0.852	15.611	1.150	
20	100	1027	0.302	170	1030	0.426	384	1030	0.532	448	1019	0.754	1102	62.8	2.014 2.038	2.026	2.032	0.006	24.35	0.483	0.896	14.039	1.013	20 ccm. Sir. Colae Comp.
21	162	1025	0.310	190	1029	0.448	548	1021	0.522	529	1017	0.760	1429	62.9	2.040 2.014	2.027	2.030	0.003	27.26	0.568	1.007	15.705	1.207	20 ccm. Sir. Colae Comp.
22	156	1024	0.302	170	1029	0.458	378	1028	0.516	270	1030	0.736	974	55.5	2.012 2.044	2.028	2.020	—	21.23	0.539	0.829	12.750	1.213	
23	141	1025	0.295	175	1031	0.446	394	1028	0.510	360	1022	0.724	1070	55.6	1.975 1.983	1.979	1.980	0.001	24.73	0.535	0.805	13.782	0.659	
24	154	1024	0.311	177	1031	0.472	370	1029	0.494	406	1021	0.713	1107	57.6	1.990 1.994	1.992	1.998	0.006	25.59	0.526	0.825	14.684	1.136	
25	212	1021	0.299	184	1030	0.435	343	1031	0.511	486	1017	0.714	1225	69.8	1.959 1.945	1.952	1.950	—	24.31	0.555	0.792	14.363	1.447	
26	143	1025	0.278	204	1029	0.453	468	1027	0.553	262	1029	0.659	1077	60.3	1.943 1.967	1.955	1.964	0.009	22.18	0.520	0.693	13.570	1.737	
27	138	1026	0.300	170	1031	0.420	390	1029	0.523	275	1029	0.716	973	66.2	1.959 1.969	1.964	1.970	0.006	24.60	0.542	0.811	13.963	0.893	
28	172	1025	0.309	172	1031	0.419	385	1029	0.495	485	1019	0.670	1214	61.9	1.893 1.907	1.900	1.914	0.014	26.47	0.532	0.871	14.829	0.857	
29	190	1023	0.322	173	1029	0.410	506	1025	0.768	401	1019	0.848	1270	53.3	2.348 2.363	2.356	2.360	0.004	25.86	0.503	0.930	14.668	0.777	500 m.gr. Kreatinine.
1 Mrt.	138	1026	0.319	152	1030	0.424	313	1030	0.549	328	1026	0.722	931	54.9	2.014 1.994	2.004	2.004	0	23.59	0.567	0.858	13.425	0.760	
2	162	1025	0.304	202	1029	0.431	327	1030	0.500	450	1016	0.680	1141	61.6	1.915 1.945	1.930	1.918	—	26.16	0.526	0.877	13.857	0.024	
3	141	1025	0.286	200	1028	0.424	383	1030	0.565	469	1018	0.653	1193	62.—	1.928 1.908	1.918	1.928	0.010	28.23	0.522	0.869	15.282	0.490	
4	176	1024	0.274	276	1026	0.376	307	1031	0.483	413	1027	0.740	1172	58.6	1.873 1.877	1.875	1.879	0.004	23.61	0.636	0.802	13.331	0.730	15 gr. Brom. Kal.
5	363	1019	0.283	256	1025	0.394	311	1029	0.461	278	1030	0.699	1208	56.8	1.837 1.825	1.831	1.846	0.015	19.17	0.559	0.987	11.500	0.865	12 gr. Brom. Kal.
6	147	1024	0.269	174	1029	0.417	303	1031	0.530	423	1022	0.724	1047	69.1	1.940 1.958	1.949	1.956	0.007	21.33	0.533	1.074	12.459	0.709	
7	145	1027	0.300	182	1028	0.418	626	1019	0.519	662	1014	0.683	1615	63.—	1.920 1.910	1.915	1.916	0.001	26.05	0.558	0.869	14.018	0.232	
8	186	1022	0.319	168	1027	0.421	322	1028	0.489	373	1024	0.732	1049	60.—	1.961 1.975	1.968	1.978	0.010	21.23	0.583	0.750	12.079	0.615	
9	182	1023	0.301	153	1030	0.446	426	1026	0.557	268	1031	0.724	1034	54.8	2.028 2.054	2.041	2.048	0.007	21.09	0.556	0.781	12.558	1.117	200 ccm. Hulstkamp.
10	153	1026	0.300	180	1030	0.470	470	1026	0.557	444	1020	0.762	1247	49.9	2.089 2.071	2.080	2.087	0.007	26.60	0.633	0.814	14.883	0.805	
11	143	1026	0.299	178	1029	0.434	400	1030	0.549	431	1020	0.698	1152	63.4	1.980 1.986	1.983	1.993	0.010	25.48	0.548	0.877	14.354	0.813	
12	221	1022	0.310	228	1028	0.435	610	1025	0.529	642	1016	0.686	1701	64.6	1.960 1.940	1.950	1.940	—	31.39	0.692	0.857	16.372	0.055	
13	113	1025	0.283	168	1030	0.449	488	1028	0.542	354	1025	0.693	1123	57.3	1.967 1.957	1.962	1.958	—	24.91	0.595	0.811	13.953	0.722	Gewicht 75.2 K.G.
14	169	1025	0.302	205	1030	0.445	405	1027	0.503	451	1018	0.756	1230	71.3	2.006 2.030	2.018	2.022	0.004	25.89	0.588	0.892	15.024	1.248	20 ccm. Sir. Colae Comp.
15	148	1024	0.298	194	1030	0.462	413	1027	0.502	508	1017	0.683	1263	64.4	1.945 1.967	1.956	1.946	—	26.23	0.523	0.851	14.322	0.467	20 ccm. Sir. Colae Comp.
16	161	1024	0.291	156	1029	0.451	369	1030	0.575	324	1026	0.729	1010	64.6	2.046 2.060	2.058	2.064	0.006	24.79	0.589	0.856	13.716	0.470	20 ccm. Sir. Colae Comp.
17	162	1023	0.292	194	1027	0.431	512	1025	0.542	646	1014	0.664	1514	54.5	1.929 1.917	1.923	1.921	—	28.16	0.610	0.824	16.003	1.253	
18	162	1024	0.304	194	1030	0.433	337	1029	0.463	399	1021	0.740	1092	60.1	1.940 1.976	1.958	1.970	0.012	21.66	0.579	0.847	12.873	1.135	
19	171	1024	0.299	201	1029	0.426	408	1027	0.538	456	1017	0.684	1236	58.1	1.947 1.925	1.956	1.945	0.009	26.41	0.572	0.829	14.579	0.647	
20	152	1024	0.292	178	1028	0.427	320	1029	0.513	320	1029	0.762	1011	62.7	1.994 2.012	2.003	2.003	0	21.95	0.585	0.874	12.703	0.794	200 ccm. Hulstkamp.
21	178	1024	0.300	203	1029	0.428	438	1027	0.496	626	1016	0.710	1445	54.9	1.934 1.942	1.938	1.946	0.008	30.33	0.523	0.851	16.943	1.178	
22	142	1024	0.295	187	1028	0.415	389	1029	0.508	360	1023	0.706	1078	60.4	1.924 1.940	1.932	1.934	0.002	23 94	0.518	0.803	14.639	1.900	
23	164	1024	0.313	164	1030	0.418	303	1031	0.502	338	1027	0.720	969	67.8	1.953 1.963	1.958	1.968	0.010	24.01	0.402	0.877	14.658	1.884	

Tabel 3. VAN HOOGENHUYZE.

Van 10—27 Jan.: $8^1/_2$ uur: tarwebrood 100 gr., boter 10 gr.
$12^1/_2$ uur: tarwebrood 150 gr., boter 45 gr., ei 110 gr., kaas 100 gr., suiker 50 gr.
6 uur: aardappelen 350 gr., rijst 50 gr., boter 25 gr., ei 110 gr.

	eiwit	vet	koolhydraten.
Van 10—27 Jan.	79.9 gr.	115.4 gr.	308.5 gr.
Van 27 Jan.—23 Mrt.	92.1 ,,	126.1 ,,	309 ,,

Aan het begin van de proef 32.6 Cal. per K.G. lich. gew.

In de geheele proefreeks iederen dag 1300 ccm. water gedronken.

Van 27 Jan.—23 Maart: om $12^1/_2$ uur 55 gr. ei en om 6 uur 55 gr. ei meer gegeten.
17 Jan.: 2 gr. Kreatine in 3 gelijke deelen genomen om 3 u., 5 u. en 11 u.
30 Jan.: 2 gr. ,, ,, 3 ,, ,, ,, ,, 3 u., 5 u. ,, 11 u.
6 Febr.: 2 gr. ,, ,, 3 ,, ,, ,, ,, 2 u., 5 u. ,, 11 u.
10 Febr.: 500 mgr. Kreatinine in 2 gelijke deelen genomen om 4 u. en 8 u.
14 Febr.: 50 ccm. Hulstkamp genomen om $11^1/_2$ u. en 2 u. telkens 25 ccm.
16 Febr.: 100 ccm. ,, ,, ,, 12 u. 30 ccm., 2 u. 40 ccm., 5 u. 30 ccm.
20 en 21 Febr.: 20 ccm. Sir. Colae Comp. Hell. genomen iederen dag telkens om 9 u. 6 ccm., 2 u. 8 ccm., 8 u. 6 ccm.
1 Mrt.: 15 gr. Brom. Kal. in 300 cc. fenkelwater opgelost genomen; in 4 gelijke deelen genomen om 8 u., 12 u., 6 u., 11 u.
2 Mrt.: 12 ,, ,, ,, ,, 250 cc. ,, ,, ,, ,, 3 ,, ,, ,, ,, 8 u., 12 u., 6 u.
9 Mrt.: 200 ccm. Hulstkamp genomen; om 12 u., 2 u., 4 u., 6 uur, telkens 50 ccm.
14, 15 en 16 Mrt.: 20 ccm. Sir. Colae Comp. Hell. genomen; iederen dag telkens om 12 u. 6 ccm., 2 u. 8 ccm., 8 u. 6 ccm.
20 Mrt.: 200 ccm. Hulstkamp genomen; om 12 u., 2 u., 4 u., 6 u., telkens 50 ccm.

1908	8–12 uur.			12–5 uur.			5–11 uur.			11–8 uur.			In 24 uur.											
Jan.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Sp. Gew.	Krnn. gr.	Vol. ccm.	Acid. in ccm. n.NaOH	Gepraeform. Krnn. gr. *)		Krnn na koken gr.	Krn. als Krnn. gr.	Ureum. gr.	Acid. Ur. gr.	NH_3 gr.	Totale N. gr.	Onbep. N. gr.	
10	220	1024	0.312	240	1030	0.460	510	1027	0.526	490	1018	0.656	1460	43.8	1.954 1.952	1.953	1.958	0.005	23.69	0.641	1.018	16.710	4.162	Gewicht 81 K.G.
11	164	1026	0.352	197	1029	0.421	442	1030	0.530	367	1020	0.649	1166	48.9	1.952 1.956	1.954	1.954	0	22.—	0.547	0.998	12.855	0.845	
12	176	1025	0.342	214	1030	0.456	396	1029	0.485	328	1026	0.659	1114	51.2	1.942 1.962	1.952	1.960	0.008	22.47	0.535	0.984	13.490	1.278	
13	204	1026	0.315	198	1027	0.433	536	1029	0.553	446	1019	0.606	1384	44.3	1.907 1.881	1.894	1.904	0.010	26.16	0.535	1.041	15.055	1.092	
14	158	1025	0.334	222	1027	0.447	416	1027	0.522	445	1019	0.607	1241	42.2	1.910 1.914	1.912	1.910	—	21.70	0.533	0.633	13.725	1.195	
15	174	1026	0.334	204	1029	0.445	398	1029	0.497	311	1027	0.668	1087	42.4	1.944 1.956	1.950	1.964	0.014	23.02	0.532	0.943	13.620	1.188	
16	208	1025	0.352	256	1027	0.460	490	1027	0.500	378	1031	0.661	1332	37.3	1.973 1.940	1.957	1.960	0.003	23.82	0.517	0.865	13.520	0.778	
17	148	1027	0.360	257	1028	0.463	813	1018	0.460	453	1017	0.637	1671	46.8	1.920 1.944	1.932	2.114	0.182	24.04	0.513	1.064	14.153	1.089	2 gr. Kreatine.
18	118	1027	0.354	169	1030	0.446	411	1028	0.524	282	1024	0.651	980	42.1	1.975 1.999	1.987	1.995	0.008	21.75	0.476	1.030	12.897	0.988	
19	145	1025	0.352	272	1027	0.462	453	1027	0.534	373	1020	0.724	1243	46	2.072 2.100	2.086	2.090	0.004	22.72	0.520	1.011	13.443	1.051	
20	167	1026	0.407	246	1027	0.566	343	1029	0.716	211	1032	1.096	967	40.6	2.778 2.785	2.781	2.790	0.009	23.49	0.685	0.941	14.039	1.029	
21	101	1033	0.476	160	1032	0.485	250	1030	0.662	177	1032	0.909	688	52.3	2.532 2.505	2.520	2.530	0.010	24.12	0.370	1.175	14.135	0.840	
22	117	1030	0.352	124	1032	0.465	179	1025	0.212	230	1029	0.677	650	35.1	1.706 1.744	1.725	1.730	0.005	20.02	0.485	0.856	11.830	0.970	
23	169	1024	0.338	176	1030	0.429	501	1026	0.523	534	1016	0.613	1380	38.6	1.903 1.905	1.904	1.907	0.003	25.99	0.671	0.977	15.263	1.386	
24	166	1028	0.334	228	1030	0.440	514	1025	0.505	411	1021	0.616	1319	47.5	1.895 1.875	1.885	1.885	0	24.53	0.582	0.995	14.311	1.135	
25	154	1027	0.344	212	1027	0.421	440	1027	0.505	515	1015	0.593	1321	43.6	1.863 1.864	1.864	1.870	0.006	24.25	0.555	0.953	14.009	1.016	
26	162	1023	0.329	225	1025	0.417	471	1024	0.501	651	1011	0.593	1059	40.7	1.840 1.874	1.857	1.863	0.006	24.32	0.506	0.960	13.996	0.989	Gewicht 79.20 K.G.
27	132	1023	0.332	150	1030	0.389	410	1026	0.465	554	1017	0.675	1246	43.6	1.861 1.881	1.871	1.881	0.010	24.23	0.493	0.983	14.042	1.057	
28	106	1027	0.299	185	1029	0.426	498	1024	0.529	578	1014	0.603	1367	53.3	1.857 1.835	1.846	1.840	—	24.55	0.515	1.061	14.162	0.859	
29	132	1023	0.297	220	1027	0.427	556	1024	0.502	523	1013	0.593	1425	54.1	1.819 1.821	1.820	1.821	0.001	24.17	0.513	1.067	14.264	1.468	
30	220	1017	0.343	177	1028	0.413	477	1025	0.475	732	1011	0.662	1606	54.6	1.893 1.871	1.882	1.894	0.012	24.12	0.500	1.070	13.940	0.924	2 gr. Kreatine.
31	174	1022	0.338	155	1029	0.402	455	1027	0.506	423	1017	0.583	1207	48.3	1.829 1.865	1.847	1.850	0.003	21.30	0.470	1.047	12.927	1.268	
1 Febr	144	1025	0.322	256	1027	0.387	584	1024	0.505	420	1017	0.577	1404	47.7	1.791 1.791	1.791	1.795	0.004	22.50	0.513	0.965	13.563	1.424	
2	136	1024	0.321	256	1026	0.456	491	1027	0.509	328	1020	0.562	1211	46.—	1.848 1.818	1.833	1.850	0.017	21.73	0.508	1.010	13.097	1.267	Gewicht 79.8 K.G.
3	163	1023	0.309	203	1028	0.410	357	1029	0.470	328	1026	0.651	1051	48.—	1.840 1.866	1.853	1.860	0.007	22.76	0.583	0.980	13.353	1.028	
4	134	1026	0.311	176	1029	0.413	537	1024	0.459	684	1013	0.649	1531	49.—	1.832 1.810	1.821	1.830	0.009	21.90	0.520	1.178	13.557	1.506	
5	186	1023	0.327	271	1026	0.398	604	1022	0.514	642	1013	0.605	1703	51.1	1.844 1.856	1.850	1.850	0	22.16	0.555	1.114	13.232	1.092	
6	149	1023	0.316	200	1027	0.424	471	1027	0.534	662	1011	0.635	1482	50.4	1.909 1.907	1.908	1.910	0.002	23.63	0.569	1.140	13.849	0.967	2 gr. Kreatine.
7	173	1023	0.326	209	1028	0.422	457	1027	0.504	464	1016	0.592	1303	59.9	1.844 1.848	1.846	1.856	0.010	24.18	0.542	1.069	13.864	0.820	
8	136	1023	0.335	205	1028	0.407	528	1023	0.494	473	1015	0.595	1342	53.7	1.831 1.823	1.827	1.833	0.006	23.04	0.546	1.207	13.527	0.923	
9	157	1022	0.312	253	1028	0.442	506	1022	0.507	543	1012	0.613	1459	51.1	1.874 1.858	1.866	1.870	0.004	22.78	0.564	1.127	13.890	1.446	
10	130	1025	0.311	234	1028	0.457	439	1025	0.692	681	1010	0.762	1484	60.8	2.222 2.226	2.224	2.230	0.006	23.54	0.568	1.162	14.076	1.113	500 mgr. Kreatinine.
11	150	1024	0.321	220	1028	0.432	455	1027	0.512	406	1019	0.603	1231	52.9	1.868 1.836	1.852	1.862	0.010	23.55	0.577	1.080	13.959	1.186	
12	126	1025	0.306	200	1028	0.415	436	1028	0.533	443	1016	0.570	1205	55.4	1.824 1.800	1.812	1.820	0.008	23.02	0.556	1.181	14.171	1.586	
13	131	1026	0.326	210	1030	0.427	526	1021	0.500	422	1018	0.596	1289	55.4	1.849 1.823	1.836	1.844	0.008	23.18	0.537	1.096	13.625	1.033	
14	158	1025	0.334	223	1028	0.429	410	1028	0.484	504	1016	0.596	1295	53.1	1.843 1.859	1.851	1.851	0	22.05	0.561	1.030	13.190	1.164	50 ccm. Hulstkamp.
15	142	1026	0.326	178	1030	0.415	480	1026	0.516	342	1022	0.612	1142	43.4	1.869 1.893	1.881	1.890	0.009	22.34	0.497	1.057	13.150	0.973	
16	178	1024	0.313	219	1025	0.397	390	1026	0.502	666	1013	0.617	1453	49.4	1.829 1.811	1.820	1.828	0.008	22.11	0.558	1.042	13.171	1.105	100 ccm. Hulstkamp.
17	172	1022	0.327	217	1027	0.421	552	1025	0.517	448	1015	0.601	1389	58.3	1.866 1.840	1.853	1.860	0.007	23.37	0.681	1.148	13.612	0.833	
18	178	1021	0.334	225	1028	0.427	603	1023	0.514	458	1014	0.580	1464	46.8	1.855 1.829	1.842	1.856	0.014	22.95	0.538	1.047	13.169	0.723	Gewicht 80 K.G.
19	143	1026	0.318	223	1027	0.419	591	1022	0.518	478	1018	0.610	1435	57.4	1.865 1.857	1.861	1.870	0.009	23.09	0.557	1.059	13.410	0.880	
20	143	1025	0.344	210	1028	0.426	554	1023	0.532	502	1013	0.612	1409	56.4	1.914 1.902	1.908	1.910	0.002	22.15	0.546	1.151	13.414	1.233	20 ccm. Sir. Colae Comp.
21	151	1024	0.342	253	1026	0.437	462	1025	0.504	523	1016	0.630	1389	55.6	1.913 1.921	1.917	1.915	—	22.43	0.581	1.096	13.807	1.378	20 ccm. Sir. Colae Comp.
22	124	1027	0.321	194	1029	0.422	400	1028	0.515	378	1023	0.649	1096	52.6	1.907 1.917	1.912	1.914	0.002	22.26	0.521	1.026	13.081	0.957	
23	106	1028	0.307	192	1029	0.411	413	1026	0.496	339	1019	0.601	1050	61.9	1.815 1.839	1.827	1.827	0	21.86	0.501	1.126	13.156	1.174	
24	156	1025	0.328	212	1029	0.436	443	1027	0.532	316	1019	0.599	1127	50.7	1.895 1.893	1.894	1.897	0.003	21.68	0.532	1.115	13.411	1.484	
25	140	1024	0.315	244	1028	0.417	492	1027	0.506	243	1029	0.602	1119	53.7	1.840 1.812	1.826	1.836	0.010	21.95	0.530	1.109	13.629	1.611	
26	134	1027	0.316	240	1029	0.433	484	1027	0.480	330	1025	0.610	1188	58.2	1.839 1.817	1.828	1.830	0.002	24.16	0.554	1.027	14.137	1.131	
27	142	1026	0.315	253	1029	0.428	650	1023	0.482															
28	107	1027	0.320	255	1029	0.441	652	1023	0.498	571	1018	0.575	1585	66.6	1.834 1.822	1.828	1.836	0.008	26.74	0.559	1.069	14.811	0.575	
29	121	1027	0.305	163	1031	0.388	503	1027	0.497	388	1021	0.604	1175	44.7	1.794 1.796	1.795	1.793	—	25.63	0.513	1.100	14.188	0.477	
1 Mrt.	352	1017	0.310	222	1025	0.377	448	1023	0.463	309	1027	0.639	1331	37.2	1.789 1.768	1.779	1.780	0.001	23.82	0.543	1.223	13.044	1.067	15 gr. Brom. Kal.
2	346	1023	0.330	244	1028	0.376	396	1027	0.477	228	1030	0.584	1214	55.8	1.767 1.787	1.767	1.777	0.010	23.12	0.532	1.234	13.087	0.440	12 gr. Brom. Kal.
3	154	1027	0.306	189	1029	0.390	351	1030	0.426	372	1019	0.562	1066	61.8	1.684 1.700	1.692	1.692	0	23.90	0.444	1.034	13.357	0.565	
4	153	1028	0.316	177	1030	0.359	467	1029	0.508	338	1023	0.618	1135	62.4	1.801 1.785	1.793	1.795	0.002	24.99	0.531	1.027	13.824	0.470	
5	159	1027	0.328	234	1029	0.429	432	1030	0.481	304	1027	0.598	1129	57.6	1.836 1.828	1.832	1.835	0.003	24.92	0.583	0.976	13.554	0.231	
6	130	1028	0.314	264	1028	0.420	504	1026	0.480	456	1017	0.586	1354	54.2	1.800 1.810	1.805	1.810	0.005	25.37	0.551	1.031	14.122	0.566	
7	243	1020	0.330	238	1028	0.413	495	1027	0.481	324	1028	0.598	1300	59.8	1.822 1.834	1.828	1.838	0.010	26.85	0.594	1.185	14.606	0.214	
8	128	1027	0.313	227	1029	0.415	425	1027	0.476	478	1016	0.607	1258	55.4	1.811 1.821	1.816	1.824	0.008	25.26	0.545	1.121	14.090	0.508	
9	114	1027	0.310	202	1029	0.435	505	1026	0.496	396	1019	0.592	1217	60.8	1.833 1.811	1.822	1.832	0.010	23.12	0.550	1.168	13.290	0.672	200 ccm. Hulstkamp.
10	156	1026	0.326	210	1030	0.444	612	1025	0.524	368	1021	0.658	1346	57.9	1.952 1.930	1.941	1.941	0	25.33	0.584	1.140	14.840	1.156	
11	140	1027	0.317	200	1030	0.412	538	1026	0.500	346	1023	0.618	1224	46.5	1.847 1.823	1.835	1.832	—	25.21	0.557	1.104	14.309	0.759	
12	158	1025	0.312	260	1028	0.413	948	1017	0.488	640	1012	0.601	2006	48.1	1.814 1.820	1.817	1.820	0.003	27.68	0.539	1.092	14.814	0.127	
13	134	1025	0.302	225	1028	0.412	565	1020	0.525	364	1019	0.589	1288	52.8	1.828 1.830	1.829	1.828	—	24.67	0.543	1.064	13.975	0.716	Gewicht 79.7 K.G.
14	158	1025	0.318	263	1027	0.412	491	1028	0.535	580	1013	0.587	1492	56.7	1.852 1.856	1.854	1.860	0.006	25.51	0.574	1.066	14.256	0.581	20 ccm. Sir. Colae Comp.
15	162	1023	0.313	267	1028	0.414	514	1024	0.476	427	1017	0.602	1370	54.8	1.805 1.821	1.813	1.821	0.008	24.08	0.534	1.076	13.330	0.347	20 ccm. Sir Colae Comp.
16	144	1026	0.313	195	1028	0.427	494	1026	0.548	336	1020	0.640	1169	58.4	1.928 1.940	1.934	1.940	0.006	23.05	0.502	1.141	12.643	0.052	20 ccm. Sir Colae Comp.
17	215	1024	0.326	311	1026	0.398	582	1024	0.482	520	1015	0.607	1628	55.3	1.813 1.807	1.810	1.811	0.001	24.78	0.574	1.030	14.644	1.357	
18	156	1024	0.318	292	1026	0.404	598	1025	0.502	512	1014	0.584	1558	53	1.808 1.804	1.806	1.816	0.010	24.59	0.544	1.018	14.505	1.327	
19	152	1024	0.316	261	1026	0.404	668	1023	0.494	391	1017	0.584	1472	55.9	1.798 1.792	1.795	1.798	0.003	25.54	0.536	1.086	14.323	0.751	
20	154	1025	0.319	215	1028	0.436	460	1026	0.515	266	1028	0.619	1095	54.8	1.889 1.909	1.899	1.898	—	21.79	0.543	1.132	13.337	1.335	200 ccm. Hulstkamp.
21	173	1025	0.321	248	1028	0.398	483	1027	0.492	416	1017	0.611	1320	55.4	1.822 1.812	1.817	1.825	0.008	23.49	0.520	1.047	14.461	1.784	
22	159	1025	0.303	219	1026	0.403	488	1025	0.507	433	1015	0.577	1299	53.2	1.790 1.796	1.793	1.794	0.001	23.03	0.514	1.074	13.549	1.287	
23	151	1024	0.326	228	1028	0.419	491	1027	0.510	405	1017	0.568	1275	66.3	1.823 1.813	1.818	1.828	0.010	23.01	0.528	0.989	13.744	1.333	

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

A