



Het arsenigzuur als geneesmiddel bij diabetes mellitus

<https://hdl.handle.net/1874/256518>

HET ARSENIGZUUR

ALS

GENEESMIDDEL BIJ DIABETES MELLITUS.

THE UNIVERSITY OF

CHICAGO

LIBRARY

THE UNIVERSITY OF

CHICAGO

LIBRARY



HET ARSEENIGZUUR
ALS
GENEESMIDDEL BIJ DIABETES MELLITUS.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. J. I. DOEDES,

Gewoon Hoogleraar in de Faculteit der Godgeleerdheid,

MET TOESTEMMING VAN DEN ACADEMISCHEN SENAAAT

EN

VOLGENS BESLUIT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE HOOGESCHOOL TE UTRECHT,

te verdedigen

OP WOENSDAG DEN 22sten OCTOBER 1873, DES NAMIDDAGS
TE ZES URE

DOOR

WILLEM LEOPOLD LEHMANN,

geboren te Amsterdam.



AMSTERDAM,
C. G. VAN DER POST.
1873.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CHICAGO

AT THE UNIVERSITY OF CHICAGO

IN THE DEPARTMENT OF CHEMISTRY

BY J. H. VAN VAN NEST

PH.D. THESIS

1911

RECEIVED

UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY

CHICAGO

1911

UNIVERSITY OF CHICAGO

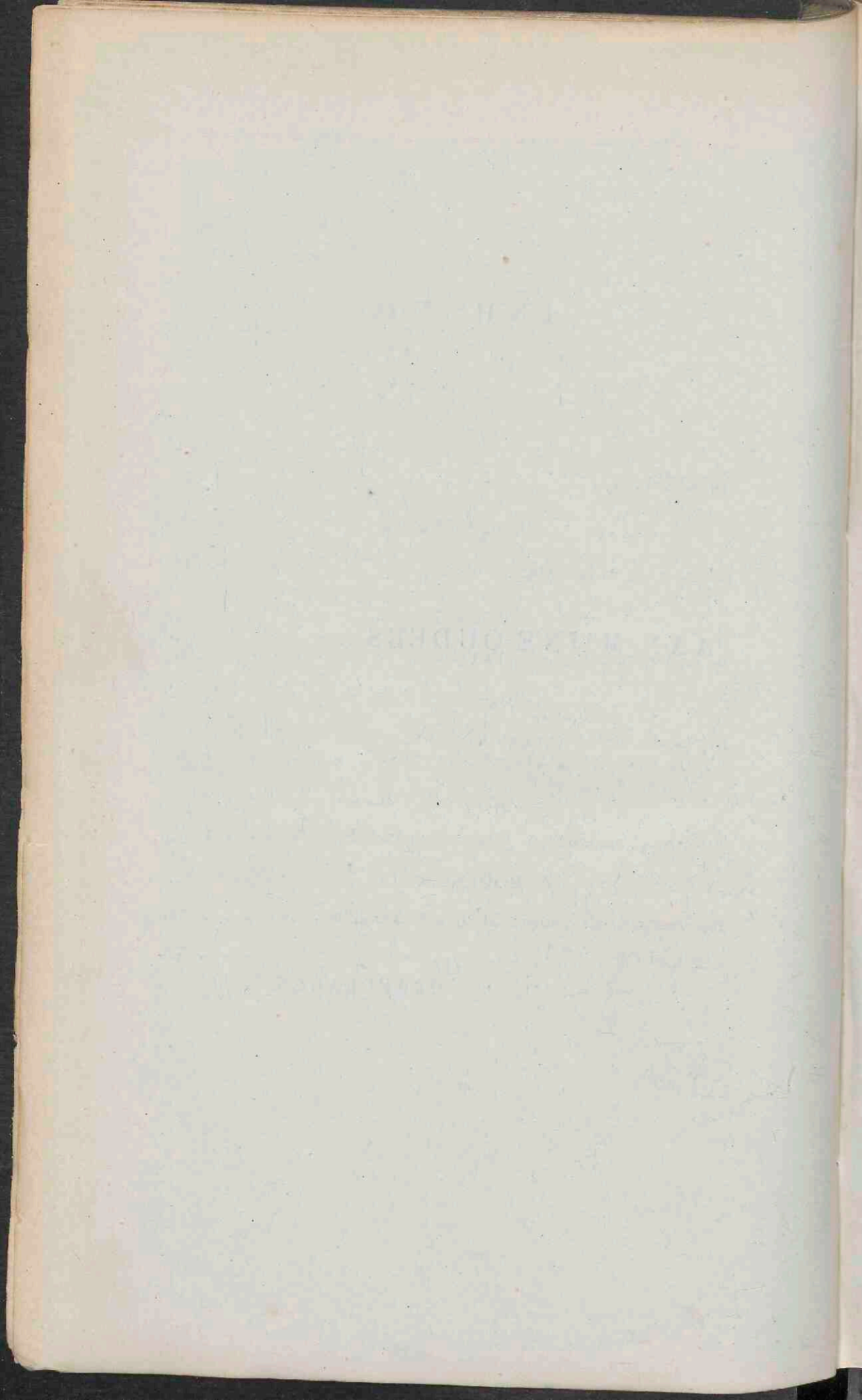


UNIVERSITY OF CHICAGO

1911

AAN MIJNE OUDERS

OPGEDRAGEN.



I N H O U D.

INLEIDING	Blz. 1.
HOOFDSTUK I.	
Resultaten van de toediening der liquor Fowleri aan suikerzicken.	13.
HOOFDSTUK II.	
De invloed van arsenigzuur op het glycogeen der lever.	30.
HOOFDSTUK III.	
Het ontstaan van het glycogeen uit de koolhydraten, in specie uit de suiker der ingesta.	42.
HOOFDSTUK IV.	
Het optreden van melliturie bij met arsenik vergiftigde dieren	66.
HOOFDSTUK V.	
Het arsenigzuur als geneesmiddel bij diabetes mellitus	73.
STELLINGEN.	77.

CHAPTER I

OF THE NATURE AND EXTENT OF THE SUBJECT

The first part of this work is devoted to a general survey of the subject, and to a consideration of the principles which govern its development. It is in this part that the author lays down the foundations of his theory, and shows how it is applicable to the various branches of the science. The second part is devoted to a more detailed examination of the subject, and to a consideration of the various theories which have been advanced in regard to it. The third part is devoted to a consideration of the practical applications of the theory, and to a discussion of the various methods which have been employed in its application. The fourth part is devoted to a consideration of the history of the subject, and to a discussion of the various theories which have been advanced in regard to it. The fifth part is devoted to a consideration of the practical applications of the theory, and to a discussion of the various methods which have been employed in its application. The sixth part is devoted to a consideration of the history of the subject, and to a discussion of the various theories which have been advanced in regard to it. The seventh part is devoted to a consideration of the practical applications of the theory, and to a discussion of the various methods which have been employed in its application. The eighth part is devoted to a consideration of the history of the subject, and to a discussion of the various theories which have been advanced in regard to it. The ninth part is devoted to a consideration of the practical applications of the theory, and to a discussion of the various methods which have been employed in its application. The tenth part is devoted to a consideration of the history of the subject, and to a discussion of the various theories which have been advanced in regard to it.

V O O R R E D E.

Ik kan deze gelegenheid niet voorbij laten gaan, zonder een woord te richten tot hen allen, die mij zoowel gedurende mijnen studietijd, als tijdens het schrijven van dit proefschrift, zoozeer aan zich verplicht hebben.

Professoren en Lectoren aan het Athenaeum Illustre, aan wier hooggewaardeerd onderwijs ik het welslagen mijner studiën grootendeels te danken heb, en van wie ik zoovele blijken van genegenheid heb mogen ontvangen, weest van mijne dankbaarheid overtuigd.

Het meest ben ik zeker verschuldigd aan U, mijn vader en hooggeachte leermeester. Gij toch hebt mij steeds met raad en daad ter zijde gestaan, en wel was de omgang met U voor mij een niet te waardeeren voorrecht. Nooit zal ik U dan ook dankbaar genoeg kunnen zijn voor de zorg die gij aan mijne opleiding hebt besteed, en voor de talrijke nuttige

wenken die ik nog dagelijks uit den rijken schat uwer kennis en ervaring mag ontvangen.

Naast hem hebt gij, Hooggeleerde Hertz, recht op mijne bijzondere erkentelijkheid. Sedert geruimen tijd als uw assistent in het Ziekenhuis werkzaam, was ik ruimschoots in de gelegenheid zoowel uw degelijk wetenschappelijk onderwijs, als uwe humaniteit te leeren waardeeren. Vele bewijzen van vriendschap heb ik van U genoten: Wees verzekerd dat ik die nimmer zal vergeten, en dat mijn ernstig streven steeds zijn zal mij het vertrouwen, dat gij getoond hebt in mij te stellen, waardig te maken.

Hooggeleerde Place, met de meeste bereidwilligheid steltet gij, bij het bewerken van dit proefschrift, uw laboratorium voor mij open, en nimmer riep ik Uwe hulp te vergeefs in: ontvang daarvoor mijn oprechten dank. De uren met U in uw laboratorium doorgebracht, zullen mij onvergetelijk zijn.

Prof. Engelmann, hooggeachte promotor, wees ook gij overtuigd van mijne erkentelijkheid voor de humane wijze waarop gij mij bij mijne promotie hebt bijgestaan.

INLEIDING.

Er zijn zeker weinig ziekten die eene zoo levendige belangstelling hebben opgewekt als de diabetes mellitus: men vindt er wellicht geene met eene zoo rijke literatuur. En toch, in weerwil van den onvermoeiden arbeid der uitnemendste geleerden, is men nog lang niet tot een helder begrip van dit raadselachtig ziekteproces gekomen. Wel zijn in den laatsten tijd op dit gebied belangrijke vorderingen gemaakt, vooral sedert de Physiologen zich met de oplossing van dit moeilijke vraagstuk hebben bezig gehouden, maar ook zij hebben hunne pogingen, tot nog toe, niet met den gewenschten nitslag bekroond gezien. De Pathologische Anatomie, die zoo vaak reeds den sluier waarmede een ziektebeeld bedekt was heeft helpen wegrukken, bleek hier daartoe machteloos. Vele theoricën zijn opgebouwd om kort na haar ontstaan weder te worden omvergeworpen of ten minste

heftig te worden bestreden, en waren die theorieën uiteen loopend, de daaruit resulteerende wijzen van behandeling waren het zeker niet minder. De meest verschillende geneesmiddelen zijn dan ook ter bestrijding van den diabetes aangewend, doch zonder gevolg; en hoewel de bronnen van Carlsbad en Vichy, de gewone rendez-vous der suikerzieken, eene even onverklaarde als onbetwistbaar geconstateerde gunstige uitwerking hebben, zoo moet men vooralsnog diabetes eene ongeneeslijke kwaal noemen, waarvan eerst de dood den ongelukkigen lijder verlost¹. Maar al behoort volkomen genezing nog tot de pia vota, toch kan men door eene doelmatige behandeling den toestand der patienten vrij dragelijk maken; afgezien van het gebruik der genoemde minerale wateren is het een absoluut vleeschdietet waarbij, zooals reeds lang bekend is, de zieken zich het best bevinden. Aan de bij dit régime altijd volgende belangrijke vermindering der suikeruitscheiding, moct men deze zoo merkbare verbetering toeschrijven; en daar het bij strenge doorvoering vaak mogelijk is de melliturie geheel te bedwingen, zoo kan men in die gevallen de lijders tijdelijk bijna geheel ook van den last der overige symptomen ontheffen.

De suiker in de urine wordt toch terecht als het belangrijkste verschijnsel beschouwd: immers zoowel bij het zoeken naar verklaring voor de ziekte, als bij het toetsen van eene medicatie, blijft aller aandacht steeds op dat symptoom

¹ Seegen, die als bad-arts te Carlsbad ruim 200 gevallen van diabetes heeft waargenomen, zegt nog nooit eene volkomene genezing gezien te hebben. Dr. J. Seegen, Der Diabetes mellitus. 1870. pag. 120.

gevestigd. De quantiteit der uitgescheidene suiker is de meest gebruikelijke maatstaf geworden voor den graad van het lijden, ja wat nog meer zegt, eerst het vinden van suiker in de urine geeft recht om met zekerheid tot het bestaan van diabetes mellitus te besluiten.

Wel beweren Pavy, Hoppe-Seyler en Vogel dat, in enkele gevallen, ook bij andere ziekten de urine suiker bevat, en wordt zelfs door Brücke en Kühne de glucose, in kleine hoeveelheid, een normaal bestanddeel der urine genoemd¹, maar een en ander is door Seegen op voldoende wijze weerlegd². Met nadruk wijst hij daartoe op de groote moeielijkheid, waarmede het met zekerheid aantonen van kleine quantiteiten suiker in de urine steeds gepaard gaat; de gevoeligste reacties, die men natuurlijk waar 't kleine hoeveelheden geldt te baat moet nemen, zijn bedriegelijk, om de eenvoudige reden, dat zij niet uitsluitend aan de suiker eigen zijn, maar ook door andere stoffen kunnen worden teweeggebracht. Met name wordt het suikerproefvocht behalve door glucose, door verschillende lichamen o. a. door acid. uricum zeer merkbaar gereduceerd. Uit eigen ondervinding kan ik getuigen hoe moeielijk het dikwijls is uit te maken, of eene reductie van sulphas cupri al dan niet aan de tegenwoordigheid van suiker moet worden toege-

¹ Kühne, Handbuch d. Physiologischen Chemie, pag. 516.

² Dr. J. Seegen: „Genügen die bis jetzt angewendeten Methoden um kleine Mengen Zucker mit Bestimmtheit im Harn nach zu weisen?“ Sitzungsber. d. Wiener Akademie 1871. Band LXIV. Zweite Abtheilung. Juniheft.

schreven. „Die Anwesenheit eines neuen Stoffes (des Zuckers) kann nur dann als erwiesen angesehen werden, wenn die Reactionen die seine Anwesenheit constatiren sollen, nicht auch durch andere, unzweifelhaft, oder möglicherweise vorhandene Substanzen hervorgebracht werden.” Op deze redeneering steunende, ontkent Seegen dat suiker een bestanddeel der normale urine uitmaakt.

In die gevallen waarin met zekerheid eene melliturie kan worden geconstateerd, heeft men met diabetes mellitus te doen; wanneer sommigen beweren ook bij andere ziekten suiker in de urine gevonden te hebben, dan moet men dit hoogstwaarschijnlijk daaraan toeschrijven, dat zij de eerste stadiën van diabetes voor zich hadden, waarbij de overige symptomen nog zoo weinig uitgedrukt zijn, dat men ze licht geheel over 't hoofd kan zien. Seegen zag ten minste dergelijke gevallen steeds op goed geprononceerde suikerziekte uitloopen.

Is dus de suiker in de urine een pathognosticum, en als zoodanig onmisbaar bij de diagnose, hetzelfde kan men zeggen waar het de prognose geldt. In den jongsten tijd heeft men twee vormen (volgens M. Traube twee stadiën) van diabetes onderscheiden, en wel in dier voege, dat men als lichteren vorm dien aanneemt, waarbij de glucose uitsluitend uit de koolstofhydraten van het voedsel is af te leiden, terwijl bij den zwaardereren vorm nog buitendien in het lichaam zelve, uit eiwit, suiker wordt gevormd. Al naarmate men met den eenen of den anderen dezer beide vormen te doen heeft, verschillen de symptomen in 't ooglopend in intensiteit; in het eerste geval is het ver-

loop der ziekte chronisch, en kan nog eene relatief gunstige prognose gesteld worden, terwijl in het andere geval de dood veel spoediger een einde maakt aan het ziekteproces.

Dat het bij den lichterem vorm mogelijk is, door een streng vleeschdieet de urine geheel van suiker te bevrijden, is licht te begrijpen; dit middel wordt dan ook te baat genomen om de beide vormen van elkaar te onderscheiden. Maar zelfs bij de zwaarste gevallen is eene aanmerkelijke afname van de suikeruitscheiding bij dit dieet, een verschijnsel dat zich niet wachten laat, zoodat uit het onderzoek der urine alleen vaak blijken kan, of de patient al dan niet tegen de voorschriften van den medicus heeft gezondigd.

Na al het vermeldde zal het wel niemand bevreemden dat de melliturie, meer dan elk der overige symptomen bestudeerd, langzamerhand zoozeer op den voorgrond is getreden, dat men haar met diabetes heeft geïdentificeerd. Men heeft echter bij de suikerziekte een complex van verschijnselen voor zich, en mag daarvan niet een met de ziekte zelve gelijk stellen, al is het op zich zelve nog zoo belangrijk. Wel is het waar dat die massa suiker in het lichaam eene materia peccans wordt, en als zoodanig alleen reeds in staat is, de meest kwellende symptomen van den diabetes te verschijnen te roepen: Zoo moet de uitscheiding van de suiker noodwendig met polyurie gepaard gaan: het groote vochtverlies dat daarbij plaats grijpt dwingt de patienten om overmatig te drinken, even als het onverbruikt uitscheiden van zulk eene groote hoeveelheid nitnemend voedingsmate-

riaal, ter compensatie, eene aanmerkelijke stijging van de quantiteit der ingesta noodzakelijk maakt¹. En behalve de polyurie, polydipsie en polyphagie, kan men nog de cataract als direkt gevolg van de suiker aanmerken.

Ondanks dit alles is melliturie en diabetes niet hetzelfde; men zal immers ook temperatuursverhoging en koorts niet onderling identisch noemen, al is het ook ontegenzeggelijk waar dat de meeste symptomen der koorts op rekening van de verhoogde lichaamstemperatuur moeten gesteld worden.

Uit het voorgaande blijkt, welk eene hooge beteekenis men bij diabetes aan de suiker moet hechten. Daar nu, zooals ook de ervaring leert, tegelijk met de melliturie ook de overige ziekteverschijnselen zeer sterk afnemen, zal men door het toedienen van een medicament, dat eene vermindering van de suikeruitscheiding tengevolge heeft, den zieke in ieder geval een' belangrijken dienst bewijzen. Dat immers bij een zoo duister ziekteproces aan de indicatio causalis niet kan worden voldaan, spreekt van zelf: men moet zich met de indicatio symptomata tevreden stellen. Maar wil men de melliturie met goed gevolg bestrijden, zoo moet men om niet geheel in het blinde rond te tasten vooraf hare oorzaken kennen. Of eene verhoogde suikerproductie, of eene belemmerde oxydatie der in normale quantiteit gevormde suiker, of beide processen tegelijk kun-

¹ Vogel, Krankheiten der Harnbereitenden Organe. Rud. Virchow's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Band VI. Zweite Abtheilung S. 495.

nen het optreden van suiker in de urine veroorzaken. De eerstgenoemde oorzaak is de meest algemeen aangenomene, de tweede telt slechts weinige verdedigers, waaronder de voornaamste zijn Pettenkofer en Voit¹.

Deze onderzoekers hebben de stofwisseling van een diabeticus zoo nauwkeurig mogelijk vergeleken met die van den gezonden mensch; van beiden hebben zij alle ingesta en excreta, vaste vloeibare en gasvormige, nauwkeurig gewogen, bij verschillend dieet. Het resultaat dezer wegen — wegens de hulpmiddelen daartoe vereischt alleen aan de gemelde onderzoekers mogelijk — was het volgende: wanneer een diabeticus in qualiteit en quantiteit hetzelfde voedsel tot zich neemt als een gezonde, zet hij daarvan veel meer om, ofschoon hij toch veel minder zuurstof opneemt. Pettenkofer en Voit noemen dit „ein Missverhältniss zwischen dem Gange der Zersetzung und der Sauerstoffeinnahme” en volgens hen is dit de oorzaak der suikeruitscheiding.

„Die geringe Sauerstoffeinnahme führt nur dann zum Diabetes, wenn die gewöhnliche oder gesteigerte Zersetzung über Stoffe hinausgeht welche unverbrannt im Körper nicht bleiben können; die grössere Zersetzung führt nicht dazu, wenn genug Sauerstoff zur Verbrennung eingenommen wird, oder der Zerfall nur bis zu Produkten vorschreitet welche normale Körperbestandtheile bilden.” Volgens hen strekt zich

¹ Pettenkofer u. Voit. Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschrift für Biologie. 1867. Band III. pag. 433.

bij den zieke de oxydatie over alle ingesta uit; daar nu voor eene volledige verbranding van dat alles niet genoeg zuurstof voorhanden is, kan een gedeelte niet verder geoxydeerd worden dan tot suiker, welke stof moet worden uitgescheiden daar zij niet tot de normale lichaamsbestanddeelen behoort. Bij den gezonden mensch verloopt de stofwisseling geheel anders, daar blijft datgene wat niet volkomen tot koolzuur en water kan worden geoxydeerd onverbrand terug; daarom ziet men ook hier bij eene rijkelijke voeding het lichaamsgewicht toenemen en vetophooping ontstaan, iets wat bij den suikerzieke niet plaats heeft.

Door Kühne en Seegen is deze theorie aangevallen, en terecht beweren deze dat zij de zaak eigenlijk niets duidelijker maakt: er moet toch voor het ontstaan van de bedoelde wanverhouding tusschen stofverbruik en zuurstofopname weder een reden zijn. Waarom ziet men bij den zieke geene ophooping van vet ontstaan? Waarom is juist suiker het eindproduct der oxydatie? Op deze vragen en nog op een tal van andere die men hier zou kunnen stellen, blijven Pettenkofer en Voit het antwoord schuldig. Maar afgezien van de theorie zelve, mag volgens de genoemde bestrijders ook die geringe zuurstofopname niemand bevreemden: er wordt eene groote hoeveelheid suiker onverbrand uitgescheiden, die bij den gezonden mensch tot koolzuur en water geoxydeerd wordt, geen wonder dan dat de zieke zooveel minder zuurstof behoeft op te nemen. Wanneer deze redeneering juist was, dan moest natuurlijk het verschil in zuurstofopname des te duidelijker worden, naarmate er met de urine meer suiker geloosd werd.

Dit is echter volstrekt niet het geval, integendeel uit de resultaten van Pettenkofer en Voit blijkt duidelijk dat bij honger, toen dus de diabeticus slechts zeer weinig suiker in zijne urine had, het verschil in zuurstofopname met den gezonden mensch veel grooter was, dan bij elk ander dieet, waarbij eene rijkelijke melliturie werd geobserveerd. De verklaring van het verschijnsel volgens Kühne en Seegen, hoe eenvoudig zij schijnt, kan dus, dunkt mij, niet de ware zijn.

Dat de suikerzieke met minder zuurstof een grooter stofverbruik kan onderhouden, is dus een feit dat zeker niet van gewicht is ontbloomt; de stofwisseling moet bij diabetes belangrijke wijzigingen hebben ondergaan, welke ons in wezen zoowel als in oorzaak nog geheel onbekend zijn.

De meening van hen, die de suikeruitscheiding van het onverbrand blijven der in normale hoeveelheid aanwezige suiker afleiden, schijnt in het door Pettenkofer en Voit ontdekte verschijnsel eenigen steun te vinden.

Zooals boven reeds gezegd is, kan de melliturie ook veroorzaakt worden door eene ziekelijk verhoogde suikerproductie; zelfs telt deze theorie de meeste aanhangers. Het glycogeen der lever is de bron waaraan die suiker haar ontstaan te danken heeft. Er moge tusschen de verschillende physiologen onderling nog een hevige strijd bestaan over de quaestie, of in het gezonde organisme het glycogeen al dan niet in suiker overgaat, dat dit bij den diabeticus wel het geval is, daarover zijn nagenoeg allen het eens. Van een geneesmiddel dat de glycogeenproductie tegengaat, zou men dus met recht een belangrijken invloed op de glycogenese en dus tevens

op de melliturie mogen verwachten. Salkowsky¹ ontdekte een dergelijk middel in het arsenik. Wanneer hij konijnen dagelijks met 0,002—0,004 gram acid. arsenicosum vergiftigde, waarbij zij 3—6 dagen in 't leven bleven, zag hij steeds de levers òf volkomen vrij van glycogeen, òf daarvan slechts eene minime quantiteit bevatten. Het arsenikzuur vertoonde dezelfde werking, doch moest eene ietwat hoogere gift (0,005 gram—0,01 gram) daarvan worden toegediend. Tevens gelukte het hem noch door de piqûre, noch door curare bij een met arsenik vergiftigd dier kunstmatig melliturie op te wekken. Bij een groot aantal konijnen werd de piqûre volgens Bernard verricht, en terwijl bij de gezonden zonder uitzondering eene rijke suikeruitscheiding volgde, kon hij bij de vergiftigden nauwelijks een dubieuse reductie van het koperproefvocht verkrijgen. Hetzelfde negatieve resultaat werd verkregen toen hij bij de arsenikdieren door curare diabetes wilde doen ontstaan, ofschoon het hem door eene ingeniense wijze van toediening mogelijk was de konijnen dagen achtereen onder den invloed van de curare te houden, zonder de anders bij het curariseren onmisbare kunstmatige respiratie te behoeven. Aan een der pooten werden 0,001—0,002 gram der solutie subcutaan geïnjecteerd; zoodra het dier hevige verschijnselen van intoxicatie begon te vertoonen, werd even boven de plaats van injectie

¹ Dr. Salkowsky: Die Arsenwirkung auf den Organismus: Centralblatt für Medizin. Wissensch. 1865 N° 23.

Dr. Salkowsky zur Diabetesfrage: Centralblatt 1865 N° 49.

tie het lid stevig afgebonden; allengs kwam het konijn weer bij, waarna de ligatuur werd losgemaakt, om het zoodoende in de gelegenheid te stellen op nieuw een gedeelte van de nog aanwezige curare te resorberen. Met de noodige omzichtigheid te werk gaande kon Salkowsky vele malen achtereen dit manoeuvre bij hetzelfde konijn herhalen. Door het vergiftigen met arsenik werden dus vooreerst de levers vrij van glycogeen, en ten andere werd het ontstaan van kunstmatigen diabetes belet.

Het kan nu wel geen verwondering baren dat deze proeven al spoedig de aandacht trokken van clinici. Leube¹ was de eerste die de liquor arsenicalis Fowleri aan suikerzieken toediende, en de resultaten, bij zijne twee patiënten verkregen, vond hij zoo bevredigend dat hij een hernieuwd onderzoek naar de waarde van dit geneesmiddel dringend aanbeval. Popoff² die 't gegeven voorbeeld volgde, komt tot de conclusie dat: „das Arsen in bedeutendem Grade die Eigenschaft besitzt die Ausscheidung des Zuckers durch den Harn herabzusetzen.”

Voor zooverre mij bekend ontbreken verdere onderzoekingen over dit onderwerp. Seegen meent dan ook in zijn handboek over Diabetes zich van een oordeel over

¹ Dr. W. Leube, Zur Pathologie und Therapie des Diabetes. Deutsches archiv für klinische Medizin 1869 Band V pag. 372.

² Dr. Leo Popoff, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneistoffe bei der Zuckerharuruhr. Berliner klinische Wochenschr. 1872. N^o. 8.

deze medicatie te moeten onthouden, hoezeer hij erkent dat zij in den jongsten tijd veel opgang maakt.

Daar ik in de gelegenheid was tegelijkertijd drie lijders aan suikerzichte te observeren, waarvan twee mij door Prof. van Geuns welwillend waren afgestaan, besloot ik op raad van Prof. Hertz nogmaals de geneeskrachtige werking van het arsenik te toetsen.

HOOFDSTUK I.

RESULTATEN VAN DE TOEDIENING DER LIQUOR FOWLERI AAN SUIKERZIEKEN.

Zooals reeds gezegd, heeft Leube het acidum arsenicosum bij twee gevallen van diabetes mellitus aangewend, en wel gaf hij de Solutio arsenicalis Fowleri tot 30 druppels daags. Zoowel van de dagelijks geloosde quantiteiten urine, als van de daarin in toto aanwezige suiker heeft hij eene graphische voorstelling gegeven, zoodat men gemakkelijk een overzicht kan verkrijgen van het verloop der gevallen, en van den invloed der medicatie.

Het komt mij niet ondienstig voor, deze tabellen in het kort te bespreken, alvorens de door mijzelf verkregene resultaten te vermelden.

Bij Leube's eerste ziektegeval waren vóór het arsenigzuur reeds verschillende medicaties beproefd, en wel eerst vleeschdiët alleen, vervolgens dit gecombineerd met natron bicarbonicum, en daarop met Karlsbader zout. Eerst daarna werd een begin gemaakt met de toediening van liquor Fow-

leri in allengs klimmende giften. De hoeveelheid suiker, waarmede bijna altijd de urinequantiteit gelijken tred hield, was onder die verschillende invloeden toen reeds aanmerkelijk gedaald. Onder den invloed der liquor Fowleri grijpt er aanvankelijk eene geringe daling plaats, die echter onmiddelijk door eene even sterke rijzing wordt gevolgd. Nu wordt het vleeschdiët door gemengde kost vervangen, en dadelijk zien wij, ondanks het arsenik, de curve aanmerkelijk stijgen. Met vrij belangrijke schommelingen in het suikergehalte der dag- en nachturine, blijft de curve verder vrij wel op hetzelfde niveau, wel is waar beneden dat waarop zij zich bevond in het begin der observatie, voor dat eenige behandeling was geïnstitueerd, maar in ieder geval verre boven het gemiddelde bij het gebruik van vleeschdiët en de beide andere bovengenoemde geneesmiddelen.

Natuurlijk is hier niet medegerekend eene plotselinge daling gedurende een paar dagen, waarbij eens zelfs de suikeruitscheiding tot nul was gereduceerd, om reden dat in dien tijd de patiënt aan "diarrhoea rheumatica met collapsus" leed en ook de faeces suiker bevatten. Dat de werking van de liq. Fowleri, die toch twee maanden lang was toegediend, in dit geval sterk sprekend was kan men zeker niet beweren. Bij den tweeden patiënt gaf zij een beter resultaat, hier was aan het arsenik geene andere medicatie voorafgegaan, en werd geen ander dan een gemengd diët voorgeschreven; de observatie was daarom veel zuiverder. Ofschoon men in de eerste weken van de behandeling nog geene noemenswaardige afname van de suikerhoeveelheid kan bespeuren, ziet men haar werkelijk ge-

durende den laatsten tijd der observatie regelmatig en in belangrijke mate verminderen, zonder dat daarvoor eene andere reden schijnt te bestaan dan het gebruik van het arsenigzuur.

Na aldus de resultaten van Leube te hebben besproken, kan ik overgaan tot de vermelding van hetgeen ik bij mijne patienten heb gevonden. Zij waren drie in getal: Symons, Bendler en Santbrink.

Hendrikus Symons, oud 50 jaren, geboren en woonachtig te Amsterdam, werkman van beroep, vader van drie gezonde kinderen. Hij was vroeger een krachtig gespierd man; door den aard van zijn beroep was hij vaak blootgesteld geweest aan den invloed van ruwe weêrsgesteldheid; zonder dronkaard te zijn bekennt hij een ruim gebruik van alcoholica te hebben gemaakt. Van eene hereditaire dispositie tot suikerziekte is niets bekend. Van zijne jeugd af leed hij dikwijls aan maagcatarrh, doch was overigens in den regel gezond. Slechts eenmaal heeft hij eene zware ziekte doorstaan, en wel in 1868 een typhus exanthematicus (?), van welk lijden hij volgens zijn zeggen volkomen genas.

Zijne tegenwoordige ziekte dateert van Mei 1872. Eerst toen bemerkte hij dat, zonder eenige nader aan te geven oorzaak, de quantiteiten urine door hem dagelijks geloosd al grooter en grooter werden; tevens begonnen honger en dorst op eene onrustbarende wijze toe te nemen, terwijl zijne krachten in dezelfde mate afnamen. Zijn gewone

arbeid viel hem elken dag zwaarder, welhaast moest hij dien geheel staken; hij magerde meer en meer af, en zag zich ten slotte genoodzaakt zijne toevlucht tot het Ziekenhuis te nemen, waarheen hij zich op den 20^{sten} Juli 1872 begaf.

Sinds dien tijd bevindt hij zich op de afdeeling van Prof. Hertz.

Bij zijne opname leverde het objectieve onderzoek in hoofzaak de volgende resultaten op :

Pat. is van gewone lichaamslengte, zeer vermagerd, het gelaat is ingevallen, de huid overal dor en droog, hier en daar afschilferende. Toch is het aan den flinken aanleg van het beenstelsel, aan de breedte der schouders enz. nog duidelijk te zien, hoe krachtig ontwikkeld zijn spierbouw vroeger moet geweest zijn. Zijne zintuigen bevinden zich in normalen staat. De tanden staan los in den mond; aan den onderrand der rechter onderkaak vertoonen zich drie openingen van fistelgangen die met de mondholte communiceren: de overblijfsels van vroegere cariëuse processen. Het speeksel reageert sterk zuur. Het physisch onderzoek van borst- en buikorganen levert niets abnorms op; de hart- en arterietoonen zijn zwak doch zuiver. De genitalia vertoonen niets bijzonders, de extremiteiten evenmin; nergens ziet men een spoor van hydropische aanzwelling. De eetlust van Pat. is enorm, de spijsvertering is ongestoord, doch de defacatie is traag en behoeft telkens de hulp van medicamenten. De urine wordt in zeer groote quantiteiten ontlast: vaak worden 9000 C.C. in de 24 uur geloosd, soms zelfs nog meer. Zij bevat eene groote hoeveelheid suiker: 600 gram en meer, eiwit

of andere abnorme bestanddeelen worden er niet in gevonden. Pat. is zoo zwak dat hij nauwelijks het bed kan verlaten.

Een gemengd diëet wordt hem toegestaan, en het kunstmatig bereide Karlsbader zout wordt als medicament toegediend.

Allengs verbeterde zich de toestand van den patiënt: of het aan de gevolgde therapie, dan wel aan de betere condities waarin hij zich bevond was toe te schrijven, wil ik in het midden laten; zooveel is zeker, dat in 't laatst van Augustus onze lijder den ganschen dag buiten 't bed doorbracht, en zelfs dagelijks in de open lucht kon vertoeven.

Op den 1^{sten} September werd het gebruik van het Karlsbader zout gestaakt, en om de werking van het arsenigzuur zuiverder te kunnen waarnemen, hield ik den patiënt eene maand lang onder eene expectatieve medicatie. Op den 2^{den} October werd een begin gemaakt met de toediening van de liquor arsenicalis Fowleri; even als Leube gaf ik haar eenvoudig in water opgelost, en wel in 't eerst 9 druppels daags om later langzaam te stijgen. De hoogste gift was 22 druppels, en nog werd deze maar zeer kort verdragen: al spoedig begonnen zich daarbij verschijnsels van intoxicatie te openbaren. Zoodra deze symptomen optraden moest de dosis of aanmerkelijk worden verminderd, of de toediening van het geneesmiddel een tijd lang geheel worden geschorst; ik zag dan ook de gemelde vergiftigings-verschijnsels, in korten tijd, van zelf verdwijnen.

Bij geen der drie patiënten kon ik deze maximaaldosis overschrijden; mijne bevinding komt dus hierin volstrekt niet overeen met die van Leube, wiens patiënten langen tijd achtereen giften van 30 druppels, zonder hinder, verdragen hebben.

Om de werking van het arsenik goed te kunnen overzien heb ik, Leube's voorbeeld volgende, de resultaten van het dagelijksche urine-onderzoek graphisch voorgesteld. Wat dit onderzoek zelf betreft, zoo werd bij het bepalen van het suikerghalte de titreermethode van Fehling gevolgd, terwijl de ureumbepalingen op de door v. Liebig aangegevene wijze zijn geschied, natuurlijk met inachtnaame van de daarbij noodige correctie. De omstandigheid dat van geen der lijders de urine eiwit bevatte, droeg er veel toe bij om het onderzoek te vergemakkelijken.

Zooveel in mijn vermogen was droeg ik zorg, dat het door mijne patiënten gebruikte gemengde voedsel ook gedurende de toediening van het arsenigzuur steeds in kwaliteit zoowel als in quantiteit hetzelfde bleef. Dat dit niet geheel en al verkregen kon worden, moct ik bekennen: de lange duur der observatie, kan echter wel de fouten compenseren, die door de dagelijksche diëetverschillen mochten zijn ontstaan. Dat deze het zijn waaruit de dagelijksche schommelingen der curven grootendeels verklaard moeten worden, lijdt wel geen twijfel.

Zooals reeds gezegd, werd bij Symons, op den 2^{den} October 1872, na eene langdurige expectatieve behandeling, een begin gemaakt met de toediening van Liqueur Fowleri. De geheele observatie duurde tot den 7^{den} Januari;

gedurende 16 dagen (4—20 November) werd ten tweeden male eene indifferente therapie gevolgd, doch al het overige van den tijd werd arsenigzuur toegediend, in kleinere en in grootere, in langzaam- en in snel stijgende giften. Een en ander gaf de navolgende resultaten: ¹ Terwijl buiten den invloed van eenige medicatie de dagelijkse quantiteiten urine tusschen 9200 C.C. en 8300 C.C., en de daarin aanwezige hoeveelheden suiker tusschen 700 gram en 550 gram schommelden, zien wij onmiddellijk na het gebruik van kleine doses arsenik, de lijn die de suikerquantiteiten voorstelt aanmerkelijk en vrij regelmatig dalen. Deze daling neemt toe terwijl de dagelijkse gift der liq. Fowleri van 9 op 12 druppels wordt gebracht. Toen, nadat het middel gedurende ruim eene maand in de genoemde doses was toegediend, het gebruik daarvan werd gestaakt, schommelden de suikerhoeveelheden slechts nog van 420 gram tot 300 gram. Nu volgen de 16 dagen van indifferente therapie, en gedurende dien tijd zien wij enorme verschillen in de suikeruitscheiding. Na op den eersten dag tot 530 gram te zijn geklommen, vermindert zij snel, en bereikt zelfs het allerlaagste cijfer; kort daarop zien wij twee malen eene zeer copieuse uitscheiding (740 en 640 gram), waarna dan wederom eene daling volgt. Op den 20^{sten} November wordt voor de tweede maal arsenik gegeven en ditmaal in snel stijgende doses, toch is de invloed op de suikerloozing nu lang niet zoo duidelijk. Het duurt een geruimen tijd eer de lijn voor goed daalt

¹ Vergelijk Tabel I.

beneden het niveau dat zij toen reeds bereikt had. Een paar malen ziet men gedurende de medicatie de suiker-quantiteit plotseling stijgen, en wel is het zeer opmerkelijk dat stijging plaats heeft onder het gebruik van 22 druppels liq. Fowleri, de hoogste gift; terwijl het laagste cijfer (140 gram) juist bereikt wordt gedurende het tijdsverloop dat geen arsenik werd gegeven.

Wanneer men echter van deze détails afgezien de curve in haar geheel beschouwt, dan is bij dezen zieke gedurende het gebruik van het geneesmiddel de suikernuitscheiding werkelijk verminderd.

Wat de quantiteit der geloosde urine betreft, zoo blijkt uit de tabel niet, dat zij door het arsenik geïnfluenceerd werd: men ziet enorme schommelingen, doch de hoogste cijfers vallen telkens zoowel buiten als gedurende de medicatie. Van het ureum, waarvan de dagelijksche bepalingen eerst op den 5^{den} Nov. begonnen, geldt nagenoeg hetzelfde, de lage punten der curve vallen echter hier meer tijdens de toediening van het arsenik.

Aangaande de overige klinische verschijnselen kan ik alleen vermelden, dat er over 't geheel weinig of geene wijzigingen waren te bespeuren. Gedurende de medicatie gevoelde Pat. zich niet beter en ook niet slechter dan bij eene indifferente therapie. Het middel werd goed verdragen, alleen zag hij zijn smaakvermogen er door afnemen: hij was genoodzaakt veel zout aan zijn voedsel toe te voegen om het te kunnen nuttigen. Kort na het gebruik van 22 druppels liq. Fowl. daags werd hij misselijk, en voelde hij zich zoo onwel, dat ik de gift moest verminderen.

Evenmin als de klinische symptomen onderging het lichaamsgewicht van den lijder eene belangrijke verandering: terwijl hij aanvankelijk 53 kilogrammen woog, bedroeg dat gewicht, nadat hij een maand lang het medicament had gebruikt, 57 kilogram, en op den 7^{den} Januarij aan het einde der observatie 55 kilogram. Dat deze zieke door de geneeswijze gebaat was, kan men dus eigenlijk niet zeggen; bij een vleeschdiët waaraan hij eenigen tijd na deze observatie onderworpen werd, gevoelde hij zich veel beter, hoezeer het suikergehalte van de urine niet beneden de 150 gram daalde¹.

De tweede mijner patiënten is Frans Bendler, oud 41 jaren, werkman van beroep. Hij verhaalt vroeger dikwijls aan hardnekkige febris intermittens geleden te hebben, doch was overigens steeds gezond en krachtig. Aangaande aetio-

¹ In de maand Juni 1878 begonnen zich bij dezen lijder de verschijnselen van phthisis pulmonum te openbaren, welke ziekte zoozeer de overhand nam, dat hij daaraan bezweek, juist toen dit proefschrift ter perse gereed was. Tot kort voor den dood bevatte de urine nog eene ruime hoeveelheid suiker, eiwit werd er nimmer in gevonden. De sectie, die 5 uren na den dood plaats vond, leverde in hoofdzaak het volgende op: tuberculosis pulmonum, buitendien in beide longtoppen een katarhaal infiltraat, rechts eene caverne ter grootte van eene hazelnoot. Het pancreas was atrophisch; de lever niet vergroot, zeer hyperaemisch en van verhoogde consistentie.

In de hersenen en wel in het voorste gedeelte der linker hemisphaer (in de witte substantie) werd een absces gevonden ter grootte van een duivenei.

Noch in het bloed, noch in een der organen gelukte het mij suiker of glycogeen aan te toonen.

logische momenten voor diabetes is niets bekend. Hij heeft in tamelijk goede condities geleefd, en negeert excessen in Venere zoowel als in Baccho; hij is thans weduwnaar en heeft een' gezonden zoon nog in leven.

Zijne tegenwoordige ziekte dateert vermoedelijk van December 1871, sedert welken tijd hij in het Binnengasthuis op de ziekenafdeling van Prof. van Geuns in behandeling is. Gedurende de eerste maanden van zijn verblijf aldaar werd hij tevens wegens een longlijden verpleegd, hetwelk allengs aanmerkelijk gebeterd is. Op den 10^{den} October 1872 werd hij mij ter observatie afgestaan. Ook toen nog was hij een krachtig gebouwd man, met welgevulden tronk en ledematen en eene blozende gelaatskleur, zoodat men het hem volstrekt niet aanzien zou, dat zijn oogenschijnlijk zoo goed gevoede lichaam door deze ongeneeslijke kwaal was aangetast. Zijne zintuigen functioneren goed en vertoonen geene abnormiteiten. De tanden staan vast in hunne kassen, het speeksel reageert zuur, er bestaat een eigenaardige flauwe factor ex ore. De thorax is goed gevormd, de verschillende fossae zijn verstreken, de spatia intercostalia van normale wijde. Bij physisch onderzoek der borstorganen vindt men aan den linker longtop zoowel aan de vóór- als aan de achterzijde een licht gedempten percussie-toon, en hoort men daar ter plaatse verscherpt vesiculair ademen. Voor 't overige vindt men geene afwijkingen. Aan den buik vooral heeft Pat. een sterk ontwikkelden panniculus adiposus. De extremiteiten, vooral de onderste, zijn zwak; wel is de gang nog normaal, maar na een paar minuten loopens voelt Pat. zich reeds vermoeid. Nu en

dan verschijnen op verschillende plaatsen van het lichaam furunkels; het minste wondje, onverschillig waar, geeft suppuratie en geneest eerst zeer langzaam. Eene intense balano-posthitis veroorzaakt hem veel last.

In 't algemeen genomen hebben wij hier met een geval van diabetes te doen dat, al behoort het tot de zware vormen, toch minder acuut verloopt dan 't vorige. De hoeveelheden voedsel die genuttigd worden zijn niet zóó groot, en hoewel eene urineloozing van 8000 C.C. en meer, in de 24 uur, bij hem volstrekt niet zeldzaam is, stijgt de suikeruitscheiding slechts tweemaal een weinig boven de 400 gram. Het vroeger bestaan hebbend longlijden waarvan met behulp van de physische diagnostiek de overblijfsels nog merkbaar zijn, wijzigt echter ook voor dezen lijder de prognose, die anders quoad vitam betrekkelijk gunstig zijn zou.

De toediening van het arsenigzuur geschiedde hier in denzelfden vorm, en op dezelfde wijze als bij den vorigen patiënt; dezelfde voorzorgen werden in acht genomen, ik behoef hierbij dus niet langer stil te staan.

Wanneer men de curven van dezen lijder ¹ met die van den vorigen vergelijkt, zoo ziet men lang niet zoo intense schommelingen; vooral de hoogste en laagste cijfers van de suikerhoeveelheden liggen niet zoo ver van elkaar. Op den 22^{sten} October werd een begin gemaakt met de toediening van Liq. Fowleri, eerst in langzaam, later in snel stijgende giften; de maximaaldosis was 21 druppels daags.

¹ Zie Tabel II.

Gedurende de medicatie daalt de curve der suikerquantiteiten merkbaar, hoezeer niet zoo sterk als bij Symons; toch ziet men hier evenmin als daar de hoogste gift van het genesmiddel de geringste suikeruitscheiding ten gevolge hebben.

Op den 25^{sten} November moest de toediening van het medicament geschorst worden, daar de lijder lichte verschijnselen van intoxicatie begon te vertoonen, hoofdzakelijk bestaande in meer dan gewone droogte en pijn in de keel, en eene vrij hevige gastralgie, die bij drukking zoo wel als door ingesta toenam. Nadat gedurende 7 dagen eene indifferente geneeswijze was gevolgd, waren die symptomen weder verdwenen, doch in dit tijdsverloop zien wij de curve ook weer stijgen. Van den 2^{den} tot den 15^{den} December werd nogmaals liq. Fowleri toegediend, voorzichtigheidshalve in kleine doses, maar ditmaal zonder belangrijken invloed. Zoodra echter op den 15^{den} December de medicatie voor goed was gestaakt, zien wij de suikeruitscheiding snel weder hare vroegere hoogte bereiken.

Dat de plotselinge daling der urine-, suiker- en ureum-quantiteiten op den 27^{sten} December, in de met koorts gepaarde diarrhoe eene gerede verklaring vindt, behoeft wel geen betoog. Uit de curven is tevens merkbaar, dat het arsenigzuur behalve op de suikeruitscheiding, ook op de hoeveelheden geloosde urine eenigen invloed heeft uitgeoefend, sterk sprekend is die invloed echter niet. Immers gedurende het gebruik van zelfs groote doses van het genesmiddel zien wij soms even veel urine geëxcerneerd worden als vroeger, en de dagen waarop die excretie het rijkelijkst

is (8 en 9 December), vallen juist onder het gebruik van het arsenik. Tijdens de indifferente therapie na den 25^{sten} November werden een paar malen zeer lage cijfers bereikt, maar uit hoofde van de toen bestaande maagpijn had de lijder niet al het voor hem bestemde voedsel genuttigd, zoodat men deze daling niet mederekenen mag.

Op vele plaatsen zien wij eindelijk de lijn van de suiker met die van de urine evenwijdig loopen, nog meer zien wij dit van de curve die het ureumgehalte aanwijst, zoodat voor deze wel hetzelfde gelden kan wat omtrent de andere reeds vermeld is.

Het lichaamsgewicht bedroeg op den 22^{sten} Oct. 75,5 kilogr., op den 25^{sten} Nov. 74,5 kilogr. en op den 15^{den} Dec., toen het gebruik van arsenik voor goed werd gestaakt, 74 kilogr. Dat de lijder aan het einde der observatie slechts 70 kilo woog, zal wel aan de bovenvermelde diarrhoe en koorts moeten toegeschreven worden.

In hoofdzaak komen de resultaten, bij dezen patient verkregen, met de vorigen overeen; de klinische verschijnsels der suikerziekte en het lichaamsgewicht ondergingen onder het gebruik van arsenigzuur geene merkbare verandering; de suikeruitscheiding werd eenigermate verminderd, doch bereikte na het ophouden met het geneesmiddel spoedig weder de oorspronkelijke hoogte.

Ook Bendler gevoelde zich later bij een vleeschdieet veel krachtiger, zijn lichaamsgewicht nam toe, en de dagelijks geloosde hoeveelheden urine en suiker daalden beneden de tot nog toe verkregene cijfers.

Jan Matthijs van Santbrink, oud 41 jaar, werkman van beroep, is vroeger een gezond en krachtig individu geweest. Zijn vader stierf aan de gevolgen eener beroerte, zijne moeder leeft nog en is gezond, doch zijne beide broeders hebben een longlijden. Van zijne acht kinderen, zijn vier op jeugdigen leeftijd gestorven, de overgeblevenen zijn gezond. Pat. bekennt in zijne jeugd zeer losbandig te hebben geleefd; venerische ziekten, eene lichte blenorrhoea urethrae uitgezonderd, hebben niet bestaan.

In Juni 1872 begon hij te sukkelen, zijne krachten, vooral in de bovenste extremiteiten, begonnen allengs af te nemen, hij kreeg een schier onleschbaren dorst en had hoe langer hoe meer voedsel noodig om zijn' honger te stillen; tevens stelde zich polyurie bij hem in. Ondanks dit alles bleef hij aan den arbeid totdat hij daartoe geheel onmachtig was geworden. Als werkman in eene stearine-kaarsenfabriek was hij genoodzaakt, lang achtereen in eene met scherp zure dampen bezwangerde atmosfeer te vertoeven, daaraan schrijft de lijder den hardnekkigen hoest toe die hem aldaar begon te kwellen, en die hem dan ook ten slotte dwong op den 22^{sten} October 1872 zijne toevlucht tot het Binnengasthuis te nemen. Bij zijne opname aldaar was hij zeer zwak en bevond hij zich in een treurigen toestand. Toen hij mij den 26^{sten} Oct. ter behandeling werd toevertrouwd, hadden die weinige dagen rust reeds een heilzamen invloed op hem uitgeoefend.

Omtrent den status praesens kan ik kort zijn: Pat. is van meer dan gewone lichaamslengte, zeer vermagerd, 't gelaat is

ingevalen; de huid is overal droog en ruw op 't aanvoelen. Aan de zintuigen is niets abnormaals waar te nemen. Het speeksel reageert sterk zuur, de bij diabetici zoo veelvuldig voorkomende eigenaardige foetor ex ore wordt in lichten graad bij hem opgemerkt. Pat. heeft eene sterke bronchitis, doch vertoont overigens, wat de borstorganen betreft, geene afwijkingen; hetzelfde kan men zeggen aangaande de organen der buikholte. Hij heeft hypospadiasis en eene vrij intense balanitis; de urine wordt zeer dikwijls, doch bij kleine hoeveelheden tegelijk, geloosd. Het door den lijder zelve geuitte vermoeden omtrent het bestaan eener strictura urethrae, wordt door het onderzoek niet bevestigd gevonden. De urine is vrij van eiwit. Wat de ledematen betreft, zoo zijn de bovenste vooral zeer verzwakt, aan de voeten en enkels ziet men eene lichte hydropische aanzwelling. Pat. eet en drinkt veel meer dan de beide andere door mij geobserveerde diabetici, en excerneert dan ook veel ruimere hoeveelheden urine en suiker.

¹ Na eenige dagen expectatief behandeld te zijn, werd op den 3^{den} November een begin gemaakt met de toediening van liq. Fowleri: eene aanvankelijke daling van het suikergehalte wordt opgemerkt, onmiddelijk gevolgd door eene stijging der curve tot het hoogste punt. Allengs valt nu de lijn weder, doch in aanmerking genomen dat gedurende de indifferente therapie ook lage cijfers waren bereikt, blijft die daling onbelangrijk totdat pat. aan diarrhoe begint te lijden. Onder den invloed van deze diarrhoe, die zoo hevig werd

¹ Zie Tabel III.

dat zich verschijnselen van collapsus begonnen te vertoonen, wordt de suikeruitscheiding uiterst gering. Gedurende een paar dagen zien wij de suiker zelfs geheel uit de urine verdwijnen, terwijl de faeces onmiskenbare sporen daarvan bevatten. Dat toen de hoeveelheden urine en ureum eveneens tot een minimum waren gereduceerd, is niet te verwonderen.

De toediening van het arsenik werd tijdens de ziekte van den patient natuurlijk gestaakt, en nog eenigen tijd nadat hij weder hersteld was, werd eene expectatieve behandeling geïnstitueerd. Toch ziet men het' gemiddelde niveau der curve laag blijven, veel lager dan gedurende de voorafgegane medicatie, ofschoon de lijder zich volkomen wèl gevoelde, en weder dezelfde quantiteit voedsel tot zich nam als voorheen. Wat echter nog opmerkelijker is, nadat van den 15^{den} December af het arsenicum weêr was toegediend (in klimmende giften), ziet men de curve, in stede van te dalen, duidelijk stijgen.

Wat de hoeveelheden urine en ureum aangaat, zoo werd hier hetzelfde opgemerkt wat ik hierboven reeds bij de beide andere zieken heb vermeld, ik meen hier dus te kunnen volstaan met naar de curven te verwijzen.

Bij dezen lijder heeft dus het arsenigzuur op de suikeruitscheiding geen merkbaren invloed gehad, terwijl geheel overeenkômstig met het bij de beide anderen waargenomene, de zieke er geene verlichting door ondervond. Zelfs meen ik met recht de hevige diarrhoe aan het gebruik van de liq. Fowleri te mogen toeschrijven.

Het lichaamsgewicht, aanvankelijk 54,5 kilogr., bedroeg aan 't einde der observatie 56 kilogr.; dat gedurende de

intercurrerende ziekte eene daling plaats vond, zal wel niemand bevreemden.

Wanneer ik nu de resultaten, bij mijne drie diabetici verkregen, resumeer, dan bleek bij den eersten werkelijk eenige invloed van 't arsenigzuur op de suikernitscheiding, bij den tweeden was die invloed veel geringer, doch bij den laatsten was zij nauwelijks merkbaar. De lijnen, die de hoeveelheden urine en ureum voorstellen, loopen wel is waar voor het grootste deel met de suikercurven evenwijdig, maar toch zijn hare dalingen op verre na niet zoo regelmatig en intens. Het lichaamsgewicht echter, de verschillende animale functies, de voeding der patienten werden door het geneesmiddel volstrekt niet geïnfluenceerd. Wat dit laatste betreft, zoo zou men wellicht een geheel ander resultaat verwacht hebben, zoowel op grond van de verhalen omtrent arseniketers in Stiermarken, als van de zeer verbreide meening dat het arsenicum de omzetting der eiwitlichamen vertraagt: maar uit onderzoekingen van v. Boeck blijkt dat het arsenigzuur dezen invloed op de stofwisseling volstrekt niet heeft, daar de uitscheiding van de stikstof er niet door wordt verminderd¹.

¹ Dr. Hermann v. Boeck, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses im Thierkörper unter dem Einfluss von Morphinum, Chinin und arseniger Säure. 1871.

HOOFDSTUK II.

DE INVLOED VAN ARSENIENZUUR OP HET GLYCOGEEN DER LEVER.

Daar de resultaten aan het ziekbed verkregen zeker niet van dien aard zijn, dat zij den invloed van het arsenigzuur op de suikeruitscheiding buiten twijfel stellen, zag ik mij genoopt eenige pogingen in het werk te stellen, om langs experimenteelen weg iets nader tot de waarheid te komen. Zooals in de inleiding reeds vermeld werd, is de medicatie gebaseerd op de ontdekking van Salkowsky, dat dieren, met arsenicum vergiftigd, het glycogeen uit de lever verliezen: in de eerste plaats besloot ik dit feit nog eens te controleren.

Twee konijnen, van welke het ééne 1235 gram, het andere 1092 gram woog, werden daartoe dagelijks vergiftigd met $\frac{1}{2}$ gram liq. arsenicalis Fowleri (= 0,0055 gram acid. arsenicosum)¹. Op den eersten dag werd het vergif

¹ 90 Deelen liquor ars. Fowleri bevatten namelijk 1 deel acid. arsenicosum.

hun in een stukje brood per os toegediend, doch daar men met subcutane injectie veel spoediger en zekerder zijn doel kan bereiken, nam ik in 't vervolg deze te baat.

Op den 4^{den} dag, nadat de dieren dus in 't geheel 2 gram liq. Fowleri (= 22,2 Milligram acid. arsenicosum) hadden verbruikt, begon een van beiden (het lichtste) te collabereren, het werd gedood, de lever vlug geëxstirpeerd, en het decoct op glycogeen onderzocht, bleek daarvan werkelijk geheel vrij te zijn. Het onderzoek geschiedde eensdeels direkt door middel van de bekende joodreactie, ten anderen werd nog volgens eene nader te vermelden methode beproefd, het leveramylum geïsoleerd daar te stellen. Het tweede nog overige konijn stierf op den 5^{den} dag der vergiftiging, na eene totaaldosis van 2,5 gram liq. Fowl. (= 27,7 Milligr. acid. arsenicosum.) Daar het onderzoek van de lever niet onmiddellijk na den dood kon plaats hebben, moest, wegens de postmortale glycogenic, het decoct behalve op glycogeen nog op suiker onderzocht worden: van beide lichamen bevatte de lever niets. Daarbij nog in aanmerking genomen, dat van beide dieren de levers in vetdegeneratie verkeerden, zooals bij microscopisch onderzoek bleek, zoo waren de resultaten van deze proef met die van Salkowsky volkomen in overeenstemming.

Wat echter zeer opmerkelijk is: van af den tweeden dag der vergiftiging hadden de konijnen hardnekkig geweigerd, eenig voedsel tot zich te nemen. Nu is het algemeen bekend dat een dier door het vasten een schier glycogeenrijke lever krijgt; en dat voor een konijn een hongertijd van 2—3 maal 24 uur reeds voldoende is, om het gehalte

aan leveramylum tot een minimum te reduceren, vindt men bij verschillende schrijvers (Tscherinoff, Dock) opgegeven. Het was dus zeer wel mogelijk dat de bedoelde invloed van het arsenicum alleen daaraan is toe te schrijven, dat het aan de dieren den eetlust ontnemt.

Om te zien in hoeverre dit vermoeden waarheid behelst, heb ik een konijn dagelijks vergiftigd met dezelfde dosis liquor *Fowleri* als de beide vorigen, en toen dit op den tweeden dag eveneens zijn voedsel onaangeroerd liet, heb ik met behulp van een' elastieken catheter een mengsel van melk en stijfselpap in de maag geïnjectieerd. Van deze spijs is het namelijk bekend dat zij bij gezonde dieren een zeer ruim glycogeen-gehalte ten gevolge heeft. Vijf dagen achtereen werd deze injectie herhaald, en telkens onder de in te spuiten vloeistof de gewone dosis liquor *Fowleri* gemengd. Na verloop van dien tijd had het dier dus in 't geheel verbruikt 3,5 gram liq. *Fowl.* d. i. 33,3 Milligr. arsenik; de vergiftiging werd toen gestaakt, maar nogmaals eene zeer ruime hoeveelheid voedsel ingespoten. Vier uren later, terwijl de spijsvertering in vollen gang was, en dus een normaal dier zijn maximum van glycogeen moest bevatten, werd het konijn gedood, en bleek het leverdecoet *volkomen vrij* van leveramylum te zijn. Bij microscopisch onderzoek zag men eene duidelijke vetdegeneratie der lever. Ondanks de ruime voeding had dus hier het arsenicum de zelfde werking geopenbaard als bij de vorige twee konijnen.

Met het resultaat dezer proefneming echter nog niet tevreden, besloot ik nog op eene andere wijze den direkten invloed op de glycogeenvorming te onderzoeken. Laat men

een konijn 2—3 maal 24 uren vasten, zoo wordt het gehalte aan leveramylum, zoo 't al niet geheel verdwijnt, toch tot een minimum gereduceerd ¹; één maaltijd, bestaande uit koolhydraten, is reeds in staat die lever weder even rijk daaraan te maken als voorheen. Op de interpretatie van dit laatste feit, dat door Bernard en Tscherinoff ontdekt, en later door Dock bevestigd is, kom ik in het volgende hoofdstuk nog terug. Een dier, op de gezegde wijze behandeld, dat echter vóór den maaltijd met eene flinke dosis arsenigzuur was vergiftigd, zou veel minder glycogeen moeten bevatten dan een ander dat, overigens in dezelfde omstandigheden verkeerende, niet vergiftigd was: de direkte invloed van het arsenicum zou bewezen zijn, wanneer ook dit zich mocht bevestigen. Eene goede methode ter quantitative bepaling van het glycogeen was voor dit experiment een onmisbaar vereischte.

Zooals algemeen bekend is, wordt dit lichaam uit een leverdecoet door sterken alcohol en aether volkomen geprecipiteerd, en men zou zeker door weging van dit neerslag op de eenvoudigste wijze zijn doel bereiken, ware het niet dat tegelijkertijd nog eene groote hoeveelheid andere stoffen, in specie de stikstofhoudende bestanddeelen van het decoet, worden neergeslagen. Het komt er dus nog op aan, deze laatsten te verwijderen. Zeer gebruikelijk is daartoe de vol-

¹ Slechts zelden gelukt het aldus de lever geheel vrij van glycogeen te krijgen; dit heeft Cl. Bernard reeds vroeger aangetoond, en ik kan het door mijne eigene proeven bevestigen.

gende methode ¹: Het met azijnzuur aangezuurde leverdecoct wordt van het daarin gecoaguleerde eiwit afgefiltreerd, en uit het filtraat, met behulp van sterken wijngeest, het glycogeen onzuiver neergeslagen. Dit wordt vervolgens in water weder opgelost en gedurende ruim een uur met sterke kali-log gekookt, waardoor het glycogeen niet (Brücke), maar de verontreinigende bestanddeelen wèl ontleed worden; het na deze operatie, uit de weer geneutraliseerde vlocistof op nieuw met alcohol gepraecipiteerde leveramylum is bijna geheel zuiver.

Brücke ² vond een middel om de stikstofhoudende stoffen nog vollediger af te scheiden in het Joodkwikkali: eene dubbelverbinding die gemakkelijk verkregen wordt, door eene heete geconcentreerde Joodkali-oplossing met Joodkwik te satureren. Voegt men bij het geheel bekoelde leverdecoct beurtelings zoutzuur en het genoemde dubbelzout, dan ontstaat een zeer copieus neerslag van stikstofhoudende lichamen, en na dit zoolang voortgezet te hebben tot men geen praecipitaat meer ziet ontstaan, houdt men in de afgefiltreerde vloeistof het glycogeen over, nu niet meer met de bovenvermelde stoffen verontreinigd. Ten einde verder uit die solutie het leveramylum zoo volledig en zuiver mogelijk afgescheiden te krijgen, raadt Brücke aan zooveel alcohol toe te voegen, dat de vloeistof 60 pCt. daarvan be-

¹ Kühne, Handbuch der Physiologischen Chemie. pag. 62.

² Ueber eine neue Methode Dextrin und Glycogen aus thierischen Flüssigkeiten abzusecheiden. Sitzungsberichte der Wiener Akad. d. Wissensch. Band LXIII. Zweite Abth. Zweites Heft.

vat. Het neerslag moet voorts zoolang met verdunden wijngeest worden uitgewassen, totdat het geen der bestanddeelen van de gebruikte reagentiën meer bevat, en na ten slotte nog met absoluten alcohol en aether behandeld te zijn, blijft het zuivere glycogeen over: na drooging een wit poeder, dat geen spoor van stikstof meer mag bevatten.

Van beide methoden heb ik mij bij deze en de volgende proefnemingen bediend. Bij het volgen van die van Brücke, gebeurde het mij een paar malen, dat na de toevoeging van het Joodkwikkali de vloeistof allengs eene roode kleur aannam, en dat dan het glycogeen als eene donkerroode kleverige massa, in plaats van als een wit poeder verkregen werd. Daar dit verschijnsel telkens optrad wanneer het Joodkwikkali niet versch bereid was geweest, en in het tegengestelde geval nooit voorkwam, meende ik de verklaring er van te moeten zoeken in ontleding van de dubbelverbinding, onder vrijwording van Jodium. Men zou dan de bekende glycogeenreactie verkrijgen: eene donkerroode verkleuring bij toevoeging van eene Joodjoodkali-oplossing. Nu bleek wel is waar dat het oude Joodkwikkali op zich zelf geen vrij Jodium bevatte, maar zoodra een weinig zoutzuur werd toegevoegd greep de bedoelde ontleding plaats, iets wat bij het versch bereide nooit gebeurde. Daar men bij de glycogeen-bereiding juist met eene sterk zoutzuurhoudende vloeistof te doen heeft, kan dus deze accidenteele verkleuring niet meer bevreemden.

Ik moet hier nog bijvoegen dat, waar het eene quantitative bepaling geldt, men goed moet toezien om in het decoct al het in de lever aanwezige glycogeen opgelost te

krijgen: het is daartoe onvermijdelijk noodig de levers meer dan eens af te kookten; in den regel kon ik met drie decocten volstaan¹.

Alvorens tot de vermelde proef over te gaan, wilde ik mij eerst nog vergewissen, of werkelijk bij een dier dat geruimen tijd gevestigd heeft, een enkele maaltijd voldoende is om een rijk gehalte aan leveramylum te voorschijn te roepen.

Ik nam hiertoe een hond die het vasten veel langer verdragen kan dan een konijn, en voor wien amylacea buitendien nog abnorm voedsel zijn. Het dier woog aanvankelijk 4850 gram, na 15 dagen hongerens, gedurende welken tijd hem alleen wat water was toegestaan, had hij 1520 gram aan gewicht afgenomen. Toen werd hem eene pap, 20 grammen aardappelmeel bevattende, voorgezet, welke hij gretig verslond: drie uren later werd het dier gedood en de lever, vlug geëxstirpeerd, bleek 3,079 gram glycogeen te bezitten, welk resultaat dus volkomen aan de verwachting beantwoordde.

Ik kan nu overgaan tot de beschrijving van mijn experiment. Aan zes konijnen werd na eenigen tijd hongerens een maaltijd, uit amylacea bestaande, toegediend; drie van hen waren voor de voeding met eene groote dosis liq. *Fowleri* vergiftigd, de drie anderen dienden ter controle. Eenige uren na den maaltijd werden allen gedood en het glycogeen gehalte hunner levers bepaald. In nevenstaande tabel vindt men de resultaten:

¹ Luchsinger (*Med. Centralblatt*, 1872, N^o. 9) kon soms in het zevende leverdecoct nog sporen van glycogeen aantoonen.

Nummer.	Lichaamsge- wicht.	Duur van het honger.	Gewichts- verlies.	Dosis liq. Fowleri.	Maaltijd.	Dood.	Gewicht van de lever.	Glycogeen- gehalte van de lever.
I	1595	3 × 24	190	1,5	aardappel- meel met wortelen.	3 uur na den maaltijd.	43 grm.	De absolute hoeveelheid is niet be- kend, I be- vat echter 0,32 grm. glycogeen <i>minder</i> dan II.
II	1190	3 × 24	163		dezelfde als I.	3 uur na den maaltijd.	39 grm.	
III	1630	2 × 24	155	1,5	aardappel- meel met rietsuiker.	2½ uur na den maaltijd.	38 grm.	0,491 grm.
IV	1620	2 × 24	120		dezelfde als III.	2½ uur na den maaltijd.	46 grm.	1,154 grm.
V	1817	2 × 24	130	1	zeer geringe hoeveelheid wortelen.	4 uur na den maaltijd.	weging verzuimd.	Onwecgbare sporen.
VI	1520	2 × 24	140		dezelfde als V.	4 uur na den maaltijd.	weging verzuimd.	0,1 grm.

Bij de eerste zoowel als bij de laatste proef waren de beide konijnen onderling zeer verschillende in lichaamsge-
wicht; het *zwaarste* werd telkens vergiftigd, en toch bevatte
dit eene aanmerkelijk geringere hoeveelheid leveramylum dan
het andere. Bij de tweede proef waren de dieren nagenoeg
even zwaar, daar werd dan ook in de lever van het contrôle-
dier meer dan dubbel zooveel glycogeen gevonden. De drie
experimenten gaven dus in meerdere of mindere mate het-
zelfde resultaat. Er was zooveel mogelijk zorg gedragen
dat de vergiftigde konijnen zich met hunne respectieve
contrôle-dieren in dezelfde omstandigheden bevonden: de

voeding geschiedde in dier voege, dat aan het arsenikvrije dier juist evenveel werd toegewogen als het andere had willen nuttigen. De vergiftiging had in de beide eerste gevallen tegelijk met den maaltijd, per os, plaats, terwijl in het derde geval de liquor Fowleri $\frac{1}{2}$ uur te voren subcutaan werd geïnjecteerd. Het glycogeen eindelijk, op de vermelde wijze bereid, werd steeds luchtdroog gewogen.

In verband met de vroegere resultaten, meen ik dus uit deze proeven te mogen afleiden: 1° dat de invloed van 't arsenigzuur op de glycogeenvorming een direkte is, onafhankelijk van 't al of niet opnemen van voedsel, en 2° dat de vergiftiging met eene enkele dosis reeds een zeer merkbaar effect heeft.

Kan men nu hieruit iets afleiden met betrekking tot de werking van arsenik als gencesmiddel bij diabetes?

Bij al de proeven van Salkowsky geschiedde de vergiftiging in dier voege, dat de dieren binnen de 3 tot 6 dagen stierven; nu bewijzen mijne drie experimenten wel is waar dat ééne dosis reeds eene duidelijke uitwerking heeft, maar die eene dosis is op zich zelf reeds in staat om den dood te veroorzaken. Ik ben later nog menigmaal in de gelegenheid geweest om mij te overtuigen, dat konijnen de gift van 1,5 gram, ja zelfs van 1 gram geen 24 uur overleven, en de bedoelde drie dieren zouden, zoo ze niet gedood waren, ongetwijfeld eveneens binnen kort zijn bezweken.

Tot nog toe bleek dus de invloed van acid. arsenicosum op de glycogeenvorming alleen bij vergiftiging met lethale

doses. Het zou dus van groot belang zijn te weten, of men ook dan nog een duidelijk effect ziet, wanneer men het in zoo kleine giften toedient, dat de dieren in leven blijven, en geen merkbaaren hinder er van ondervinden. Het spreekt toch van zelf, dat eerst wanneer dit zich mocht bevestigen, er sprake van kan zijn om in 't arsenik een rationeel geneesmiddel tegen de suikerziekte te zoeken.

Ik heb daartoe 10 gezonde konijnen om den anderen dag met zeer kleine doses vergiftigd, en wel aldus dat bij acht van hen telkens 1 gram, en bij de twee overigen $\frac{1}{2}$ gram van de 10 maal verdunde liquor Fowleri subcutaan werd geïnjecteerd. Het kwam er nu nog op aan te weten, of de gift niet al te klein was geweest, en daarom werd de vergiftiging zoo lang voortgezet, totdat 5 van hen stierven; eerst daarna werden de vijf resterenden geslacht en hun glycogeengehalte bepaald. Toen deze laatste konijnen gedood werden, bevonden zij zich oogenschijnlijk allen nog in goeden welstand, zij waren vlug en tierig en gebruikten dagelijks hun voedsel even als voorheen; toch was de dosis groot genoeg geweest om hunne lotgenooten te doen bezwijken. Ik meen daarom te mogen aannemen, dat bij de bedoelde vijf konijnen de vergiftiging energisch genoeg was, om ze er de gevolgen van te doen ondervinden; terwijl aan den anderen kant uit de omstandigheid dat zij zich bij het slachten nog in goede condities bevonden, blijkt, dat zij er nog niet te veel van hadden geleden. De resultaten der proefneming ziet men in de nevenstaande tabel:

Nummer.	Lichaamsgewicht.	Dosis liquor Fowleri.	Gestorven.	Gedood.	Totale hoeveelheid van het verbruikte vergif.	Glycogeengehalte der lever.
I	1403	1/2 gr. 10 ⁰ / ₁₀₀ liq. Fowl.	op den 19den dag		500 milligr. liq. Fowl. = 0,0055 grm. acid. ars.	500 milligr. liq. Fowl. = 0,0055 grm. acid. ars.
II	1363	"	op den 8sten dag		200 milligr. liq. Fowl. = 0,0022 grm. acid. ars.	200 milligr. liq. Fowl. = 0,0022 grm. acid. ars.
III	1430	1 gr. 10 ⁰ / ₁₀₀ liq. Fowl.	op den 19den dag		1 grm. liq. Fowl. = 0,011 grm. acid. ars.	1 grm. liq. Fowl. = 0,011 grm. acid. ars.
IV	1680	"	op den 17den dag		900 milligr. liq. Fowl. = 0,010 grm. acid. ars.	900 milligr. liq. Fowl. = 0,010 grm. acid. ars.
V	1776	"	op den 20sten dag		1 grm. liq. Fowl. = 0,011 grm. acid. ars.	1 grm. liq. Fowl. = 0,011 grm. acid. ars.
VI	1395	"		op den 20sten dag	"	0,536
VII	1501	"		op den 20sten dag	"	0,914
VIII	1591	"		op den 20sten dag	"	1,514
IX	1482	"		op den 20sten dag	"	0,75
X	1419	"		op den 24sten dag	"	2,074


Blijkbaar bevatten de levers der 5 geslachte dieren flinke hoeveelheden glycogeen. Wat het hooge cijfer bij het laatste

konijn aangaat (2,074 gram), zoo is dit niet geheel en al te vertrouwen om reden dat, door eene toevallige omstandigheid, de dood van dit dier eerst 5 dagen na de laatste arsenik-injectie plaats vond; gedurende dit tijdsverloop was het in de gelegenheid geweest zich van den invloed van het vergif weer wat te herstellen.

De vier restceerende glycogeen-quantiteiten zijn echter nog sprekend genoeg; wel zijn de cijfers nog al uiteenlopend, maar bij dieren die toch ook in lichaamsgewicht onderling verschillen, kan ons dit niet verwonderen: de gevondene hoeveelheden leveramylum zijn dezelfde die men in gewone omstandigheden bij gezonde konijnen pleegt te vinden. Men mag dus hieruit wel besluiten, dat het acidum arsenicosum, in zoo geringe doses gegeven dat de dieren er relatief wèl onder blijven, volstrekt niet den invloed op de glycogeenvorming heeft, dien het vertoont wanneer men het in lethale giften toedient.

HOOFDSTUK III.

HET ONTSTAAN VAN HET GLYCOGEEN UIT DE KOOLHYDRATEN,
IN SPECIE UIT DE SUIKER DER INGESTA.



De resultaten bij de chronische vergiftiging met kleine doses in het vorige hoofdstuk verkregen, maken het niet waarschijnlijk dat men bij diabetici, door middel van het arsenicum, eene belangrijke vermindering van het glycogeen zal kunnen te weeg brengen. Immers, wanneer men uit het bij konijnen waargenomene ook voor den mensch een besluit mag trekken, zou men om eenig effect van het geneesmiddel te zien, er veel te groote giften van moeten toedienen. Eene andere vraag is nu nog of wel eene vermindering der suikeruitscheiding het gevolg moet zijn van die verminderde glycogeenproductie, gesteld al dat men het op onschadelijke wijze hiertoe brengen kon. Voor het beantwoorden dezer vraag is het echter noodig de bronnen te kennen, waaraan het leveramylum zijn ontstaan te danken heeft.

Cl. Bernard, die tegelijk met Hensen het glycogeen ontdekte, heeft reeds vroeger de meening geuit dat dit lichaam aan de koolstofhydraten uit de ingesta zijn oorsprong zou

ontleenen. De omstandigheid echter, dat ook bij eene uitsluitende voeding met eiwitstoffen eene zeer merkbare hoeveelheid gevonden wordt, dwong hem aan te nemen dat het leveramylum ook uit eiwit kan ontstaan. Later hebben verscheidene physiologen op zijn voetspoor getracht de zaak tot de gewenschte klaarheid te brengen, ofschoon zij aan zijne ontdekkingen weinig nieuws hebben kunnen toevoegen. Dat de quaestie zoozeer de algemeene aandacht trok, is zeker niet te verwonderen; het is toch stellig zeer opmerkelijk dat het glycogeen, dat zooals algemeen bekend is zoo gemakkelijk in suiker overgaat, juist aan die suiker zijn ontstaan zou te danken hebben. Toch maken experimenten van verschillende onderzoekers dit zeer waarschijnlijk. Pavy zag de quantiteit glycogeen bij voeding met koolhydraten en vooral met suiker aanmerkelijk toenemen, en hetzelfde resultaat verkreeg Tschernoff die de quaestie aan een hernieuwd onderzoek onderwierp¹. De laatste experimenteerde aan kippen, omdat eene gedwongen voeding bij deze dieren gemakkelijker te effectueeren is, en goed verdragen wordt. Door een tal van proeven overtuigd dat na 2—3 dagen hongerens, de lever dezer dieren genoegzaam vrij van glycogeen wordt, bracht hij hun na dien tijd gedurende eenige dagen verschillende voedingsmiddelen in de maag. Vervolgens werden zij geslacht, en het gehalte aan leveramylum bepaald, van welke stof hij nu zeker meende te zijn dat zij uitsluitend gedurende de bedoelde voeding ontstaan was. Hij vond dat een suikerdieet

¹ Virchow's Archiv 1869, Band 47, p. 110 seq.

het sterkste glycogeen gehalte ten gevolge had, en te dien opzichte de andere amylicca nog verre overtrof. Tevens zag hij de dieren allen vetlevers krijgen, waaruit bleek dat eene stoornis in de stofwisseling was ontstaan.

Mogelijk was hier door den toevoer van de zoo gemakkelijk oxydeerbare suiker de zuurstof gedeeltelijk in beslag genomen, en de groote hoeveelheid glycogeen was wellicht alleen aan gebrekkige oxydatie te wijten, kon dus nog altijd uit eiwit zijn gevormd ¹.

Ter bestrijding van deze objectie nam Tscherinoff de volgende proef: drie kippen liet hij 3 dagen lang vasten, op den vierden dag werden twee van hen met suiker gevoed, 4 uren na den maaltijd werd het eene en twee uren later het andere geslacht; het overgeblevene niet gevoede dier werd omstreeks denzelfden tijd gedood. Terwijl nu bij dit laatste geen spoor van glycogeen gevonden werd, bevatten de beide anderen daarvan eene hoeveelheid die 5—6 pCt. van het levergewicht bedroeg, d. i. veel meer dan ooit werd gevonden bij dieren, die gedurende een gelijk aantal dagen ruime quantiteiten vleesch hadden genuttigd. Het is nu moeielijk aan te nemen dat een dier wiens stofwisseling na drie dagen hongereus toch zeker is afgenomen, nog zulk eene groote hoeveelheid glycogeen uit zijn eigen lichaams-eiwit ² zou kunnen produceeren (in zoo korten tijd). Veel waarschijnlijker is de aanname van Tscherinoff, dat het le-

¹ Vergel. Funke, Lehrbuch der Physiologie 1869, erster Band, S. 138.

² Want ander eiwit was niet disponibel.

veramyllum uit de suiker zelve ontstaat, waarom hij dan ook voorstelt den naam glycogeen in glycephthirium (suikervordelger) te veranderen. Ongelukkigerwijze verliezen de resultaten van Tscherinoff's proeven veel van hunne waarde om reden dat aan zijne methode van glycogeenbepaling belangrijke feilen kleven. Dock ¹, die de vermelde experimenten nauwkeurig controleerde, heeft op overtuigende wijze het onvoldoende dezer methode aangetoond.

Tscherinoff bepaalde namelijk van de met alcohol en aether uitgetrokkene en gedroogde levers het stikstofgehalte. Alle stikstofvrije bestanddeelen, met uitzondering van het glycogeen, werden volgens zijne meening door de behandeling met alcohol en aether opgelost en verwijderd, zoodat dus alleen eiwit en leveramyllum overbleef. Nu meende v. Bibra gevonden te hebben, dat gedroogde glycogeenvrije levers na de extractie met alcohol en aether een constant stikstofgehalte bezitten en wel van 15,47 pCt. van het levergewicht. De door Tscherinoff verkregene cijfers voor dat N-gehalte moesten dus daarom alleen van deze constante verschillen, omdat in de levers door v. Bibra bedoeld, ook geen glycogeen meer aanwezig was. Gebruik makende van deze constante, heeft Tscherinoff uit zijne eigene stikstofbepalingen, door eene eenvoudige evenredigheid, het glycogeen-gehalte van de levers berekend ².

¹ Ueber die Glycogenbildung in der Leber, und ihre Beziehung zum Diabetes Pflüger's Archiv für Physiologie, 1872, 5ter Band, p. 571 seq.

² Stel b. v. dat Tscherinoff in eene glycogeen-houdende lever gevonden had 15 pCt. stikstof, dan volgt daaruit $15 : 100 = 15,47 : 100 + x$, waarin x het onbekende glycogeengehalte voorstelt.

Dock heeft er terecht met nadruk op gewezen, dat deze methode hoogst onnauwkeurige resultaten moest opleveren. In de eerste plaats is de oplosbaarheid van de bedoelde stikstofvrije lichamen in alcohol en aether, hier als een feit aangenomen, volstrekt niet bewezen. En wat voorts de constante betreft, zoo heeft men daarin natuurlijk slechts een gemiddeld cijfer, buitendien door Bibra niet eens voor de levers van kippen gevonden, met welke dicren Tscherinoff toch uitsluitend experimenteerde.

Dock, die bij zijne glycogeenbepalingen zich van de door Brücke aangegevene methode bediende, injecteerde bij konijnen, na eenige dagen hongerens, eene druivensuikeroplossing in de maag, en vond de levers van deze dieren zeer rijk aan glycogeen. Dit resultaat verkreeg hij niet, wanneer hij vooraf bij de konijnen door middel van de piqûre, of door vergiftiging met curare, diabetes had doen ontstaan; doch hierover later.

De quaestie of werkelijk het glycogeen direkt uit suiker ontstaat, is hiermede nog niet opgelost. Daarom poogde Schoepfer¹ op eene geheel andere wijze eenig meerder licht in de zaak te brengen. De door hem genomene proeven, eigenlijk slechts eene herhaling van vroegere experimenten van Cl. Bernard, berusten op de volgende redeneering: Wanneer het waar is, dat de suiker van de ingesta in de lever als glycogeen wordt vastgelegd, dan moet men in een

¹ Dr. E. Schoepfer, Beiträge zur Kenntniss der Glycogenbildung in der Leber. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Band I, erstes Heft.

der takken van de vena porta suiker kunnen injicieeren, zonder deze in de urine te zien overgaan. Spoot men de glucose daarentegen in eene andere vena, zoodat zij de lever niet behoeft te passeeren, dan moest noodwendig meliturie optreden. Geheel in overeenstemming hiermede waren de door Schoepfer verkregene resultaten.

Hij injiciërde bij zeven verschillende konijnen een gelijk aantal cub. centimeters eener 15 % glucose oplossing, beurtelings in de vena cruralis, en in een nagenoeg even dikken tak der vena mesenterica, en zag bij 't welgelukken der proef alleen in die gevallen de suiker in de urine optreden, waar zij *niet* door de lever was gegaan. Dat soms ook na injectie in de vena mesenterica een weinig suiker in de urine was aan te toonen, moest zeker daaraan worden toegeschreven, dat òf de inspuiting te snel was geschied, òf te veel van de druivensuiker-oplossing was genomen; want telken male dat niet meer dan 10 C.C. = 1,5 gram glucose langzaam en gelijkmatig (binnen 10—15 minuten) waren geïnjecteerd, gelukte het experiment volkomen. Het kan ook niemand bevreemden, dat eene lever waardoor binnen een kort tijdsverloop eene *grootte* hoeveelheid suiker passeert, niet bij machte is, die geheel en al vast te leggen, zoodat een gedeelte ontsnappen, en in de urine weergevonden worden kan.

Binnen zekeren grenzen wordt dus blijkbaar de glucose in de lever teruggehouden. Volgens Schoepfer kan het wel niet anders of dit geschiedt onder vorming van glycogeen. Al valt de waarschijnlijkheid hiervan niet te loochenen, zoo zou men eerst dan zekerheid hieromtrent hebben, wanneer

men die vorming van glycogeen werkelijk kon aantoonen. Hiertoe besloot ik eenige pogingen in 't werk te stellen.

Bij zes konijnen heb ik eene druivensuiker-oplossing in de vena mesenterica geïnjecteerd, zes andere, aan de eerstgenoemden zooveel mogelijk gelijk, bleven zonder injectie en dienden mij ter controle. Van al deze dieren werd het gehalte aan glycogeen nauwkeurig bepaald; bleek nu telkens het ingespotene konijn daaraan aanmerkelijk rijker te zijn dan het controle-dier, dan was in verband met Schoepfer's resultaten het ontstaan van glycogeen uit suiker vrij wel bewezen. Het is echter bekend dat, wat het gehalte aan leveramylum betreft, het eene konijn met het andere aanmerkelijk verschilt, ook al hebben zij een gelijk lichaamsgewicht; een zeer groot aantal proeven zou dus noodig zijn, om met zekerheid de gevondene verschillen in glycogeen op rekening te kunnen stellen van het al of niet voorafgaan der suikerinjectie. Om dit te vermijden, en dus om zuiverder resultaten te verkrijgen, heb ik telkens zoowel het in te spuiten als het-controle dier vooraf eenigen tijd laten vasten, en aldus beider glycogeen tot een minimum gereduceerd. Eene tien percents glucose-oplossing diende mij ter injectie; bij de eerste proef maakte ik gebruik van eene goed sluitende injectiespuit, doch wegens praktische bezwaren aan deze methode verbonden, werd zij later door een drukvat vervangen, waarbij tevens zorg werd gedragen dat de suikersolutie steeds op de temperatuur van het lichaam bleef. De injectie zelve geschiedde zoo zorgvuldig en gelijkmatig mogelijk: dat zij echter vooral in het begin somtijds mislukte, zal ik wel niet behoeven te bekennen.

Het inbrengen toch van eene canule in een takje der vena mesenterica vereischt eenige oefening; de vaatwand zelf is zoo teêr dat hij bij de minste aanraking scheurt, en de daardoor ontstane bloeding is niet altijd zoo gemakkelijk te stelpen. Dat voor het welgelukken der operatie volstrekte rust van het konijn een hoofdvercishte is, spreekt dus van zelf; door eene enkele convulsieve beweging wordt vaak de geheele proef bedorven. Nu kan men wel om dit laatste te voorkomen even als Schoepfer de dieren aetheriseeren, maar daardoor brengt men ze weer in abnormale condities, weshalve ik daarvan dan ook heb afgezien.

Ten einde duidelijk sprekende gevallen te verkrijgen, werden vrij groote hoeveelheden glucose geïnjecteerd; de inspuitingen, de eerste alleen uitgezonderd, geschieden zeer langzaam en regelmatig; zoodra zij geheel geëindigd waren werden beide dieren, het ingespotene en het voor contrôle gebruikte, gedood en uit hunne levers op de beschrevene wijze het glycogeen bereid en gewogen.

Steunende op de resultaten van Tscherinoff, Dock en Schoepfer, meende ik nu de met glucose geïnjecteerde konijnen veel rijker aan glycogeen te zullen vinden dan de anderen: Uit de nevenstaande tabel kan blijken hoe weinig de uitkomst aan mijne verwachtingen beantwoordde.

Num- mer.	Lichaams- gewicht.	Duur van het hongerem.	Duur der injectie.	Hoeveelheid ingespoten glucose.	Wijze van inspuiting.	Gewicht der lever.	Hoeveel- heid <i>glycogeen</i> .	Urine.	Aanmerkingen.
I	1230 grm.	2 × 24 uur	15 min.	60 C.C. = 6 grm.	injectiespuit	35 grm.	sporen	rijk aan suiker	de injectie ge- schiedde veel te snel
II	1170 "	2 × 24 "	"	"	"	30 "	sporen	"	
III	1950 "	3 × 24 "	3/4 uur	32 C.C. = 3,2 "	drukvat	53 "	0,277 gr.	dubieuze reactie	wegin- g mislukt
IV	1800 "	3 × 24 "	"	"	"	41 "	"	"	
V	2746 "	3 × 24 "	1 1/2 "	100 C.C. = 10 "	drukvat	72 "	0,2 gr.	rijk aan suiker	0,46 "
VI	2490 "	3 × 24 "	"	"	"	56 "	"	"	
VII	1594 "	3 × 24 "	1 1/2 "	54 C.C. = 5,4 "	drukvat	40 "	0,074 "	duidelijke reactie	0,068 "
VIII	1590 "	3 × 24 "	"	"	"	30 "	"	"	
IX	1747 "	3 × 24 uur, daarop 1 maal- tijd en ver- volgens weer	1 "	45 C.C. = 4,5 "	drukvat	34 "	0,303 "	duidelijke reactie	
		2 × 24 uur 3 × 24 uur, daarop 1 maal- tijd en ver- volgens weer							
X	1741 "	2 × 24 uur	"	"	"	35 "	0,343 "	"	
XI	2010 "	3 × 24 "	1 1/2	60 C.C. = "	drukvat	wegin- geruimd	sporen	rijk aan suiker	toen het dier geslacht werd, verkeerde het reeds in agonie.
XII	2111 "	4 × 24 "	"	"	"	69 grm.	afwezig	"	

Vooreerst zien wij de contrôle-dieren, twee slechts uitgezonderd, nog zeer merkbare hoeveelheden glycogeen bevatten, en het eenige dat daarvan geheel vrij was verkeerde, toen het na 4 maal 24 uur hongereus gedood werd, reeds in agonie. Hieruit blijkt op nieuw dat men bij onttrekking van voedsel het leveramylum eerst dan volkomen ziet verdwijnen, wanneer de dieren stervende zijn.

Bij de eerste proef werden bij beide konijnen sporen van glycogeen gevonden, bij de tweede bevatte het ingespotene dier eene matige hoeveelheid, maar ongelukkigerwijze miste ik hier de contrôle; bij de derde zoowel als bij de vijfde proef bleken de geïnjecteerde dieren nog armer dan de anderen. De vierde en zesde cindelijk hadden een grooter glycogeengehalte bij het ingespoten konijn tot resultaat, maar in beide gevallen is dat verschil zoo luttel, dat men het niet in rekening brengen kan, terwijl bij de laatste proef het contrôle dier nog wel een etmaal te lang had gevast.

Dat één geval slechts uitgezonderd, de urine van de geïnjecteerde dieren steeds eene zeer duidelijke suikerreactie vertoonde, kan eene verklaring vinden in de groote hoeveelheid ingespoten glucose. Men zou ook hier kunnen aannemen dat niet alles in de lever kon worden teruggehouden: eene ervaring reeds door Schoepfer opgedaan. Ik kan hier nog bijvoegen dat in geen der leverdecoeten suiker kon worden aangetoond, iets wat zeker opmerkelijk genoeg is, wanneer men bedenkt dat door die levers toch zooveel suiker passeeren moest.

Welke kunnen nu de redenen zijn, dat het glycogeen-gehalte van de ingespotene konijnen niet vermeerdert was, terwijl toch uit de proeven van Schoepfer (en van Cl. Bernard)

duidelijk blijkt dat de suiker in de lever wordt vastgelegd?

In de eerste plaats is het zeer wel mogelijk dat het terughouden van de glucose plaats heeft, zonder dat daarmee juist de vorming van glycogeen gepaard gaat. In de lever is, wegens de fijnheid en den rijkdom van het capillairnet en de lage drukking in de vena porta, de bloedcirculatie de langzaamste van het geheele lichaam: de suiker in een der takken van die vena geïnjecteerd, is dus gedwongen zeer lang in het bloed te vertoeven, en zou daar dientengevolge geoxydeerd kunnen worden. Het feit dat, wanneer men niet te veel of niet te snel inspuit de urine vrij van suiker blijft, zou ook op deze wijze eene verklaring vinden; bij inspuiting in de vena cruralis is de weg, door de suiker af te leggen voordat zij aan de niern komt, veel korter, zoodat zij niet zoo lang met het bloed in aanraking blijft, en daaraan alleen is het wellicht toe te schrijven dat de glucose ten minste gedeeltelijk in de urine overgaat. Schoepfer kon bij zijne injecties in de cruraalvena de suiker ook slechts ten deele in de urine terugvinden; was de rest misschien geoxydeerd gedurende de passage?

Wanneer de genoemde onderstelling juist is, wanneer dus het langdurig verblijf in het bloed de oorzaak is van het verdwijnen der suiker, dan zou dit niet meer tot eene specifieke functie van de lever mogen teruggebracht worden.

Het was wellicht niet van belang ontbloot dit verder te onderzoeken. Het doelmatigst dacht mij hiertoe de suiker te injecteren in de *arteria cruralis*, op welke wijze zij veel langer in 't bloed moet vertoeven dan bij inspuiting in de

vena cruralis, daar zij althans reeds een haarvaatnet doorloopen heeft, alvorens in die vena te geraken. Buitendien heb ik nog de subcutane injectie-methode gebezigd, daar ook aldus de suiker zeer gelijkmatig en bij kleine hoeveelheden tegelijk wordt geresorbeerd.

Bij een hond van middelbare grootte werden in de arteria cruralis gespoten 40 C.C. eener 10 pCt. druivensuikeroplossing. De injectie, die ruim drie kwartier duurde, geschiedde zoo gelijkmatig mogelijk, ofschoon er door de contractie van den arteriewand een vrij belangrijke weêrstand ontstond. Een andere hond van nagenoeg gelijke grootte, werd subcutaan geïnjecteerd met 30 C.C. van dezelfde glucose-oplossing. Bij geen van beiden ken ik melliturie constateeren: noch de onmiddelijk na de injectie, noch de 's anderen daags opgevangen urinae bevatte suiker. Niet tevreden met de negatieve resultaten die de Trommer'sche reactie hier opleverde, werd nog beproefd volgens de door Brücke aangegevene methode de glucose als loodsaccharaat aan te toonen, doch ook deze poging bleek vergeefs. De uitkomst van beide proeven sprak dus oogenschijnlijk vóór de gestelde hypothese. Maar het aantoonen van suiker in hondenurine is uiterst moeilijk, eene omstandigheid waarop ook door Kühne met nadruk wordt gewezen. Herhaaldelijk heb ik dan ook aan de urine van beide honden zelfs ruime quantiteiten glucose opzettelijk kunnen toevoegen, zonder eene duidelijke suikerreactie te verkrijgen. ¹ De

¹ Zooals bekend is, geeft ook normale menschen-urine, waarbij men een weinig glucose heeft toegevoegd, eene negatieve reactie, 'tgeen daaraan is toe te schrijven, dat er stoffen in aanwezig zijn, die het anders geprae-

experimenten waren dus geenszins bewijzend te noemen. Om meerdere zekerheid te verkrijgen, besloot ik ze op dezelfde wijze te herhalen bij konijnen, in de urine van welke reeds de toevoeging van een enkele druppel der glucose-oplossing een copieus neerslag van koperoxydul doet ontstaan.

De injectie van 10 C.C. eener 15 pCt. druivensuiker-oplossing in de arteria cruralis van twee konijnen, had onmiskenbaar melliturie ten gevolge; en eveneens vond ik na subcutane inspuiting bij verschillende konijnen de urine zeer rijk aan suiker. Volgens mijne meening bewijzen deze positieve resultaten veel meer dan de negatieve bij de beide honden, aan welk laatste experiment ik dan ook om bovengemelde reden geloof weinig waarde te mogen hechten. De conclusie schijnt mij dus gerechtvaardigd, dat voor het binden van de suiker een langdurig verblijf in 't bloed alleen ontorekend is. Wordt de in de vena porta geïnjecteerde suiker verhinderd om in de urine te verschijnen, zoo moet men het vermogen om ze vast te leggen wel degelijk aan het leverweefsel zelf toeschrijven, want alleen wanneer de suiker dat orgaan passeert, blijft de urine er van bevrijd.

Waarom vond ik dan geene vermeerdering van glycogeen na mijne glucose-inspuitingen, terwijl Dock toch overtuigend heeft aangetoond, dat eene voeding met suiker de levers daaraan zoo rijk maakt? De mogelijkheid bestaat dat door de vrij copieuse hoeveelheden vocht die telkens werden ingespoten, het misschien gevormde, of reeds aanwezige gly-

piteerde koperoxydul in oplossing houden. Deze stoffen zouden in hondenurine in zeer groote hoeveelheid optreden. Kühne, Lehrbuch der Physiologischen Chemie. pag. 520.

cogeen dadelijk weder werd weggespoeld, dat de levers dus als het ware uitgewasschen werden. Dit was gemakkelijk te contrôleeren. Men behoefde daartoe slechts bij dieren, waarvan men zeker wist dat zij eene ruime hoeveelheid leveramylum bevatten, eene even groote quantiteit eener indifférente vloeistof in de vena mesenterica te spuiten: op deze wijze moest blijken of het glycogeen uit de lever kon zijn weggespoeld. Twee proeven heb ik aldus genomen, bij beide werden 50 C.C. eener 2 pCt. Chloornatrium-solutie in de vena mes. geïnjecteerd, op dezelfde wijze en onder dezelfde voorzorgen als bij de vroegere suikerinspuitingen: in geen van beide gevallen werd het glycogeengehalte door de injectie geïnfleueerd.

Voor de negatieve uitkomst van mijne experimenten blijft nu nog als mogelijke verklaring deze over, dat voor de bedoelde functie van de lever een toestand van digestie onmisbaar is, dat dus de levers van hongerdieren, waarvan ik mij uitsluitend bediende, het vermogen om de suiker terug te houden hadden verloren. Men kan toch zeker niet beweren dat het inspuiten van glucose in de vena porta, denzelfden toestand te voorschijn roept als het brengen van de suiker in de maag, uit welk orgaan zij slechts langzaam, en onder toetreding van de verschillende kliersecreten wordt geresorbeerd. Dat op één na alle ingespotene dieren melliturie kregen, was met het verlies van de bedoelde leverfunctie zeer goed overeen te brengen, al valt de mogelijkheid van de hierboven¹ voor dit verschijnsel gegevene verklaring even-

¹ Zie pag. 51.

min te loochenen. In ieder geval moest de zaak onderzocht worden, want wanneer deze onderstelling bewaarheid werd, dan hadden mijne proeven al hunne bewijzende kracht verloren. Ik had dan geëxperimenteerd onder omstandigheden zoo ongunstig mogelijk, want bij mijne konijnen werd juist datgene gemist, waarop de proefneming gebaseerd was.

Bij zes geheel normale dieren werden weinige uren na den maaltijd, dus in het maximum van digestie, verschillende hoeveelheden glucose in de vena mes. geïnjecteerd. Even als Schoepfer zag ik na injectie van 10 C.C. eener oplossing van 15 percent, de urine bijna altijd geheel vrij van suiker blijven, meer schijnt echter de lever niet te kunnen terughouden. Om nu te zien hoe hongerdieren zich te dien opzichte gedragen, spoot ik bij zes andere konijnen, die eenigen tijd gevast hadden, dezelfde quantiteit glucose in. Onmiddelijk na de operatie werd van alle dieren door drukking de blaas ontledigd, en vervolgens werden zij in kommen geplaatst, die zoo waren ingericht, dat de urine onvermengd met faeces kon worden opgevangen. De na 24 uren in die kommen vergaarde urine, werd wederom op suiker onderzocht.

Om licht te begrijpen redenen bediende ik mij steeds van de Trommer'sche reactie, en slechts dan wanneer zonder koken een duidelijk praecipitaat van koperoxydul ontstond, werd geconcludeerd tot de aanwezigheid van suiker. De resultaten ziet men in het nevenstaande lijstje.

DIEREN IN STAAT VAN DIGESTIE.

HONGERDIEREN.

Nummer.	Wijze van inspuiting.	Duur der inspuiting.	Hoeveelheid ingespoten glucose.	Urine onmiddelijk na de injectie.	Urine 24 uur later opgevangen.	Nummer.	Duur van het vasten.	Wijze van inspuiting.	Duur der inspuiting.	Hoeveelheid ingespoten glucose.	Urine onmiddelijk na de injectie.	Urine 24 uur later opgevangen.
I	Drukvat	1 uur	70 C.C. = 7 grm. glucose	suiker	suiker	I	2 × 24 uur	injectie-spuit	15 min.	10 C.C. = 1,5 grm.	suiker	suiker
II	Drukvat	1 uur	30 C.C. = 3 grm.	dubieuze reactie	eiwit en suiker	II	"	"	"	"	geen suiker	geen suiker
III	Drukvat	15 min.	10 C.C. = 1,5 grm.	geen suiker	geen suiker	III	"	"	"	"	suiker	suiker
IV	Drukvat	15 min.	10 C.C. = 1,5 grm.	geen suiker	geen suiker	IV	"	"	"	"	suiker	suiker
V	Injectie-spuit	15 min.	10 C.C. = 1,5 grm.	geen suiker	geen suiker	V	"	"	"	"	suiker	suiker
VI	Injectie-spuit	15 min.	10 C.C. = 1,5 grm.	dubieuze reactie	dubieuze reactie	VI	"	"	"	"	suiker	suiker

Men ziet dat bij vijf van de zes hongerdieren de suikerinjectie eene duidelijke melliturie ten gevolge had. De hoeveelheid ingespoten glucose was dezelfde die, blijkens het meereendeel van Schoepfer's proeven als ook van de mijne, bij geheel normale dieren in de lever volkomen wordt teruggehouden: het in 't oogloopende verschil in uitkomst kan dus wel niet anders verklaard worden, dan uit de verschillende condities, waarin in beide gevallen de konijnen zich bevonden.

De toestand van digestie schijnt dus werkelijk noodig, om te verhinderen dat de in eene vena mesenterica geïnjecteerde suiker in de urine overgaat, en het was dus volstrekt niet te verwonderen, dat ik het glycogeen gehalte bij mijne ingespoten konijnen niet vermeerderd vond.

Wilde ik op den ingeslagen weg voortgaande, den overgang van suiker in glycogeen trachten te bewijzen, dan zou ik mijne proeven moeten herhalen bij dieren, die zich in volkomen normalen staat bevonden. Zoo men echter al door een zeer groot aantal experimenten, aan een hierboven reeds vermeld bezwaar kon tegemoet komen, er blijven daarbij toch nog groote moeielijkheden over. Bij konijnen die in digestie verkeerden, en dus reeds eene ruime hoeveelheid leveramyllum bevatten, kan men slechts eene uiterst geringe vermeerdering verwachten, want het vermogen van de lever om in de vena porta geïnjecteerde suiker te binden, schijnt toch maar beperkt te zijn. Nu is het zeer wel mogelijk en zelfs niet onwaarschijnlijk, dat door nog veel langzamer te injecteeren, eene grootere hoeveelheid glucose kan worden teruggehouden, maar dan moet

ook de buikholte van de konijnen zooveel langer geopend blijven, en dit is voor de dieren verre van indifferent. Van al de konijnen, waarbij ik inspuitingen in de vena mes. heb gedaan, omstreeks twintig in getal, is slechts een enkele blijven leven, ofschoon de operatie steeds zoo voorzichtig mogelijk geschiedde. Ik begrijp dan ook niet hoe de zeven konijnen, waarmede Schoepfer experimenteerde, en die de injectie nog wel herhaaldelijk te verduren hadden, zoo geheel gezond en tierig konden blijven. Maar het gevaarlijke daargelaten, zoo moet toch, bij het gedurende zoo langen tijd geopend blijven der buikholte, de bloedcirculatie in het algemeen en vooral in de lever zeer belangrijke wijzigingen ondergaan, waardoor het zeer wel denkbaar is, dat ook de functies van dat orgaan worden gestoord. Een en ander heeft mij van 't herhalen der proeven afschrikt; toch besloot ik nog op eene geheel andere wijze te beproeven, om voor het ontstaan van glycogeen uit suiker een direkt bewijs te leveren.

Was het mij niet gelukt bij het levende dier, wellicht had ik enige kans van slagen buiten het lichaam. Ik wilde namelijk onderzoeken of er glycogeen-vorming optreedt, wanneer een versch uitgesneden lever eenigen tijd met suiker wordt gedigereerd. Ik moet bekennen dat ik omtrent den uitslag van dit experiment volstrekt geene hooge verwachtingen koesterde, maar nochtans besloot ik het te wagen. Alvorens tot het digerceren zelf over te gaan, moest natuurlijk de lever geheel bevrijd worden van het daarin aanwezige glycogeen, anders was men immers niet zeker, dat het later gevondene werkelijk tijdens de digestie was ontstaan. Voor

de zuiverheid van de proef was het tevens goed de soms aanwezige suiker te verwijderen. Maar er bleef nog eene groote moeielijkheid over.

't Is sints lang bekend dat de lever nog eenigen tijd na den dood het vermogen bezit om ruime hoeveelheden glycogeen in suiker om te zetten. Het leveramylum blijft dan ook in eene uitgesneden lever, slechts onder de bij de bereiding van dit lichaam gebruikelijke voorzorgen, als zoodanig bestaan. In die omstandigheden, waarin ik bij mijne proefneming het orgaan brengen moest, zou zeker zoowel al het vroeger aanwezige, als het soms tijdens het digereeren gevormde glycogeen, volledig in suiker worden omgezet; waardoor zooals van zelf spreekt een positief resultaat onmogelijk wordt. Ik moest dus naar een middel zoeken om die glycogenie te doen ophouden, zonder daarbij de lever zoo abnormaal te maken, dat zij voor het bedoelde experiment ongeschikt werd.

Dat de vorming van suiker uit glycogeen op fermentwerking berust, wordt wel door niemand betwijfeld, over dat ferment zelf echter is veel getwist, en nog kan men den strijd daarover niet als geëindigd beschouwen. Het zou mij te ver voeren, wilde ik al de hypothesen hier opsommen, die daaromtrent zijn opgebouwd, en die de eene na de andere weer zijn omvergeworpen, maar wil mij slechts bepalen tot de vermelding van hetgeen noodig is, tot beter begrip van het bedoelde experiment.

In den jongsten tijd n.l. heeft Tiegel ¹ een hernieuwd on-

¹ Dr. E. Tiegel, Ueber eine Fermentwirkung des Blutes. Pfüger's Archiv für Physiologie 1872. Band VI. Heft 4 u. 5.

derzoek ingesteld naar de fermentwerking bij de glycogenie, en is het hem werkelijk gelukt meerder licht in deze zaak te brengen. Na verscheidene vruchteloze pogingen om het ferment uit de lever geïsoleerd daar te stellen, kwam hij tot de conclusie, dat het uitsluitend aan 't bloed eigen is, en wel alleen dan ontstaat wanneer roode bloedlichaampjes worden opgelost.¹ Door een tal van proeven verkreeg hij de zekerheid dat het bloed, *terwijl* het lakkleurig wordt, het vermogen bezit glycogeen in suiker om te zetten, dat echter dat vermogen ophoudt zoodra het geheel lakkleurig geworden is. Bloed waarvan de roode bloedlichaampjes geheel gaaf zijn gebleven, wat men meestal verkrijgen kan door het dadelijk in eene zwakke zoutsolutie van 0° temp. op te vangen, heeft op het leveramylum geen invloed. Dat er voor het oplossen van die bloedlichaampjes in de lever, ook gedurende het leven gelegenheid bestaat, is bekend.

Een der eerste door Cl. Bernard ontdekte feiten was dit, dat eene lever bij eene matige temperatuur, het vermogen bezit zoowel haar eigen, als nog eene groote hoeveelheid opzettelijk toegevoegd glycogeen, in suiker te veranderen. Wanneer de theorie van Tiegel waarheid behelst, wanneer dus dat vermogen uitsluitend aan het bloed van de lever toekomt, dan moest dat orgaan, vooraf bloedledig gemaakt, het leveramylum niet meer kunnen omzetten. Dit laatste

¹ In een zeer onlangs verschenen nummer van Pfüger's Archiv für Physiologie (1873. Band VII. 6tes u. 7tes Heft) heeft Tiegel deze theorie in zooverre geamendeerd, dat hij in 't bloed een gepraecformeerd ferment aanneemt, dat gewoonlijk gebonden is, doch enkel en alleen tijdens het oplossen der roode bloedlichaampjes vrij wordt, en zijn invloed kan doen gelden.

vond Tiegel herhaaldelijk bevestigd: wanneer men dus eene lever, door een stroom water in de vena porta te leiden, zoolang uitwascht tot dat de laatste sporen bloeds er uit verdwenen zijn, dan kan men haar veilig met glycogeen laten digereeren, zonder dit in suiker te zien overgaan.

Hierin had ik nu alles wat voor mijne proef noodig was: ik kon de glycogenie doen ophouden, zonder de lever te veel te laedecren, en buitendien door de wassching lang genoeg voort te zetten, tot de laatste sporen het glycogeen en de suiker daaruit verwijderen¹.

Bij twee konijnen heb ik dan zoowel in de vena porta als in de vena cava ascendens eene canule gebracht, en de eerstgenoemde in communicatie gesteld met een drukvat, waarin zich eene Chloornatrium-solutie van 0,75 pCt. bevond, die constant op eene temperatuur van 0° werd gehouden. Deze vloeistof moest bij gevolg de gheele lever doorstroomen, en uit de in de vena cava gebondene canule weder afvloeijen, natuurlijk bezwangerd met hetgeen zij op haren weg had medegevoerd. Eerst nadat de canules goed en wel bevestigd waren, werden de dieren gedood, de levers uit het lichaam verwijderd en in ijs gelegd. Dat wegnemen zelf moest met de uiterste voorzichtigheid geschieden, het leverweefsel is n.l. gedurende het leven zoo teér, dat het bij eene ietwat ruwe aanraking schurt, en uit eene licht te begriipen oorzaak is dan de proef bedorven. Bij eene matige drukking werd de wassching gedurende circa 2½ uur voortgezet, en toen na ver-

¹ Plosz, Ueber die eiweissartige Substanz der Leber. Pflüger's Archiv. 1873. Band VII, pag. 372.

loop van dien tijd het uit de vena cava afvloeiende vocht volkomen kleurloos was geworden, had ik de zekerheid dat de levers geheel van bloed waren bevrijd. Zij werden vervolgens ieder afzonderlijk in een' mortier fijn gewreven, en van elk een proefje op suiker en glycogeen onderzocht. Beide bleken volkomen vrij van suiker te zijn; met betrekking tot het glycogeen kon men echter slechts van de eene hetzelfde zeggen, de andere gaf nog eene flauwe doch onmiskenbare verkleuring met jodium, zoodat blijkbaar hier het wasschen nog niet lang genoeg had geduurd.

De tot eene breiachtige massa gewreven levers werden nu ieder vermengd met 500 C.C. eener 6 pCt. glucose-oplossing, en daarmede in een waterbad, bij eene constante temperatuur van 37 graden, gedurende een etmaal gedigerced. Toen na verloop van dien tijd beide vloeistoffen op nieuw werden onderzocht, bleek het dat wèl eene sterke gisting, doch geen glycogeenvorming had plaats gehad. De eene was, even als voor het digereeren, volkomen vrij van glycogeen, terwijl de andere eene even flauwe reactie vertoonde als voorheen. Dit laatste was daarom van gewicht, wijl men anders nog zou kunnen denken, dat bij de sterk zure reactie die de vloeistoffen vertoonden, het gevormde glycogeen had kunnen worden omgezet.

En zoo verkreeg ik ook bij deze proef een negatief resultaat; het was mij niet gelukt een direkt bewijs te leveren voor de omzetting van suiker in glycogeen. Toch acht ik het meer dan waarschijnlijk dat deze merkwaardige functie aan de lever toekomt, al heeft men daarvoor slechts indirecte bewijzen.

Dat na voeding met amylacea de lever rijk aan glycogeen wordt is een feit, en eveneens is in den jongsten tijd nog door Bernard ¹ herhaaldelijk geconstateerd, dat bij eene dergelijke voeding het bloed der vena porta eene ruime hoeveelheid suiker bevat. Wanneer men bij een normaal dier eene glucose-oplossing in een tak der vena porta spuit, dan wordt zij in de lever teruggehouden, en geheel analoog hiermede kan men dieren met ruime hoeveelheden suiker voeden, zonder melliturie te zien ontstaan. Het kan nu toch wel niet anders, of het leveramylum heeft zijn ontstaan te danken aan de suiker, die wij bij voeding met koolhydraten in zoo ruime quantiteit in het bloed der poortader zien optreden.

Na onderbinding van deze vena zou dan de glycogeenvorming belet worden, en de glucose, nu niet meer door de lever teruggehouden, in de urine moeten overgaan: ook deze proef heeft Bernard genomen en wel met het gunstigste resultaat.

Bij honden werd om de vena porta een draad gelegd, en zonder verder af te binden de buikwond weer gesloten. Door het contact met den draad ontstaat namelijk eene chronische adhaesive ontsteking, waardoor de vena allengs geheel oblitereert. Daar zich intusschen de bekende collaterale circulatie volkomen kon ontwikkelen, bleven de dieren in 't leven, en werden meest allen weder geheel gezond. In alle gevallen nu, waar aldus de lever grootendeels buiten werking was gesteld ², deden maaltijden van suiker of andere koolhydraten,

¹ Zie Coms de M. Claude Bernard au collège de France. Revue Scientifique 1873. Nos. 40, 41, 43, 45, 47 et 49.

² De hoeveelheid bloed, door de art. hepatica toegevoerd, is betrekkelijk gering.

die anders volstrekt geene melliturie tengevolge hadden, suiker in de urine optreden.

Er zijn dus redenen genoeg om aan te nemen, dat het glycogeen gevormd wordt uit de suiker der ingesta. Toch heeft men geen recht om deze bron voor 't leveramylum de cenige te noemen. Het ontstaan uit eiwit kan niet geheel geloofwaardig worden, want men heeft nog zeer merkbare hoeveelheden gevonden na een lang voortgezet streng vleesch-dieet. Dat bij de zware vormen van diabetes, ook wanneer het voedsel geheel vrij is van koolstofhydraten, de melliturie blijft voortbestaan, duidt er eveneens op, dat niet al het glycogeen op rekening kan gesteld worden van de suiker.

Wat dat ontstaan uit eiwit betreft, zoo heeft Bernard nog de volgende zeer interessante waarneming medegedeeld¹. Wanneer men vliegen-eitjes (oeufs de mouches) legt op vleesch dat geen spoor glycogeen of suiker bevat, dan ziet men de wurmen uit, genoemde eieren ontstaan, die dus uitsluitend aan dat vleesch hun voedsel moesten ontleenen, allengs groote quantiteiten glycogeen bevatten.

¹ Revue Scientifique 1873. N^o. 49.

HOOFDSTUK IV.

HET OPTREDEN VAN MELLITURIE BIJ MET ARSENIK VERGIFTIGDE DIEREN.

Na het in het voorgaande hoofdstuk gezegde is het dus meer dan waarschijnlijk, dat men de amylacea als hoofdbron voor 't glycogeen moet aanmerken. Daar het nu zeker vreemd moet klinken, dat het leveramylum na uit suiker te zijn ontstaan weer in suiker overgaat, heeft Bernard in zijne laatste Cours au collège de France door de volgende redeneering dit plausibel trachten te maken:

De suiker afkomstig van de amylacea uit het voedsel, wordt in de lever gedeponeerd en bewaard onder den vorm van glycogeen, om daarna langzamerhand weer als suiker in het bloed over te gaan. De lever zou dus dienen tot dépôt, als het ware tot barrière tusschen de ingesta en het bloed. Bestond deze barrière niet, dan zou al de suiker uit het voedsel afkomstig, onmiddellijk in het bloed kunnen geraken, en dan hoogstwaarschijnlijk in de urine teruggevonden worden; zooals inderdaad bij obliteratie van de vena porta schijnt te geschieden.

Het zou zeker van groot belang zijn te weten of deze laatste redeneering juist is, zoowel voor eene mogelijke verklaring van den diabetes mellitus, alsook voor het onderwerp waarmede ik mij speciaal bezig houd: den invloed van arsenigzuur op de melliturie. Immers dit laatste in groote giften toegediend, belemmert de vorming van glycogeen, zoodat dan wellicht de lever wat die bedoelde functie aangaat, buiten werking wordt gesteld. Ook na eenige dagen hongereus ziet men het glycogeen-gehalte eene belangrijke vermindering ondergaan, en uit de hierboven vermelde proeven bleek duidelijk, dat bij dergelijke dieren in de vena mes. geïnjecteerde suiker, onveranderd de lever kon passeeren. Gedraagt de lever van een met arsenigzuur vergiftigd dier zich evenzoo ten opzichte van de ingespoten glucose?

Het was gemakkelijk deze vraag te beantwoorden: ik behoefde daartoe slechts de injectie op dezelfde wijze te herhalen bij vooraf vergiftigde konijnen.

De liq. Fowleri werd even als vroeger subcutaan toegediend, en wel in groote doses, daar kleine giften zonder effect waren gebleken. Wat de hoeveelheid ingespoten glucose aangaat, zoo nam ik dezelfde die bij gezonde dieren geen spoor van melliturie ten gevolge heeft, nl. 1,5 grm (10 C.C. eener 15 pCt. glucose-oplossing). Van het eerste konijn, dat twee dagen achtereen met $\frac{1}{2}$ grm liq. Fowleri vergiftigd, en twee uren na de laatste subcutane injectie met suiker was ingespoten, bleek de urine onmiddelijk na de operatie suikervrij, en ook de 'sanderen daags opgevangen urine gaf slechts eene twijfelachtige reactie. Blijkbaar was hier de dosis ar-

senik nog te klein geweest, want *vier* andere konijnen bij welke de suiker-injectie geschiedde 5 uren na vergiftiging met 1 grm liq. Fowleri, kregen allen eene zeer rijkelijke melliturie.

De lever kan dus door voldoende doses arsenicum zoo zeer veranderd worden, dat in de poortader gespoten glucose niet meer wordt vastgelegd. Daar nu ook bij voeding met suiker de vena porta daarvan groote hoeveelheden gaat bevatten, zoo zou men bij arsenik-dieren de in de maag gebrachte glucose eveneens in de urine moeten terugvinden, iets wat, zooals reeds gezegd, bij *gezonde* dieren nimmer gelukt. En evenzeer moest arsenik dan bij voeding met andere kool- stofhydraten melliturie ten gevolge hebben, want ook daarbij vond Bernard de poortader rijk aan suiker.

Summa summarum zou men dus aan diabetici door liq. Fowleri een zeer slechte dienst bewijzen, men zou allicht hunne suikeruitscheiding vermeerderen, wanneer men ten minste niet zulke kleine giften van het geneesmiddel toediende dat er in het geheel geene werking van werd ondervonden; in welk laatste geval het dan ook volkomen nutteloos was geweest. Het arsenik kon dan zelfs, bij een diëet van amylicca, een uitnemend middel worden om kunstmatig diabetes op te wekken, en aldus op eene lijn gesteld worden met de piqûre en de curare. En werkelijk bestaat er eenige analogie tusschen den invloed van curare, de piqûre en het arsenigzuur. Ik behoef slechts te herinneren dat Dock de vorming van glycogeen zag uitblijven, zoowel na verrichtte piqûre, als na vergiftiging met curare: en men is zeker volgens beide methoden melliturie

te zien ontstaan, ten minste bij dieren, in een' toestand van digestie, want volgens Dock blijft de piqûre zonder gevolg, wanneer zij verricht wordt bij konijnen die eenigen tijd gevast hebben. Er zou dus tusschen de werking van 't arsenicum en van den suikersteek meer dan een punt van overeenkomst bestaan.

Maar laten wij zien wat hieromtrent de proeven leeren, of werkelijk na vergiftiging met arsenik, de van uit de maag geresorbeerde suiker in de urine overgaat.

Alvorens daartoe over te gaan wilde ik mij nog vergewissen of men eene groote hoeveelheid suiker bij een gezond konijn in de maag kan spuiten, zonder melliturie te zien optreden. Ik heb daartoe door middel van een in den oesophagus gebrachten elastieken catheter 100 C.C. eener 10 pCt. glucose-oplossing in de maag geïnjecteerd, en vond in de urine geen spoor daarvan terug. Hieromtrent gerust gesteld heb ik deze proef herhaald bij 10 konijnen, die te voren met grootere of kleinere doses liq. Fowleri door subcutane injectie waren vergiftigd. Men ziet de resultaten in de nevenstaande tabel:

Num- mer.	Dosis Liq. Fowleri.	Tijd waarop de suiker-injectie plaats had.	Hoeveelheid in de maag gespoten glucose.	Urine onmiddellijk na de injectie.	Urine 24 uren later opgevangen.	Aanmerkingen.
I	1/2 gram	1/2 uur na de vergiftiging	100 C.C. = 10 gram	suiker	suiker	het dier had hevige diarrhoe de urine bevatte tevens veel eiwit en epitheelcilindera.
II	"	2 uur na de vergiftiging	30 C.C. = 3 gram	suiker	suiker	
III	"	1/2 uur na de vergiftiging	30 C.C. = 3 gram	geen suiker	geen suiker	
IV	"	1 uur na de vergiftiging	50 C.C. = 5 gram	geen suiker	geen suiker	
V	"	3 uur na de vergiftiging	50 C.C. = 5 gram	geen suiker	geen suiker	
VI	1 gram	3 uur na de vergiftiging	50 C.C. = 5 gram	geen suiker	geen suiker	
VII	1 gram in twee dagen	2 uur na de laatste vergiftiging	eerst 30 C.C., eenige uren later 60 C.C. = 9 gram	niet onderzocht	geen suiker	
VIII	1.5 gram in drie dagen	1/2 uur na de laatste vergiftiging	100 C.C. = 10 gram	geen suiker	geen suiker	
X	1 gram	1/2 uur na de vergiftiging	90 C.C. = 9 gram	geen suiker	geen suiker	
X	"	2 uur na de vergiftiging	80 C.C. = 8 gram	geen suiker	geen suiker	

Van de 10 konijnen hebben dus slechts de beide corsten suiker in de urine vertoond, en nog waren hier omstandigheden in 't spel, die het zeer gewaagd maken, op deze resultaten onvoorwaardelijk af te gaan. Immers het eerste had hevige diarrhoe, en het tweede, wiens urine rijk aan eiwit en cilinders was, bleek daardoor eveneens in abnormale condities te verkeeren. Bij de diarrhoe was het niet onmogelijk dat er suiker in den dikken darm geraakt was, en volgens Eichhorst¹ hebben glucose-injecties in het rectum, reeds bij geheel gezonde konijnen melliturie ten gevolge. Ik meen dus aan het bij deze beide zieke dieren waargenomene niet veel waarde te mogen hechten, te meer daar de acht overige experimenten allen een negatief resultaat hadden. Toch waren flinke hoeveelheden suiker geïnjecteerd, en dat de doses liq. Fowleri niet te klein waren om een duidelijken invloed te openbaren, kan daaruit blijken, dat alle dieren zijn gestorven, de meesten zelfs binnen de 24 uur. Menige proef is nog mislukt, omdat het dier reeds vóór de suiker-injectie was bezweken.

Dat ik na hetgeen de inspuitingen in de vena mesenterica hebben opgeleverd, hier een ander resultaat verwacht had, wil ik gaarne bekennen; ik vond het lang niet onwaarschijnlijk, dat arsenik melliturie zou kunnen veroorzaken. Maar het inspuiten van suiker in de vena mesenterica, is zeker nog heel wat anders als het daarin opnemen van de glucose uit de maag. Misschien geschiedt dit laatste zoo

¹ „Ueber die Resorption der Albuminate vom Dickdarm“. Pflüger's Archiv für Physiologie, Jahrg. 4., Heft 12.

langzaam, dat er telkens nog gelegenheid bestaat om die betrekkelijk kleine hoeveelheid suiker om te zetten; eerst bij een *volkomen* verlies van de leverfunctie zou ook dit dan niet meer plaats kunnen hebben, maar... zal men deze toestand wel ooit kunnen bereiken bij een levend dier?

Buitendien is het niet ondenkbaar dat het arsenik ook op de resorptie van de suiker een belemmerenden invloed had uitgeoefend; al bestond hiervoor meer waarschijnlijkheid, wanneer de liquor Fowleri per os was toegediend.

HOOFDSTUK V.

HET ARSENIENZUUR ALS GENEESMIDDEL BIJ DIABETES MELLITUS.

Wanneer ik de resultaten der in de vorige hoofdstukken beschrevene experimenten resumeer, dan bleek het volgende:

1°. Zooals reeds door Salkowsky is aangetoond, is het arsenigzuur in staat de vorming van glycogeen te belemmeren.

2°. Deze invloed van het arsenigzuur is een direkte, onafhankelijk van het al dan niet opnemen van voedsel.

3°. Echter zijn het alleen lethale giften waarbij die werking van het arsenigzuur zich openbaart.

4°. Al is het direkte bewijs niet geleverd, zoo heeft men toch redenen genoeg om aan te nemen, dat het glycogeen uit suiker ontstaat.

5°. Even als Bernard en Schoepfer zag ik bij normale dieren, binnen zekere grenzen, de in een poortadertak gespoten druivensuiker in de lever teruggehouden worden.

Het is het leverweefsel zelf waaraan men dit vermogen om de suiker te binden moet toeschrijven.

6°. Dieren die eenigen tijd gehongerd hebben, laten die suiker onveranderd door hunne levers passeeren, krijgen dus melliturie.

7°. Hetzelfde ziet men bij konijnen, na vergiftiging met groote doses arsenicum.

8°. In de maag gebrachte suiker zag ik ook na vergiftiging met arsenik niet in de urine overgaan.

Welke is nu de waarde van het arsenigzuur als geneesmiddel bij suikerziekte?

Gedurende de observatie van mijne drie patienten, zag ik wel eenig effect van de liq. Fowleri. Symons had tijdens het gebruik van het medicament werkelijk minder suiker in de urine, bij Bandler bleek, hoewel minder uitgedrukt, hetzelfde; alleen bij den derden lijder was het effect luttel. Maar in de beide gevallen, waar de suikeruitscheiding er door was verminderd, steeg zij weêr toen de toediening van de liq. Fowl. gestaakt werd; en geen der drie lijders voelde zich tijdens het gebruik van 't geneesmiddel in het minste verlicht. Het lichaamsgewicht, waaraan men terecht zooveel waarde hecht bij het beoordeelen van den toestand eens suikerzieken, onderging bij geen van drieën eene merkbare toename. En toch voelen de patienten, die door vleeschdiët of Karlsbader water hunne melliturie zagen afnemen, zich zoo veel gezonder en krachtiger. Het schijnt dus lang niet onverschillig, op welke wijze men eene vermindering van de suiker in de urine verkrijgt. Het is

dan ook eene oude observatie, die ik door mijne curven nog staven kan, dat bij zelfs geringe ongesteldheden, en vooral bij digestiestoornissen, de suikeruitscheiding eene belangrijke daling ondergaat: de quantiteit der geloosde suiker hangt immers ten nauwste zamen met de hoeveelheid en den aard der ingesta.

Het komt mij niet onwaarschijnlijk voor dat bij mijne zieken de vermindering van de suiker eenvoudig het gevolg was van eene gestoorde digestie. Wel was deze stoornis niet zoo hevig, dat er voortdurend sprekende symptomen van merkbaar waren, wel namen de lijders gedurende de medicatie nog hetzelfde voedsel op als te voren, maar dat het in de maag gebrachte arsenicum de resorptie der voedingsstoffen eenigermate kon storen, acht ik niet onmogelijk. Bij Symons zoowel als bij Bendler was tijdens het gebruik van de liquor Fowleri steeds de smaak gestoord; en dat bij alle drie digestie-stoornissen zijn voorgekomen van dien aard, dat de medicatie gestaakt moest worden, spreekt wel eenigszins voor de gezegde onderstelling. Ten slotte moet ik hier nog bijvoegen, dat men bij eene langdurige observatie van diabetici, buiten den invloed van eenige therapie, wellicht ook van tijd tot tijd dalingen van het suikergehalte der urine zou bespeuren.

Ik kom dus tot de navolgende conclusie:

De toediening van arsenicum aan suikerzieken berust op het verminderen van het leverglycogeen bij vergiftigde konijnen. Gesteld eens men kon zonder nadeel voor den lijder eene belangrijke vermindering van het leveramylum teweeg brengen, dan volgt daaruit volstrekt niet dat tevens de sui-

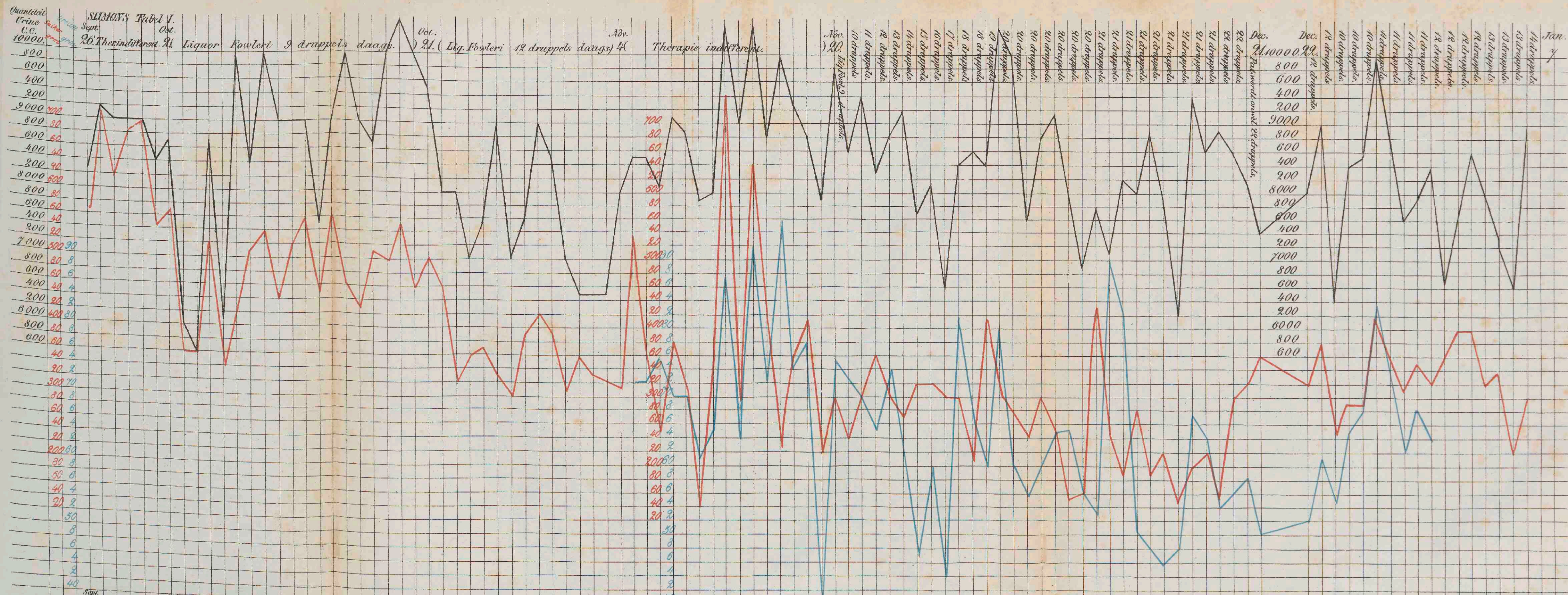
keruitscheiding zou afnemen. Ik acht dit, steunende op de vermelde experimenten, hoogst onwaarschijnlijk, ja houdt een tegenovergestelde uitkomst veeleer voor mogelijk.

Wanneer dus het arsenik, in onschadelijke giften, werkelijk deze daaraan toegekende werking had, ook dan nog was het als geneesmiddel bij diabetes niet te verdedigen. Wij hebben echter gezien dat alleen doodelijke giften den gewenschten invloed op het glycogeen uitoefenen, en daarom meen ik gerechtigd te zijn het arsenigzuur als *rationeel* remedie bij suikerziekte absoluut te verwerpen.

De resultaten aan 't ziekbed verkregen, waren niet van dien aard dat zij het toedienen van een dergelijk gevaarlijk middel rechtvaardigen; te meer daar men in vleeschdieteet en de minerale wateren van Carlsbad en Vichy de middelen bezit, waarmede op onschadelijke wijze datgene wordt verkregen, wat men van het arsenigzuur te vergeefs verwacht: n.l. het verlichten van de lijders.

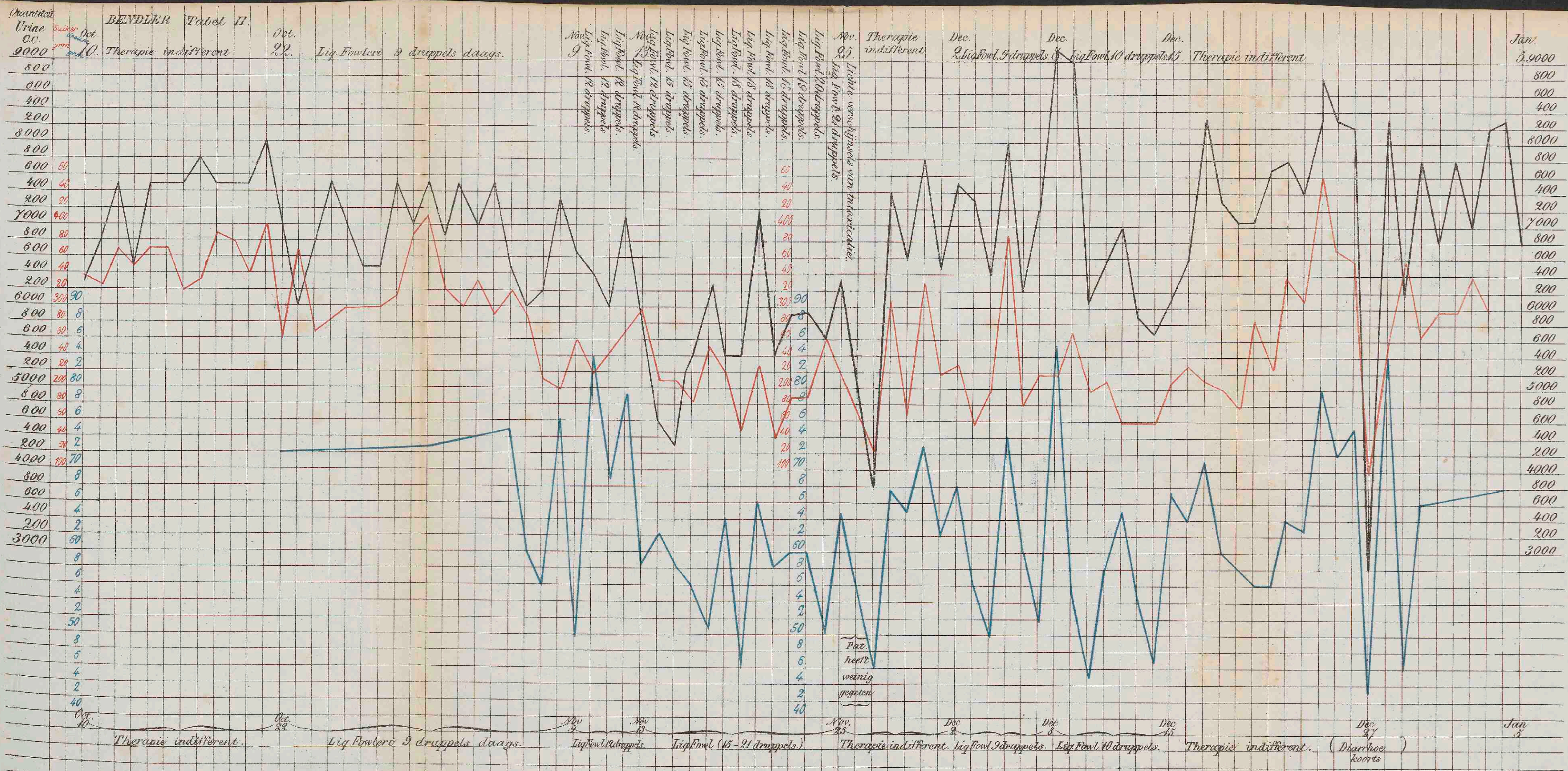
En zoo kan ik mij met de in 1856 door Stokvis ¹ gepubliceerde stelling ook thans nog geheel vereenigen: *Therapia rationalis diabetes melliti pium adhuc desideratum.*

¹ Bijdragen tot de kennis der suikervorming in de lever. Dissertatio inauguralis. A°. 1856.



Sept 26 Therapie indifferent. Oct 21 Lig. Fowleri 12 druppels daags. Nov 4 Therapie indifferent. Nov 20 Lig. Fowleri in stijgende dosis (9-22 druppels daags). Dec 21 Lig. Fowleri in kleinere dosis (10-14 druppels). Jan 7

N.B. De zwarte lijn duidt aan de dagelijksch geloosde hoeveelheden Urine
 De roode lijn " " " " " " Suiker
 De blauwe lijn " " " " " " Ureum



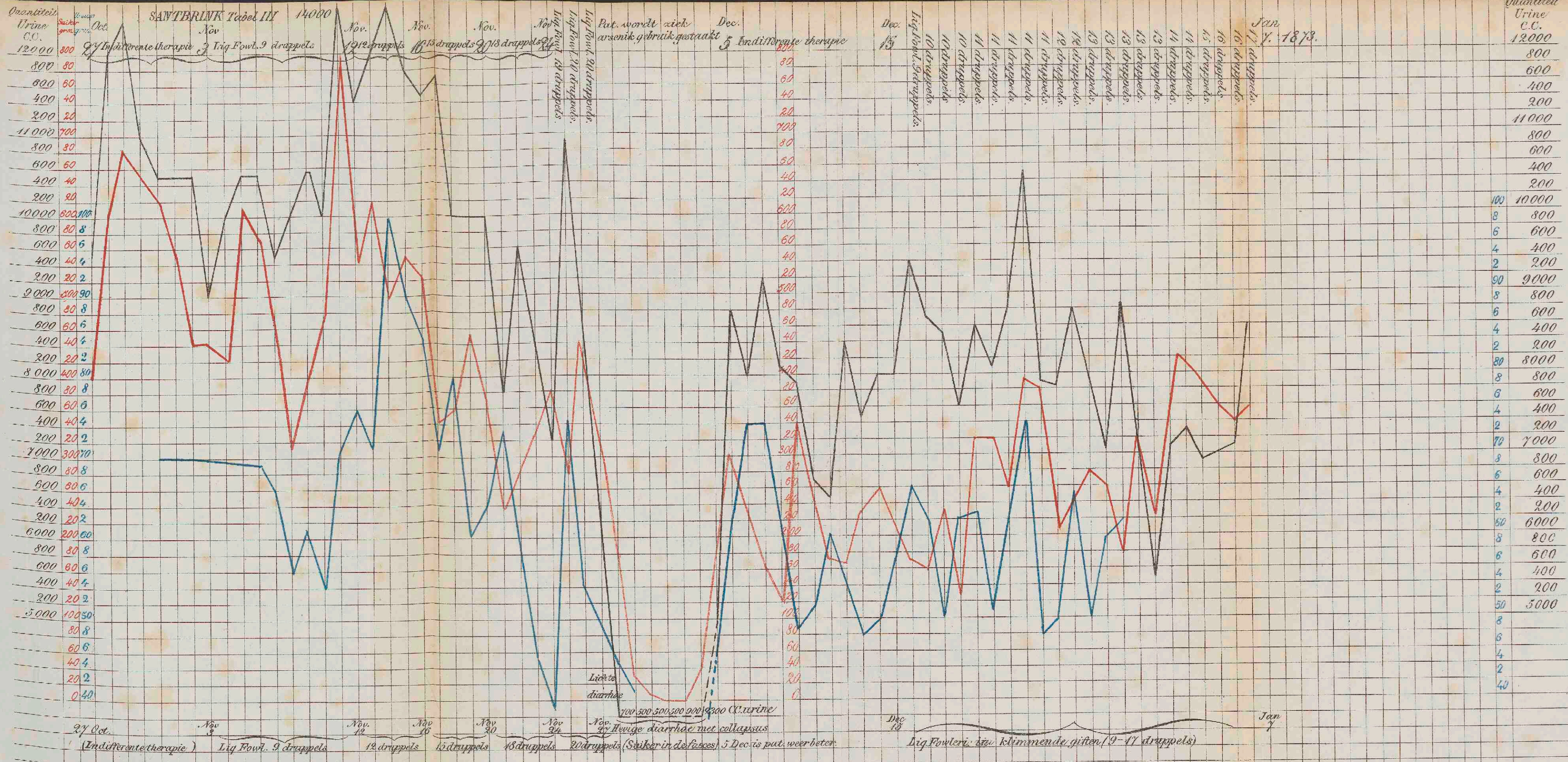
Quantiteit Urine C.C. 9000 800 600 400 200 8000 800 600 400 200 7000 800 600 400 200 6000 800 600 400 200 5000 800 600 400 200 4000 800 600 400 200 3000 800 600 400 200 100 80 60 40 20 2

Jan 5 9000 800 600 400 200 8000 800 600 400 200 7000 800 600 400 200 6000 800 600 400 200 5000 800 600 400 200 4000 800 600 400 200 3000 800 600 400 200 100 80 60 40 20 2

Therapie indifferent. Liq Fowleri 9 druppels daags. Liq Fowleri 9 druppels. Liq Fowleri 12 druppels. Liq Fowleri 18 druppels. Therapie indifferent. Liq Fowleri 9 druppels. Liq Fowleri 10 druppels. Therapie indifferent. (Diarrhoe koorts)

Pat. heeft weinig gegeten

SANTBRINK Tabel III 14000



Quantiteit Urine C.C. 12000 800 600 400 200 11000 800 600 400 200 10000 600 800 600 400 200 9000 800 600 400 200 8000 800 600 400 200 7000 1000 800 600 400 200 6000 800 600 400 200 5000 100 80 60 40 20 0

Quantiteit Urine C.C. 12000 800 600 400 200 11000 800 600 400 200 10000 600 800 600 400 200 9000 800 600 400 200 8000 800 600 400 200 7000 1000 800 600 400 200 6000 800 600 400 200 5000 100 80 60 40 20 0

27 Oct. (Indifferente therapie) 9 Nov. 9 Liq Fowleri 9 druppels 12 Nov. 12 12 druppels 16 Nov. 16 16 druppels 20 Nov. 20 20 druppels 24 Nov. 24 24 druppels 27 Nov. 27 Hevige diarrhoe met collapsus 5 Dec. is pat. weer beter. 10 Dec. 10 Liq Fowleri 10 druppels 11 Dec. 11 11 druppels 12 Dec. 12 12 druppels 13 Dec. 13 13 druppels 14 Dec. 14 14 druppels 15 Dec. 15 15 druppels 16 Dec. 16 16 druppels 17 Dec. 17 17 druppels 18 Dec. 18 18 druppels 19 Dec. 19 19 druppels 20 Dec. 20 20 druppels 21 Dec. 21 21 druppels 22 Dec. 22 22 druppels 23 Dec. 23 23 druppels 24 Dec. 24 24 druppels 25 Dec. 25 25 druppels 26 Dec. 26 26 druppels 27 Dec. 27 27 druppels 28 Dec. 28 28 druppels 29 Dec. 29 29 druppels 30 Dec. 30 30 druppels 31 Dec. 31 31 druppels 1 Jan. 1 1 druppel 2 Jan. 2 2 druppels 3 Jan. 3 3 druppels 4 Jan. 4 4 druppels 5 Jan. 5 5 druppels 6 Jan. 6 6 druppels 7 Jan. 7 7 druppels

Liq Fowleri, van klimmende giften (9-11 druppels)

STELLINGEN.

I.

De toediening van arsenigzuur ter bestrijding van de suikerziekte is niet te rechtvaardigen.

II.

De voornaamste bron voor het leverglycogeen is de suiker uit de ingesta.

III.

De glycogenie der lever mag niet uitsluitend als lijkverschijnsel worden opgevat.

IV.

Ten onrechte wordt door sommigen de suiker, in kleine hoeveelheid, een normaal bestanddeel der urine genoemd.

V.

Voor het tot stand komen van oedeem, is eene hydraemische bloedgesteldheid zonder bijkomende circulatiestoornis niet voldoende.

VI.

Terecht wordt door Cohnheim bij ontsteking, eene verandering in de physiologische eigenschappen van den vaatwand, als *conditio sine qua non* beschouwd.

VII.

De onlangs door Baas aanbevolene phonometrie staat verre achter bij de percussie.

VIII.

De methodische compressie van den thorax bij emphysema pulmonum, door Gerhardt zoozeer geprezen, verdient geene navolging.

IX.

„Die Gefahr welche eine croupöse Pneumonie für das Leben des von ihr Ergriffenen herbeiführt, droht in erster Linie dem Herzen des Kranken. Die Pneumonietodten sterben an Herz-insufficienz.“

Jürgensen (Volkmann's *Klin. Vorträge*, N^o. 45.)

X.

Progressieve spier-atrophie moet als een primair spierlijden worden opgevat.

XI.

De beste behandeling van hysterische aphonie, bestaat in eene direkte applicatie van den inductiestroom op de stembanden, volgens de methode van Mackenzie.

XII.

De behandeling van icterus catarrhalis door faradisatie of compressie van de galblaas, verdient afkeuring

XIII.

Vooralsnog is de quaestie omtrent het al of niet bestaan van specifiek antisymphilitische geneesmiddelen, niet voor oplossing vatbaar.

XIV.

Voor eene radicale genezing van de favus is epilatie onmisbaar.

XV.

Bij eene gewone verlossing met voorliggenden schedel of bekken-niteinde, is vagitus uterinus niet aannemelijk.

XVI.

De voorslag van Schatz, om eene aangezichtsligging door uitwendige handgrepen in eene schedelligging te veranderen, verdient geene navolging.

XVII.

Het wegnemen van het ei bij abortus is gevaarlijk en meestal onnoodig.

XVIII.

Het diagnosticeren van zwangerschap door middel van vergelijking der temperatuur van den uterus en de vagina, door Cohnstein aanbevolen, is praktisch onuitvoerbaar.
