

Over glycolyse

<https://hdl.handle.net/1874/282043>

1924

OVER
GLYCOLYSE



P. B. VAN STEENIS

11.

A. qu.
192

OVER GLYCOLYSE

A. qu. 192
1924

OVER GLYCOLYSE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS DR. A. J. P. VAN DEN BROEK,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN, OP
DINSdag 29 APRIL 1924, DES NAM. TE
4 UREN DOOR

PIETER BASTIAAN VAN STEENIS
GEBOREN TE NOORDELOOS



ELECTRISCHE DRUKKERIJ „DE INDUSTRIE” J. VAN DRUTEN — UTRECHT

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



1406 4350

AAN MIJN VROUW

AAN MIJN MOEDER EN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER

Het verschijnen van dit proefschrift is mij een welkome gelegenheid om alle Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Docenten van de geneeskundige Faculteit te Utrecht mijn dank te betuigen voor het van hen ontvangen onderwijs. In weemoedige herinnering blijven mijn overleden oud-leermeesters.

Hooggeleerde HIJMANS VAN DEN BERGH, hooggeachte Promotor, ik acht het een groot voorrecht, dat ik onder Uwe leiding de moderne interne kliniek nader kon bestudeeren. De snelle evolutie der kliniek in de richting van de pathologische physiologie door een bijna ontstellende hoeveelheid detailwaarnemingen, verhoogt voor mij de waarde hiervan. In Uwe dagelijksche kritische besprekingen van alle onderwerpen uit de interne kliniek, hebt Gij de groote lijnen steeds scherp kunnen uitbeelden en aan mijne studie den vasten grondslag gegeven, waarop ik zelfstandig zal kunnen voortbouwen. In de kunst van het geneesheer zijn aan het ziekbed, hoop ik mij altijd Uw leerling te zullen toonen. Zeer dankbaar ben ik U, dat Gij mij toestondt voor mijn proefschrift deel te nemen aan de groote studie der stofwisselingsziekten, waaraan in Uwe kliniek thans gewerkt wordt. Voor de vele kritische raadgevingen en Uwe aanmoediging blijf ik U zeer erkentelijk.

Een teleurstelling was mij, dat Gij door een samenloop van omstandigheden niet bij de officieele plechtigheid kunt tegenwoordig zijn. Dat Gij, Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, met groote bereidwilligheid de plaats van Professor HIJMANS VAN DEN BERGH wilt innemen, stemt mij, uwen oud-leerling, tot groote dankbaarheid.

Hooggeleerde SPRONCK, Gij hebt het eerst den lust tot wetenschappelijken arbeid in mij opgewekt: nog steeds

denk ik met dankbaarheid terug aan den tijd, in Uw laboratorium doorgebracht; dagelijks ondervind ik het groote voordeel, dat een wat uitgebreider kennis van de pathologische anatomie den clinicus geeft.

Hooggeleerde EIJKMAN, de bereidwilligheid, waarmede Gij mij toestond in Uw laboratorium de nieuwere vindingen der bacteriologie te bestudeeren, stel ik zeer op prijs.

Zeer geachte Mej. Ir A. J. HIJMAN en zeergeleerde MULLER, U beiden dank ik zeer voor de voorlichting op chemisch gebied en voor de groote hulp mij verleend bij de talrijke bloedsuikerbepalingen.

Gij, waarde VERHOEF, waart steeds in staat met groote vindingrijkheid de technische moeilijkheden bij het inrichten van het instrumentarium op te lossen.

Ten slotte dank ik U mijne mede-assistenten en oudmede-assistenten voor de aangename samenwerking en Uwe bereidwilligheid mij steeds de noodige hulp te willen verleen. Eenzelfde dank betuig ik aan de verpleegsters van de interne kliniek.

INLEIDING.

CLAUDE BERNARD (1), de groote physioloog, die zeker wel aan het hoofd van iedere studie in verband met de bloedsuiker genoemd mag worden, toonde aan, dat het suikergehalte van bloed, gedurende eenigen tijd buiten het lichaam bewaard, vrij vlug verminderde.

Uitgaande van dit verschijnsel, waaraan hij den naam Glycolyse gaf, begon R. LÉPINE in 1890 met zijn medewerkers een reeks onderzoekingen, die hij tot aan zijn dood in 1918 voortzette (2).

Het werk van LÉPINE verdient een uitvoerige bespreking, niet alleen om den man te eeren, die het glycolyse-vraagstuk stelde, maar vooral omdat hij een der weinigen is, die dit ingewikkelde vraagstuk grondig bestudeerden, het tot zijn levenswerk maakte en aldus de belangstelling voor zijn waarnemingen wist levendig te houden. Wel is waar zijn enkele minder belangrijke waarnemingen van LÉPINE niet bevestigd kunnen worden, eveneens moest hij zijn theoretische beschouwingen in verband met de glycolyse herhaaldelijk herzien. Dit wordt LÉPINE wel verweten, maar het is toch moeilijk anders denkbaar bij een physiologische studie van bijkans 30 jaar over het wezen van de diabetes. Zijn waarneming over het verschil van de glycolyse in bloed van suikerzieke en niet suikerzieke individuen is thans nog even actueel als toen LÉPINE haar voor 't eerst mededeelde.

HOOFDSTUK I.

LÉPINE's fundamenteele waarneming.

LÉPINE's (3) groote waarneming dan was, dat de glycolyse in vitro in het bloed van de suikerzieke mensch of proefdier duidelijk minder was, dan de glycolyse in het bloed van normale of aan andere ziekten lijdende individuen van dezelfde soort.

Op de mededeeling dezer waarneming volgden talrijke onderzoekingen. Vooral van Duitsche zijde betoogde men (zie samenvattende overzichten van ROSENBERG (4) in 1910 en C. OPPENHEIMER (5) in 1911), dat de waarneming van LÉPINE onjuist was. ¹⁾

Het loont zeer de moeite in de oorspronkelijke artikelen nauwkeurig na te gaan, in hoeverre de in die overzichten aangehaalde schrijvers werkelijk bewijzen hebben bijgebracht tegen de waarneming van LÉPINE.

F. KRAUS (6) gaat niet de glycolyse na, door de hoeveelheid reduceerende stof te bepalen voor en na de glycolyse, doch hij bepaalt de hoeveelheid CO_2 , die tijdens dit proces gevormd wordt en gebruikt deze als maat voor de glycolyse. KRAUS ging daarbij uit van de proeven door SCHEREMETJEWSKI, in 1868 medegedeeld: Bloed, dat gedurende $5\frac{1}{2}$ uur bij kamertemperatuur bleef staan, vertoonde geen verandering der O_2 en CO_2 gehalten; zelfde bloed, waaraan glycose was toegevoegd, gaf duidelijk afname der O_2 en toename

¹⁾ In een samenvattend overzicht van VERNON in *Ergebnisse der Physiologie* van ASHER-SPIRO, Bd IX, worden 20 pagina's gewijd aan de «glycolytische Enzyme». De naam LÉPINE wordt niet genoemd en geen enkel zijner artikelen aangehaald.

der CO_2 te zien. (Is hier bacteriewerking in het spel geweest?)

KRAUS vergeleek 6 diabetici met 6 niet diabetici en vond ongeveer gelijke, hoewel sterk wisselende CO_2 waarden. Merkwaardig is KRAUS' conclusie, dat de waarneming van LÉPINE onjuist is; doch nog merkwaardiger is, dat ROSENBERG (l.c.), na in den aanvang van zijn overzicht te hebben gezegd, dat de glycolyse niet een gewoon oxydatief proces is, zooals o. a. door KRAUS aangenomen werd, toch later KRAUS aanhaalt als een der onderzoekers, die LÉPINE afdoende konden weerleggen.

De geest van vooringenomenheid tegenover het werk van den Franschman blijkt ten volle in de bespreking van de proeven van LÉPINE door KRAUS (l. c. pag. 326); bij een diabetes hond heeft door glycolyse van het bloed in vitro een absoluut suikerverlies van 0.26 gr. per L. plaats, terwijl het bloed van een normalen hond in denzelfden tijd 0.45 gr. per L. verliest, dus 73 % meer. KRAUS zegt echter: „Aus den Versuchszahlen der Tabelle V z.B. geht hervor, dass in derselben Zeit das Blut des normalen und des diabetischen Hundes absolut betrachtet fast gleich viel Zucker (0.4 und 0.3) zerstört hat.“ KRAUS bracht nog een ander bezwaar tegen de conclusies van LÉPINE naar voren. LÉPINE zegt n.l. dat bijna altijd de glycolyse in het bloed van den normalen hond, uitgedrukt in de absolute waarden, duidelijk hooger is dan bij den hond, die door pancreasextirpatie diabetisch gemaakt is. Hierdoor krijgt men echter geen indruk van het werkelijk verschil in glycolyse; daartoe moet men de glycolyse berekenen in procenten van de hoeveelheid suiker, oorspronkelijk in het bloed aanwezig.

KRAUS zegt op grond van proeven van C. SCHMIDT (LIEBIG's Annalen Bd. 61 1847) over de inwerking van emulsine op ureum, dat de fermentwerking alleen afhankelijk is van de hoeveelheid ferment en niet van de te splitsten stof.

Omtrent deze principieele vraag is een lang niet een-

stemmige litteratuur ontstaan; aangezien de waardeering van de getallen, bij de glycolyse verkregen, geheel door haar beheerscht wordt, volge hier een wat uitgebreide bespreking.

LÉPINE's berekening in procenten van de oorspronkelijke bloedsuiker was zeker niet in overeenstemming met de toentertijd geldende inzichten omtrent fermentwerking, die uitsluitend afhankelijk werd geacht van de hoeveelheid ferment (DUCLAUX). Een theoretisch analogiebesluit met de werking van emulsine op ureum als KRAUS gaf, kon hier echter de beslissing niet brengen.

In 1893 gaf LÉPINE met METROZ (7) een systematisch onderzoek, waarbij de suikersplitsing ongeveer evenredig bleek met de beginconcentratie der suiker, evenwel een weinig lager; een correctie om hieraan tegemoet te komen vond LÉPINE later niet meer noodig. Bij hoge suikerconcentraties b.v. 6 ‰ komt dikwijls een remming der glycolyse aan den dag.

ARTHUS vond ook toenemende glycolyse met het toenemen der suikerconcentraties.

Zeër uitgebreide proeven nam VANDEPUT (9); hij kon LÉPINE's meening volkomen bevestigen. Hij nam 6 proefreeksen, waarbij hij de suikerconcentratie telkens met 1 ‰ deed toenemen van 1 ‰ af tot 6 à 7 ‰ en vond, in procenten berekend, een bijna volkomen gelijk suiker-verlies door de glycolyse.

RONA en DÖBLIN (10) geven een tabel met bepalingen, waaruit de toename der glycolyse met de suikerconcentraties is te lezen; in hun samenvatting zeggen zij slechts: „Die vorhandenen absoluten Zuckermengen üben insofern einen Einflusz auf die Zuckerzerstörung aus, als von grösseren Zuckermengen unter gleichen Versuchsbedingungen prozentualiter relativ geringere Zuckermengen der Glykolyse anheim fallen.”

In een enkele jaren later verschenen studie erkennen RONA en WILENKO (11) de juistheid van LÉPINE's onderzoekingen over dit onderwerp: „die absolute Menge des

zerstörten Zuckers wächst bis zu einer gewissen Zuckerconcentration mit dieser."

KANITZ (12) schrijft een theoretische beschouwing over de glycolysewaarden bij verschillende suikerconcentraties, zooals VANDEPUT (l. c.) ze meedeelde en zegt, dat de glycolyse verloopt als een fermentreactie van de eerste orde, waarvoor de formule

$$\log c_1 - \log c_2 = 0.4343 t k$$

zou gelden, waarbij c_1 de oorspronkelijke hoeveelheid suiker, c_2 de hoeveelheid suiker na de glycolyse van b.v. 1 uur, t de tijdsduur, b.v. 60 min. is.

k , de reactie snelheidskonstante, is b.v. berekend bij een diabetes hond, 171 uur na de pancreasextirpatie $10 \times$ kleiner, dan bij een normalen hond.

Voorloopig hebben we voor een waardeering der glycolyse deze ingewikkelde correctie nog niet nodig.

MAURIAC en SERVANTIE (13) konden de vondsten van LÉPINE, METROZ, VANDEPUT e.a. geheel bevestigen.

Behalve KRAUS konden verschillende onderzoekers zich niet met LÉPINE vereenigen, omdat zij in het experiment geen toeneming der glycolyse vonden bij stijgende suikerconcentraties.

SEESEN'S (14) verhandeling bevat verschillende gegevens, die niet bevestigd konden worden. Waar echter aan het eind van de proef herhaaldelijk „riecht faulig" of „das Blut is ganz schwarz und hat einen faden Geruch" staat opgeteekend, kunnen wij ook aan de proeven, waar het bloed nog niet „faulig" was (bacteriologisch onderzoek ontbreekt) geen waarde toekennen.

PAVY (8) kon geen duidelijk verschil in glycolyse waarnemen bij verschillende suikerconcentraties. De glycolyse was in 't algemeen zeer laag bij PAVY, zeker wel veroorzaakt door het gebruiken van bloed van genarkotiseerde honden.

SPITZER (15—16) zegt, dat de suikervermindering door glycolyse niet sterker wordt door hogere suikerconcentraties. Hij ontleent deze uitspraak echter aan proeven,

waarbij zeer verschillende hoeveelheden bloed aan waterige suikeroplossingen werden toegevoegd: werkende met een totale vloeistofmassa van 50 c.c., was hiervan een wisselende hoeveelheid, 2 tot 25 c.c., bloed; behalve de groote verschillen in hoeveelheid bloed, is de afwijking van de physiologische omstandigheden te groot, om aan deze proeven eenige waarde toe te kennen.

Voor verdere kritiek, zie de hieronder beschreven onderzoekingen van BIERNACKI en J. DE MEYER.

LESNÉ en DREYFUS (17) deden hun waarnemingen in door water lakkleurig gemaakt bloed (40 c.c. bloed in 60 c.c. water); de verschijnselen, die zij waargenomen hebben, zijn niet te vergelijken met de glycolyse onder meer physiologische verhoudingen.

MAC LEOD (18) nam proeven met gedefibrineerd hondenbloed, waaraan wisselende hoeveelheden glycose waren toegevoegd. MAC LEOD concludeert, dat toevoeging van glycose geen duidelijken invloed heeft op de grootte der glycolyse. Bij nauwkeurige analyse zijner tabellen blijkt echter, dat slechts weinige getallen vergelijkbaar zijn, en vele getallen liggen boven de 0.5 % waar algemeen een vermindering der glycolyse werd gezien (vergelijk o.a. N. SIEBER (19)).

Proef 16. Slechts vergelijkbaar bij suikerconc. boven 5 %.

" 20. Duidelijke verhooging glycolyse bij toename suikerconc.

" 21. Niet vergelijkbaar.

" 22. Vermeerdering glycolyse bij toename suikerconc.

" 24. " " " " "

" X. Geen toename " " " "

" 26. Niet vergelijkbaar.

Evenals RONA en WILENKO (l. c.) acht ik MAC LEOD'S conclusie niet in overeenstemming met de gegevens, die hij verstrekt. Evenwel zijn de toenamen der glycolyse bij MAC LEOD veel kleiner, dan b.v. bij VANDEPUT en LÉPINE.

MAC LEAN (20) zegt geen verschil te zien in de absolute waarde der glycose zonder en met suikertoevoeging bij

hetzelfde bloed. Hij onderzocht 7 gevallen en geeft 1 voorbeeld, waaruit dit werkelijk blijkt. Zooals uit mijn eigen onderzoekingen zal blijken, was de afwijkende meening van een zoo goed onderzoeker als MAC LEAN, mij aanleiding tot een reeks proefnemingen en ik meen te mogen zeggen, dat het mij gelukte aan te toonen, waarom MAC LEAN de werkelijk bestaande vermeerderde glycolyse bij verhoogd suikergehalte in zijn proeven niet zag.

Samenvattend wat over de verhouding van glycolyse en bloedsuikerconcentratie geschreven is, kunnen we zeggen, dat de groote meerderheid en de uitgebreide onderzoekingen alle voor de stelling van LÉPINE pleiten; slechts MAC LEAN vond afwijkende uitkomsten. De technische inrichting der proeven van SEESEN, SPITZER, LESNÉ en DREYFUS ontnemt aan hunne uitkomsten alle waarde.

Na deze uiteenzetting kunnen we met meer vrucht de litteratuur over de glycolyse in vitro van normaal- en diabetesbloed kritisch bespreken.

MINKOWSKI (21-22) wordt in de Duitsche litteratuur steeds aangehaald tegen de onderzoekingen van LÉPINE. In zijne belangrijke studie in het *Archiv für exp. Path.* pag. 84—189 beschrijft hij op pag. 176 zijn reeds vroeger in de *Berl. Klin. Wochenschrift* kort vermelde proef uitvoerig. Een hond wordt 1 Juli het pancreas weggenomen, waarop direct een zware diabetes ontstaat.

3 Juli 's avonds wordt 15 gr. suiker (5 % opl.) subcutaan ingespoten, na 19 uur was daarvan 13 gram uitgescheiden, zoodat MINKOWSKI besloot, dat het dier geen suiker meer verbrandde.

4 Juli wordt het dier afgemaakt en in 50 c.c. bloed direct de bloedsuiker bepaald, terwijl in een tweede portie van 50 c.c. bloed de bloedsuiker wordt gemeten na 1 uur glycolyse bij 36° C.; respectievelijk worden gevonden 0.800 % en 0.630 % glycose. Het absolute verlies is dus 0.170 %, een buitengewoon hooge waarde; het procentsgewijs berekend suikerverlies bedraagt 21 %, een waarde, zooals bij normaal hondenbloed voorkomt.

Deze proef van MINKOWSKI zou zwaar wegen, ja, zeker bewijzend zijn, als zij was herhaald, meerdere malen, doch dit is niet geschied en het gaat niet aan, tegenover de honderden glycolysebepalingen, die LÉPINE e.a. verrichtten bij honden zonder pancreas, één proef te stellen met afwijkend resultaat, ook al is zij geschied door een autoriteit op het gebied der experimenteele diabetes als MINKOWSKI. Dit klemmt des te meer, daar de glycolyse in bovenvermelde proef buitengewoon hoog is. Er kunnen zoovele omstandigheden daartoe toevallig medegewerkt hebben; in de eerste plaats was in 1893 bij een bloedsuikerbepaling een methodefout (de methode van onteiwitten enz. wordt niet vermeld) geenszins uitgesloten; ook is omtrent den hond niets medegedeeld en hoge leucocytosen (peritonitis tengevolge der operatie of door duodenumnecrose) kunnen sterke glycolysen veroorzaken, eveneens bacteriaemie.

Zeer wel mogelijk bij deze hoge bloedsuiker van 0.8 % is het later beschreven verschijnsel van polymerisatie of condensatie.

Ook SPITZER (l. c.) vond geen verschil in glycolyse bij diabetici en niet diabetici; zooals we reeds opmerkten kan aan zijn proeven geen waarde worden toegekend.

LANDSBERG (23) verrichtte in 1914 proeven over glycolyse bij honden zonder pancreas. Hij voegde bij 3 c.c. bloed, 2 c.c. physiol. NaCl met glycose en enkele oxalaat kristallen. Na 24 uur glycolyse zag hij geen duidelijk verschil tegenover de glycolyse bij normale honden. Aangezien LANDSBERG geen getallen geeft en ook niet het aantal proeven, is bespreking onmogelijk: er moet evenwel op gewezen worden, dat de toevoeging van bijna de helft aan physiol NaCl een belangrijke afwijking in het fysiologisch proces kan veroorzaken en dat „eenige kristallen oxalaat” de glycolyse sterk wisselend kunnen beïnvloeden.

MAC LEOD (18) verrichtte zijn glycolyseproeven niet met bloed van echte diabeteslijders, doch met bloed van

honden, die hij hyperglykaemisch maakte door prikkelen der n.n. splanchnici, curare en adrenaline injecties. In 6 gevallen vond hij hierbij tegenover normaal hondenbloed geen duidelijke verschillen in de absolute waarden van het suikerverlies.

LÉPINE had er reeds op gewezen, dat bij phloridzine diabetes en de hyperglykaemien, zooals MAC LEOD in zijn proeven gebruikte, de glycolyse verminderde (24). Al dragen deze proeven dus niet direct bij tot de vraag van de glycolyse in diabetesbloed, toch geven zij aan, dat de glycolyse bij de hiergenoemde hyperglykaemien verminderd is, in verband met onze conclusie omtrent de invloed der suikerconcentratie.

MACLEAN (29) vergeleek 7 normale mensen met 15 gevallen van diabetes. Hij vond een gemiddeld suikerverlies in m.gr. per 100 c.c. bloed per uur berekend van respectievelijk 16.3 en 18.29. Hierbij waren echter 2 gevallen van coma met zeer lage glycolyse niet medegerekend; doet men dit wel, dan worden de getallen 16.3 en 16.1. Aangezien de bloedsuiker der diabetici ongeveer $3 \times$ zoo hoog was als die der normalen, is het procentisch verschil buitengewoon sterk uitgesproken. Zooals reeds vermeld, vond MACLEAN in verschillende gevallen, o.a. bij coma, een absoluut suikerverlies ver beneden dat van de glycolyse bij normale personen.

Samenvattend komt het mij voor, dat in geen enkel artikel bewijzende gegevens tegen LÉPINE's stelling van de verminderde glycolyse bij diabetes te vinden zijn.

Bevestiging van de waarneming van LÉPINE brachten ACHARD en WEIL (25); zij vonden bij den diabeteslijder een geringere glycolyse dan bij den normalen mensch. Hun inrichting der proeven: 1—5 c.c. bloed toevoegen aan 30 c.c. physiol. NaCl. met glycose, wijkt echter zeer belangrijk af van de physiologische verhoudingen.

BIERNACKI (26), wiens proefinrichting was als bij ACHARD en WEIL, vond uitkomsten zeer overeenstemmende met die van LÉPINE. Hij kwam tijdens zijn onderzoek tot de slotsom,

dat de inrichting van het onderzoek, zooals bij zijn proeven, geen uitkomsten kon opleveren, die tegenover de proeven van LÉPINE gesteld konden worden; daarvoor week zij te veel van het physiologische af en bovendien waren de uitkomsten te zeer afhankelijk van verschillende omstandigheden (hoeveelheid bloed, hoeveelheid en concentratie der suikeroplossing, alkaliteit), die elke onderzoeker willekeurig moest vaststellen. Zijn gegevens, uitgebreid in tabellen weergegeven, vormen een belangrijke bijdrage tot de kennis van het vraagstuk en bewijzen b.v. z.a. BIERNACKI zelf opmerkt, de geringe waarde van de proeven van SPITZER, waarin bovengenoemde omstandigheden bijna bij elke proef wisselden.

J. DE MEYER (27) deed zelf geen vergelijkend onderzoek over de glycolyse van diabetesbloed en bloed van normale personen. Bij voorbereidende proeven — in verband met zijn uitgebreid en uiterst belangwekkend onderzoek over glycolytisch ferment, antiglycolytisch serum en diabetes — vond hij, dat verdunning van het bloed met water en physiol. NaCl een onberekenbaren invloed op de glycolyse uitoefent. Een kleine hoeveelheid water (6 c.c. op 25 c.c. bloed) versterkt de glycolyse belangrijk; 5 c.c. physiol. zout op 25 c.c. bloed verlangzaamt de glycolyse, terwijl 10 c.c. physiol. zout op dezelfde hoeveelheid van hetzelfde bloed een versterking der glycolyse geeft. Evenals BIERNACKI verwerpt hij de proeven, waarbij met willekeurige verdunningen van het bloed vergelijkende proeven zijn genomen.

VANDEPUT (8) kon in zijn belangrijke studie, die het doorlezen zoo zeer waard is, steeds een groote vermindering waarnemen van de glycolyse bij pancreaslooze honden. Hij bepaalde de glycolyse op verschillende tijden na de pancreasextirpatie en kon aantoonen, dat het verdwijnen der glycolyse niet dadelijk begon, doch geleidelijk duidelijker werd, zoodat bijv. de glycolyse 115 uren na de pancreasextirpatie $6-8 \times$ kleiner was, dan bij den normalen hond.

Slechts één zijner waarnemingen wil ik nog releveeren, n.l. dat bij den pancreasloozen hond eerst hyperglykaemie optreedt en eerst later de afname van de glycolyse in vitro duidelijk wordt.¹⁾

EDELMANN (28) zegt: „Bei pankreaslosen Hunden ist die glykolytische Kraft des Blutes gehemmt und kann nach einem längeren Zeitraum nach der Operation vollständig aufgehoben werden”.

LOMBROSO (93) vond, dat bij den pancreasloozen hond het glykolytisch enzym meer of minder belangrijk in het bloed verminderd is, doch niet verdwenen. LOMBROSO heeft bij zijn proeven ook in beschouwing genomen de suiker door hydrolyse met minerale zuren vrij te maken; over de beteekenis hiervan zie later. Dit verhoogt de waarde dezer proeven, evenals die van LÉPINE, waarbij genoemd onderzoek ook geschiedde.

BÜRGER (29) onderzocht 33 gevallen van diabetes en vond bij 14 een absoluut suikerverlies van minder dan 50 m.g.r. in 6 uur, terwijl het bloed van normale personen 54-67 m.g.r. per 100 c.c. in dienzelfden tijd verloor; procentsgewijs berekend vond hij de stelling van LÉPINE voor bijna alle gevallen bevestigd.

HEKMAN en VAN MEETEREN (30) vonden bij zware diabetes meestal lagere en bij lichte diabetes hogere glycolyse dan bij niet aan diabetes lijdende personen, indien in absolute getallen aangegeven.

THALHIMER en MARGARET C. PERRY (30) geven aan, dat normaal bloed (gedefibrineerd) in 24 uur bij 37° gemiddeld 284 m.g.r. glycose per 100 c. c. bloed verliest

¹⁾ Ik wil er hier op wijzen, dat slechts enkele onderzoekers een werkelijke studie maakten van het naar alle zijden zoo moeilijke vraagstuk der glycolyse n.l. LÉPINE met zijn talrijke medewerkers, SLOSSE met DE MEYER en VANDEPUT, terwijl dit voor gedeelten van het vraagstuk ook kan gezegd worden van RONA, van LEVENE en MEYER en van LOMBROSO met zijn medewerkers. Vele andere artikelen geven den indruk van enkele steekproeven met meer of minder theoretische bespiegeling daaraan verbonden.

(6 personen), tegenover het bloed van diabetici gemiddeld 138 m.g.r. (9 diabetici). Zij voegden echter aan het normale bloed zooveel glycosse toe, dat de gemiddelde concentratie, 540 m.g.r. per 100 c. c., belangrijk hooger was dan bij de diabetici met een gemiddelde bloedsuiker van 331.4 m.g.r.

Berekenen we de glycolysen uit hun tabellen dan ook procentsgewijs dan vinden we een beduidend kleiner onderscheid; n.l. bij normalen een glycolyse van 53 % in 24 uur en bij diabetici 42 %. We kunnen echter uit hun tabel de geringe glycolyse in een drietal zware diabetesgevallen lezen.

Ook DENIS en GILES (32) vonden een zeer constant en duidelijk verschil van de glycolyse in het bloed van diabetici tegenover normale personen en lijders aan andere ziekten. Zij deden hun proeven bij kamertemperatuur.

Aan het eind gekomen van dit Hoofdstuk, vraag ik mij af of het gemotiveerd is, zoo uitvoerig de litteratuur over dit eene punt kritisch te hebben besproken. Voor mijzelf was deze litteratuur een verrassing, gezien het discrediet, mag ik wel zeggen, waarin het werk van LÉPINE was geraakt. Het komt mij voor, dat de litteratuur weinig bekend is en zooals ik reeds opmerkte in de grootere overzichten onvoldoende wordt weergegeven.

HOOFDSTUK II.

De glycolyse als fermentproces. Plaats van vorming en inwerking van het glycolytisch ferment.

LÉPINE maakte zijn waarneming tot basis voor een theorie ter verklaring van de stoornis in de koolhydraatstofwisseling bij diabetes.

Reeds BOUCHARDAT vermoedde een samenhang tusschen diabetes en pancreas, LANCÉRAUX beschreef zijn op pancreasafwijkingen berustende, „diabète maigre”; het was in 1889, dat VON MEHRING en MINKOWSKI hun klassieke proef, pancreasextirpatie bij den hond met als constant gevolg zware diabetes met doodelijken afloop in hoogstens 4 weken, bekend maakten; de tijd scheen gekomen voor een oplossing van de pathogenese der diabetes.

LÉPINE (33), leerling van BROWN-SÉQUARD, gaf een eenvoudige glasheldere theorie: De verminderde glycolyse, die in het bloed van pancreaslouze honden en diabetische menschen zoo gemakkelijk in vitro wordt aangetoond, is de oorzaak van de stoornis der suikerstofwisseling bij diabetes. De pancreas laat in normale omstandigheden een ferment als intern secretieproduct los, dat langs de lymphbanen in de bloedsomloop komt, waar het zich uitsluitend of hoofdzakelijk aan de witte bloedlichaampjes vasthecht, om van daar uit de suikerstofwisseling in evenwicht te houden. Bij diabetes is de pancreas ziek, geeft geen of onvoldoende glycolytisch ferment af en door afwezigheid van glycolyse krijgen wij het bekende verschijnselencomplex der ziekte.

LÉPINE, had n.l. met groote voortvarendheid tal van problemen, de glycolyse betreffende, bestudeerd.

Den fermentatieven aard van het proces kon hij zeer waarschijnlijk maken, doordat de glycolyse gebonden was aan de vormelementen van het bloed en in serum niet optrad, doordat de glycolyse bij 0° en 56° C. stilstaat, bij deze hoge temperatuur zelfs blijvend verdwijnt, doordat een optimum bij 37° - 41° C. ligt en later door de sterke of volkomen remming door NaFl.

De meening van oudere schrijvers, dat de glycolyse door de werking van oxydasen ontstond (SALKOWSKI (34), UMBER (35), KRAUS (l. c.), ENRIQUEZ en SIGARD (36)), kon LÉPINE in navolging van JACOBY (37) weerleggen (zie ook BLUMENTHAL (38) en Mevr. NADINE SIEBER (39)), doordat de oxydatie van aldehyden bleef voortbestaan na verhitten tot 56° , terwijl de glycolyse blijvend verdwenen bleek. Het glycolytisch proces als gevolg van een zelfstandig glycolytisch ferment was hiermede vastgesteld.

Het glycolytisch ferment komt niet voor in het serum, wel in de lympe, terwijl LÉPINE aantoonde, dat de witte bloedlichaampjes sterker glycolytisch werkzaam waren dan de roode, aan welke laatste hij slechts een zeer geringe of geen werkzaamheid toekende.

De glycolyse in de capillairen (aannemende, dat de glycolyse uitsluitend in het bloed plaats greep) dacht LÉPINE ook quantitatief te kunnen aantonen, door in arterieel bloed en in bloed uit de rechterkamer, ontnomen met een tijdsverschil, dat de bloedstroom noodig had voor het afleggen van dezen afstand, de bloedsuiker te bepalen, waarbij de waarde in het veneuze bloed het laagst bleek.

De glycolysetheorie, zooals LÉPINE haar opstelde, heeft slechts historische beteekenis meer. Zij heeft het voordeel gehad, dat zij aanleiding gaf tot een massa onderzoekingen over de glycolyse. Het groote nadeel echter van het feit, dat LÉPINE zijn goede waarneming zoo spoedig liet volgen door een onrijpe en onjuiste theorie, was, dat men de waarneming bijna vergat om de theorie en verschillende schrijvers hebben gemeend de waarne-

ming ongedaan te maken door de theorie omver te stooten.

De kritiek kwam van vele zijden en bijna op alle waarnemingen.

BENDIX en BICKEL (40) betwijfelden het fermentachtig karakter der glycolyse, daar volgens hen de alkaliteit van het bloed voldoende was, om de bloedsuiker te doen verdwijnen. Zij herinnerden daarbij aan de bekende onderzoekingen van LOBRY DE BRUIN (41), dat glycose door zwakke alkalien wordt omgezet in fructose en mannose, waarbij wel de draaiing van het polarisatievlak verminderde, doch het reduceerend vermogen bleef bestaan. Het feit, dat serum geen glycolyse vertoont, weerlegt hun meening afdoende.

SCHADE (42) toonde aan, dat bij hogere alkaliteit als in het bloed voorkomt, een suikerverdwijning zonder ferment, een alkalische glycolyse, kan ontstaan.

MICHAELIS en RONA (43) besloten hun nauwkeurige studie met de woorden: „dasz die Alkalität des Blutes in den für glycolytischen Versuchen in Betracht kommenden Zeiten keinerlei analytisch nachweisbare Verluste an Traubenzucker hervorruft.”.

Was aldus de fermentatieve aard van de glycolyse wel vastgesteld, een belangrijke vraag bleef, of de glycolyse, die in vitro gemakkelijk te demonstreeren was, ook intravasculair plaats vond.

ARTHUS (44-45), de invloedrijke physioloog, ontkende het bestaan van een glycolyse tijdens het leven intravasculair. Voegde hij aan het bloed, direct nadat het uit de vaten kwam, NaCl vanaf 0.5 % toe, zoodat het niet stolde, dan vertoonde het geen glycolyse. Hij beschouwde het glycolytisch ferment als een stof, die eerst bij de stolling van het bloed vrij kwam, niet een vitaalproces, doch meer postmortaal. Zijn tweede belangrijke proef was: Het bloed in een afgebonden stuk vena jugularis van het paard vertoonde geen glycolyse.

Het langzame ontstaan van het glycolytisch ferment

door het afsterven en postmortaal veranderen der witte bloedcellen, meende ARTHUS te kunnen aantoonen, door het verloop der glycolyse in de eerste uren: het eerste half uur bleek de glycolyse in 5 proeven steeds belangrijk lager dan daarna.

SEEGEN (l. c.) bevestigde deze laatste waarneming; zie echter de kritiek op zijn onderzoek.

COLENBRANDER (46—47) verrichtte in het laboratorium van PEKELHARING een onderzoek over het verband van de bloedstolling en de glycolyse. Hij bevestigde de waarneming van ARTHUS, dat NaFl, toegevoegd direct na het vloeien van het bloed uit de vaten, de glycolyse opheft. Spoot hij een dier bloedzuigerextract in, waardoor het bloed onstolbaar werd, dan vertoonde dat bloed in vitro evenmin glycolyse.

Een proef, waarhij het bloed direct in bloedzuigerextract werd opgevangen, vertoonde wel glycolyse, doch hij schrijft dit toe aan het feit, dat het bloed langs de poot van 't dier in de buis moest stroomen en de witte bloedcellen dus reeds gelaedeerd konden zijn. Oxalaatbloed en bloed van honden, met pepton ingespoten, was wel onstolbaar, doch vertoonde glycolyse.

COLENBRANDER geeft de onderstelling — in verband met onderzoekingen van PEKELHARING, dat NaFl en bloedzuigerextract de bloedlichaampjes fixeeren en deze beletten nuclealbumine, de moederstof van het fibrine ferment, aan het plasma af te staan — dat ook het glycolytisch ferment met de nucleo-albumine in verband staat.

Ook nog in zijn geschriften uit den laatsten tijd zegt ARTHUS (48), dat NaFl, toegevoegd op het oogenblik van het uitstroomen van het bloed, de glycolyse belet.

LÉPINE (49) kon aantoonen, dat de afwezigheid of geringe werking der glycolyse in de afgebonden vena jugularis van het paard, verklaard wordt door het snelle sedimenteeren der paardebloedlichaampjes; wanneer hij iedere 5 minuten het bloedvat omdraaide, dan was duidelijke glycolyse aanwezig: na 2 uur bij 37° was 35 % der suiker verdwenen.

De werking van NaFl, zooals ARTHUS ze beschrijft, is door anderen niet bevestigd; wel vindt iedereen de remming, doch als NaFl niet direct wordt toegevoegd, ontvouwt dit zout haar algemeene fermentverlammende werking eveneens.

Rywosch (50) kon de waarneming van COLENBRANDER bevestigen, dat het bloed van een hond, ingespoten met bloedzuigerextract, in vitro geen glycolyse vertoonde. Daarnaast vond hij echter, dat de bloedsuiker van den hond na zoodanige inspuiting eveneens sterk in waarde steeg, waaruit hij besluit, dat dezelfde oorzaak, die in vitro de glycolyse remt, dit ook in het lichaam deed en de glycolyse een vitaal proces is, dat ook intravasculair plaats heeft.

In de latere litteratuur bestaat vrijwel overeenstemming over den invloed van de stollingwerende stoffen op de glycolyse. Citraatzouten hebben slechts een geringen remmenden invloed op de glycolyse, terwijl k oxalaat, in voldoende hoeveelheid om de stolling te beletten, de glycolyse slechts gedeeltelijk remt, min of meer evenredig met de hoeveelheid van het zout; RONA en ARNHEIM (51) MAC LEOD (18) MACLEAN (20). Toevoeging van hirudine in vitro remt de glycolyse niet; MAC LEOD, BÜRGER (29). RUBINO en VARELA (52) wijzen er op, dat de remming van de glycolyse door NaFl of k oxalaat niet parallel gaat met hun invloed op de stolling; deze laatste kan reeds voorkomen zijn, als de glycolyse nog ongestoord verloopt.

GLYCOLYSE DOOR ROODE EN WITTE BLOEDLICHAAMPJES.

De plaats, van waaruit de glycolyse plaats heeft in vitro, wordt algemeen in de bloedlichaampjes gezocht. ARTHUS vermeldt, dat na 48 uur een weinig glycolytisch ferment in het serum overging. Slechts bij HEKMAN en VAN MEETEREN (30) wordt aangegeven, dat in het serum ook glycolyse plaats zou vinden; tegenover alle andere

waarnemingen moet deze vondst wel kritisch beschouwd worden. Toch mag hier wel in 't kort er op gewezen worden, wat later nog uitvoeriger wordt besproken, dat het al of niet uitsluiten van glycolyse en het nauwkeurig bepalen van de grootte ervan (glycolyse réelle) alleen mogelijk is, door alle, ook door hydrolyse los te maken, glycose te bepalen en dat is voor het serum niet geschied.

LÉPINE schreef, zooals reeds gezegd, de hoofdrol bij de glycolyse toe aan de witte bloedlichaampjes.

HAHN (53) vond dat hyperleukocytosen (geen getallen worden aangegeven) $2 - 4 \times$ sterkere glycolysen gaven dan normaal bloed. LOEWY en RICHTER (54) vonden verminderde glycolyse, zoowel bij hypoleukocytosen als hyperleukocytosen tengevolge van inspuiting met nucleïne, spermine, pilocarpine e.d. (LÉPINE citeert deze schrijvers, alleen opgevend de verminderde glycolyse bij hypoleukocytose).

LEVENE en MEYER (55) experimenteerden met steriele etter (terpetijnabsces in de borstholte) en vonden daarbij een duidelijke glycolyse met vorming van aantoonbare hoeveelheden melkzuur. Zij toonden daardoor ontwijfelbaar de glykolytische werkzaamheid der witte bloedcel aan; het suikerverlies was echter klein $\pm 10\%$ in 36 uur.

Later vonden dezelfde schrijvers (56) zelfde resultaten, door leucocyten op andere hexosen te doen inwerken.

EADIE, MACLEOD en LE NOBLE (57) experimenteerden eveneens met steriele etter en vonden veel hogere waarden voor de glycolyse.

RONA en ARNHEIM (51) concludeerden, dat roode en witte bloedlichaampjes ongeveer gelijke glykolytische kracht hadden, doch zij gebruikten herhaaldelijk met physiol. NaCl gewassen bloedlichaampjes, waardoor zij een onbekende schade aan het glykolytisch vermogen toebrachten. MAC LEOD (58) vermeldt, dat langdurig wassen met physiol. NaCl de glycolyse volledig vernietigt, waarschijnlijk, doordat de glycose niet meer in de bloedlichaampjes kan dringen.

A. LOEB (59) (vergelijk ook MASING (60)) deed de mededeeling, dat de roode bloedlichaampjes van verschillende diersoorten zeer verschillende hoeveelheden glycose bevatten, ook in verhouding tot het omgevende plasma; tevens vond hij in vele gevallen een parallellisme tusschen het vermogen van de roode bloedlichaampjes om glycose op te nemen en de glycolytische kracht van het bloed; zoo is bij het varken de glycolyse in vitro ± 0 , terwijl eveneens het glycosegehalte der roode bloedlichaampjes zeer laag is. Hij besluit daaruit, dat de glycolyse voor een groot deel afhankelijk moet zijn van een intracorpulair proces in de roode bloedlichaampjes. Zijn tweede conclusie, dat de rol der witte bloedlichaampjes slechts gering is, steunt niet op quantitative waarnemingen.

Het vraagstuk omtrent de doordringbaarheid der roode bloedlichaampjes voor glycose, dat hier aangeroerd wordt, is nog niet rijp voor een definitief oordeel en in het kort niet te bespreken; slechts moge worden opgemerkt, dat tegenover de Groninger School (HAMBURGER, BRINKMAN), FALTA-QUITTNER e.a., vooral EGE de doordringbaarheid meent te hebben bewezen.

MACLEAN en WEIR (61) maakten een nauwkeurige studie over de verhouding van het glycolytische vermogen van de roode en witte bloedcellen. Zij vonden de glycolytische kracht van 1 witte bloedcel gelijk aan die van 200—1000 roode bloedcellen; de glycolyse in normaal gedefibrineerd bloed wordt dus ongeveer gelijkelijk door de witte en de roode bloedcellen verricht.

BÜRGER (29) stelde een konijn bloot aan röntgenstralen, zoodat kort voor de dood geen leucocyten meer in het bloed voorkwamen. Eenigzins parallel met het verdwijnen der leucocyten daalde ook de glycolytische kracht van het bloed tot ± 0 . Hieruit een conclusie te trekken is gewaagd, want ook de roode bloedcellen zijn niet indifferent tegenover een dergelijke bestraling.

KAWASHIMA YOSHIKANE (62) zegt, dat de glycolyse ongeveer evenredig is met het aantal roode bloedlichaampjes.

Volgens CHELLE en MAURIAC (63) zouden de lymphocyten (onderzoek met lymphocytenrijke exsudaten) het vermogen van glycolyse missen.

Zooals we reeds opmerkten, schreef LÉPINE de glycolytische kracht der witte bloedlichaampjes toe aan een ferment, dat door de pancreas afgescheiden langs de lymphbanen de bloedvaten bereikte en zich daar op de een of andere wijze vasthechtte aan de leucocyten. Voor deze onderstelling kon LÉPINE slechts zwakke bewijzen bijbrengen (64—65) en van zijn argumenten bleef slechts bestaan het aantoonen van glycolytisch ferment in de lympe; na enkele jaren liet hij de theorie in dezen vorm dan ook varen. Ook BIEDL (66—67) meent in de lympe een stof te hebben aangetoond, die de suikerstofwisseling beïnvloedt en die „identiek schijnt te zijn” met het pancreashormoon.

GLYCOLYSE DOOR WEEFSELBRIJ.

Talrijke proeven zijn verricht met weefselbrij, perssap e.d. van de verschillende organen met de hoop, op deze wijze voor een bepaald orgaan een sterke glycolytische werkzaamheid te kunnen aantoonen; hierin is men niet geslaagd.

De vele proeven met weefselbrij zijn voor de oplossing dezer vraag door quantitatieve vergelijkingen niet bruikbaar; daarvoor zijn de verschillen in de inrichting der proefnemingen te groot, b.v. de wijze van bereiding van de weefselbrij, de toegevoegde antiseptica tegen bacteriewoekering als chloroform, toluol en zelfs NaFl, die de glycolyse remmen, de hoeveelheid der toegevoegde suiker, en vooral ook de eerst in latere jaren voldoende erkende rol van de alkaliteit en de aard der toegevoegde zouten, fosfaten.

Volledigheidshalve wordt dan ook slechts een opsomming gegeven van de verkregen resultaten met vermelding van de oorspronkelijke litteratuur.

Pancreasbrij werd glycolytisch werkzaam gevonden door: LÉPINE en MARTZ (68), SYMPSON (69), SSOBOLEW (70), BLUMENTHAL (71), HERZOG (72), FEINSCHMIDT (73), BRAUNSTEIN (74), RAPAPORT (75) en MAURIAC en SERVANTIE (76).

Geringe of geen glycolytische werking der pancreas vonden ARNHEIM en ROSENBAUM (77), UMBER (35), PIERALLINI (78), SEHRT (79), RACHEL HIRSCH (80) en COHNHEIM (81). Curiositeitshalve mag van het onderzoek van SEHRT nog wel vermeld worden, dat zijn conclusie was, dat een mummiespier van 300 v. C. nog glycolytisch ferment bevatte. Wel vertoonde de spier zelf geen glycolyse, doch mummiespier + versche pancreasbrij wel. Aan gezien volgens SEHRT pancreas niet werkzaam is, doch volgens later te vermelden proeven van COHNHEIM spierperssap activeert, zou de mummiespier nog het glycolytisch proferment bevatten.

Spieren zijn glycolytisch werkzaam volgens LAUDER BRUNTON (82), STOKLASA (83) en SIMACEK (84), in geringe mate volgens ARNHEIM en ROSENBAUM (l.c.).

YOTEYKO (85) en COHNHEIM vonden geen glycolyse door spierbrij.

Leverweefselbrij is glycolytisch werkzaam volgens ARNHEIM en ROSENBAUM, SIMACEK en STOKLASA. RACHEL HIRSCH vond hierbij slechts geringe glycolytische kracht. STOKLASA toonde glycolyse aan in melk.

Uit den laatsten tijd dateeren nog nauwkeurige waarnemingen van LEVENE en MEYER (86), die voor nierweefselbrij duidelijke glycolyse met melkzuurvorming uit glycose, mannose en fructose aantoonde. In vroegere proeven, die nog uitvoerig besproken worden, konden zij met weefselbrij van verschillende organen geen glycolyse vinden. MAURIAC en SERVANTIE (76) konden met brij van nierweefsel, en nog veel sterker met longweefsel, het splitsen der suiker aantoonen.

Hieruit kan voldoende de verwarring, op dit gebied heerschende, blijken; voor een vergelijking van de quantitative glycolyse der verschillende organen geven deze proeven geen gegevens. We mogen echter wel aannemen,

dat de glycolyse niet is een eigenschap van een enkele celsoort (als b.v. de leukocyten), dat de glycolyse echter is een algemeene eigenschap der cel, in wisselende mate daaraan toebedeeld.

Afzonderlijk mogen nog de proeven van RACHEL HIRSCH (80) en van COHNHEIM (81) worden genoemd.

HIRSCH vond, dat leverweefsel een geringe glycolyse veroorzaakt, die belangrijk versterkt wordt door de toevoeging van pancreasbrij.

COHNHEIM zegt in zijn verschillende artikelen, dat bloedvrije spierperssappen geen of geringe glycolyse geven, dat echter een duidelijke werking ontstaat door de toevoeging van pancreasperssap. De proeven van COHNHEIM werden in den beginne vrijwel algemeen tegengesproken; zie hieromtrent het proefschrift van H. NANNING (87).

Niet geheel vergelijkbaar, doch in dit verband even te noemen, zijn de proeven van DE MEYER (129), die, door toevoeging van een pancreasperssap bij bloed van honden zonder pancreas, een versterking der glycolyse vond.

Van Amerikaansche zijde werden veel later de proeven van COHNHEIM bevestigd, HALL (88) en LEVENE en MEYER (89). Vooral de studie van LEVENE en MEYER is belangwekkend; zij konden met het dubbele perssap (spier en pancreas) een vermindering der glycose vaststellen, doch het melkzuur, dat zij bij hun glycolyseproeven met leucocyten steeds zagen ontstaan, bleef achterwege. LEVENE en MEYER konden bij deze gelegenheid aantonen:

1. De reduceerende macht van de glycose, die door de werking van spier- + pancreasbrij was verminderd, keerde door koken met HCl weer tot haar oorspronkelijke waarde terug.

2. Het was mogelijk uit een glycose-oplossing, die een deel van hare reduceerende macht door de werking van spier- + pancreasbrij had verloren, een osazon te vormen, die bleek te zijn een biosazon, licht vermengd met glycosazon.

3. De dissacharide, waarvan aldus het bestaan was

aangetoond, bleek na langeren tijd weer gesplitst te worden. LEVENE ging daarom ook de werking van het dubbele perssap op maltose na; deze onderging een hydrolytische splitsing.

(Bij deze proeven konden LEVENE en MEYER geen echte glycolyse door brij van verschillende organen vaststellen, er was slechts schijnbaar glycosesverlies door polymerisatie. Zooals reeds is beschreven vonden zij later echter glycolyse met melkzuurvorming door nierweefselbrij.)

Door deze waarnemingen wordt de aandacht gevestigd op een wonde plek in bijna alle onderzoekingen. De glycolyse wordt quantitatief bepaald door de hoeveelheid reduceerende suiker voor en na de glycolyse; dit is onvoldoende, zooals niet nader behoeft betoogd. Opgemerkt zij echter reeds hier, dat LÉPINE in verband met zijn sucre virtuel en sucre combiné in alle later genomen proeven ook de suiker bepaalde na hydrolyse met zuren, (eerst wijnsteenzuur, later uitsluitend fluoorwaterstofzuur) en dat zijn waarnemingen dus alle waarde houden. Bovendien mag wel de aandacht gevestigd worden op de hoge suikerconcentraties 5—20 ‰, waarbij LEVENE zijne belangrijke polymerisaties waarnam; zooals in hoofdstuk I reeds is beschreven, vertoonen de glycolyse's bij suikerconcentraties boven de 5 ‰ een onregelmatig beeld, afwijkende van dat van glycolyse bij lagere suikervwaarden.

Deze uitgebreide bespreking van LEVENE en MEYER's proeven geschiedde, omdat bij bespreking ervan onder het hoofdstuk Bloedsuiker, hiernaar kan worden verwezen.

GLYCOLYSE BIJ DOORSTROOMINGSPROEVEN IN OVERLEVENDE ORGANEN.

Ook door middel van doorstroomingsproeven van overlevende organen heeft men getracht, een inzicht te krijgen in den invloed van de pancreas (en ook andere organen) op de glycolyse.

Het bezwaar tegen bijna alle proeven is, dat daarbij

een kunstmatige vloeistof met wisselende alkaliteit (RINGER's of TYRODE's oplossing e.d. met een bepaalde hoeveelheid glycosen) door de organen stroomde. Hierbij was dus voor ons vraagstuk een der beide componenten, het abnormale bloed van den diabeticus, uitgeschakeld.

LÉPINE (90) deed (met verschillende andere proeven) door middel van het toestel van JACOBY beide achterpooten van een hond doorstroomen, de eene met normaal bloed, de andere met bloed van een pancreaslouze hond. Hij vond na 1 uur het suikerverlies van het normale bloed in absolute waarde $2 \times$ hooger, dan in het bloed van den diabetes hond.

KNOWLTON en STARLING (91) vonden met het hartlong-preparaat volgens STARLING het suikerverbruik van de normale hartspier veel grooter, dan van de hartspier van pancreaslouze honden. Deze proeven, die bevestigd werden door MACLEAN en SMEDLEY (92), hielden geen rekening met het glycogeen gehalte van de hartspier, uit welke bron tijdens de proef reduceerende suiker kon vrijkomen.

LANDSBERG (23) kwam in recente proeven tot de conclusie, dat de spieren van normale en pancreaslouze honden, doorstroomd met RINGER's vloeistof + glycosen, geen verschil in suikerverbruik vertoonden.

Het uitgebreide onderzoek van LOMBROSO met zijn medewerkers ARTOM en PATERNI (93, 94 en 95) is de bestudeering ten volle waard. De doorstroomingsproeven werden vooral verricht met pancreas en darm, doch eveneens met overlevende milt, lever, nier en spier.

Slechts enkele punten uit hun aan gegevens rijke artikelen kunnen worden aangehaald.

1. Zij wijzen er herhaaldelijk op, gestaafd door hunne proefuitkomsten, dat doorstroomingsproeven met kunstmatige vloeistoffen (RINGER's en TYRODE's opl.) slechts een onnauwkeurig denkbeeld kunnen geven van het glycolytisch proces, daarvoor is dit te zeer gebonden aan het fysiologisch colloïdaal milieu van serum en bloedlichaampjes tezamen.

2. Bloed van een pancreaslooze hond, dat men door den overlevenden darm van hetzelfde dier laat stroomen, vertoont een verminderde glycolyse; deze vermindering is vooral sterk, indien de tijd, verlopen na de pancreas-extirpatie, groot is.

3. Pancreas en darm, in mindere mate ook andere organen, staan aan doorstromingsvloeistoffen als RINGER's of TYRODE's oplossing een glycolytisch werkzame stof af. Deze stof kan zijn fermentatieve werking slechts duidelijk ontvouwen, indien naast glycose ook bloedlichaampjes worden toegevoegd.

Het glycolytisch enzym van de pancreas is niet werkzaam zonder coöperatie met andere factoren, waarvan het belangrijkste zijn de bloedlichaampjes (ook in geringere mate cellen der verschillende organen).

HET GLYCOLYTISCH FERMENT.

Het is niet gelukt, het glycolytisch ferment in eenigszins zuiveren vorm te isoleeren; slechts extracten (LÉPINE, SPITZER, SIEBER e. a.) of filtraten (ARONSSOHN (96) met ammoniumsulfaat) uit het bloed, die glycolytisch werkzaam waren, werden verkregen; evenmin kunnen de weefselperssappen en extracten op zuiverheid aanspraak maken.

De chemische aard van het glycolytisch ferment is volkomen onopgehelderd (zie o.a. COLENBRANDER (l.c.) HAHN (l.c.)).

KORTE SAMENVATTING.

Het maken van enkele conclusies uit dit hoofdstuk is moeilijk, ik meen echter het volgende te kunnen zeggen.

Glycolyse ontstaat door de werkzaamheid van allerlei cellen, doch in zeer ongelijke mate, zooals zeker is aangetoond voor roode en witte bloedcellen. Om de elementaire eigenschappen der glycolyse te bepalen, zijn deze cellen de meest geschikte, vooral omdat wij ermee

kunnen experimenteeren in omstandigheden, zeer nauw overeenkomende met hun physiologisch intravasculair leven.

De proeven met weefselbrij zijn van geringe beteekenis, wat wel het best blijkt uit de ondervindingen van LEVENE en MEYER, die eerst met weefselbrij geen echte glycolyse vonden, later onder andere omstandigheden echte glycolyse met vorming van melkzuur door nierweefselbrij konden vaststellen.

De veelal voorkomende conclusie, dat verminderde glycolyse een gevolg is van een kleinere hoeveelheid glycolytisch ferment of verminderde glycolytische kracht, steunt op geen enkele exacte waarneming; dit zou eerst kunnen worden vastgesteld, indien we het glycolytisch ferment in zuiveren toestand of in een ijkbaren constanten vorm geïsoleerd hadden.

Er zijn verschillende aanwijzingen, dat de pancreas (ook de darm) een stof afgeeft, die in vitro en bij doorstroomingsproeven de glycolyse door bloedlichaampjes doet versnellen. In deze gevallen was de suiker uit de proef of bloedsuiker van een pancreaslooze hond of toegevoegde handelsglycose, dus niet gelijk te stellen met de normale bloedsuiker, zooals later nog uitvoerig wordt besproken.

De werking dezer stoffen uit de pancreas (darm) is daarom op verschillende wijze denkbaar b.v. een activeerende werking op het glycolytisch ferment (proferment), doch evengoed kunnen deze stoffen een verandering der suiker veroorzaken, waardoor deze gemakkelijker door het glycolytisch ferment gesplitst worden kan.

HOOFDSTUK III.

De bloedsuiker.

Na de uitvoerige bespreking van de eene hoofdfactor in het glycolytisch proces, het glycolytisch enzym, volge, wat over de tweede hoofdfactor, de suiker, is bekend geworden.

De eiwitvrije bloedfiltraten, waarin de suiker in den regel chemisch wordt onderzocht, bevatten evenals de dialysaten de suiker als d.glycose, wat door PICKARDT (1893) kon worden bewezen door de vorming van glycosazon. Een andere vraag is echter, hoe deze suiker in het bloed voorkomt. Slechts enkele opmerkingen omtrent de bloedsuiker, voor zoover zij direct verband houden met het onderwerp, kunnen hier worden gegeven; voor uitvoeriger gegevens zie o.a. BANG (97).

Behalve het voorkomen van verschillende suikers, die een enkele maal, of in onbelangrijke hoeveelheden werden aangetroffen als maltose, laktose, dextrine e. d. of in verbindingen als jekorine, lecithineglycose, is er een zeer belangrijk vraagstuk aan de orde gesteld door LÉPINE bijna vanaf het begin zijner studien. Zie (98) en zijn laatste overzicht hierover (99).

LÉPINE, opmerkzaam geworden op het feit, dat de suikervermindering door glycolyse het eerste half uur geringer was dan in de daaropvolgende gelijke tijdvakken, kon dit verklaren door zijn „sucre virtuel”.

LÉPINE bepaalde het glycose-gehalte van het bloed, onmiddellijk na het uit de vaten komen, door opvangen in kwiknitraat of kokende oplossing van natriumsulfaat, daarna titreeren volgens BERTRAND. Liet hij het bloed

eerst één uur staan bij 58° C. of 0° C. (geen glycolyse) dan vond hij in den regel een hoogere waarde. De eerste was de „sucre immédiat”, de laatste de „sucre total”, wat er bij kwam „sucre virtuel”. De vermeerdering der suiker werd nog duidelijker, indien een ferment, invertase, inwerkte, en de sterkste toename ontstond door hydrolyse met zuren, eerst wijnsteenzuur later voornamelijk fluorwaterstofzuur.

Het vraagstuk van de sucre virtuel is op dit oogenblik verward en LÉPINE is er niet in geslaagd, de betekenis ervan te verklaren. In de eerste plaats is er een begrips- en naamsverwarring. Was eerst de „sucre virtuel” die suiker, die LÉPINE kon aantoonen door het laten staan bij 58° C., waarschijnlijk loskomend onder invloed van een diastatisch ferment, dat zich in het bloed bevindt, later was dit ook de suikervermeerdering na inwerking van toegevoegde invertase en de suiker, die ontstond na hydrolyse met minerale zuren.

De vorm, waarin deze suiker in het bloed voorkwam, is ook onopgehelderd en LÉPINE sprak van licht gebonden, niet direct reduceerende suiker, glycuronzuurverbindingen, glycosiedachtige stoffen, meer vaste verbindingen met eiwit.

Eerst in 1913 maakte LÉPINE een scheiding tusschen de eerstgenoemde, de echte ook biologische sucre virtuel en de suiker, die vastgebonden is voor het grootste deel aan eiwitten. Alle suiker, door koken met een mineraal zuur vrij te maken, die niet direct aantoonbaar is door reductie, noemt LÉPINE bij elkaar sucre combiné.

Voor al in zijn latere werken spreekt LÉPINE bijna uitsluitend over de sucre combiné, dezen goed gedefinieerden vorm, die gemakkelijk te bepalen is. De studie der echte sucre virtuel is niet verder gevorderd, dan de waarschijnlijkheid van haar bestaan bij normale dieren; haar verhouding tegenover diabetes en een mogelijke betekenis voor het afwijkend gedrag der glycolyse bij diabetes zijn niet verder opgehelderd.

BIERRY heeft den stoot gegeven tot deze duidelijker omgrenzing der begrippen. Hij noemde de suiker, die door zuren is vrij te maken, *sucre protéidique*, die dus geheel zou overeenkomen met de *sucre combiné* van LÉPINE. Het bestaan van een *sucre virtuel* wordt echter door BIERRY ontkend; aan zijn uitgebreide onderzoekingen, met de hulp van verschillende medewerkers verricht, later v.n.l. de pathogenese der nephritis betreffende, kunnen we de volgende conclusies ontleenen (voor een algemeen overzicht zie de Thèse van Mad. LUCIE RANDOIN-FANDARD (100) en de Thèse van BORDET (101)):

1. De *sucre protéidique* heeft evenals de *sucre libre* een standvastige waarde bij dieren van eenzelfde soort.

2. De *sucre protéidique* wordt door de glycolyse niet aangetast (102), zoodat zelfs door M^{me} RANDOIN-FANDARD een methode ter bepaling van de *sucre protéidique* wordt beschreven, waarbij eerst de *sucre libre* door de glycolyse wordt vernietigd.

3. De *sucre protéidique* is bij diabetes belangrijk hooger en zeer wisselend. Hooge waarden van *sucre protéidique* komen gemiddeld overeen met zware vormen (103).

In een der laatste zittingen van de Société de Biologie 8 Maart 1924 (104) wordt door BIERRY een mededeeling gedaan over de belangrijke stijging van de *sucre libre* zoowel als van de *sucre protéidique* na pancreasextirpatie bij den hond.

Deze belangrijke onderzoekingen konden niet onvermeld blijven; aangezien de *sucre protéidique*, als hier bedoeld, door de glycolyse niet wordt aangetast, hebben zij voor ons onderwerp geen directe waarde.

Zoals uit de pas beschreven studiën blijkt, konden BIERRY en zijn medewerkers, waaronder vooral M^{me} RANDOIN-FANDARD, zich niet vereenigen met LÉPINE's *sucre virtuel*, die zij in hun proeven niet konden terug vinden. Evenmin konden ARTHUS (44), MAC LEOD (18), EGE (105) en BÜRGER (29) in hunne proeven, waarbij zij min of meer nauwkeurig LÉPINE's werkwijze volgden, positieve vondsten boeken.

Tegenover een zeer nauwkeurig waarnemer als LÉPINE moeten we ook, ondanks de negatieve resultaten van vele anderen, voorzichtig blijven in onze conclusie en bij het doorlezen der geschriften viel mij een verschil in de proefneming op, dat misschien de afwijkende uitkomsten van BIERRY c.s. kan verklaren.

LÉPINE ving n.l. zijn bloed op in kwiknitraat of in kokend natriumsulfaat. MAC LEOD (tegen wiens proeven nog meer is in te brengen) in ijswater, terwijl ook EGE, RANDOIN-FANDARD en BÜRGER het bloed eerst haemolyseerden in water voor de toevoeging der onteiwittende stoffen. Onder deze omstandigheden moeten we overwegen, of de verandering, die de eiwitten zullen ondergaan door de toevoeging van het water, niet tevens veroorzaakt, dat de zwak gebonden suiker, zwak gebonden aan de eiwitten of andere colloïden, losgelaten wordt en dus bij de eerste bepaling reeds meetelt als reduceerende suiker.

Een sucre protéidique in het bloed, waarbij de suiker vastgebonden aan eiwitten is, wordt algemeen aangenomen. Er zijn behalve de reeds geschetste waarnemingen van LÉPINE echter verschillende waarnemingen, die daarnaast bindingen van suiker aan andere moleculen waarschijnlijk, ja zeker, maken.

FRANK en BRETTSCHEIDER (106) vonden, in navolging van oude proeven van PAVY, dat eiwitvrij bloedfiltraat, na hydrolyse door 3 uur koken met 2 % HCl, een duidelijke toename der reduceerende stof te zien gaf; zij achtten een polysaccharide, dextrine, waarschijnlijk.

STASIAK (107) komt tot gelijke resultaten en schrijft: „möglicherweise ist es ein kolloïdales Polysaccharid.“

Andere onderzoekers, (waarvoor de litteratuur bij STASIAK) konden dit echter niet bevestigen.

In een latere studie komt STASIAK (108), op een andere wijze dit vraagstuk bestudeerend, tot dezelfde, doch meer gepreciseerde resultaten. Löwy had beschreven, dat geïnactiveerd serum gedurende eenigen tijd op 37° C. ge-

houden, uitgesproken veranderingen van het suikergehalte toonde. Bij acute ziekten zou als regel een stijging, bij chronische een daling worden waargenomen. STASIAK kon deze conclusie niet bevestigen, omdat hij ook bij het serum van normale mensen bij deze wijze van proefneming duidelijke wisselingen in het suikergehalte vond; soms kon hij na 24 uur bij 37° C. bijna de dubbele hoeveelheid, dan weer minder dan de helft aantoonen.

Experimenteel trachtte STASIAK de omstandigheden vast te stellen, die deze suikerbindingen beheerschen. Hij vond, dat een 2.8 % globuline oplossing, waaraan hij 0.1 % glycosse toevoegde, bij de suikerbepaling een wisselend suikergehalte geeft; bij de directe bepaling vond hij altijd te weinig en eerst na 24 uur kon hij alles weer terugvinden. In den aanvang wordt van de 0.1 % suiker 0.020—0.049 gebonden, dus tot bijna de helft. Albumine en lecithine toonden geen suikerbinding; cholesterine-glycossemengsel wel, zij het in omgekeerde richting als met globuline. De directe bepaling deed alle suiker terugvinden, na 24 uur was er een binding van 0.015—0.045 % op de 0.1 % suiker.

LEVENE en MEYER (89) wier proeven reeds hiervoor beschreven zijn, konden met zekerheid aantoonen, dat bij bloed met toegevoegde suiker polymerisatie ontstond door het isoleeren van een biosazon, terwijl deze bisaccharide zich later weer splitste in reduceerende suiker.

Ook LOMBROSO (93 — zie het eerste hoofdstuk van deze verhandeling: *Destruction et condensation de la glycose par l'action du sang normal*) vond in vele proeven:

1. Suiker aan bloed toegevoegd tot een concentratie van 0.5—1 % vertoont soms de eerste oogenblikken een sterke vermindering der reduceerende macht.

2. Dit was niet het gevolg van destructie door glycolyse, doch de suiker was door hydrolyse met HCl weer terug te vinden en op allerlei gronden wordt een condensatie der suiker aangenomen.

3. Na 18—24 uur wordt weer alle suiker direct aantoonbaar.

4. Condensatie en destructie van glycolyse verlopen bij verschillende individuen nogal wisselend.

5. Laat men normaal bloed door een pancreas stroomen en voegt daarna 0.5—1 % suiker toe, dan treedt de condensatie belangrijk sterker op, eveneens na doorstroomen van den overlevenden darm.

Het is jammer, dat LOMBROSO alle proeven met een zoo hoog onphysiologisch suikergehalte deed (0.5—1 % glycose) en geen vergelijkende proeven deed met lagere suikerwaarden.

In deze experimenteele proeven van STASIAK, LEVENE en MEYER en LOMBROSO zien we een analoog verschijnsel aan de sucre virtuel van LÉPINE: een suiker, zwak gebonden aan eiwitten of cholesterine, door polymerisatie of condensatie niet direct aantoonbaar, die zich echter later aan zichzelf overgelaten weer splitst tot reduceerende suiker.

De toestand, waarin de glycose in het bloed voorkomt, werd ook bestudeerd met behulp van dialyse.

ASHER toonde aan dat de geheele bloedsuiker dialyseerbaar was. ARTHUS en DASTRE vonden, dat de bloedsuiker tegenover NaCl 1 % zich, wat snelheid van dialyse betreft, geheel gedraagt als glycose oplossing. LÉPINE en BOULUD (99 pag. 397) zeggen, dat de gecombineerde suiker dialyseert, nu eens vlugger dan weer minder vlug, als de z.g. vrije suiker; zij besluiten hieruit, dat de geheele z.g. sucre libre niet vrij is, doch in 't bloed gebonden is aan wisselend groote moleculen.

MICHAELIS en RONA (109) dialyseerden tegenover suikerc concentraties van verschillende sterkten en vonden geen verschil tusschen de aldus bepaalde en de chemisch gevonden suikerwaarden.

KLEINER (110) vond de dialyse van de suiker bij diabetes tegenover RINGER's oplossing onregelmatig en langzaam in vergelijking met normaal bloed, waaraan glycose was toegevoegd.

Bij zoodanige wisseling der inzichten zijn de discussies over dit onderwerp niet af te sluiten.

In de laatste jaren is een nieuw verschijnsel der suikers, de z.g. mutarotatie, te hulp geroepen om het koolhydraten-metabolisme en zijn storingen te helpen verklaren. Voor den chemischen kant van het vraagstuk wordt verwezen naar BOESEKEN (111), het biologische deel is gedeeltelijk besproken in het proefschrift van WOENSDREGT (112).

Goed gedefinieerd zijn een α glyucose en een β glyucose twee stereo-isomere verbindingen; zij bezitten gelijk reductievermogen, doch de specifieke draaiing is respect. $+ 109.6^\circ$ en $+ 19.8^\circ$. In oplossing gebracht vertoonen zij het verschijnsel der mutarotatie; terwijl de reductie even groot blijft, verandert de specifieke draaiing van het polarisatievlak en wordt voor beiden $+ 52.5^\circ$. De verandering geschiedt veel vlugger door koken of een weinig alkali.

Het onderzoek bracht aan het licht, dat de opgeloste α of β glyucose bestaat uit een mengsel van beide in vaste evenwichtsverhouding. Naast deze beide vormen wordt veel geschreven over de γ glyucose, welke eveneens een stereo-isomeer zou zijn, doch die niet is afgezonderd en welks bestaan volkomen in de lucht hangt. Deze γ glyucose zou een zeer labiele stof zijn, gemakkelijk splitsbaar en daarom zeer geschikt voor splitsingsprocessen, zooals zij bij de stofwisseling voorkomen.

WINTER en SMITH (113) hebben in talrijke geschriften trachten aan te toonen, dat de normale bloedsuiker zou overeenkomen met de hypothetische γ glyucose, terwijl daartegenover de bloedsuiker bij diabetici — dat is het geruchtmakende bij hun onderzoek — geheel of gedeeltelijk uit α glyucose, den moeilijk splitsbaren vorm, zou bestaan.

De proeven van WINTER en SMITH maken, evenals die van HEWITT en PRYDE (115) over hetzelfde onderwerp, geen overtuigenden indruk.

Een uitgebreide critiek is dan ook gevolgd; zie o.a. het samenvattend overzicht van CREVELD in het Nederlandsche Tijdschrift voor Geneeskunde (114).

De hypothese van WINTER en SMITH is verleidelijk en

zij hebben een geheel nieuw principe ter verklaring van de storing in de koolhydratenmetabolisme der diabetici in het debat gebracht; tot nog toe zijn hun proeven echter niets-bewijzend.

De stereo-isomere verbindingen der glycosen (α en β glycosen) zijn nog niet gebruikt bij de studie der glycolyse; slechts wijzen THALHIMER en PERRY (31) en DENIS en GILES (32) er op, dat het verschil in glycolyse bij normalen en diabetici te wijten zou kunnen zijn aan den verschillende vorm der bloedsuiker.

HOOFDSTUK IV.

Het chemisme der glycolyse en de omstandigheden, die haar beïnvloeden.

Volgens onderzoekingen, vooral uit den lateren tijd, kunnen we de glycolyse beschouwen als een proces, waarbij suiker ontleed wordt onder vorming van melkzuur. EMBDEN (116) en zijn medewerkers, KRASKE (117), KONDO (118) en v. NOORDEN j.r. (119), SLOSSE (120) en LEVENE en MEYER (l. c.). MEYERHOF heeft in de laatste jaren (PFLÜGER'S Archiv 188) eveneens beschreven, dat spierbrij in een bufferoplossing met fosfaten, toegevoegde glucose in melkzuur omzette.

Over de tusschenproducten in dit proces zijn slechts onderstellingen te maken, meestal steunend op het aantoonen van zoo'n mogelijk tusschenproduct. Zie b.v. TOENNIESSEN (121).

De fermentprocessen bij suikers zijn echter zeer afhankelijk van het chemisch milieu, wat vooral door NEUBERG voor de gistingsvormen van de glycose is aangetoond. Wij moeten dus wel oppassen, de proefondervindelijke uitkomsten niet zonder meer in de plaats te stellen van het natuurlijk proces in het lichaam. Of tengevolge van de glycolyse, zooals zij hier is beschreven, het melkzuur nog verder wordt gesplitst, wordt door LEVENE betwijfeld; de verbranding der suiker, zooals zij in het lichaam plaats heeft tot CO_2 en H_2O , kan wel een uit verschillende fasen bestaand proces zijn.

Slechts even vermeld worden de onderzoekingen van HILL en MEYERHOF, die aantoonen, dat in een anaeroob proces eerst melkzuur uit suiker ontstaat, terwijl daarna

bij aanwezigheid van O_2 een deel van het melkzuur weer tot suiker teruggevormd wordt.

De oudere waarnemingen van STOKLASA (122), die bij de glycolyse een suikerontleding met vorming van hiermede overeenkomende hoeveelheden alcohol en CO_2 vond, dus een gewone alcoholische gisting, zijn niet bevestigd. Zij berusten misschien op de niet physiologische inrichting zijner proeven(?)

LÉPINE kon reeds aantoonen, dat O_2 de glycolyse aanzet, CO_2 in grootere hoeveelheden remt. RONA en DÖBLIN (l.c.) evenals BÜRGER bevestigden dit; evenwel blijft anaeroob de glycolyse werkzaam. Zie ook N. SIEBER (l.c.)

Vooraf RONA en DÖBLIN geven uitgebreide tabellen over de glycolyse bij aan- en afwezigheid van zuurstof. Zoo beschrijven zij o.a. drie proeven, waarbij lucht, zuurstof en waterstof gedurende 5 uur bij $37^\circ C.$ door het bloed gezogen wordt; nu is het merkwaardig, dat in de eene reeks luchtdoorzuiging, in de tweede reeks zuurstofdoorzuiging en in de derde reeks waterstofdoorzuiging de sterkste glycolyse veroorzaakte, terwijl de gevonden getallen in het geheel genomen niet veel van elkaar afwijken. De zuurstof- respect. waterstofdoorzuiging zou dus slechts werkzaam zijn als een goede roerinrichting.

Deze proeven, die door KAWASHIMA YOSHIKANE bevestigd werden, zijn van groote beteekenis voor de afgrenzing van twee verschijnselen, beide waargenomen bij de bloedcel: de glycolyse en het zuurstofverbruik (Sauerstoffzehrung van MORAWITZ); zie hierover ROESSINGH (123). Op grond van RONA en DÖBLIN's proeven zijn het volkomen afzonderlijke processen. Dit is ook door WARBURG (124) waarschijnlijk gemaakt, die de celademhaling kon doen ophouden door toevoeging van 10^{-4} mol. HCN per L., terwijl blauwzuur eerst in veel grootere concentratie de glycolyse remt; KAWASHIMA YOSHIKANE (62).

Een open vraag blijft dan echter nog, of bij de celademhaling suikers ontleed worden; in verband met de proeven van RONA en DÖBLIN zou dit echter gering

moeten zijn tegenover het suikerverlies door glycolyse.

DENECKE (125) daarentegen vond een vrij nauw parallelisme van glycolyse en zuurstofverbruik, wat echter heelemaal geen indentiteit bewijst.

PORTIER (126) en LEVENE en MEYER (l.c.) bestudeerden de glycolyse ook van andere suikers. Behalve glycose worden gesplitst mannose, laevulose, fructose, galaktose, en maltose; niet gesplitst worden sacharose, lactose, pentosen, arabinose en xylose.

Over de grootte van den remmenden invloed van verschillende antiseptica, die veel gebruikt werden bij de bestudeering der glycolyse van weefselbrij (toluol, thymol, chloroform en zelfs NaFl), evenals over den invloed der stollingwerende stoffen -- zie o.a. AIBARA KISATO (127) -- bestaat nog geen eenstemmigheid.

Een glycolyseversterking door toevoeging van pancreas-extract wordt vooral door J. DE MEYER voorgestaan.

Zonnestralen remmen volgens FRITZSCHE (128) de glycolyse belangrijk.

HOOFDSTUK V.

Glycolyse en Diabetes.

Bij de bespreking der litteratuur is zooveel mogelijk vermeden, de pathogenese der diabetes aan te roeren. Het is toch onmogelijk, in kort bestek eenig bruikbaar overzicht te geven en bovendien zijn de beschouwingen over het verband tusschen glycolyse en diabetes bijna uitsluitend van theoretischen aard.

Toch ontleent de glycolyse voor de kliniek haar waarde aan haar betrekkingen met de diabetes en heeft ook deze studie als laatste doel, de verhouding tusschen glycolyse en diabetes te onderzoeken.

Zooals reeds is opgemerkt, hebben de eerste onderzoekers bijna uitsluitend het ferment bestudeerd; later werd o.a. door RONA de invloed van het milieu (waterstofionenconcentratie) eenigszins naar voren gebracht. Met de α glycose zullen thans de proeven meer rekening gaan houden, met de suiker als factor in het glycolyseproces.

Een kort overzicht van de litteratuur over deze vraag, waarbij enkele herhalingen onvermijdelijk zijn, volg hier. Oorspronkelijk nam LÉPINE een vermindering van het glycolytisch ferment bij diabetes aan, terwijl hij later remmende stoffen bij diabetes meende te kunnen isoleeren, die door de normale pancreas vernietigd werden.

DE MEYER en VANDEPUT staan in iets gewijzigden vorm nog op het oorspronkelijk standpunt van LÉPINE; de pancreas zou een activeerende stof voor de glycolytische werkzaamheid afgeven.

In de proeven van DE MEYER (129) zijn verschillende

voorbeelden aangegeven, dat het door hem bereide pancreasextract in vitro een versnellenden invloed had op de glycolyse van het bloed van pancreaslooze honden. Anderen, b.v. LÉPINE, konden dit niet bevestigen, doch misschien was zijn pancreasextract niet werkzaam, wat bij het door DE MEYER bereide klaarblijkelijk wel het geval was; ook de bereidingswijze maakt dit waarschijnlijk. Door inspuiting van konijnen met zijn glycolytisch ferment (pancreasextract, min of meer overeenkomende met insuline), kon DE MEYER een antiglycolytisch serum vormen. De inspuiting van dit serum deed bij proefdieren glycosurie ontstaan en bij groote doseering volgde de dood soms onder verschijnselen van hypoglykaemie. We staan hier dicht bij de zoo vreemde proeven van COLLIP met zijn glycokinine.

Het ligt evenwel buiten het bestek van de „glycolyse”, hierop verder in te gaan, al lokt de pathogenese der diabetes hier al zeer verleidelijk. Slechts worde de aandacht gevestigd op het zoo oorspronkelijke en vertrouwenwekkende onderzoek van DE MEYER.

EADIE, MACLEOD en LE NOBLE (l.c.) zagen geen invloed van insulinetoevoeging bij hun glycolyseproeven. Er moet echter op gewezen worden, dat zij hiertoe bloed van normale dieren gebruikten (slechts eenmaal bloed van een hond, die licht hyperglykaemisch was door adrenaline inspuiting). De kans bestaat evenwel, dat insulinetoevoeging wel werkzaam zou blijken bij bloed van echte diabetes honden; een goed gesmeerde machine loopt ook niet beter door er nog meer olie in te gieten. Vooral in verband met het werk van DE MEYER zullen de onderzoekingen in deze richting moeten worden voortgezet.

BÜRGER (29) beschouwt het veranderde milieu als de oorzaak van de verminderde glycolyse bij een deel der gevallen van diabetes; zij zou n.l. het duidelijkst zijn bij acidose. Uit zijn tabellen blijkt dit echter niet overtuigend, want bij de 16 gevallen met verminderde glycolyse

was op den dag der proefneming in 6 gevallen een spoor en in 5 gevallen geen aceton in de urine aan te toonen.

Het is bovendien gewaagd, uit een parallel gaan van acidose en remming der glycolyse, een besluit te trekken omtrent een oorzakelijk verband, omdat even goed beide een gevolg kunnen zijn van dezelfde oorzaak: de sterke stofwisselingsstoornis bij zware diabetes.

Interessant zijn de proeven van BÜRGER over de glycolyse na toevoeging van aceton en β oxyboterzuur. Bij acetontoevoeging vond hij een sterke versnelling der glycolyse; eerst bij concentraties van 10% aceton begon een duidelijke remming. Zoodanige hoeveelheden komen bij diabetes niet voor.

β oxyboterzuur remt de glycolyse; wordt echter het β oxyboterzuur geneutraliseerd met n. natronloog, dan is de remming der glycolyse gering.

Een verklaring kunnen deze proefnemingen dus niet geven.

EIGEN ONDERZOEK.

Het onderzoek is verricht met het bloed van patienten uit de geneeskundige Kliniek, lijdende aan diabetes en andere ziekten, waarbij voor de controlegevallen steeds patienten werden genomen, niet lijdende aan stofwisselingsziekten en bloedziekten, op enkele leukaemien na voor de studie der witte bloedlichaampjes.

De bloedsuikerbepaling geschiedde volgens de methode van FOLIN en WU, ongeveer zooals PONDER en HOWIE haar uitwerkten voor kleine hoeveelheden. (130)

Aangezien deze methode over de geheele wereld wordt gebruikt, behoeft zij geen nadere beschrijving. De uitkomsten ermede verkregen werden in ons laboratorium o.a. door Dr. P. MULLER vergeleken met de getallen volgens SCHAFFER en HARTMANN; er was een zeer goede overeenstemming.

Slechts op één punt wil ik nader ingaan, omdat ik groote moeilijkheden daardoor ondervond. Bij glycosetoevoeging aan het bloed, vooral van diabetici, komt men dikwijls op waarden van 5⁰/₁₀₀ glycosen en meer (een enkele maal ook bij zware diabetes na proefontbijt en in coma). Nu geeft FOLIN in zijn oorspronkelijk artikel aan, dat de methode bruikbaar is tot 4⁰/₁₀₀; dit was mij ontgaan, waardoor ik talrijke waardelooze bepalingen deed.

Het is zeker niet denkbeeldig, dat anderen eenzelfde fout begaan, omdat b.v. HADEN in zijn practische „*Clinical Laboratory Methods 1923*” op pag. 143 een tabel geeft voor de suikerbepaling volgens FOLIN, die loopt tot 800 m.gr. per 100 c.c. bloed dus 8⁰/₁₀₀.

In vele ijkingsproeven, door Dr. P. MULLER en Mej. Ir. A. J. HYMAN in ons laboratorium verricht, vonden zij de

glycosebepalingen volgens FOLIN tot $3,5^0_{00}$ volkomen betrouwbaar, van $3,5-4^0_{00}$ kwam een enkele fout voor, terwijl boven de 4^0_{00} de uitkomsten volkomen onbetrouwbaar zijn.

De bloedsuikerbepaling geschiedde dan ook zoo, dat bij verdenking van bloedsuikerwaarden boven 3^0_{00} , wat bij de door mij verrichte proeven van te voren wel gegist kon worden, de verdunning inplaats van 10 maal, 20 maal, een enkele keer nog meer gemaakt werd.

De gebruikte standaardoplossingen waren 1, 2 en 3^0_{00} zuivere handelsglycose MERCK. De standaards werden bij de bepaling onderling vergeleken.

De aflezing geschiedde met een KLETT-KOBER colorimeter met topaflezing, bijna altijd bij daglicht; een enkele maal bij het kunstlicht, behoorende bij den colorimeter, waarvoor Dr. MULLER ijkingscurven had vervaardigd.

Bij de voorbereidende proeven waren verschillende onregelmatigheden in het verloop der glycolyse, die niet konden worden opgehelderd. We hebben dan ook een zeer ingewikkeld proces voor ons: Een suikervermindering tengevolge van de werkzaamheid van roode en witte bloedcellen; een verandering van het suikergehalte door de sucre virtuel; een binden en weer loskomen van reduceerende suiker door polymerisatie en het omgekeerde proces hiervan.

Ik besloot daarom, het vraagstuk zoo eenvoudig mogelijk te stellen en te experimenteren met een vloeistof, waarin bijna uitsluitend roode bloedlichaampjes voorkwamen. De proeven konden dan tevens dienen om de glycolytische kracht van roode en witte bloedlichaampjes te vergelijken.

Reeds LÉPINE, MACLEAN e.a. hadden in deze richting gewerkt, door gedefibrineerd resp. oxalaatbloed sterk te centrifugeeren, waardoor de onderste laag minder, de bovenste meer leucocyten bevatte. De onderste laag bevatte dan altijd nog een vrij belangrijk aantal witte bloedlichaampjes; bovendien worden bij het schudden met

glasparels de witte bloedlichaampjes gedeeltelijk gekneusd en stuk gestooten, waardoor allerlei „Zelltrümer” in de vloeistof komen kunnen. Oxalaattoevoeging remt de glycolyse, misschien wisselend sterk de glycolyse van roode en witte bloedlichaampjes.

Tijdens proeven, die ik een vorig jaar deed over de eosinophilie in vitro (zie ÉMILE LIEBREICH: *Le sang in vitro Paris 1921*), was mij opgevallen, dat bij de daartoe vereischte techniek onderin de centrifugebuis slechts uiterst weinig leucocyten voorkwamen. Men gaat als volgt te werk: Bloed uit de vena cubita wordt opgevangen in een geparafineerde buis, direct gecentrifugeerd met een snelle elektrische centrifuge van ± 2500 toeren per minuut, die vlug aanloopt. Na $\pm 3\frac{1}{2}$ minuut den stroom onderbreken, zoodat de centrifuge na 6 à 7 minuten stil staat. Het bloed is dan nog niet gestold. Zuigt men het ongestolde serum tot op 1—2 m.m. dikte na weg, dan ziet men na korten tijd aan de oppervlakte der bloedlichaampjeszuil witte stollingsvliesjes komen, die geheel uit leucocyten bestaan. Laten we het gecentrifugeerde, van serum ontdane bloed nu even staan, dan treedt de stolling op aan de bovenzijde, waar zich de witte bloedlichaampjes bevinden en dikwijls gelukt het met een pincet een bovenste schijf er uit te nemen, bestaande uit de leucocyten en een min of meer dik laagje roode bloedlichaampjes, die er aan hangen.

De stolling, in het daaronder liggende deel is soms nog geheel afwezig, blijft echter altijd gering.

Deze onderste suspensie wordt overgegoten in een kolfje met glasparels, waarbij stolsels worden tegengehouden, en door schudden gedefibrineerd. Kleinere stolseltjes, die dan nog aanwezig kunnen zijn, worden tegengehouden bij de hierop volgende filtratie door dubbel gaas.

Wanneer men de witte bloedcellen zoo volledig mogelijk wil uitschakelen, kan men uit de centrifugebuis na het verwijderen van de gestolde schijf met leucocyten met een pipet onderuit de benoodigde hoeveelheid opzuigen.

Het afgezogen serum, waaruit de weeke stolsel verwijderd wordt, dient ter verdunning van de bloedlichaampjes.

Op deze wijze gelukt het steeds, de witte bloedlichaampjes bijna geheel te verwijderen, zooals uit de tabellen blijkt: b.v. tot 30 leucocyten per $m.m^3$, bij een normaal mensch en in een geval van myelogene leukaemie met 182.000 leucocyten per $m.m.^3$ tot een zoo laag aantal als 1.600 per $m.m^3$.

Soms was de stolling reeds ingetreden bij het stilstaan der centrifuge; ook dan gelukte het bijna steeds, de proef te redden. De geheele stolsel, serum + witte bloedlichaampjes + een laagje roode, werd er met een pincet uitgenomen en het gestolde serum boven de witte bloedlichaampjes afgeknipt en apart gehouden, waardoor het serum ter verdunning werd verkregen. De roode bloedlichaampjes onderin bleken altijd slechts weinig gestold en na schudden met glasparsels en filtreren bleef steeds een voldoende hoeveelheid roode bloedlichaampjessuspensie over.

Het geheele proces geschiedde zoo steriel mogelijk (glaswerk, pincet, schaar, gaas enz.) Toch was er bij een zoo uitvoerige bewerking alle kans op een bacterieele besmetting; gelukkig bleek deze na de glycolyse gedurende 24 uur bij 37° C. slechts zelden te bestaan.

Alle proeven zijn bacteriologisch op steriliteit gecontroleerd, aëroob; en slechts die proeven zijn vermeld, waarbij geen bacterieele verontreiniging werd aangetoond.

De glycolyseproeven werden als volgt genomen.

Het bloed voor de glycolyse bepalingen werd in afgesloten reageerbuizen in een waterbad in de broedstoof van 37° C. geplaatst; een waterbad, om de buizen vlug op de temperatuur van 37° C. te brengen. Voor de suikertoevoeging werd een 5 % oplossing van handelsglycose Merck gesteriliseerd en hiervan 0.1—0.5 c.c. aan 5 c.c. bloed toegevoegd. Uit de reageerbuizen werden 0.2—0.5 c.c. bloed gebracht in een nauwkeurig afgewogen buisje en dit daarna weer gewogen, tot 1 m.gr. nauw-

keurig. De aldus bekende hoeveelheid bloed werd met $7 \times$ de hoeveelheid Aqua dest. verdund, waarna dezelfde hoeveelheid Na Wolframaat 10 % en $\frac{2}{3}$ n. H_2SO_4 werd toegevoegd; na flink schudden en centrifugeeren, filtreren. Het waterheldere filtraat werd op de bekende wijze verder verwerkt. De weegmethode is wel omslachtig, is echter buitengewoon nauwkeurig.

Tijdens het verloop der proef werden roode en witte bloedlichaampjes op de gewone wijze geteld (mengpipetten oplossingen van HAYEM en TÜRCK, telkamer van BÜRGER).

Het was niet mogelijk, in de broedstoof de bloedmonsters te schudden en aldus een egale emulsie van bloedlichaampjes te houden. Alleen de eerste zes uren werden om de 2 uren alle glycolysebuizen geschud; zij bleven stilstaan na 6 uur 's avonds tot den volgende morgen.

In het litteratuuroverzicht wees ik herhaaldelijk op het belang van de gebonden suiker.

Het is ons niet gelukt voor de kleine hoeveelheden, waarmede wij werkten (± 0.5 c.c. bloed) een bruikbare methode voor de bepaling der gebonden suiker uit te werken (neutraliseeren!). In verband met den opzet van het onderzoek, waarbij van eenzelfde bloedmonster verschillende bepalingen moesten geschieden, konden we niet de bepaling met 10 c.c. verrichten; zij is daarom achterwege moeten blijven.

GLYCOLYSE DOOR ROODE BLOEDLICHAAMPJES.

Nadat gebleken was, dat roode bloedlichaampjes, ook met geringe bijmenging van leucocyten, een duidelijke glycolyse gaven, ging ik den invloed na van het aantal roode bloedlichaampjes op de grootte der glycolyse.

Het bloed werd daartoe met verschillende hoeveelheden van het eigen serum verdund.

De gegevens zijn neergelegd in Tabel I.

TABEL I.

N ^o .	NAAM. Diagnose.	Aantal roode bloed- cellen per m.m ³ .	Aantal witte bloede. per m.m ³ .	Glycose ‰ (m.gr. per c.c.).		Glycose verlies in m.gr.	Berekend op 5 milj. roode bloede.
				direct.	na 6 uur bij 37° C.		
1	Br. lichte diabetes	5.600.000	300	0.82	0.26	0.56	0.5
		2.840.000	180	0.8	0.44	0.36	0.6
2	O. lichte diabetes	4.860.000	380	1.49	0.94	0.55	0.59
		2.660.000	200	1.63	1.19	0.44	0.83
3	S. maagklachten	5.080.000	360	0.95	0.16	0.79	0.78
		2.540.000	150	0.97	0.46	0.51	1.—
4	V. ulc. ventr.?	5.160.000	300	0.83	0.25	0.58	0.56
		1.580.000	—	0.87	0.59	0.28	0.88
5	K. lichte diabetes duur der glycolyse 8 uur	3.740.000	4200	1.8	0.98	0.84	1.15
		3.100.000	—	1.92	1.13	0.79	1.25
		2.020.000	2000	1.9	1.31	0.59	1.45
		1.400.000	—	1.91	1.6	0.31	1.10
		820.000	—	2.03	1.71	0.32	2.—
6	d.G. matige diabetes	8.460.000	320	1.44	0.5	0.94	0.55
		6.400.000	—	1.41	0.65	0.76	0.59
		4.780.000	150	1.4	0.83	0.57	0.6
		1.600.000	—	1.48	1.29	0.21	0.65
7	M. ernstige diabetes	7.020.000	360	2.83	2.07	0.76	0.54
		4.420.000	—	3.—	2.54	0.46	0.52
		1.100.000	80	3.07	2.84	0.23	1.05

De glycolyse is dus min of meer evenredig met het aantal roode bloedcellen, vooral als de aantallen niet te veel uiteenloopen en liggen om de 5 miljoen. Bij 6 en 7 zien we voor de glycolysen bij 8—4 miljoen roode bloedcellen zeer overeenstemmende waarden. Wanneer het aantal bloedlichaampjes belangrijk lager wordt, b.v. 1.000.000, zien we bijna altijd een belangrijke versterking der glycolyse (op 5 miljoen berekend).

Ik meen uit deze getallen te mogen concludeeren, dat bij een aantal roode bloedlichaampjes tusschen 3 en 8 miljoen de glycolyse evenredig is aan het aantal bloedlichaampjes. Voor vergelijkende waarnemingen moeten we dus bij de glycolyse een correctie aanbrengen door deze te berekenen op een aantal van b.v. 5.000.000 roode bloedlichaampjes per m.m³.

GLYCOLYSE DOOR WITTE BLOEDLICHAAMPJES.

De studie van de glycolyse der leucocyten is slechts voor een klein gedeelte geslaagd. Ik had mij voorgenomen, in een aantal proeven vóór de stolling de bovenste laag der bloedlichaampjes vlug af te zuigen en daarna door schudden met glasparsels te defibrineeren, om aldus een suspensie te verkrijgen van witte bloedlichaampjes met weinig roode vermengd. De stolling in deze afgezogen hoeveelheid trad echter zeer heftig op, zoodat zich een groote fibrine massa vormde, waarin bijna alle leucocyten werden opgesloten. Slechts bij de leukaemien, waar zich groote massa's leucocyten aan de oppervlakte bevonden, gelukte het, bruikbare suspensies van witte bloedlichaampjes te vervaardigen.

Later heb ik tegenover de leucocytenarme suspensies van roode bloedcellen gebruik gemaakt van gedefibrineerd bloed, dat op hetzelfde oogenblik ontnomen was, en daardoor eenige vergelijkingen kunnen maken. De verschillen in hoeveelheid der leucocyten zijn daarbij echter klein.

TABEL II.

N ^o .	NAAM. Diagnose.	Aantal roode bloed- cellen per m.m ³ .	Aantal witte bloede. per m.m ³ .	Glycose ‰.		Verschil in ‰.	Verschil berekend op 5 milj. roode bloede.
				Direct.	37° C. na 6 uur.		
1a	d. G. diabetes	4.780.000	650	1.4	0.83	0.57	0.6
b	id. gedefibrineerd	5.320.000.	4.600	1.54	0.97	0.57	0.54
2a	M. + glycose toe- voeging	3.320.000	1000	2.99	2.36	0.63	0.95
b	id. gedefibrineerd	4.120.000	6000	3.02	1.93	1.09	1.32
3a	W. lichte diabetes	7.680.000	500	0.79	0.25	0.54	0.35
b	id. gedefibrineerd	6.160.000	4.600	0.78	0.25	0.53	0.43
4a	v. d. V. myeloïde leukaemie	5.980.000	10.000	0.97	0.28	0.69	0.58
b	gedefibrineerd	5.320.000	37.720	1.01	0.11	0.90	0.84
c	+ glycose	2.000.000	95.000	1.81	0.99	0.82	2.05
d	+ glycose	5.980.000	10.000	4.72	3.86	0.86	0.72
e	+ glycose	5.320.000	37.720	4.75	3.32	1.43	1.34

Uit deze tabel zien we, dat de aanwezigheid der witte bloedlichaampjes een duidelijk versterkenden invloed op het glycolytisch proces uitoefent. Slechts N^o. 1 gedraagt zich afwijkend, doch bij alle proeven over glycolyse zien we van tijd tot tijd onverklaarbare waarnemingen, wat in verband met de gecompliceerdheid van het proces niet te verwonderen is.

Wanneer we de glycolytische kracht van een rood bloedlichaampje x noemen en die van een leucocyt y, dan kunnen we voor een ruwe berekening de volgende vergelijkingen opstellen (zie 4 a en b).

$$5.980.000 x + 10.000 y = 0.69$$

$$5.320.000 x + 37.720 y = 0.90$$

$$(5.980.000 x + 10.000 y) : (5.320.000 x + 37.720 y) = 0.69 : 0.90$$

waaruit volgt $110 x = y$, of

de glycolytische kracht van 110 roode bloedlichaampjes is gelijk aan de glycolytische kracht van 1 leucocyt.

Eenzelfde berekening uit de getallen van 4 *d* en *e*, dus na glyucose toevoeging met gelijke beginsuikerconcentratie, geeft aan, dat 1 wit bloedlichaampje eenzelfde glycolytische kracht heeft als 125 roode

Bij een tweede geval van myeloïde leukaemie kon ik uitgebreide waarnemingen doen, waarom daarover een aparte tabel gegeven wordt:

TABEL III.

N ^o .	Aantal roode bloed- cellen per m.m ³ .	Aantal witte bloedc. per m.m ³ .	Glycose in ‰					
			Direct	glycolyse bij 37° C.				
				Na 2 uur	Na 4 uur	Na 6 uur	Na 24 uur	
a	2.860.000	1.600	0.99	0.81	0.67	0.56	—	
b	320.000	550.000	4.63	2.74	1.67	1.37	0.7	suikertoevoeging.
c	2.860.000	1.600	5.8	5.73	5.6	5.11	4.2	suikertoevoeging.
d	5.460.000	60.000	4.2	—	3.44	—	0.95	suikertoevoeging.
e	4.080.000	182.000	7.04	—	4.29	3.97	3.19	suikertoevoeging (gedef. bloed).

In de eerste plaats kunnen we een berekening maken voor de verhouding der glycolytische kracht van roode en witte bloedlichaampjes b.v. uit *b* en *d* na 4 uur met ongeveer gelijke beginsuikerconcentratie.

$$\text{Uit } 320.000 x + 550.000 y = 2.96 \text{ en}$$

$$5.460.000 x + 60.000 y = 0.76 \text{ volgt}$$

$$75 x = y,$$

of een wit bloedlichaampje heeft een glycolytische kracht

gelijk aan die van 75 roode bloedlichaampjes. We krijgen dus een getal van dezelfde grootte-orde, als bij het voorgaande geval van myeloïde leukaemie, gemiddeld hebben 100 roode eenzelfde glycolytische kracht als 1 wit bloedlichaampje.

Zonder ook maar eenige waarde toe te kennen aan de absolute grootte van dit getal — er zijn immers tal van bronnen van fouten en van willekeur, b.v. den tijd, waarna we berekenen, die voor de leucocyten zoo belangrijk is; het feit, dat het abnormale leucocyten, myocyten, myeloblasten zijn enz. —, we krijgen toch een indruk van het aandeel, dat in eenzelfde bloed de verschillende bloedlichaampjes bij de glycolyse hebben.

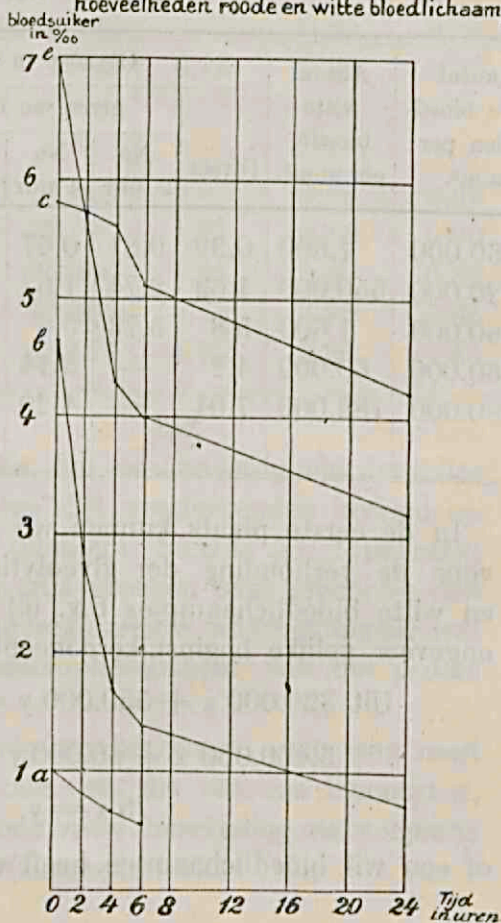
Voor normaal bloed met 5.000.000 roode en 5.000 witte bloedcellen zouden de witte $\frac{1}{10}$ van de totale glycolyse verrichten. Deze waarde vindt min of meer haar bevestiging in de gegevens van Tabel II voor bloed, waaraan de normale leucocyten zijn onttrokken en hetzelfde bloed na defibrineeren.

Er is echter nog een belangrijke conclusie te trekken over het verloop der glycolyse na verschillende tijden, zooals uit de gegevens van Tabel III is af te lezen en duidelijk te zien is in de naar deze gegevens bewerkte Curve I.

De glycolyse met bijna

CURVE I Zie tabel III

Glycolyse bij verschillende hoeveelheden roode en witte bloedlichaampjes.



uitsluitend roode bloedcellen (*a* en *c*) geeft een vrij gelijkmatig verloop der glycolyse te zien. De onregelmatigheid in de eerste uren bij *c* (suikertoevoeging) wordt later uitvoerig besproken.

De glycolyse met groote hoeveelheden witte bloedlichaampjes (*b* en *e*) vertoont daartegenover een enorme glycolyse gedurende de eerste 2 uren, die de volgende twee uren wat minder wordt, van 't 4^{de}—6^{de} uur nog minder, om gedurende het tijdvak van 6—24 uur na den aanvang een glycolyse te zien te geven, ongeveer gelijk aan die der roode bloedlichaampjes alleen (*c*). Volledige vergelijkingen kunnen gemaakt worden met gebruik van alle gegevens uit tabel III, o.a. verschil in aantal roode bloedlichaampjes. Het heeft echter geen zin dit voor één geval in kleinigheden uit te werken.

De buitengewone glycolytische werkzaamheid der leucocyten in de eerste zes uren houdt daarna voor het grootste deel op; waaraan dit is toe te schrijven kon door mij niet worden opgelost; een vlug afsterven (onwerkzaam worden) is evengoed mogelijk, als een ontstaan van remmende stoffen (melkzuur) in grootere hoeveelheden.

Hoe dit ook zij, de werkzaamheid der witte en der roode bloedlichaampjes beïnvloedt de glycolysecurve van 24 uur zeer verschillend. Een studie met bloed, waarin bijna uitsluitend roode bloedcellen, zal dan ook een gemakkelijker te interpreteren beeld geven, dan bij gebruikmaking van gedefibrineerd bloed, waarbij de witte bloedlichaampjes in de eerste uren een grootere rol spelen.

De glycolyse voor witte bloedcellen hier gevonden is wel zeer hoog b.v. tegenover de getallen van LEVENE en MEYER en ook tegenover de wat hoogere van EADIE MACLEOD en LE NOBLE die beiden met steriele etter werkten. Vergelijkingen zijn niet te maken, daarvoor zijn de omstandigheden te zeer verschillend, — ettercellen tegenover de abnormale cellen van een myelogene leukaemie, willekeurige toevoeging van alkalien bij de ettercellen, enz. De waarden van MACLEAN voor leucocyten uit het bloed zijn nog

hooger: hij vond een witte bloedcel even sterk glycolytisch werkzaam als 200—1000 roode; gedeeltelijk of geheel kan dit verklaard worden door de kortere glycolyse, 1—3 uur, waarop MACLEAN zijn berekening grondde; zooals we zagen, zijn de leucocyten vooral de eerste uren sterk glycolytisch werkzaam.

GLYCOLYSE MET LAKKLEURIG BLOED.

Slechts enkele proeven met lakkleurig bloed werden genomen.

De haemolyseering geschiedde tendeele door bevriezen bij -15°C. , 3 maal achtereen en door saponinetoevoeging (10 m.gr. saponine op 5 c.c. bloed); gebruikt werd leukocyten-arm bloed. Zie tabel IV.

De glycolyse van het door bevriezen haemolytisch gemaakt bloed was duidelijk aanwezig, doch belangrijk minder dan van de intacte bloedlichaampjes; in het saponinebloed had geen zeker aantoonbare glycolyse plaats.

TABEL IV.

NAAM. Diagnose.	Toestand van het bloed.	Aantal roode bloed- cellen per m.m ³ .	Aantal witte bloede. p. m.m ³ .	Glycose in ‰		
				direct.	Glycolyse 37°	
					Na 6 uur.	Na 24 uur.
v. D. Buikklachten	niet haemolytisch	4.600.000	200	0.93	—	0.11
	haemol. door bevriezen			0.79	—	0.13
	haemol. door saponine			0.85	—	0.81
O. Ulc. ventric.	niet haemolytisch	5.400.000	180	0.94	0.28	—
	haemol. door bevriezen			0.86	0.41	—
	niet haemolytisch			4.12	2.82	0.77
	haemol. door bevriezen			4.87	4.3	2.76

Bloed haemolytisch gemaakt door bevriezen werd langdurig gecentrifugeerd en daarna voorzichtig verdeeld in een onderste en bovenste deel, waarvan het eerste dus wat meer weefselpartikeltjes e.d. bevatte. De glycolyse van beide deelen vertoonde geen verschil.

BLOEDSERUM BIJ 37° C.

Celvrij serum, op de gewone wijze verkregen door stolling en centrifugeeren, werd in twee gevallen gedurende 24 uur bij 37° C. bewaard.

In beide gevallen (Tabel V) was er een duidelijke toename van het glycosegehalte. Of er ook nog glycolyse plaats had, is uit deze proeven niet op te maken, daarvoor zou de glycose ook na hydrolyse met minerale zuren moeten zijn bepaald.

TABEL V.

NAAM. Diagnose.	Serum.	Glycose in ‰			
		Direct	Glycolyse bij 37°		
			na 2 u.	na 6 u.	na 24 u.
V. O. diabetes	Serum.	1.48	—	1.55	1.69
Kr. Carc. ventr.	Serum.	1.16	1.19	1.27	1.28

DE INVLOED VAN 0.5—1 ‰ NaFl OP DE GLYCOLYSE.

In alle hier beschreven proeven werd de NaFl toegevoegd aan de bloedlichaampjessuspensie, waarvan de bereiding hiervoor beschreven is, dus na het stollingsproces en $\pm \frac{1}{2}$ uur, nadat het bloed uit de vaten trad. Bij $3\frac{1}{2}$ c.c. bloed werd 1 c.c. verzadigd natriumfluoride gevoegd, zoodat de concentratie ± 1 ‰ NaFl bedroeg. Bij N°. 6 v. S. werd de NaFl eerst toegevoegd, nadat het bloed $2\frac{1}{2}$ uur bij kamertemperatuur had gestaan, en tot een concentratie van 0.5 ‰.

In geen geval bestond er duidelijke glycolyse; soms daalde de bloedsuiker wat, soms steeg ze wat, doch een glycolytisch proces met geleidelijke verdwijning van de suiker zien we niet.

TABEL VI.

N ^o .	N A A M. Diagnose.	NaFl 1 % toegevoegd na uittreden bloed uit vaten.	Glycose in ‰		
			Direct.	na glycolyse 37°	
				6 uur.	24 uur.
1	d. G. hysterie	± 1/2 uur	0.67	0.64	0.65
2	v. V. maagklachten	± 1/2 uur	0.76	0.60	0.57
3	Br. diabetes	± 1/2 uur	0.79	0.84	0.86
4	O. diabetes	± 1/2 uur	1.24	1.26	1.24
5	S. maagklachten	± 1/2 uur	0.75	0.92	—
6	v. S. neurasthenie	2 1/2 uur	0.79	0.74	0.74

Ook door deze proeven wordt de meening van ARTHUS, dat NaFl de glycolyse slechts belette, indien het aan het bloed wordt toegevoegd direct na het uitkomen uit de bloedvaten, niet bevestigd.

SUCRE VIRTUEL EN BINDING VAN AAN HET BLOED TOEGEVOEGDE GLYCOSE.

Over de sucre virtuel deed ik een aantal proeven, nauwkeurig de voorschriften van LÉPINE volgende, behalve voor het onteiwitten en de methode van bloedsuikerbepaling.

Een bloedsuikerbepaling werd direct gedaan, door ± 0.5 c.c. bloed direct te verdunnen met de 7 voudige hoeveelheid Aqua destillata en een gelijk volume Na Wolframaat 10 % en 2/3 n. H₂ SO₄. Terzelfder tijd opgevangen bloed werd onmiddellijk gedefibrineerd door schudden met glasparels en daarna gedurende een uur

in een waterbad van 56° C. of in ijs in de ijskast geplaatst; daarna werd op dezelfde wijze onteiwit.

Voor de uitkomsten der bloedsuikerbepalingen zie tabel VII.

TABEL VII.

N ^o .	N A A M. Diagnose.	Glycose in ‰ m.gr. p. c.c. bloed		Verschil.
		Direct.	Na 1 uur 56° of 0° C.	
1	de G. 1 Diabetes	0.85	0.85	0
2	M. id.	2.9	2.97	+ 0.07
3	Br. id.	0.82	0.8	— 0.02
4	O. id.	1.49	1.56	+ 0.07
5	de G. 2 id.	1.54	1.64	+ 0.1
6	U. id.	1.67	1.52	— 0.15
7	M. als N ^o . 2 id.	2.88	2.97	+ 0.09
8	v. V. Maagklachten	0.85	0.86	+ 0.01
9	S. Maagklachten	0.95	0.84	— 0.11
10	V. Ulc. ventr.?	0.84	0.87	+ 0.03

We zien betrekkelijk kleine, wisselende toe- of afnamen van het bloedsuikergehalte, de meeste vallend binnen de grenzen der methodefout; geen bevestiging van LÉPINE's sucre virtuel.

Reeds bij de bespreking der litteratuur wees ik op de wenschelijkheid, dit onderzoek te herhalen met de onteiwitingsmethode, die LÉPINE gebruikte. Het was mij niet mogelijk, dit tegelijk met de glycolyseproeven te doen; een apart onderzoek met grootere hoeveelheden bloed wordt hiertoe vereischt.

De gegevens met serum bij 37° C. verkregen doen al denken aan het bestaan van een sucre virtuel; ook op andere wijze bleek, dat de suiker in het bloed zich anders gedraagt als een oplossing van glycose. Voegen we nl.

glycose in bekende hoeveelheid aan bloed toe en bepalen we daarna de bloedsuiker, dan vinden we deze dikwijls niet overeenkomende met de toegevoegde suikervoorwaarde.

Bij ± 5 c.c. bloed werd een hoeveelheid van 0.2—0.5 c.c. 5 % glycose gedaan (in vele gevallen werd de toegevoegde suikeroplossing in m.gr. nauwkeurig gewogen, soms ook het bloed; in de andere gevallen werden goed gecontroleerde pipetten gebruikt). Uit de bloedsuiker vóór de suikertoevoeging en de hoeveelheid toegevoegde suiker kan men gemakkelijk de te verwachten suiker berekenen; deze nu stemde zelden overeen met de bij de bepaling gevonden waarde.

Uit de nevenstaande tabel, waarin de diabetesgevallen tegenover de andere geplaatst zijn, kunnen we aflezen, dat de suikerbinding, resp. loslating, geen toevalligheid, maar afhankelijk van het chemisch milieu is; we zien n.l. door bij hetzelfde bloed (of zooals bij de twee gevallen van leukaemiebloed van denzelfden persoon, doch met verschillende hoeveelheden roode en witte bloedcellen) wisselende hoeveelheden glycose toe te voegen, de verschillen tusschen berekende en gevonden bloedsuiker altijd in dezelfde richting afwijken, waarbij tevens bijna steeds de afwijking grooter is, naarmate meer glycose werd toegevoegd.

Bij het bloed van niet diabetici zien we in de meeste gevallen vrijkomen van glycose; slechts geval N^o. 9 (myeloische leukaemie) geeft binding van suiker te zien. N^o. 7 valt op de grens van methodefouten (toevoegen glycose met pipet, — methodefout der suikerbepaling).

Bij de diabetici zien we voor 3 middelzware en zwaardere gevallen (1, 2 en 4) een duidelijke binding van suiker, terwijl van een zwaar geval N^o. 3, de toegevoegde suiker juist wordt teruggevonden. Twee gevallen van diabetes, waar de stoornis der suikerstofwisseling zeer gering was (zie grootte der bloedsuiker) op het oogenblik van proefneming, gedragen zich als niet-diabetici: bij suikertoevoeging komt er van te voren gebonden suiker vrij.

TABEL VIII.

N ^o .	NAAM. Diagnose.	Bloedsuiker in $\frac{\text{‰}}{\text{mgr. per c.c. bloed.}}$			Ver- schil.
		Direct.	Na glycese- toevoeging.		
			Bere- kend.	Gevon- den.	
1	de G. 2 diabetes	1.44	3.84	3.38	— 0.46
2	U. diabetes	1.74	4.1	3.8	— 0.3
		1.74	9.5	8.81	— 0.69
		1.74	15.02	14.03	— 0.99
		1.74	17.71	17.52	— 0.19
		1.74	17.71	17.52	— 0.19
3	M. diabetes	2.83	5.2	5.3	+ 0.1
		2.83	7.46	7.52	+ 0.06
4	Ma. diabetes	2.99	4.19	3.96	— 0.23
5	W. diabetes	0.79	3.21	3.36	+ 0.15
		0.79	5.5	5.99	+ 0.49
6	v. B. diabetes.	1.04	3.37	3.56	+ 0.19
7	d. R. Carc. ventr.	0.97	3.28	3.14	— 0.14
8	V. Ulc. ventric.	0.83	3.24	3.25	+ 0.01
9	v. d. V. leukaemie	0.97	5.42	4.72	— 0.7
		1.01	5.47	4.75	— 0.72
10	Vij. Ulc. ventr.	0.73	1.7	1.78	+ 0.08
		0.73	2.69	3.02	+ 0.33
11	W. Lues III	0.74	5.22	5.6	+ 0.38
12	X. leukaemie	0.99	5.45	5.8	+ 0.35
		0.75	5.25	5.52	+ 0.27
13	v. d. B. Lues	0.95	3.29	3.7	+ 0.41
14	F. Bronch. chron.	0.96	2.84	2.84	—
		0.96	4.6	4.99	+ 0.39
15	v. W. maagkl.	0.72	3.1	3.38	+ 0.28
		0.72	4.4	4.67	+ 0.27

De waarneming is niet gemakkelijk te verklaren en slechts enkele opmerkingen kunnen als onderstelling gegeven worden.

a. Bij diabetes is de sucre protéidique van BIERRY wisselend verhoogd, bij zwaardere gevallen meestal belangrijk. Het ligt voor de hand, dat in het bloed in vitro nog stoffen (eiwitgroepen) voorkomen, die bij toevoeging van suiker in overmaat een deel daarvan binden.

b. In overeenstemming met deze onderstelling zou zijn, dat de glyucosebinding alleen bij zwaardere gevallen van diabetes optrad. In hoeverre en of er ook bij deze gevallen nog een suikerloslating kan plaats hebben (in dit geval gemaskeerd door de sterkere suikerbinding), is niet te zeggen.

c. Bij bloed van diabetici met lichte stoornis der suikerstofwisseling en bij bloed van bijna alle andere zieken, zien we onder invloed van suikertoevoeging een loslaten van glyucose, die dus niet al te sterk kan zijn gebonden. Deze zwak gebonden suiker doet sterk denken aan de sucre virtuel van LÉPINE en de suikerbindingen, die STASIAK experimenteel kon aantoonen.

d. Tenslotte zij hier nog eens opgemerkt, dat, waar wij spreken van glyucose, slechts een reduceerende stof wordt bedoeld. We kunnen bij onze proefneming evenmin als anderen deze moeilijkheid ontkomen.

GLYCOLYSE BIJ LIJDERS AAN DIABETES EN ANDERE ZIEKTEN.

De glycolyse geschiedde in bloed met een minimum leucocyten; slechts een enkele maal werd gedefibrineerd bloed gebruikt in verband met den toestand van de zieke, die niet naast de centrifuge kon geplaatst worden of om andere redenen (bij diabetes $3 \times$ en bij andere zieken $2 \times$, zooals uit de tabel aan het aantal leucocyten kan gezien worden).

De glycolyse werd bestudeerd aan het bloed zonder

meer en na toevoeging van 5 % glyucoseoplossing; bij 37° C.; en in enkele gevallen ook bij kamertemperatuur, $\pm 16^{\circ}$ C.

De gegevens volgen hieronder in Tabel IX.

Uit de bloedsuiker en het al of niet voorkomen van suiker, aceton en diaceetzuur in de urine kan men een indruk krijgen over den ernst van de diabetes.

In verband met de evenredigheid, die binnen bepaalde grenzen bestaat tusschen de grootte der glycolyse en het aantal roode bloedlichaampjes, is de glycolyse voor de vergelijking berekend op 5.000.000 roode bloedlichaampjes (de leucocyten konden wegens hun gering aantal buiten beschouwing blijven). Dit is wel zeer noodzakelijk bij de hier beschreven proeven, waar bij het aantal roode bloedcellen wisselde van 2.860.000 tot 8.100.000. Bij gedefibrineerd bloed zullen deze verschillen veel geringer zijn, doch ook nog wel belangrijk kunnen blijken.

We kunnen uit tabel IX de volgende gevolgtrekkingen maken.

1. Het suikerverlies door glycolyse gedurende 6 uur bij 37° C, berekend op 5.000.000 roode bloedlichaampjes, is bij bloed van diabetespatiënten 0.29—0.76 m.gr. per c.c. en belangrijk lager dan bij de controle gevallen, 0.52—0.81 m.gr. per c.c. Alle gevallen tezamen genomen vinden we: bij 18 diabetici een suikerverlies van 8.92 m.gr. of gem. 0.495 m.gr., bij 19 niet-diabetici een suikerverlies van 12.39 m.gr. of gem. 0.652 m.gr.; dus een volkomen bevestiging van de fundamentele waarneming van LÉPINE.

2. De procentgetallen verschillen natuurlijk veel meer, daar de aanvangsbloedsuiker bij diabetici 2 à 3 maal hooger is, dan die der andere zieken. Zij bedragen 14—61 % en 51—100 % voor diabetes- resp. controlegevallen.

3. De glycolyse gedurende zes uur geeft in absolute getallen uitgedrukt bij zware (1, 2, 4, 8, 12, 13, 17, 18) meestal iets hogere getallen dan bij de lichtere gevallen

TABEL IX.

N ^o .	N A A M. nuchter niet nuchter	diabetes suiker aceton diaceetzuur	Aantal roode bloedl. per m.m ³ .	Aantal witte bloedl. p. m.m ³ .	Glycose in ‰ (m.gr. in 1 c.c. bloed)			
					direct	na glycolyse bij 37°		
						2 u.	6 u.	24 u.
1	de G. 1 nuchter	s + a + d —	4.920.000	30	1.73	1.65	1.26	0.19
2	Sp. nuchter	s + a + d +	4.860.000	330	2.45	2.11	1.71	—
3	v. O. nuchter	s — a + d —	4.600.000	120	1.3	1.23	0.98	—
4	Br. nuchter	s + a + d ±	3.900.000	200	2.33	2.15	1.79	0.49
5	d. Br. nuchter	s ± a + d —	5.400.000	460	1.33	—	1.02	0.12
6	Br. zelfde als 4 nuchter	s — a — d —	5.600.000	300	0.82	0.64	0.26	—
7	O. nuchter	s + a + d —	4.860.000	380	1.49	—	0.94	—
8	M. nuchter	s + a + d +	4.900.000	300	2.9	2.72	2.5	0.41
9	Bo. nuchter	s — a — d —	7.620.000	640	1.07	—	0.61	—
10	de G. 2 nuchter	s + a + d —	4.780.000	160	1.4	—	0.83	—
11	U. nuchter	s + a — d —	6.720.000	800	1.74	—	1.2	—
12	M. zelfde als 8 nuchter	s + a + d ±	4.420.000	220	3.—	—	2.54	—
13	Ma. niet nuchter	s + a + d —	5.320.000	1000	2.99	—	2.36	—
14	W. niet nuchter	s — a — d —	7.680.000	500	0.79	—	0.25	—
15	v. B. niet nuchter	s — a + d ±	4.800.000	4.600	1.04	0.81	0.42	—
16	P. niet nuchter	s — a — d —	5.100.000	4.200	1.49	—	0.97	—
17	de K. niet nuchter	s + a + + d + +	4.300.000	5.500	3.45	3.54	3.01	1.1
18	v. B.-v. d. B. n. nuchter	s + a + d —	8.100.000	240	2.33	1.96	1.47	—

Glycoseverlies na 6 uur			a na glycosetoevoeging glycose in ‰					Glycosever- lies in ‰		b Glycose in ‰			Glycosever- lies in ‰	
in m.gr.	berek. op 5 milj. r. bl.l.	in % bloed- suiker	direct	na glycolyse bij 37° C.				na 6 u.	na 24 u.	direct	na glycolyse bij ± 16° C.		na 6 u.	na 24 u.
				2 u.	4 u.	6 u.	24 u.				6 u.	24 u.		
0.47	0.48	28	3.58	—	—	3.38	2.12	0.2	1.46					
0.74	0.76	31												
0.32	0.35	27												
0.54	0.69	29												
0.31	0.29	22												
0.56	0.5	61												
0.55	0.59	39												
0.4	0.41	14												
0.46	0.3	28												
0.57	0.6	43	3.38	—	—	2.82	0.72	0.56	2.66					
0.54	0.4	23	3.8	—	—	3.88	1.85	—	1.95					
0.46	0.52	17	5.3	4.88	—	4.6	1.26	0.70	4.04					
0.63	0.59	20	3.96	—	—	4.18	2.—	0.22	1.96	{ 2.99 2.92 2.9 0.07 0.09 3.96 4.2 3.54 0.24 0.4 0.79 — 0.26 — 0.53 6.4 — 4.83 — 1.57				
0.54	0.35	44	3.36	—	—	2.34	0.52	1.02	2.84					
0.52	0.54	52	3.56	3.32	—	2.64	1.63	0.92	1.93		1.04	0.88	0.69	0.16 0.35
0.52	0.51	34	4.08	—	—	3.64	1.79	0.44	2.29		4.08	4.—	3.46	0.08 0.62
0.44	0.51	15	4.57	4.8	4.46	4.56	4.—	0.01	0.57	{ 3.45 3.39 3.— 0.06 0.45 4.57 — 4.39 — 0.18				
0.86	0.53	23	5.23	4.64	4.69	5.15	2.49	0.08	2.74					

TABEL IX (Vervolg).

N ^o .	N A A M.		Diagnose.	Aantal roode bloedl. per m.m ³ .	Aantal witte bloedl. p. m.m ³ .	Glycose in ‰ (m.gr. in 1 c.c. bloed)			
	nuchter niet nuchter	direct				na glycolyse bij 37°			
						2 u.	6 u.	24 u.	
19	Kr.	nuchter	Carc ventric	4.800.000	220	1.14	1.—	0.51	0.16
20	Be.	nuchter	Kyphoskoliose	4.900.000	600	1.03	0.85	0.53	0.15
21	de G.	nuchter	Buikklachten	4.650.000	520	0.85	0.65	0.26	—
22	v. V.	nuchter	Maagklachten	5.000.000	330	0.85	0.61	0.23	—
23	S.	nuchter	Maagklachten	5.080.000	360	0.95	0.65	0.16	—
24	de R.	nuchter	Carc. ventr.	5.780.000	600	0.97	—	0.15	—
25	Vo.	nuchter	Ulc. ventric.	5.160.000	300	0.83	—	0.25	—
26	v. d. V.	nuchter	Myel. leukaemie	5.980.000	10.000	0.97	—	0.28	—
27	Vij.	niet nuchter	Ulc. ventric.	4.080.000	4200	0.73	—	0.28	—
28	W.	niet nuchter	Lues III	4.400.000	11.600	0.74	—	0.08	—
29	X.	nuchter	Myel. leukaemie	2.860.000	1.600	0.99	—	0.56	—
30	Oo.	nuchter	Ulc. ventric.	5.400.000	180	0.94	—	0.28	—
31	Vr.	nuchter	Apex. aand.?	5.320.000	360	0.92	0.65	0.24	—
32	v. S.	niet nuchter	Neurasthenie	4.800.000	480	0.95	0.69	0.17	—
33	v. d. B.	niet nuchter	Lues	4.200.000	620	0.95	0.75	0.34	—
34	v. W.	niet nuchter	Maagklachten	4.620.000	1060	0.72	0.46	0.17	—
35	F.	nuchter?	Bronch. chron.	5.100.000	640	0.96	0.81	0.32	—
36	de Wi.	niet nuchter	Maagklachten	5.300.000	420	0.79	0.56	0.17	—
37	de K.	niet nuchter	Maagklachten	4.600.000	380	0.85	0.72	0.32	—

Glucoseverlies na 6 uur			a na glycosetoevoeging glycose in ‰				Glucosever- lies in ‰		b Glycose in ‰			Glycosever- lies in ‰		
in m.gr.	berek. op 5 milj. r. bl.l.	in % bloed- suiker	direct	na glycolyse bij 37° C.				na 6 u.	na 24 u.	direct	na glycolyse bij ± 16° C.		na 6 u.	na 24 u.
				2 u.	4 u.	6 u.	24 u.				6 u.	24 u.		
0.63	0.67	59												
0.5	0.52	51												
0.59	0.63	74												
0.62	0.62	73												
0.79	0.78	82												
0.82	0.71	73												
0.58	0.56	68	2.43	—	—	1.79	0.62	0.64	1.81					
0.69	0.58	60	4.72	—	—	3.86	2.19	0.86	2.53	{	0.97	0.83	0.29	0.14
											4.72	4.44	3.05	0.28
0.45	0.55	75	3.02	—	—	2.2	0.82	0.82	2.20	{	0.73	0.57	0.32	0.16
											3.02	2.46	2.23	0.56
0.66	0.75	100	5.6	—	—	5.—	3.16	0.6	2.44		5.6	5.53	5.—	0.07
0.43	0.75	76	5.8	5.73	5.6	5.11	4.2	0.69	1.6	{	0.99	0.8	0.67	0.18
											5.8	5.76	5.6	0.04
0.66	0.61	65	4.12	—	—	2.82	0.77	1.3	3.35					
0.68	0.64	70	3.94	3.84	3.56	2.94	1.4	1.—	2.54					
0.78	0.81	85	bacterieverontreiniging											
0.61	0.72	76	3.7	3.62	3.2	2.76	1.27	0.94	2.43					
0.55	0.6	83	3.38	3.5	2.96	2.46	0.97	0.92	2.41					
0.64	0.63	66	bacterieverontreiniging											
0.62	0.58	74	3.6	3.26	3.09	2.76	0.65	0.94	2.95					
0.53	0.58	68	3.96	3.78	3.9	3.16	1.9	0.80	2.06					

van diabetes. Procentsgewijs is het suikerverlies bij alle zware diabetesgevallen laag.

4. Drie diabetesgevallen (6, 14, 15) vertoonen een zeer lage (binnen de norm vallende) bloedsuiker 0.82, 0.79 en 1.04 ‰. Zij hebben procentsgewijs het hoogste suikerverlies en 6 en 15 ook in absolute waarden. We zien hierbij getallen overeenkomen, die met de controlegevallen. 15 v. B. is een geval van zware diabetes ¹⁾ geweest, dat na een langdurige behandeling met insuline met een PETRENDIET in goeden toestand bleef, behalve de bestaande acidose. Dit geval wijst er op dat acidose niet altijd een oorzaak van verminderde glycolyse is.

Ook 6 Br. was te voren een vrij zwaar geval en 4 hetzelfde geval dato 3-1-24, geeft een duidelijk verminderde glycolyse te zien; 11 dagen later, als de stoornis der suikerstofwisseling blijkbaar verdwenen is, zien we (6) een glycolyse als bij de controlegevallen.

Deze proeven brengen de onderstelling naar voren, of niet het abnormale suikercomplex, dat in het bloed van zwaardere of minder juist behandelde diabetici voorkomt, de oorzaak van de verminderde glycolyse kan zijn.

5. Na de toevoeging van glycose zien we bij niet diabetici een regelmatige toename der glycolyse tegenover het suikerverlies van 't bloed zonder glycosetoevoeging. (Later wordt hierop nog uitgebreid teruggekomen).

Slechts bij 25, 25a is de vermeerdering gering en bij 28, 28a is de glycolyse na suikertoevoeging iets geringer.

Het is niet mogelijk, een bruikbare factor aan te geven voor het verband van stijging der glycolyse en stijging der aanvangsglycoseconcentratie ²⁾; zij is lang niet zoo

¹⁾ De vraag onder welke rubriek, zwaar, middelmatig zwaar of licht, we een geval van diabetes moeten brengen is lastig. Ik heb steeds elk geval beschouwd naar de stofwisselingsafwijkingen, voor zoover de gegevens dat toelaten, op den dag van proefneming.

²⁾ Bij deze tabellen moet nog een correctie aangebracht worden, die echter achterwege gelaten is om de tabel niet al te uitgebreid en daardoor onoverzichtelijk te maken. Voor de verhooging der

groot als b.v. LÉPINE en VANDEPUT voor hondenbloed vonden.

Het verloop der glycolyse na suikertoevoeging is regelmatig met een gelijkmatig dalen van het suikergehalte; slechts 34a en 37a geven hierop een kleine uitzondering.

6. Na glycosetoevoeging bij het bloed van diabetici zien we een onregelmatig verloop der glycolyse, een onregelmatigheid, die we in mindere mate ook reeds zagen zonder glycosetoevoeging. Vooral bij de klinisch zware gevallen (13, 17, 18) is er van een gelijkmatige suikerverdwijning, zooals het normale proces te zien geeft, niets meer te bespeuren.

Als gevolg hiervan is er geen parallellisme van het suikerverlies door glycolyse in bloed zonder en met suikertoevoeging.

7. Vergelijken we de glycolyse van diabetici met controlegevallen, waarbij glucose is toegevoegd tot een ongeveer gelijke beginbloedsuiker, dan is het suikerverlies na 6 uur in het bloed van diabetici gemiddeld belangrijk lager, dan in dat der controlegevallen.

8. Wanneer we voor de weinige gevallen van diabetes, waarbij we zonder glycosetoevoeging de glycolyse gedurende 24 uur kunnen nagaan (4. 8. 17), het suikerverlies in 24 uur bepalen, dan zien we dat dit 1.84 m.gr., 2.49 m.gr. en 2.35 m.gr. bedraagt en ongeveer gelijk is aan het suikerverlies in 24 uur bij controlegevallen met een zelfde aanvangsbloedsuiker (34a en 27a, waarbij het 1.81 m.gr. en 2.20 m.gr. bedroeg).

Het is bekend, dat door LÉPINE e.a. in verschillende proefnemingen bij zeer zware diabetes of coma en in alle gevallen van experimenteele pancreasdiabetes eenigen tijd na de extirpatie ook na 24 uur gering suikerverlies werd gevonden. Deze getallen wijzen er op, dat

suikerconcentratie werd aan 5 c.c. bloed 0.2—0.5 c.c. glucose 5% toegevoegd, waardoor het aantal r. bl.c. per c.c. is gedaald en dus eveneens de glycolyse. Voor nauwkeurige vergelijking moeten de glycolysewaarden na suikertoevoeging met 4—10% vermeerderd worden.

een belangrijke stoornis in de suikerstofwisseling kan bestaan, terwijl het glycolytisch vermogen ongestoord aanwezig blijkt te zijn bij een waarnemingstijd van 24 uur.

9. Het verloop der glycolyse gedurende 24 uur geeft een belangrijk verschil te zien, wat uit de cijfers van Tabel IX volgt en gemakkelijk te lezen is in curven 2 en 3, uit de cijfers dezer tabel vervaardigd.

De curven vertoonen een in 't ooglopend verschil van vorm, wat daarop berust, dat bij diabetici (met en zonder suikertoevoeging) in de eerste 6 uren minder suiker door de glycolyse verdwijnt, dan in de volgende tijdvakken van 6 uren te zamen genomen (2 uitzonderingen), terwijl bij de controlegevallen (met suikertoevoeging) in de eerste zes uren de glycolyse sterker is.

Zooals reeds vroeger is opgemerkt geeft de curve geen werkelijk beeld der glycolyse, aangezien de eerste zes uren de glycolyse-buizen iedere twee uur flink dooreengeschud werden, de laatste 18 uren niet meer. Het is dus wel mogelijk, dat bij gebruik van een schudmachine gedurende de geheele 24 uur, ook de normale gevallen een curve zouden te zien geven met een knik, uitspringend naar boven bij de 6 uur.

Deze verandering zou dan echter voor beide curven gelden en het verschil is er dus niet minder kenmerkend om.

10. DENIS en GILES (l.c.) deden hun glycolyse-proeven bij kamertemperatuur en vonden op deze wijze zeer duidelijke verschillen tusschen diabetespatiënten en lijders aan andere ziekten.

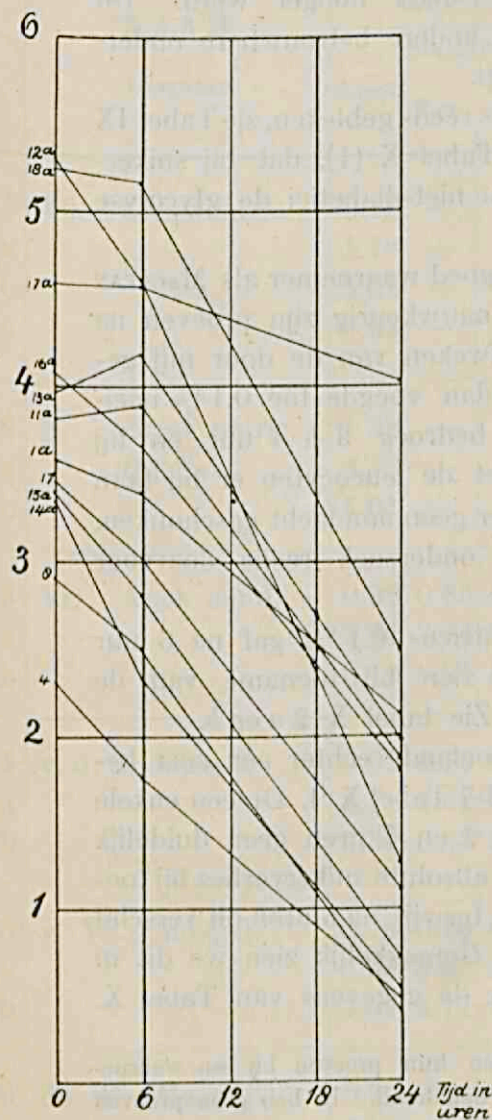
Ook in tabel IX zien we, dat de glycolyse bij $\pm 16^{\circ}$ C. meer markante verschillen te zien geeft dan de glycolyse bij 37° C. voor dezelfde gevallen.

De glycolyse der controlegevallen vertoont bij 16° C. een gelijkmatig verloop. Er is meestal bij 16° C. in 24 uur een evengroot suikerverlies als bij 37° C. in 6 uur.

De glycolyse in het bloed van diabetespatiënten is ook bij 16° C. onregelmatig.

CURVE II Zie tabel IX
(cijfers verwijzen naar
tabel IX)

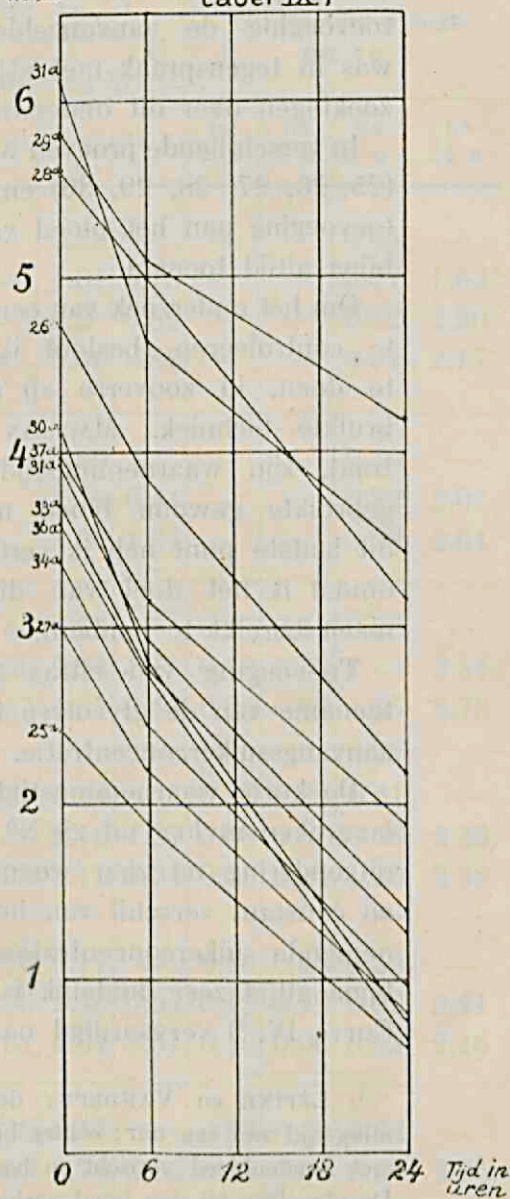
Bloed
suiker
in ‰



Diabetes met en zonder suikertoevoeging

CURVE III Zie tabel IX
(cijfers verwijzen naar
tabel IX)

Bloed
suiker
in ‰



Geen diabetes; met suikertoevoeging

GLYCOLYSE NA TOEVOEGING VAN GLYCOSE OPLOSSING 5 %.

Zooals in het litteratuuroverzicht werd vermeld, vond MACLEAN de glycolyse niet sterker, indien door glycose-toevoëging de aanvangsbloedsuiker hooger werd. Dit was in tegenspraak met alle andere betrouwbare onderzoeken over dit onderwerp.

In verschillende proeven was reeds gebleken, zie Tabel IX (25, 26, 27, 28, 29, 30) en Tabel X (1), dat bij suikertoevoëging aan het bloed van niet-diabetici de glycolyse bijna altijd toenam.

Om het onderzoek van een goed waarnemer als MACLEAN te controleeren, besloot ik nauwkeurig zijn proeven na te doen, in zooverre zij afweken van de door mij gebruikte techniek. MACLEAN dan voegde toe 0.1 % natriumcitraat, zijn waarnemingstijd bedroeg 3 à 4 uur en hij gebruikte gewoon bloed met de leucocyten er bij (aan dit laatste punt heb ik verder geen aandacht geschonken, omdat ik het doel van dit onderzoek reeds daarvoor meen bereikt te hebben).

Toevoëging van citras natrius 0.1 % gaf na 6 uur toename van de glycolyse te zien bij toename van de aanvangssuikerconcentratie. Zie tabel X 2 a en b.

De korte waarnemingstijd oefende echter een zeer belangrijken invloed uit, zie N^o. 3-7 Tabel X ¹⁾. Op een enkele uitzondering na zien we na 2 en 4 uren geen duidelijk en constant verschil van het absolute suikerverlies bij toenemende suikerconcentraties, terwijl na 6 uren dit verschil bijna altijd zeer duidelijk is. Gemakkelijk zien we dit in Curve IV, ²⁾ vervaardigd naar de gegevens van Tabel X.

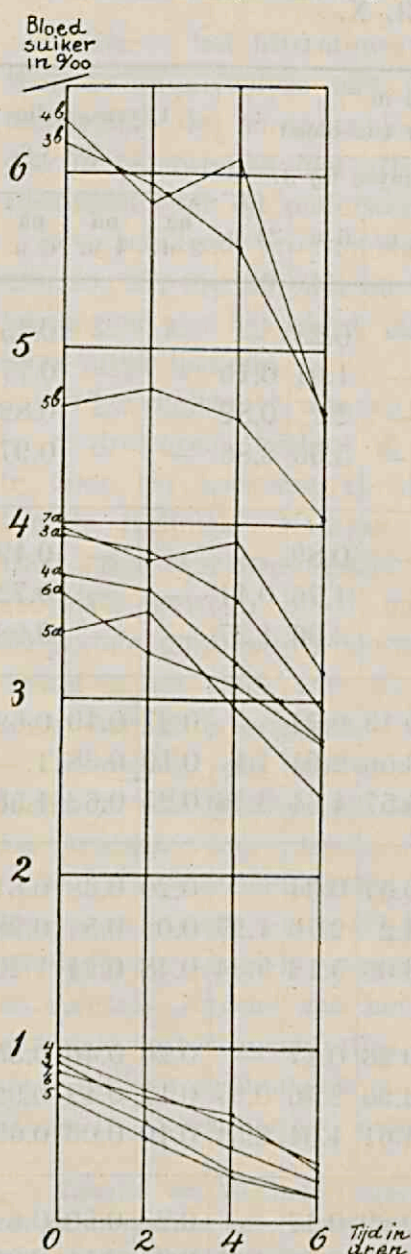
¹⁾ LÉPINE en VANDEPUT deden hun proeven bij een waarnemingstijd van een uur; echter bij den hond. Ik heb geen proeven met hondenbloed verricht en bezit daarover dus ook geen ervaring. De glycolyse bij den hond verloopt echter belangrijk anders dan bij den mensch.

²⁾ Het verloop der curven is slechts gedurende de eerste zes uren opgeteekend; voor een periode van 24 uur vertoonen alle curven het type van lijn c op curve I.

TABEL X.

N ^o .	N A A M. Diagnose.	Glycose in ‰ m.gr. per c.c. bloed				Glycoseverlies m.gr. per c.c.				
		direct	na glycolyse bij 37° C.				na 2 u.	na 4 u.	na 6 u.	na 24 u.
			2 u.	4 u.	6 u.	24 u.				
1	Vij. Ulc. ventric.	0.73	—	—	0.28	—	—	—	0.45	—
a		1.78	—	—	1.01	0.15	—	—	0.77	1.63?
b		3.02	—	—	2.2	0.82	—	—	0.82	2.20
c		6.03	—	—	5.06	3.86	—	—	0.97	2.17
2	N. citras natric. 0.1 ‰	1.38	—	—	0.89	—	—	—	0.49	—
a		2.48	—	—	1.76	0.41	—	—	0.72	2.07
b		4.04	—	—	3.06	1.37	—	—	0.98	2.61
3	Vr. Apex aand.	0.92	0.65	0.43	0.24	—	0.27	0.49	0.68	—
a		3.94	3.84	3.56	2.94	1.4	0.10	0.38	1.—	2.54
b		6.19	5.94	5.57	4.64	3.46	0.25	0.62	1.55	2.73
4	v. d. B. Lues	0.95	0.75	0.57	0.34	—	0.20	0.38	0.61	—
a		3.7	3.62	3.2	2.76	1.27	0.08	0.5	0.98	2.43
b		6.32	5.84	6.08	5.12	3.34	0.48	0.24	1.20	2.98
5	v. W. Maagkl.	0.72	0.46	0.26	0.17	—	0.26	0.46	0.55	—
a		3.38	3.5	2.96	2.46	0.97	0.12	0.42	0.92	2.41
b		4.67	4.77	4.61	4.04	2.51	0.10	0.06	0.63	2.16
6	de W. Maagkl.	0.79	0.56	0.29	0.17	—	0.23	0.50	0.62	—
a		3.6	3.26	3.09	2.76	0.65	0.34	0.51	0.94	2.95
7	de K. Maagkl.	0.85	0.72	0.62	0.32	—	0.13	0.23	0.53	—
a		3.96	3.78	3.9	3.16	1.9	0.18	0.06	0.80	2.06

CURVE IV (Zie tabel X)



De lijnen voor de glycolyse zonder suikertoevoeging (3, 4, 5 enz.), beneden bij ± 1 ‰, toonen een gelijkmatige daling van het suikergehalte.

De lijnen, aangevende de glycolyse na suikertoevoeging (3 a-b, 4 a-b enz.), vertoon de eerste 4 uren geringe suikervermindering, om dan in het tijdperk van 4-6 uur met een scherp knik naar beneden te gaan.

Ik meen hiermede voldoende te hebben verklaard, waarom MACLEAN resultaten vond, afwijkende van die der andere onderzoekers, die experimenteerden met bloed van den mensch. (MAURIAC en SERVANTIE, RONA en WILENKO stelden ook het suikerverlies na 6 uur glycolyse vast. In de tabellen dezer laatsten komt een glycolyseproef van $2\frac{1}{2}$ uur duur voor; het suikerverlies bij 0.125 ‰ bedroeg 0.045 ‰ en bij 0.525 ‰ was het verlies 0.035 ‰).

Ter verklaring dezer proeven kan het volgende opgemerkt worden.

De waarneming is, dat het suikerverlies door glycolyse van bloed met glycosetoevoeging per tijdseenheid de eerste vier uren belangrijk minder is, dan in de volgende

2 uren. Het ferment is hetzelfde gebleven, een mogelijke remming door de hogere suikerconcentratie is voor alle tijdstippen ongeveer gelijk, andere remmende invloeden zijn er niet bijgekomen; het ligt voor de hand de onderstelling te maken, dat er iets met de toegevoegde suiker moet gebeuren, alvorens deze geschikt is om tengevolge van glycolyse te verdwijnen; dit vermoeden wordt iets sterker, doordat de glycolyse de eerste vier uren met en zonder suikertoevoeging ongeveer even sterk is. Onze gedachtengang volgende, zou het glycolytisch ferment de eerste uren alleen inwerken op de gewone, reeds aanwezige bloedsuiker, na dien tijd ook op de veranderde, toegevoegde glycose.

Een tweede mogelijkheid is het loskomen van suiker als *sucres libre* na de toevoeging van glycose. Wel is waar werd slechts voor twee van de gevallen uit Tabel X nl. N^o. 4 en 5 respectievelijk N^o. 13 en 15 uit Tabel VIII de suikerloslating na glycosetoevoeging bepaald, doch ook voor de andere gevallen is loslating van suiker waarschijnlijk. Het is mogelijk, dat het proces van suikerloslating, dat we konden aantoonen, nog eenigen tijd doorgaat. Het is echter bijna onmogelijk, dat de hoeveelheid suiker, die aldus vrij zou kunnen komen, zoo belangrijk zou kunnen zijn.

ENKELE BESCHOUWINGEN OVER DE VERMINDERDE GLYCOLYSE BIJ DIABETES MELLITUS.

Zooals wij in het litteratuuroverzicht zagen, is de oorzaak van de verminderde glycolyse bij diabetes volkomen onopgehelderd.

Bij het opstellen van een werkhypothese zullen we 3 mogelijkheden kunnen overwegen.

1. De verminderde glycolyse bij diabetes is het gevolg van een verminderde glycolytische kracht der bloedlichaampjes (vermindering hoeveelheid ferment).

2. De verminderde glycolyse bij diabetes is een gevolg van remmende stoffen in het bloed aanwezig.

3. De verminderde glycolyse bij diabetes is een gevolg van den vorm, waarin de suiker in het bloed voorkomt.

1e Onderstelling. Ondanks het vele zoeken in deze richting is het niet gelukt, een vermindering van het glycolytisch ferment vast te stellen. De waarneming, dat de glycolyse in 24 uur in bloed van diabeteslijders geen geringer suikerverlies oplevert dan in dat van controlegevallen, waaraan suiker is toegevoegd tot een zelfde beginconcentratie, maakt het zeer onwaarschijnlijk, dat we met een vermindering van het glycolytisch ferment te doen hebben.

Het lijkt mij niet gewenscht, nader in te gaan op verschillende theorieën over de stoornis der suikerstofwisseling bij diabetes (verminderde suikerverbranding, verhoogde suikerproductie). Ik wil er alleen op wijzen, dat het zoeken naar een vermindering van het glycolytisch ferment zoo sterk op den voorgrond kwam, doordat de stoornis der suikerstofwisseling als het primaire verschijnsel bij diabetes werd beschouwd, ook al wisten de oude clinici zeer goed, dat het eiwitmetabolisme bij diabetes gestoord was.

Er zijn echter geen dwingende gronden, de stoornis der suikerstofwisseling als primair te beschouwen en daarom moeten we de 3 onderstellingen even onbevangen tegenoverstaan.

2de Onderstelling. Er zijn tal van stoffen, die de glycolyse remmen, die echter niet voor een verklaring der remming bij diabetes in aanmerking komen. De twee eenige goed gedefinieerde stoffen, tot nu toe beproefd, zijn aceton en β oxyboterzuur (BÜRGER). Acetontoevoeging aan bloed gaf eerst bij zeer hoge concentratie remming der glycolyse en β oxyboterzuur werkte in het experiment vooral door zijn zure eigenschappen.

Bij vele gevallen van diabetes met acidose ziet men verminderde glycolyse, zonder dat men hieruit tot een oorzakelijk verband mag besluiten. Ik verwijs naar de

sterke glycolyse bij v. B. N^o. 15 Tabel IX, die bestond ondanks de acidose; één geval zegt echter weinig ook al is het sprekend. Een onderzoek bij gevallen van acidose zonder diabetes zou misschien hier een beter inzicht kunnen geven.

Tijdens mijn onderzoek waren in de kliniek geen voor dit doel geschikte patienten aanwezig.

3de Onderstelling. De bestudeering van de suiker als factor bij de glycolyse, door LÉPINE zoo gelukkig begonnen met zijn sucre virtuel, is sindsdien weinig verder gekomen. Het is wel merkwaardig, dat aan de suiker zoo weinig aandacht is geschonken, want het is toch algemeen bekend, dat de bloedsuiker bij diabetes afwijkt van de gewone bloedsuiker.

Uit de onderzoekingen van LÉPINE en van BERRY met zijn medewerkers is bekend, dat de suiker, gebonden aan eiwitgroepen, de sucre protéidique, is toegenomen; dan is er het suikercomplex, dat in het bloed van diabeteslijders blijft bestaan, ver boven de drempelwaarde van de nier voor normale bloedsuiker; in enkele hiervoor genoemde proeven werd beschreven, dat na glycosetoevoeging aan het bloed van diabetici een deel dezer glycose kan worden gebonden; de mogelijkheid van α glycose kan worden overwogen. Er is dus reden alle aandacht aan de bloedsuiker bij diabetes, ook voor het glycolyseproces, te schenken.

Beschouwen we nu curve 2 en 4 in verband met elkaar. We zien een soortgelijk verschijnsel; een glycolyse, die eerst langzaam, later duidelijk veel sneller wordt; bij normaal bloed met suikertoevoeging begint de versnelling na 4 uur, bij diabetes eerst na zes uren.

Tot mijn spijt was het niet mogelijk, diabetescurven gedurende langeren tijd dan zes uren nauwkeurig te vervolgen. De proeven over het verloop der glycolyse na suikertoevoeging werden de laatste weken van mijn onderzoek verricht en gedurende dien tijd was er in de kliniek

geen diabetespatient met ernstige stoornissen in zijn suikerstofwisseling, zoodat we dus door bepalingen om de 2 uur een voor dit doel bruikbare curve van b.v. 12 uur duur niet konden vervaardigen. (De diabetesgevallen in de kliniek vertoonen nu eenmaal slechts korten tijd belangrijker stofwisselingsstoornissen; de lichte gevallen worden bijna alle, korter of langer tijd, normaal met het PETRENDIEET, terwijl bijna alle zware gevallen met insulinebehandeling eveneens voor proefnemingen als deze gelukkig ongeschikt gemaakt worden).

Waarschijnlijk heeft de glycolysecurve van diabetesbloed denzelfden vorm als lijn *c* van curve I, alleen met wat verder naar rechts verschoven knik.

Het ligt voor de hand te denken, dat de suiker, zooals zij zich bevindt in het bloed van diabeteslijders niet direct geschikt is, om door glycolyse ontleed te worden.

Het heeft geen zin verdere bespiegelingen te houden over de vraag, welke vorm (α suiker, gebonden suiker) bij de glycolyse een rol speelt; we weten daaromtrent, zooals reeds gezegd, niets positiefs.

ENKELE VERDERE PROEFNEMINGEN.

Nog een proefneming wil ik vermelden. Door gekruiste glycolysen, dus glycolysen van bloedlichaampjes van diabeteslijders + serum van niet-diabeteslijders en omgekeerd, trachtte ik vast te stellen, of de verlangzaamde glycolyse haar oorzaak vond in de bloedlichaampjes of in het serum, omdat dit zekere conclusies zou toelaten over de vraag, of het glycolytisch ferment de doorslaggevende rol speelde.

De moeilijkheid is, dat geen gebruik gemaakt kan worden van gewasschen bloedlichaampjes, omdat deze een deel hunner glycolytische kracht inboeten en dus voor quantitatief vergelijkend onderzoek onbruikbaar zijn. De niet gewasschen bloedlichaampjes bevatten evenwel altijd nogal wat serum en bovendien glycose in de cel zelf.

Uit de verkregen gegevens is geen conclusie te maken. De beginsuikerconcentraties wisselen natuurlijk steeds en ik weet niet, welke correcties daarvoor aangebracht moeten worden.

Berekenen wij de glycolyse in procenten der aanvangsuikerconcentratie, dan kunnen we besluiten, dat het glycolytisch vermogen der roode bloedcellen van diabetici en controlegevallen niet verschilt en de verschillen in glycolyse in de bloedsuiker gezocht moeten worden. Brengen we geen correctie aan voor de hoogere suikerconcentraties dan blijkt het tegenovergestelde.

De verschillen zijn te klein om afdoende besluiten te kunnen trekken; dit komt waarschijnlijk, omdat altijd een mengsel van beide bloedsuikers ontstaat en de verschillen dus gering moeten zijn. De proeven worden daarom niet in tabelvorm weergegeven.

Een andere poging om deze vraag op te lossen mislukte eveneens. De eene misschien wisselende factor in het glycolyseproces, het glycolytisch ferment, werd uitgeschakeld, door bij serum dierlijke kool te voegen (op 5 c.c. serum 200 m.gr. Blutkohle MERCK, biologisch geprüft). MEIERHOF (131) zegt, dat suiker slechts weinig verbrandt onder invloed van het koolstofmodel.

In overeenstemming hiermede vond ik bij bloed van diabeteslijders, zoowel als bij de controlegevallen, op deze wijze een gering suikerverlies na 24 uur bij 37° C. Een duidelijk verschil tusschen beide groepen was niet aanwezig.

CONCLUSIES.

Hoewel in het oorspronkelijk artikel van FOLIN en Wu vermeld is, dat hun reactie voor bloedsuikerbepaling slechts bruikbaar is tot $\pm 4\%$ glycose, wordt er de aandacht op gevestigd, dat de o.a. in HADEN „*Clinical Laboratory Methods*” gegeven tabel, die tot 8% gaat, niet bruikbaar is.

De proefnemingen over glycolyse werden bijna alle verricht met leukocytenarm bloed, $\pm 5.000.000$ roode en 30—500 witte bloedlichaampjes per m.m³., om onder zoo eenvoudig mogelijke omstandigheden, de proef in physiologisch milieu te nemen.

De glycolyse in vitro is, bij aantallen van 3—8.000.000 roode bloedlichaampjes per m.m³., evenredig aan het aantal bloedlichaampjes.

Glycolyse geschiedt zoowel door roode als door witte bloedlichaampjes. Uit een grove berekening volgt, dat de glycolyse van een wit bloedlichaampje even sterk is als die van 100 roode. De glycolyse in gedefibrineerd bloed zou dus voor het grootste deel ($\pm \frac{9}{10}$) op rekening van de roode bloedlichaampjes komen.

Bloed, dat door bevrozen haemolytisch gemaakt is, geeft een wat minder sterke glycolyse, dan hetzelfde bloed met intacte bloedlichaampjes.

In serum is geen glycolyse aantoonbaar. Zij is echter moeilijk uit te sluiten in verband met de zeker bestaande, doch onbekende hoeveelheid suiker, die na staan bij 37° C. los komen kan als sucre libre.

NaFl 0.5—1 % remt altijd de glycolyse volkomen, of zij spoedig of eerst later na het uit de vaten komen en stollen van het bloed wordt toegevoegd.

Sucre virtuel kon op de gewone wijze (laten staan van het bloed bij 0° of 56° C.) niet worden aangetoond. Gewezen wordt op de mogelijkheid, dat LÉPINE's methode van onteiwitten maakte, dat hij haar wel vond.

Wanneer we aan bloed een nauwkeurig bekende hoeveelheid suiker (5 % waterige glycose-oplossing) toevoegen,

vinden we als regel deze niet volkomen terug bij de bloedsuikerbepaling.

Bij middelzware diabetes werd in 3 van 4 gevallen niet alle suiker teruggevonden, werd dus een deel der toegevoegde suiker gebonden.

Bij 2 zeer lichte diabetesgevallen en bij bijna alle contrôlegevallen werd meer suiker teruggevonden, dan verwacht werd.

Naast de vast gebonden *sucre protéidique* van BIERRY komt een zwakker gebonden suiker voor, overeenkomende met de *sucre virtuel* van LÉPINE.

De glycolyse gedurende 6 uur in normaal bloed, waaraan suiker is toegevoegd, neemt toe met vermeerdering der aanvangssuikerconcentratie, echter belangrijk minder dan in evenredigheidsverhouding.

Glycolyse in vitro in het bloed van lijders aan diabetes is in den regel lager dan bij andere ziekten. In absolute getallen uitgedrukt is er bij 18 diabetici gem. 0.495 m.gr. en bij 19 niet-diabetici gem. 0.652 m.gr. suikerverlies per c.c. in 6 uur.

Glycolyse in vitro gedurende 24 uur gaf voor de enkele vergelijkbare gevallen geen duidelijk verschil bij diabetesbloed en bloed van andere zieken, waaraan suiker was toegevoegd.

De glycolyse in vitro gedurende 24 uur bij diabetici en niet-diabetici vertoont een kenmerkend verschil in het verloop, zooals uit de glycolysecurven is te zien.

Onwaarschijnlijk wordt geacht, dat het verschil in glycolyse van diabetici en niet-diabetici afhankelijk is van een verschillende hoeveelheid glycolytisch ferment.

Waarschijnlijker wordt geacht, dat het verschil in glycolyse van diabetici en niet-diabetici afhankelijk is van

den vorm, waarin de suiker in het bloed voorkomt.

Er wordt gewezen op een overeenkomst in het verloop van de glycolyse van bloed van diabeteslijders en bloed van controlegevallen, waaraan handelsglycose (3 tot 5 0/00) is toegevoegd.

LITTERATUUR.

De met een * aangegeven nummers zijn slechts als referaat gelezen.

1. CLAUDE BERNARD. Critique expérimentale sur la glycémie. C. R. T. 82, pag. 1405 en vele latere werken.
2. R. LÉPINE. Le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète Paris 1891.
Le diabète sucré.
Overzichten in Journal de Physiologie et Pathologie générale T XVII 1917—1918.
Le sucre combiné du sang, pag. 377.
Glycolyse du sucre du sang, pag. 555.
Les agents qui activent la glycolyse, pag. 747.
Sur la glycémie dans l'intoxication phlorizique, pag. 887.
Mécanisme de la glycosurie dans l'intoxication phlorizique, pag. 897.
3. Een eenigzins volledige opgave van de artikelen van LÉPINE en zijn medewerkers behalve de hiervoor genoemde. (gedeeltelijk*).
Lyon Médical 1890 — C. R. 110, pag. 742 — C. R. 110, pag. 1314 — C. R. 112, pag. 146, pag. 411, pag. 604, pag. 1185, pag. 1414 — C. R. 113, pag. 118, pag. 729, pag. 1014 — C. R. Soc. de Biologie 43, 1891, 25 avril — C. R. Soc. de Biologie 44, pag. 220 — C. R. 118, pag. 154 — Revue de Médecine 1894 — C. R. 120, pag. 139 — C. R. 133, pag. 138, pag. 720 — C. R. 134, pag. 398, pag. 582 — Journ. de phys. et de path. génér. 1905, pag. 1 — C. R. Soc. de Biologie 20 Mei 1906 — Arch intern. de phys. 9, pag. 53 — Journ. de phys. et de path. génér. 1911 — C. R. Soc. de Biol. 1912, pag. 591 — Arch intern. de phys. 14, pag. 104 — C. R. 20 Oct. 1913 — Revue de médecine 1916, pag. 230 en 1917, pag. 237.

4. ROSENBERG. Pankreas und Glykolyse in Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere von CARL OPPENHEIMER 1910, Bd. III, Teil I, pag. 251.
5. C. OPPENHEIMER. Die Fermente und ihre Wirkungen. Spezieller Teil 1909, pag. 477.
6. F. KRAUS. Über die Zuckerumsetzung im menschlichen Blute ausserhalb des Gefäßsystems. Zeitschr. f. klin. medizin 21.
7. LÉPINE et METROZ. Sur la glycolyse dans le sang normal et dans le sang diabétique. C. R. 118, pag. 154.
8. PAVY and SIAU. An experimental inquiry upon glycolysis in drawn blood. Journal of Physiology 27.
9. VANDEPUT. Etudes sur la glycolyse. Archives internationales de physiologie 9.
10. RONA und DÖBLIN. Beiträge zur Frage der Glycolyse. Biochemische Zeitschrift 32.
11. RONA und WILENKO. Beiträge zur Frage der Glykolyse. Biochemische Zeitschrift 62.
12. A. KANITZ. Bezüglich der Reaktionskinetik der Glykolyse. Biochemische Zeitschrift 57.
13. P. MAURIAC et L. SERVANTIE. Influence de la concentration en glycose et l'alcalinité sur la glycolyse in vitro. C. R. Soc. de Biologie 1922, deel II, pag. 20.
14. J. SEEGEN. Über die Umsetzung von Zucker in Blut. Centralblatt für Physiologie V, n^o. 25 en 26.
15. W. SPITZER. Die Zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Eine Kritik der LÉPINE'SCHEN Diabetestheorie. Arch. für die ges. Physiologie 60.
16. W. SPITZER. Zelfde titel. Berl. klin. Wochenschrift 1894, pag. 949.
- 17*. LESNÉ et DREYFUS. C. R. Soc. de Biologie 1906, pag. 1140.

18. MAC LEOD. Blood glycolysis its extent and significance in carbohydrate metabolism.
Journal of biol. Chemistry 15, pag. 497.
19. Natalie Sieber. Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate.
Zeitschr. für physiol. Chemie 39, pag. 484.
20. H. MACLEAN. Glycolysis in diabetic blood. With a method for the estimation of blood sugar.
The Journal of Physiology 50.
21. O. MINKOWSKI. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas.
Archiv. für exper. Path. und Pharmacie 31, pag. 85.
22. O. MINKOWSKI. Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas.
Berl. klin. Wochenschrift 1892.
23. M. LANDSBERG. Zur Frage der Zuckerverbrennung im Pankreasdiabetes.
D. Archiv für klin. Medizin 150.
24. LÉPINE. Sur la glycémie dans l'intoxication phlorizique.
Journ. de Phys. et Path. génér. 17, pag. 887.
25. CH. ACHARD et E. WEIL. Contribution à l'étude des sucres chez les diabétiques.
Archives de med. expér. et d'anat. path. 1898.
26. BIERNACKI. Beobachtungen über die Glykolyse in pathologischen Zuständen ins besondere bei Diabetes und funktionellen Neurosen.
Zeitschr. für klin. Medizin 41, pag. 332.
27. J. DE MEIJER. Note preliminaire sur la signification physiologique de la sécrétion interne du Pancréas.
Trav. du Labor. de physiologie. Inst. Solvay 1904, T 6, pag. 137.
28. J. EDELMANN. Zur Frage der Glykolyse.
Bioch. Zeitschrift 40, pag. 314.
29. M. BÜRGER. Untersuchungen über Haemoglykolyse I. Über die Zuckerzerstörung im überlebenden Blute bei Diabetes Mellitus.
Zeitschrift für die ges. exp. Medizin 31 pag. 1 en 80.

- 29-
30. J. HEKMAN en A. VAN MEETEREN. Het suikersplitsend vermogen van het bloed in zijn beteekenis voor het wezen der suikerziekte onderzocht.
Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde 62, 1^e helft, pag. 497.
 31. W. THALHIMER and MARG. C. PERRY. Diminished glycolysis in the blood in diabetes.
The Journ. of the Amer. Med. Association 1923.
 32. W. DENIS and U. GILES. On glycolysis in diabetic and non diabetic blood.
The Journ. of biol. Chemistry 56.
 33. R. LÉPINE. Le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète, Paris 1891.
 - 34*. SALKOWSKI. Zur Kenntniss der Oxidationsfermente der Gewebe.
Virch. Archiv. 147.
 35. UMBER. Zur Lehre von der Glykolyse.
Zeitschr. für klin. Medizin 39, pag. 13.
 36. ENRIQUES et SICARD. Les oxydations de l'organisme (oxydases).
Actualités médicales, Paris 1902.
 37. JACOBY. Über die Oxidationsfermente der Leber.
Virch. Archiv. 157, pag. 235
 38. BLUMENTHAL. Über das glykolytische Ferment.
D. med. Wochenschrift 1903, No. 51.
 39. NADINE SIEBER. Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate.
Zeitschrift für physiol. Chemie 39, pag. 484.
 40. BENDIX und BICKEL.
Experimentell kritischer Beitrag zur Lehre von der Glycolyse.
Zeitschr. für klin. Medizin 48, No. 1 en 2. D. med Wochenschrift 1902, pag. 10.
 - 41*. C. A. LOBRY DE BRUIN en W. ALBERDA VAN EKENSTEIN.
Receuil de trav. chim. des Pays Bas 14, pag. 103.
 - 42*. SCHADE.
Zeitschrift für physik. Chemie 57.

43. MICHAELIS und RONA. Beiträge zur Frage der Glycolyse.
Bioch. Zeitschrift 23, pag. 364.
44. M. ARTHUS. Glycolyse dans le sang et ferment glycolytique.
Archives de phys. norm. et path. 1891, pag. 425.
45. M. ARTHUS. Zelfde titel Arch. de phys. norm. et path. 1892, pag. 337.
46. M. COLENBRANDER. Over het glycolytisch ferment. Onderzoekingen gedaan in het physiol. labor. der Utrechtsche Hoogeschool 1892, 4^e reeks II, pag. 125.
47. M. COLENBRANDER. Over het verdwijnen van suiker uit het bloed.
Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde, 1892 II, pag. 433.
48. M. ARTHUS. Précis de chimie physiologique 1920, pag. 202.
- 49*. R. LÉPINE.
Semaine médic. 1892, 16 mars.
50. D. RIJWOSCH. Über den Einfluss des Blutegel-extractes auf die Glykolyse im Blute.
Centralblatt für Physiologie 11, pag. 495.
51. P. RONA und F. ARNHEIM. Beiträge zur Frage der Glycolyse III.
Bioch. Zeitschrift 48. pag. 35.
52. RUBINO und VARELA. Beiträge zur Frage der Glykolyse. Der Einfluss der H' , Ca'' und Mg'' .
Klin. Wochenschrift 2, pag. 484.
53. M. HAHN. Zur Kenntnis der Wirkungen des extravaskulären Blutes.
Berl. klin. Wochenschrift 1897, pag. 499.
54. A. LOEWIJ und P. F. RICHTER. Zur Chemie des Blutes.
Berl. Klin. Wochenschrift 1897, pag. 1028.
55. P. A. LEVENE and G. M. MEIJER. The action of leucocytes on glycose.
The Journ. of biol. Chemistry 11, pag. 361.

56. P. A. LEVENE and G. M. MEIJER. On the action of leucocytes on hexoses.
On the action of leucocytes on some hexoses and pentoses.
The Journ. of biol. Chem. 14, pag. 551 en pag. 149.
Dezelfde. The role of leucocytes in the work on intermediary metabolism of carbohydrates.
Annales de l'Inst. Pasteur 30, pag. 155.
57. G. S. EADIE, J. J. R. MACLEOD and E. C. LE NOBLE.
Insulin and Glycolysis.
The Americ. Journal of Physiology 65, pag. 462.
58. J. J. R. MACLEOD.
Physiol. Review 1921.
59. A. LOEB. Beziehungen Zwischen Zuckergehalt der Erythrocyten und Glykolyse.
Bioch. Zeitschrift 49, pag. 413.
- 60*. MASING.
Arch. für die ges. Physiologie 149, pag. 227.
61. H. MACLEAN and H. B. WEIR. The part played by the different blood elements in glycolysis.
Biochemical Journal 11. pag. 412.
- 62*. KAWASHIMA YOSHIKANE. Über die glykolytische Kraft des Blutes.
Journal of Biochemistry 2, pag. 131.
- 63*. CHELLE et MAURIAC.
C. R. Soc. de Biologie 1914, 13 juin.
64. R. LÉPINE. Sur la présence normale dans le chyle d'un ferment destructeur du sucre.
C. R. 110, pag. 742.
65. R. LÉPINE.
Revue de médecine 1904, pag. 891.
66. A. BIEDL. Über eine neue Form des experimentellen Diabetes Centralblatt für Physiologie 12, pag. 624.
- 67*. A. BIEDL und Th. R. OFFER. Über Beziehungen der Ductus Lymphæ zum Zuckerhaushalt. Hemmung von Adrenalinwirkung durch Lymphæ.
Wien klin. Wochenschrift 1907.

- 68*. MARTZ. Circulations artificielles dans la foie et le pancréas.
Thèse de Lyon 1898.
- 69*. SYMPSON. Preliminary report on the glykolytic ferment of the pancreas.
Britt medic Journal 1893, pag. 113.
- 70*. SSOBOLEW. Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen.
Centralblatt für Alg. Pathologie 16, pag. 202.
- 71*. BLUMENTHAL. Über Organsafttherapie bei Diabetes Mellitus.
Zeitschrift für Physik und diät. Therapie 1898, pag. 250.
- 72*. HERZOG. Liefert das Pankreas ein Dextrose spaltendes, Alkohol und CO_2 lieferendes Enzym?
Hofm. Beiträge 1902, pag. 102.
- 73*. FEINSCHMIDT. Enthalten die tierischen Zellen ein zuckerzerstörendes Ferment?
Fortschritte der Medizin 1903.
74. BRAUNSTEIN. Beitrag zur Frage der Glykolyse.
Zeitschr. für klin. Medizin 51, pag. 359.
75. RAPAPORT. Experimentelle Untersuchungen über Glykolyse.
Zeitschr. für klin. Medizin 57, pag. 208.
76. MAURIAC et SERVANTIE. Recherches sur le pouvoir glycolytique des Organes.
C. R. Soc. de Biologie 1922, I, pag. 552.
77. ARNHEIM und ROSENBAUM. Ein Beitrag zur Frage der Zuckerzerstörung im Tierkörper durch Fermentwirkung. (Glycolyse).
Zeitschr. für physiol. Chemie 40, pag. 220.
78. PIERALLINI. Kommen dem Pancreas und dem Harn zuckerzerstörende Eigenschafte zu?
Zeitschr. für klin. Medizin 39, pag. 26.
79. SEHRT. Zur Fermentwirkung des Mummiemuskel.
Berl. klin. Wochenschrift 1904.
80. R. HIRSCH. Über der glykolytischen Wirkung der Leber. Hofmeisters Beiträge 1903, pag. 535.

81. COHNHEIM. Verschillende artikelen in
Zeitschrift für physiol. Chemie 39—42—43—47.
- 82*. LAUDER BRUNTON.
Proc. Royal Society 1901, pag. 68.
83. STOKLASA. Sind glykolytische Enzyme im Tierkörper
vorhanden?
Centralblatt für Physiologie 18, n^o. 25.
84. SIMACEK.
Artikelen in Centralblatt für Physiologie 1903.
- 85*. YOTEYKO. La fatigue et la respiration élémentaire
du muscle.
Thèse de Paris 1896.
86. P. A. LEVENE and G. M. MEIJER. On the action of
tissues on hexoses.
The Journ. of biol. Chem. 15, pag. 65.
87. NANNING. Over den invloed van pancreasextract
op de glycolyse in spiersap.
Acad. Proefschrift, Leiden 1906.
- 88*. HALL.
American Journ. of physiology 18, pag. 283.
89. LEVENE and MEYER. On the combined action of
muscleplasma and pancreasextract on glycose
and maltose.
The Journ. of biol. Chem. 9, pag. 47.
Dezelfden. On the combined action of muscle plasma
and pancreasextract on some mono- and disacha-
rides.
On the action of various tissues and tissuejuices
on glycose.
The Journ. of biol. Chem. 11, pag. 347 en 353.
90. R. LÉPINE. De la glycolyse du sang circulant dans
les tissus vivants.
C. R. 113, pag. 118.
91. KNOWLTON and STARLING.
The Journ. of physiology 45, pag. 146.
92. MACLEAN and SMEDLEY.
Journ. of physiology 45, pag. 463.

93. U. LOMBROSO. Sur les actions enzymatiques du sang concernant la glycose.
Archives italiennes de biologie 1917, pag. 225.
94. U. LOMBROSO et C. ARTOM. Sur le métabolisme de la glycose dans des organes survivants. ib. pag. 244.
95. Dezelfden. Sur les éléments, qui conditionnent l'activité des enzymes glycolytiques. ib. pag. 302.
96. F. ARONSSOHN. Contribution à l'étude du ferment glycolytique du sang.
Thèse de Paris 1902.
97. J. BANG. Der Blutzucker 1913.
98. LÉPINE et BARRAL.
C. R. 110.
99. R. LÉPINE. Le sucre combiné du sang.
Journal de physiol. et de path. générale 17, pag. 377.
100. M^{me} LUCIE RANDOIN-FANDARD. Sucre libre et sucre protéidique du sang.
Thèse de Paris 1918.
101. F. BORDET. Les variations du sucre libre et du sucre protéidique du plasma au cours des néphrites.
Thèse de Paris 1922.
102. BIERRY et FANDARD. Absence de glycolyse du sucre protéidique.
C. R. Soc. de Biologie 73, pag. 96 en 454.
103. RATHÉRY et GRUAT. Le sucre protéidique chez les diabétiques.
C. R. Soc. de Biologie 1920, pag. 896.
104. BIERRY, RATHÉRY, GOURNAY et KOURILSKY. Diabète expérimentale et glycémie.
C. R. Soc. de Biologie 1924, 8 Mars.
105. R. EGE. Zur Physiologie des Blutzuckers II. Untersuchungen über LÉPINE's «sucre virtuel».
- 106*. E. FRANK und A. BRETTSCHEIDER.
Zeitschrift für physiol. Chemie 76, pag. 233.
107. A. STASIAK. Zur Frage des Blutzuckers.
Zeitschr. für physiol. Chemie 123, pag. 104.

108. A. STASIAK. Über die in vitro auftretenden Veränderungen im Zuckergehalte des Blutserums.
Bioch. Zeitschr. 140, pag. 420.
109. MICHAELIS und RONA.
Bioch. Zeitschrift 14, pag. 476.
110. Is. KLEINER.
Journ. of biol. Chemistry 1918, pag. 34.
111. BOESEKEN.
Beknopte scheikunde der suikers. Delft 1912.
112. M. M. G. WOENSDREGT. Bijdrage tot de kennis van de bloedsuiker.
Academisch Proefschrift. Amsterdam 1923.
113. L. B. WINTER and W. SMITH. Some problems of diabetes mellitus.
The British Medical Journal 1923, pag. 711.
114. S. VAN CREVELD. Welke vorm van glyucose komt onder normale en pathologische omstandigheden in het bloed voor.
Nederlandsch Tijdschr. van Geneeskunde 1923, I pag. 2542.
115. HEWITT and PRYDE.
Biochem. Journal 14, pag. 395.
116. G. EMBDEN und F. KRAUS. Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber.
Bioch. Zeitschr. 45, pag. 1. Zie verder ib pag. 30, pag. 45, pag. 108.
117. BRIGITTE KRASKE. Über Milchsäurebildung im Blute II.
Ib. pag. 81.
118. K. KONDO. Über Milchsäurebildung im Blute III.
Ib. pag. 88.
119. K. VON NOORDEN JR. Über Milchsäurebildung im Blute IV.
Ib. pag. 94.
120. A. SLOSSE. Etude sur la glycolyse aseptique dans le sang.
Arch. intern. de physiologie 11, pag. 154.

121. E. TOENNIESSEN. An welche Substanz des Kohlehydratabbaues greift das Pancreashormon an?
Zeitschr. für physiol. Chemie 133.
122. STOKLASA. Verschillende artikelen in Centralblatt für Physiologie 1903—1904.
Pflüger's Archiv. 101 (gedeeltelijk *).
123. M. J. ROESSINGH. Carcinoom en Anaemie,
Proefschrift Utrecht 1921.
124. O. WARBURG. Physikalische Chemie der Zellatmung.
Bioch. Zeitschrift 119, pag. 134.
125. G. DENECKE. Über die Jugendformen der Erythrocyten und ihrer Stoffwechsel.
Zeitschr. für die ges. exp. Medizin 36, pag. 179.
- 126*. PORTIER. Sur la glycolyse des différents sucres.
C. R. Soc. de Biologie 55, pag. 191.
- 127*. AIBARA KISATO. Beiträge zur Frage der Glykolyse.
Journ. of biochemistry 1, pag. 457.
128. R. FRITZSCHE. Versuche über Lichtwirkung auf die Glykolyse des Blutes.
Schw. Mediz. Wochenschrift 1921, No. 44.
129. J. DE MEIJER. Contribution à l'étude de la sécrétion interne du pancréas etc.
Trav. Labor. de physiologie. Inst. Solvay 1906. VIII, pag. 1.
J. DE MEIJER. Recherches sur le diabète pancréatique.
Arch. intern. de physiologie 7, pag. 317.
J. DE MEIJER. Observations sur le pancréas d'animaux injectés de serum antipancréatique etc.
Arch. intern. de physiologie 11, pag. 131.
130. O. FOLIN and H. WU. A System of Blood Analysis Supplement I.
The Journal of biol. Chem. 14, pag. 367.
E. PONDER and L. HOWIE. The estimation of blood sugar.
The biochem. Journal 15, pag. 171.

Dr. D. G. COHEN TERVAERT. Nieuwe methoden voor bloedsuikerbepaling.

Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde 1921, pag. 857.

131. O. MEIJERHOF. Physicochemical Mechanism of cellrespiration.

The Lancet 1923, pag. 322.

STELLINGEN.

1.

De bloedsdrukverhooging bij „Hochdruckstauung” (Sahli) wordt niet veroorzaakt door CO_2 ophooping in het bloed.

2.

Het optreden van de eosinophile korreling der leucocyten hangt samen met het stollingsproces.

3.

Het ontstaan van secundaire vlooienconcentratie (VAN LOGHEM) als gevolg van rattenpest is niet bewezen.

4.

Het ziektebeeld der chronische en atypische bacillaire dysenterie heeft in Nederland niet de belangstelling, waarop het waarschijnlijk recht heeft.

5.

Bij chronische uitscheiders van typhusbacillen, die daar door gevaar opleveren voor hunne omgeving, is extirpatie van de galblaas of cystostomie als behandeling aangewezen.

6.

In verband met het dreigend gevaar van een beri-beriepidemie in Nederlandsch-Indië is het dringend gewenscht, dat de techniek van de rijstvervaardiging wordt verbeterd; regeeringsinitiatief zal hiertoe noodzakelijk zijn.
