



# **Bijdrage tot de kennis van de specifiek dynamische werking der voedingsstoffen**

<https://hdl.handle.net/1874/322573>

BIJDRAGE TOT DE  
KENNIS VAN DE SPECIFIEK  
DYNAMISCHE WERKING  
DER VOEDINGSSTOFFEN







BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN DE SPECIFIEK  
DYNAMISCHE WERKING DER VOEDINGSSTOFFEN

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0394 0818

*Diss Utrecht 1936*

# BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING DER VOEDINGSSTOFFEN

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-  
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN  
DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. C. W. VOLL-  
GRAFF, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT  
DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS  
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSI-  
TEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FA-  
CULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDI-  
GEN OP DINSDAG 31 MAART 1936 DES  
NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

**ADRIANUS, MARIA, CORNELIS LIPS**  
ARTS

GEBOREN TE 'SHERTOGENBOSCH.

MCMXXXVI

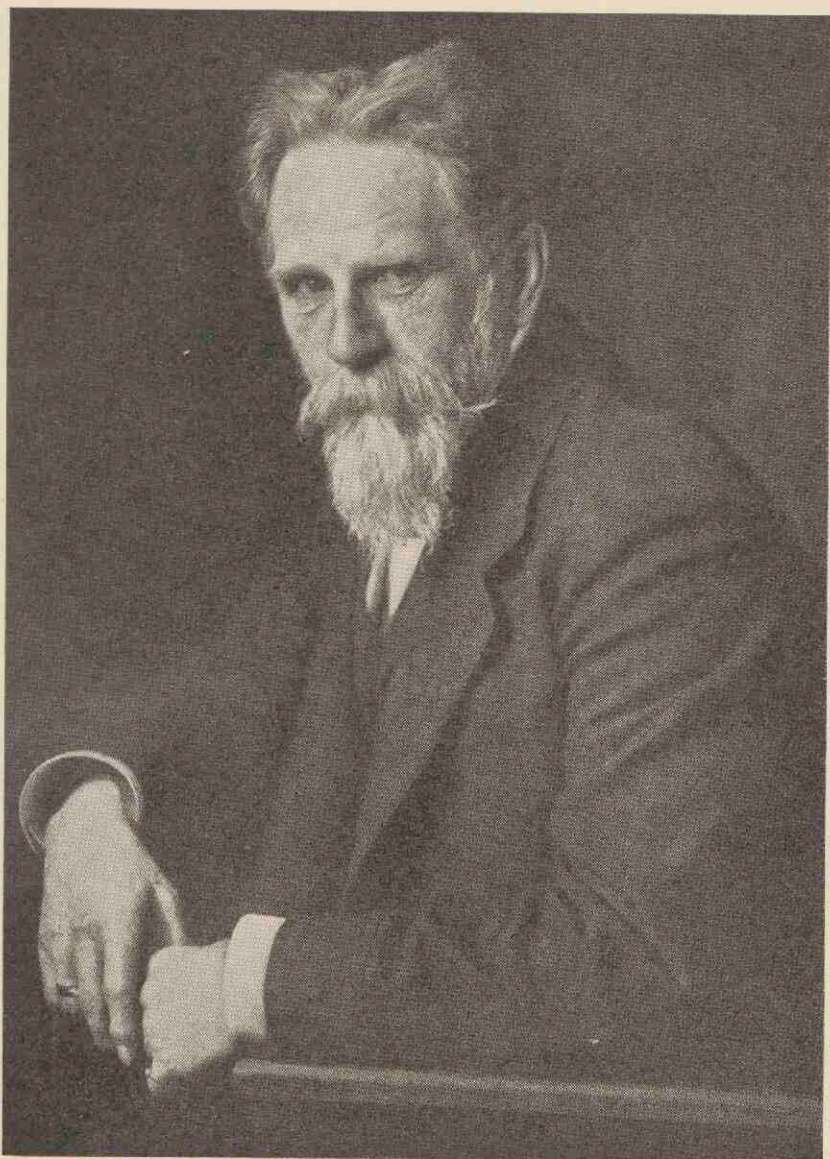
UITGEVERS-MIJ. GEBR. VAN AELST, O. L. VROUWE KADE 10—11  
MAASTRICHT.





*Hoe verder men doordringt bij het verklaren der dingen, hoe menigvuldiger het aantal problemen wordt, dat tot dusverre weggedoken, zich plotseling aan onzen blik opdringt. De weg der wetenschap vertakt zich voortdurend, aldoor zich oplossend in nieuwe paden, waar nieuwe vragen, maar ook nieuwe mogelijkheden van onderzoek en oplossing paraat staan. Door het gestage, logische onderzoek verplaatst zich de grens van het niet weten en trekt zich terug. Met onvolprezen ijver en toewijding gaan de onderzoekers steeds verder, gefascineerd door de gedachte aan het naderen der grens, waar het mysterie troont. En al voelen we ons als ware menschen tegenover alle mysterie, zooals de dichter zong: „pauper, serous et humilis”, toch is het eene groote levensweelde zijn voet te mogen zetten op den weg der wetenschap, omdat we op dien weg der oplosbare raadselen en der begrijpbare mogelijkheden zoo gemakkelijk vergeten het moeizaam voortschrijden, maar zoo volop genieten van de ontluikende bloem en de rijpe vrucht, die wachtend verbeidt de plukkende hand van den onderzoeker.*

A. K. NOYONS  
(Inaugurale Rede 1928)



MAX RUBNER

*Aus dem „Corpus Imaginum“ der Photographischen Gesellschaft, Berlin.*



*Opgedragen aan:*

*mijn Moeder z.g.*

*mijn Vader*

*mijn toekomstige Vrouw*



## VOORWOORD.

Met de beëindiging van een proefschrift pleegt men, de gewoonte getrouw, de gelegenheid aan te grijpen, om zijn gevoelens van dankbaarheid jegens anderen te uiten.

Daarbij gaan mijn eerste gedachten uit naar U, Vader, die zich kosten, noch moeiten gespaard hebt, mijn studie aan de Utrechtsche Alma Mater te laten beginnen en te voltooien. Uw toewijding en opoffering zullen mij steeds als een voorbeeld voor den geest staan.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten van de Medische en Philosophische faculteiten van de Utrechtsche Universiteit ben ik oprechten dank verschuldigd voor hetgeen Gij voor mij hebt gedaan. Met diepen eerbied denk ik aan de nagedachtenis van de Hoogleraren H. Z w a a r d e m a k e r en L. B o u m a n, van wie ik zooveel in mijn studietijd heb kunnen leeren.

Hooggeleerde N o y o n s, hooggeschatte Promotor, het is voor mij een groote voldoening, U hier mijn gevoelens van erkentelijkheid te kunnen betuigen.

Na mijn candidaats-examen hebt Gij mij reeds de gelegenheid geboden in Uw zoo schitterend geoutilleerde inrichting te komen werken. De stimulans van Uw werkkraft en Uw doorzettingvermogen waren voor mij een krachtigen prikkel, Uw voetspoor te volgen. Met een nooit luwend enthousiasme wist Gij mij steeds te boeien voor vele moeilijke problemen. Door Uw hooge menscheelijke opvattingen werd ik steeds getroffen.

Onvermoeide belangstelling en de grootste geestdrift hadt Gij steeds in het beloop van het onderzoek. De wijze raad, die ik van U ontvangen mocht, heeft mij dikwijls uit moeilijkheden geholpen, waarvoor ik U niet dankbaar genoeg kan zijn. Nog lang hoop ik van Uw gaven te mogen profiteren.

Hooggeleerde H i j m a n s v a n d e n B e r g h, ik beschouw het als een bijzonder voorrecht, bij U als assistent in den vervolge werkzaam te mogen zijn.

Uw klinische colleges hebben steeds grooten indruk op mij gemaakt. Uw innemende persoonlijkheid, die zich geheel aan Uw patienten wegschonk, heeft op mijn vorming een onuitwischbaren

stempel gedrukt. In de toekomst hoop ik nog veel van U te mogen leeren.

U, Zeergeleerde J o n g b l o e d, ben ik dankbaar voor de velerlei adviezen, die ik van U mocht ontvangen. Steeds hebt Gij mij de helpende hand geboden, vooral bij de operaties van mijn proefdieren en de medewerking, die ik van U ondervond bij de bewerking van mijn proefschrift worden door mij hoogelijk gewaardeerd.

Zeergeleerde A. J. B o e k e l m a n, het is mij een oprechte behoefte, hier nog eens aan den tijd te denken, dat ik in het St. Antonius-gasthuis werkzaam was. Uw uitgebreide kennis en klinisch inzicht zijn mij steeds van zeer veel nut geweest. Ten zeerste waardeer ik, dat Gij een groote verantwoordelijkheid op mij liet rusten. De hulpvaardige wijze, waarmede Gij mij steeds tegemoet kwam bij al de moeilijkheden, die bijna dagelijks voorkwamen, waardeer ik ten zeerste.

Steeds ben ik getroffen geweest door de onbegrensde toewijding, waarmede Gij, Zeergeleerde J. W. B o e k e l m a n, Uw patienten aan het ziekbed onderzocht. Uw groote ervaring en den grooten eenvoud, die Gij aan den dag legdet, hebben mij steeds in groote bewondering doen staan voor Uw persoonlijkheid.

Zeergeleerde L a m e r s, de tijd, dat ik bij U als assistent in het Grootziekingasthuis werkzaam was, laat slechts aangename herinneringen in mijn geest achter, waaraan ik steeds met vreugde terug zal denken.

U dames M. W a l b r i n k, J. B a t e n b u r g en B. G r u t t e r i n k zeg ik hierbij dank voor Uw groote toewijding en enthousiasme, waarmede U de verschillende analyses hebt verricht en steeds aan mijn niet geringe eischen hebt voldaan.

Erkentelijk ben ik ook de E.E.W.W. Zusters van het St. Antonius-gasthuis en het Grootziekingasthuis in 's-Hertogenbosch, die in alles steeds zeer tegemoetkomend voor mij waren.

Waarde van H i n t e, ik heb U steeds bereid gevonden, om de technische moeilijkheden, die zich zoo vaak voordeden, in samenwerking met het overige Laboratoriumpersoneel, te overwinnen. U allen, alsook het administratief personeel, mijn oprechten dank.

Ook betuig ik mijn dank aan „De Vereeniging tot het bevorderen van de beoefening der Wetenschap onder de Katholieken in

Nederland" voor de toegekende subsidie, waardoor dit Proefschrift voltooid kon worden.

De U i t g e v e r s ben ik dank verschuldigd voor de wijze, waarop zij het proefschrift hebben verzorgd en binnen zeer korten tijd afleverden, zeker tot groote voldoening van hen zelf.

De onder collega's gevormde vriendschapsbanden zal ik steeds blijven waardeeren.

Tenslotte ben ik veel verplicht aan mijne vrienden en mede-assistenten voor hun vriendschap en medeleven met mij.





## INHOUD.

|                 |   |
|-----------------|---|
| INLEIDING ..... | 1 |
|-----------------|---|

### HOOFDSTUK I.

|   |    |
|---|----|
| DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN DE<br>VOEDINGSSTOFFEN .....                                   | 3  |
| A. Algemeene begrippen. ....  | 3  |
| B. De specifiek dynamische werking van koolhydraten .....   | 8  |
| C. De specifiek dynamische werking van vetten .....   | 13 |
| D. De specifiek dynamische werking van N-houdende voe-<br>dingsbestanddeelen .....                | 16 |
| I. De specifiek dynamische werking van plantaardige<br>en dierlijke eiwitstoffen .....            | 16 |
| a. Perorale toediening .....  | 16 |
| b. Parenterale toediening .....   | 21 |
| II. De specifiek dynamische werking van de amino-<br>zuren .....                                  | 23 |
| III. De specifiek dynamische werking van N.-houdende<br>voedingsstoffen, andere dan vleesch ..... | 28 |
| IV. Specifiek dynamische werking van de nucleopro-<br>teïden .....                                | 31 |
| E. De specifiek dynamische werking bij gemengde voeding   | 33 |
| F. Alcohol en specifiek dynamische werking .....  | 35 |
| G. Invloed van extractief stoffen, specerijen etc. op de<br>grondstofwisseling .....              | 36 |

### HOOFDSTUK II.

|  |    |
|--|----|
| FACTOREN, DIE DE SPECIFIEK DYNAMISCHE<br>WERKING BEINVLOEDEN ..... | 38 |
| A. Exogene factoren .....  | 38 |
| I. Voeding .....   | 38 |
| II. Klimaat .....  | 39 |
| a. Temperatuur .....   | 39 |
| b. Vochtigheid der lucht .....                                     | 44 |
| c. Dag en nacht .....  | 45 |
| III. Overvoeding .....   | 46 |
| IV. Vitaminen .....  | 54 |
| B. Endogene factoren .....   | 55 |

|  |    |
|--|----|
| I. De invloed van den voedingstoestand op de specifiek dynamische werking .....  | 55 |
| II. De specifiek dynamische werking en de voorafgaande voeding .....             | 59 |
| III. De specifiek dynamische werking en leeftijd .....                           | 62 |
| IV. Specifiek dynamische werking en constitutioneele momenten .....              | 66 |
| C. Andere factoren, die de specifiek dynamische werking beïnvloeden kunnen. .... | 66 |

### HOOFDSTUK III.

|   |    |
|---|----|
| SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN SPIERARBEID ..... | 71 |
|---|----|

### HOOFDSTUK IV.

|  |    |
|--|----|
| DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN DE KLIEREN MET INTERNE SECRETIE ..... | 75 |
| A. Glandula thyreoïdea .....   | 78 |
| B. Hypophyse .....   | 84 |
| C. Pancreas .....  | 88 |
| D. Geslachtsklier .....  | 92 |
| E. Bijnier .....   | 95 |
| F. Extirpatie van de milt .....  | 96 |
| G. Overige klieren met interne secretie. ....                            | 96 |

### HOOFDSTUK V.

|  |     |
|--|-----|
| DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN HET VEGETATIEVE SYSTEEM. .... | 97  |
| A. Het vegetatieve zenuwstelsel .....                            | 97  |
| B. Het electrolyten systeem .....                                | 101 |

### HOOFDSTUK VI.

|   |     |
|---|-----|
| SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN GRAVIDITEIT ..... | 104 |
|---|-----|

### HOOFDSTUK VII.

|  |     |
|--|-----|
| SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN ZIEKTE ..... | 105 |
| A. Vetzucht en magerzucht .....              | 106 |
| B. Koorts .....                              | 111 |
| C. Leverziekten .....                        | 112 |
| D. Bloedziekten .....                        | 113 |
| E. Hartziekten .....                         | 114 |
| F. Nierafwijkingen .....                     | 115 |
| G. Andere ziekten .....                      | 115 |

## HOOFDSTUK VIII.

|   |     |
|---|-----|
| VOEDSELOPNAMEN EN DE INVLOED. HIERVAN OP<br>HET ORGANISME ..... | 116 |
|---|-----|

## HOOFDSTUK IX.

|   |     |
|---|-----|
| THEORIEËN OVER DE SPECIFIEK DYNAMISCHE<br>WERKING DER VOEDINGSSTOFFEN .....   | 120 |
| I. Theorie van den verteringsarbeid .....   | 121 |
| II. Plethora-theorie .....  | 123 |
| III. Desamineerings-theorieën .....   | 128 |
| A. De intermediaire stofwisseling van de N.-vrij<br>rest, bij de desamineering van aminozuren ont-<br>staan en het verband met de specifiek dyna-<br>mische werking ..... | 128 |
| B. De intermediaire stofwisseling van de N. groep .....   | 134 |
| IV. De prikkeltheorie .....   | 138 |
| V. Neuro-hormonale theorieën .....  | 142 |
| SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN KOOL-<br>HYDRATEN EN VETTEN .....  | 146 |
| 1. Koolhydraten .....   | 146 |
| 2. Vetten. ....   | 148 |

## HOOFDSTUK X.

|                     |     |
|---------------------|-----|
| VRAAGSTELLING ..... | 151 |
|---------------------|-----|

## EIGEN ONDERZOEK.

DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING  
BIJ KATTEN.

## HOOFDSTUK XI.

|   |     |
|---|-----|
| METHODIEK .....   | 155 |
| A. Algemeen overzicht .....                                   | 155 |
| I. Directe en indirecte calorimetrie .....                    | 155 |
| II. De indirecte calorimetrie .....                           | 157 |
| III. Gesloten methode .....                                   | 158 |
| B. Gedetailleerde beschrijving van het geheele apparaat... .. | 161 |
| I. Het waterbad .....   |     |
| II. De thermo-regulator .....                                 | 165 |
| III. Respiratiekamer .....                                    | 166 |
| IV. De zesweg kraan .....                                     | 167 |
| V. De spirometeraansluiting .....                             | 168 |
| VI. De pomp .....   | 168 |

|   |     |
|---|-----|
| VII. De rotameter .....                             | 169 |
| VIII. De waschflesch .....                          | 170 |
| IX. De registratie .....                            | 170 |
| X. De spirometer .....                              | 171 |
| C. Meting van de koolzuurafgifte .....              | 171 |
| D. De vochtigheid van de lucht .....                | 174 |
| E. Controle proeven .....                           | 175 |
| F. Het verloop van een stofwisselingsbepaling ..... | 178 |
| G. Het respiratorisch quotient .....                | 181 |
| H. Berekening van het zuurstofverbruik .....        | 184 |

## HOOFDSTUK XII.

|   |     |
|---|-----|
| EXPERIMENTEEL ONDERZOEK BIJ KATTEN.....               | 186 |
| A. De gang van het onderzoek .....                    | 186 |
| I. Frequentie van het onderzoek .....                 | 187 |
| II. Berekening van de specifiek dynamische werking... | 189 |
| III. Neutrale temperatuur-zone .....                  | 193 |
| IV. Registratie van de bewegingen.....                | 195 |
| B. De normale grondstofwisseling .....                | 196 |
| C. De normale specifiek dynamische werking .....      | 199 |
| I. De specifiek dynamische werking na vleeschtoevoer  | 199 |
| II. De specifiek dynamische werking van de aminozuren | 211 |
| 1. Enterale toediening .....                          | 211 |
| a. De invloed van glykokol .....                      | 212 |
| b. De invloed van glutaminezuur .....                 | 217 |
| 2. Parenterale toediening .....                       | 220 |
| a. Glykokol .....                                     | 220 |
| b. Glutaminezuur .....                                | 224 |
| III. De invloed van bouillon, water etc. op de stof-  |     |
| wisseling .....                                       | 230 |
| IV. Specifiek dynamische werking en thyroxine .....   | 237 |
| V. De invloed van gynergeen op de specifiek dyna-     |     |
| mische werking .....                                  | 240 |
| 1. Vleeschmaaltijd .....                              | 240 |
| 2. Gynergeen en de parenterale toevoervanglykokol     | 246 |
| 3. Gynergeen en grondstofwisseling .....              | 251 |
| 4. De invloed van de injectie van gynergeen, en-      |     |
| kele uren voor de voedseltoediening, op de stof-      |     |
| wisseling .....                                       | 258 |
| VI. Specifiek dynamische werking en de extirpatie van |     |
| de Nn. splanchnici .....                              | 261 |

# DE INVLOED VAN DE VOEDINGSSTOFFEN OP DE SAMENSTELLING VAN HET BLOED.

## HOOFDSTUK XIII.

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| METHODIEK .....              | 272 |
| A. Bloedsuikerbepaling ..... | 272 |
| B. Aminozuurbepaling .....   | 273 |
| C. Ureumbepaling .....       | 276 |

## HOOFDSTUK XIV.

### BLOEDONDERZOEK BIJ HONDEN EN KATTEN.

|  |     |
|--|-----|
| A. Onderzoek bij honden van de bloedsamenstelling na opname van voedingsstoffen .....                                  | 288 |
| I. Glykokol en Glucosetoediening .....   | 290 |
| II. Toediening van Liebig's vleesextract .....   | 299 |
| III. Toediening van vleesch .....  | 300 |
| IV. Levertloediening .....   | 303 |
| V. Gynergeentloediening .....  | 305 |
| VI. Gynergeen-injectie en de toediening van voedingsstoffen .....  | 307 |
| B. Onderzoek van de bloedsamenstelling bij honden na de extirpatie van de Nn. splanchnici en na de voedselopname ..... | 311 |
| I. Toediening van gemengd diët .....   | 312 |
| II. Glykokoltoediening per os .....  | 314 |
| III. Parenterale glykokoltoediening .....  | 316 |
| IV. Glutaminezuurtoediening per os .....   | 316 |
| C. Onderzoek naar de bloedsamenstelling bij katten na voedselopname .....  | 319 |
| I. Aminozuurtoediening .....   | 320 |
| II. Toediening van Liebig's vleesextract .....   | 323 |
| SLOTBESCHOUWINGEN .....  | 324 |
| SAMENVATTING EN CONCLUSIES .....   | 339 |
| SUMMARY AND CONCLUSIONS .....  | 343 |
| RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS .....  | 347 |
| LITERATUUR-OPGAVE .....  | 351 |









*„Sie ist ein grosses Wunder, und erzwingt ein stetes sich wundern, die ganze Ernährungsfrage. Für den naiven Laien die natürlichste Sache der Welt, verbirgt sie für den Naturforscher die letzten Lebensrätsel.“* L. SCHLEICH.

## INLEIDING.

Onder de middelen, op de eerste plaats vereischt voor het in stand houden van het levende organisme, valt te noemen de stofwisseling, die zich o.a. uit in de verbranding der opgenomen voedingsstoffen, nadat deze daartoe in het spijsverteringskanaal voor opname geschikt zijn gemaakt.

Daarnaast treden op den voorgrond de uitscheiding van de verbrandingsproducten en die processen, die in de meest ruime beteekenis van het woord hiermede in verband staan, zooals het vervoer van de brandstoffen, de regulatie van de verbranding, de ademhaling.

Chemische omzettingen hebben er plaats, die de potentieele energie leveren, noodzakelijk tot het behoud en voortbestaan van het protoplasma. Zonder de stofwisseling is het leven ondenkbaar. De verbranding echter is gebonden aan nauwe grenzen, waarbij gezorgd is, dat niet een te geringe stofwisseling het leven weer onmogelijk zou kunnen maken, of dat een al te groote warmteproductie noodlottig zou kunnen zijn.

Het treft ons echter, dat de cel juist dan de verbranding gaat aanwakkeren, wanneer nieuwe voedingsstoffen worden opgenomen en een groot gedeelte van deze potentieele energie vrijwel nutteloos in warmte wordt omgezet.

De componenten, waaruit dit voor de cel zoo typisch verschijnsel is opgebouwd, zijn talrijk. Wanneer wij ons erin gaan verdiepen, dan blijkt tenslotte, dat ons inzicht in dit belangrijk gebeuren nog slechts zeer beperkt is. Maar het vraagstuk krijgt daardoor een groote aantrekkelijkheid, prikkelt tot onderzoek en opsporing van de feiten, die hiermede in causaal verband staan.

Talrijke onderzoekingen hebben er toe bijgedragen ons in-

zicht te verrijken. Telkens meenen wij weer een stap nader tot de oplossing gekomen te zijn waarom de cel de opname van voedsel met een verhooging van de stofwisseling beantwoordt; deze onderzoekingen leeren ons tevens feiten kennen, waardoor nieuwe onverwachte problemen voor ons oprijzen, maar tevens ook vele oude hypothesen weer onaanvaardbaar gemaakt worden.

Gezien de uitgebreidheid van het terrein behoeft het geen betoog, dat bij het onderzoek naar deze vermeerdering van de verbranding na voedselopname, voorhands een beperkte probleemstelling vereischt is.

Alvorens de resultaten van dit onderzoek te vermelden, mogen echter eenige algemeene beschouwingen en een meer uitvoerige bespreking der bekende feiten hieromtrent voorafgaan, waarbij wij er tevens naar zullen streven de volledigheid zooveel mogelijk te betrachten, waarmede ook het experimenteele onderzoek gebaat zal zijn.

„Mit jeder Mahlzeit glimmt im Innern des Lebens die beglückende Glut des Daseins auf". F. KAHN

## HOOFDSTUK I

### DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN DE VOEDINGSSTOFFEN.

#### A. ALGEMEENE BEGRIPPEN.

Het is sedert de oudste tijden een welbekend feit, dat het organisme op een bepaalde wijze reageert op de toediening van voedsel, zij het dan ook, dat men de reacties zelf op deze voedselopname eerst veel en veel later nauwkeuriger leerde kennen. Hippocrates<sup>(575)</sup> beschrijft reeds in zijn „Aphorismata" de werking van het voedsel op het groeiende organisme.

Aan Galenus<sup>(449)</sup> was het bekend welken invloed het voedsel had op de toen bekende levenssappen van het lichaam. Sanctorius Sanctoro<sup>(1149)</sup> laat ons zien, dat het gewicht aan uitscheidingsstoffen van ons lichaam minder is dan de opgenomen hoeveelheid voedsel en dat het lichaamsgewicht na de voedselopname langzaam daalt. Hij meent op grond van deze waargenomen verschijnselen een onzichtbare, maar weegbare stof hiervoor aansprakelijk te moeten stellen, die door wat hij de „perspiratio insensibilis" noemt, zou verdwijnen.

Wij weten, hoe bij de onbeschaafde volkeren het gebruik van vleesch in zwang is om den moed en het prestatievermogen te verhoogen. De algemeene lichamelijke opwinding na het gebruik van vleesch is een van de motieven, waarom de vegetariër zich onthoudt van dierlijk voedsel.

Toch zou het nog tot de 18de eeuw duren, voordat de chemicus Lavoisier<sup>(742)</sup> met medewerking van zijn echtgenoot kon aantoonen, dat door het gebruik van voedsel de verbranding in ons lichaam wordt aangewakkerd.

Zijn scherp waarnemingsvermogen voerde hem tot de conclusie, dat door deze voedselopname het zuurstofverbruik grooter werd dan in nuchteren toestand. Dit verbruik bleek bij berekening 36% verhoogd te zijn. Met hem verschijnt de leer van de stofwisseling in het algemeen en evenzeer die van de verschijnselen nà de opname van voedsel in een nieuwe phase. Het ontelbaar aantal onderzoekingen nà hem verricht heeft slechts kunnen bevestigen, dat zijn conclusies juist waren.

Men staat echter versteld, hoe zij deze resultaten konden bereiken met de slechts zeer primitieve hulpmiddelen, die hun ten dienste stonden.

Nà Lavoisier <sup>(742)</sup> zijn de onderzoekingen van Vierordt <sup>(1337)</sup>, van Bischoff <sup>(155a)</sup>, Speck <sup>(1237)</sup>, Pettenkofer <sup>(1018, 1019)</sup>, Voit <sup>(1338)</sup>, Bidder en Schmidt <sup>(151)</sup>, Scheremetjewski <sup>(1165)</sup>, Zuntz Von Mering <sup>(1430)</sup> en Frédéricq <sup>(418a)</sup>, wel de voornaamste, die ons de eerste kennis hebben bijgebracht omtrent de vermeerdering van de verbranding na de opname van voedsel.

Pioniers als Zuntz en Von Mering <sup>(1426)</sup>, Magnus-Levy <sup>(835)</sup>, Pettenkofer <sup>(1018, 1019)</sup>, Voit <sup>(1338)</sup> en anderen hebben de basis gelegd, waarop latere onderzoekers hun vruchtbaren arbeid konden voortbouwen.

Het baanbrekende werk van Rubner <sup>(1137)</sup>, die reeds met ongekende helderheid de door hem verkregen resultaten kon interpreteren, vormde voor later tevens den grondslag om dit stofwisselingsonderzoek systematisch verder door te voeren.

In zijn klassiek geworden werk: „Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung” heeft hij zijn bevindingen vastgelegd en het zou blijken, dat de verschillende hypothesen, die hij meende te mogen aannemen, door later onderzoek bewaarheid werden.

Rubner <sup>(1137)</sup> gaf ook aan het verschijnsel, dat na de toediening van voedingsstoffen de verbranding in het organisme stijgt, den naam van „specifiek dynamische werking der voedingsstoffen”. <sup>1)</sup>

1) In het vervolg zullen wij de „specifiek dynamische werking” afkorten tot spdw.

Abelin <sup>(19)</sup> vond dezen naam niet geschikt. De spdw. is de uitdrukking van de intermediaire chemische stofwisseling na den maaltijd en hij noemde haar daarom: „intermediaire chemische Nährstoffarbeit”.

Pollitzer <sup>(1037)</sup> meende, dat de spdw. een mathematische functie van de grondstofwisseling was en sprak daarom van „proteïno-dynamische wet”. Helmreich <sup>(555)</sup> gaf er den naam aan van „plethopyrosis”, terwijl Forbes <sup>(408)</sup> voorstelt, de uitdrukking „specifiek dynamische werking” voor het dynamisch effect van bijzondere voedingsstoffen te reserveeren en in andere gevallen van warmte-toename te spreken. Wij zullen ons echter houden aan de benaming van Rubner.

Ook het werk van onderzoekers zooals Grafe <sup>(497)</sup>, Benedict <sup>(113)</sup> en Lusk <sup>(822)</sup> mogen wij niet vergeten, temeer daar zij door hun groot aantal onderzoekingen zoo veel hebben bijgedragen om onze inzichten in het wezen van de spdw. te verhelderen.

De vele tegenstrijdigheden en tegenstellingen wisselen snel met elkaar af, wat verklaarbaar is uit het feit, dat de apparaten en wijze van onderzoek zoo verschillend waren.

De spdw. is niet alleen te vinden bij een bepaalde diergroep of bij een bepaalde soort. Welhaast geen enkel dier, of men heeft het op zijn spdw. onderzocht.

Door Baumann en Le Breton <sup>(214)</sup> werd bij konijnen een onderzoek ingesteld naar deze verhooging van de stofwisseling. Ratten werden door Brendle <sup>(212)</sup>, v. Arvay <sup>(49)</sup> en Abelin <sup>(5)</sup> onderzocht; cavia's door Caro <sup>(254)</sup> en Lombroso <sup>(786)</sup>; muizen door Benedict <sup>(131)</sup>. Bij honden werd de dynamische stofwisselingsverhooging nagegaan door Grafe <sup>(500)</sup>, Lusk <sup>(819)</sup> en Benedict <sup>(122)</sup>. Stieren onderzocht Benedict <sup>(129)</sup>, 't rund werd door Zuntz <sup>(1427)</sup>, de kat door Pflüger <sup>(1021)</sup> en Lundsgaard <sup>(811)</sup> en paarden door Zuntz <sup>(1427a)</sup> onderzocht.

Duiven dienden als proefobject bij Barbato <sup>(95)</sup>, Lombroso <sup>(791)</sup> en Zummo <sup>(1417)</sup>, eenden bij Gajja <sup>(467)</sup>, kikkers bij Terroine <sup>(1306)</sup> en schildpadden bij Bonnet <sup>(173)</sup> en Benedict <sup>(123)</sup>. Slangen werden onderzocht door Benedict <sup>(123)</sup> en Buijtendijk

(239). Visschen werden voor het zelfde doel gebezigd door Wickwire (1359) en Williams (1385), paramaeciën door Williams (1386) en typhus bacillen door Mansfeld (846). Bialaszewicz (148) experimenteerde met bloedzuigers, Gourévitch (487) met torren en Pilewicz (1022) met insecten. Ook planten en schimmels heeft men op de spd.w. bekeken: Burge (237), Terroine (1300a). Erythrocyten zijn door Zorn (1416) en weefselcouples door Reinwein (1084) zelfs niet vergeten.

Werden bovenstaande onderzoeken hoofdzakelijk door physiologen verricht, ook het klinische onderzoek heeft het zijne er toe bijgedragen, onze kennis hieromtrent te verruimen.

In eindeloze variaties heeft men de spd.w. hier onderzocht, zonder dat de resultaten echter steeds even belangrijk waren. In deze rijke afwisseling van organismen, vanaf den mensch tot aan het ééncellige wezen toe, bleek steeds weer, dat het celprotoplasma op het aanbod van voedsel reageert met een verhooging van de verbranding. Dit tastbaar feit is echter in lijnrechte tegenstelling met de grondwet van Pflüger (1021a), die zegt, dat de celstofwisseling wordt bepaald door de behoefte van de cel aan voedingsstoffen en niet door het aanbod van voedsel.

Aan de scherp omschreven definitie, die Rubner (1137) ons van de spd.w. gegeven heeft, heeft men zich helaas niet meer gehouden. Bij deze goed omlinjnde beschrijving werd alleen de stofwisselingsverhoogende werking der voedingsstoffen beoogd zonder daarbij ook de werking van pharmacologische stoffen, hormoon-extracten etc. in te sluiten.

Ook het effect der toediening van voedingsstoffen buiten het darmkanaal om heeft men, en m.i. zeer terecht, niet meer strict genomen beschouwd als een spd.w. Dit neemt echter niet weg, dat ook bij parenterale toediening de bestudeering van de spd.w. van fundamenteel belang geacht kan worden. Door den heterogenen vorm van onderzoek is het uiterst moeilijk de resultaten onderling te vergelijken.

De verschillende soorten proefdieren laten een vergelijking niet gemakkelijk toe. De bepaling van de grondstofwisseling zelf is dikwijls zeer gebrekkig, zoodat een nauwkeurige en voldoende controle niet kan verkregen worden.

Vooral in den tijd, toen het stofwisselingsonderzoek nog in de kinderschoenen stond, waren de uitkomsten niet altijd even betrouwbaar, ofschoon moet worden toegegeven, dat onze voorgangers met een buitengewone vaardigheid de toen nog zeer gebrekkige apparaten wisten te hanteeren.

Een struikelblok was vaak de methode van berekening; ofwel een nauwkeurige opgave van de toegepaste berekening bleef soms achterwege en maakte een vergelijking uitermate lastig.

De aard van den proeftijd zelve vormt een van de belangrijkste factoren, die den uitslag van het onderzoek beheerschen en het moet worden gezegd, dat de aandacht hieraan besteed, dikwijls onvoldoende is.

De noodzakelijke absolute rust, waar het welslagen van een proef geheel van af hangt, vormt één van de grootste moeilijkheden, die het verkrijgen van betrouwbare gegevens in den weg staan. Hoeveel geduld en volharding vereischt het niet, bij een bepaald dier gedurende het onderzoek een zoo goed mogelijke rust te verzekeren. Nauw daarmee in verband staat de tijd, gedurende welken een onderzoek verricht wordt. Optredende onrust kan het noodzakelijk maken ontijdig een begonnen experiment te moeten beëindigen, waardoor de resultaten slechts onvoldoende te beoordeelen zijn. Bovendien kan ook de voedings-toestand een belangrijke wijziging brengen in den afloop van de spdw.

Overziet men al deze factoren en invloeden, dan is het begrijpelijk dat de meeningen hier zoo sterk kunnen wisselen. Daarom zal het noodig zijn een bepaald gekozen richtsnoer te volgen en daarbij het onderzoek zoo eenvoudig mogelijk houden. Dit zal blijken de veiligste weg naar ons doel te zijn: het wezen, de uitingen en de werkingen van de spdw. te leeren kennen.

Achtereenvolgens zullen nu besproken worden de spdw. van de afzonderlijke voedingsstoffen, de factoren die haar beïnvloeden en een overzicht van de theorieën, waarbij een beschrijving van het eigen onderzoek zal aansluiten.



## B. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN KOOLHYDRATEN.

Böcker<sup>(163)</sup> was de eerste, die na de toediening van suiker de stofwisseling zag stijgen.

Smith<sup>(1230)</sup> onderzocht reeds zeer spoedig de werking van koolhydraten op de stofwisseling. Hij gebruikte daarvoor suiker, aardappelen en graansoorten. Bij de bestudeering van zijn werk blijkt, dat hij reeds vrij nauwkeurig een splitsing maken kon tusschen stoffen, die de stofwisseling sterk verhoogden (excito-respiratory) en andere die zonder invloed bleken (non-exciters). Speck<sup>(1237)</sup> bericht ons uitvoerig over de werking van koolhydraten op de stofwisseling. Na de opname van suiker stijgt het zuurstofverbruik duidelijk om dan weer spoedig te dalen en tot de normale waarde terug te keeren.

Zuntzen Magnus-Levy<sup>(1430)</sup> deelen ons mede, dat na de toediening van 250-300 gr. brood, het zuurstofverbruik gedurende het eerste uur na den maaltijd 25% hooger was dan in rust, waarna de stofwisseling weer langzaam begon te dalen om na 4 à 5 uur weer de nuchter waarde te bereiken.

Gedurende de eerste zes uren na de suiker-toediening was het zuurstofverbruik gemiddeld 15% hooger dan in nuchteren toestand en berekend over 24 uur bedroeg de vermeerdering nog 10%.

In latere onderzoeken zagen zij wederom, dat in één geval het zuurstofverbruik tot 16% boven de normale waarde steeg nadat 155 gr. suiker was toegediend. Opgemerkt moet hier worden, dat deze waarden zeker aan den hoogen kant zijn.

Koraen<sup>(692)</sup> vond na de vertering van 165 gr. riet-suiker slechts een betrekkelijk geringe verhooging.

Door Rubner<sup>(1137)</sup> wordt ons medegedeeld, dat hij voor de spdw. van rietsuiker een waarde vond van 5.8% d.w.z. dat voor elke 100 cal. opgenomen suiker de verbranding 5.8 cal. toe nam.

Op dezelfde manier berekend vond Heilner<sup>(551)</sup> een verhooging van 4%, indien hij in de plaats van rietsuiker glucose nam. Ook Baur<sup>(108)</sup> vond hetzelfde.

Gigon <sup>(473)</sup> gaf in twee verschillende proeven resp. 50 en 100 gr. suiker, waarna bleek, dat de grootere hoeveelheid suiker ook een bijna twee maal zoo hooge koolzuurafscheiding gaf.

Lusk <sup>(828)</sup> onderzocht bij honden de stofwisseling na de toediening van koolhydraten, nl. na 20 - 50 - 75 en 103 gr. glucose, waarbij de stofwisseling achtereenvolgens resp. 3,3, 4,9, 5,9 en 6,6 cal. per 100 toegevoerde calorieën steeg. Hierbij zien wij, dat met grootere hoeveelheden koolhydraten de stofwisseling ook in zekere verhouding stijgt. Berekent men de vermeerderde calorieën-productie echter niet op de toegevoerde hoeveelheid, maar op de calorieën-productie in rust, dan zijn de aldus verkregen waarden veel en veel hoger. Zoo vond Lusk <sup>(828)</sup>, op deze manier berekend, een verhooging boven de grondstofwisseling van 20%. Gaf hij echter 100 gr. glucose, dan volgde daarop, volgens de laatste methode nagegaan, geen sterkere verhooging. Evenwel werd bij toediening van 50 gr. glucose de normale grondstofwisseling weer binnen 4 uur bereikt, terwijl bij 100 gr. glucose de normale grondstofwisseling na 5 uur nog niet was teruggekeerd.

Ook Bergmark <sup>(135)</sup> vond na perorale toediening van glucose verdubbeling van de koolzuurproductie, wanneer inplaats van 50 gr. glucose 100 gr. gegeven werd.

Benedict <sup>(113)</sup> zag na de toediening van suiker een gemiddelde verhooging van 5% t.o.v. het toegevoerde aantal calorieën.

Ook het meerendeel van de latere onderzoekers Carpenter <sup>(256)</sup>, Bornstein, <sup>(185)</sup> en Mason <sup>(866)</sup> hebben voor de spdw. van de koolhydraten waarden gevonden, die beperkt blijven binnen betrekkelijk nauwe grenzen. De voornaamste conclusie, die men uit dit onderzoek zou mogen trekken is deze, dat de spdw. van koolhydraten minder sterk is dan die van N. houdende voedingsstoffen.

De volgende waarnemingen kunnen dit evenzeer bewijzen, ofschoon ook hier uitzonderingen gevonden werden.

Zeer hooge waarden werden opgemerkt door Nakayama <sup>(939a)</sup>, Baur <sup>(109)</sup>, Boyd <sup>(205)</sup> en Wierzuchowski <sup>(1364)</sup> e.a.

Zoo zag Wierzuchowski <sup>(1364)</sup> bij een varken na

toediening van zetmeel en glucose de stofwisseling 100% stijgen.

Miyazaki (909) en Weisz (1351) zagen bij een zieke met hyperthyreose de stofwisseling tot 65% stijgen, terwijl Leschke (750) bij M. Basedow daarentegen nauwelijks een verhooging kon bespeuren.

Naast hen, die 'n duidelijk aantoonbare werking van koolhydraten op de stofwisseling bemerkten, zijn er ook anderen, die deze prikkelende invloed niet vermochten vast te stellen.

Pflüger (1021) zag bij de kat na toevoer van koolhydraten geen verhooging van het zuurstofverbruik optreden. Lombroso (787) constateerde eveneens bij de duif, dat glucosetoevoer zonder invloed was.

Bahn (82) nam alleen een koolhydraatwerking op de stofwisseling waar, wanneer de voedingstoestand goed was. In het andere geval en vooral bij ondervoeding bleef de koolhydraatvoeding zonder eenige uitwerking; Terroine (1304, 1305) is dezelfde meening toegedaan.

Johannson (632) en later Grafe (494, 509) bewezen, dat de spd. van glucose na een vastenperiode geheel of gedeeltelijk kon verdwijnen en ook Dann en Chambers (318) zagen bij honden na een langere honger-periode een vermindering van de spd. optreden.

De stofwisseling stijgt na de toediening van glucose meestal spoedig, bereikt reeds na 30-130' haar maximum, om dan weer langzaam te gaan dalen en na 3 tot 6 uur weer de nuchterwaarde te bereiken, afhankelijk van de hoeveelheid, die gegeven werd: Gautier (454).

Helmreich (556) zag de stofwisseling na 50 gr. glucose onregelmatig verlopen met zelfs diepe depressies.

Gourévitch (487) vond bij zuivere koolhydraat voeding bij insecten, dat het zuurstofverbruik hetzelfde bleef, evenwel de koolzuurproductie aanzienlijk steeg.

Bij lagere organismen vindt men telkens weer dezelfde verschijnselen, nl. dat de koolhydraten de stofwisseling aanzetten: Burge (237). Bij ganzenerythrocyten werden gelijke waarnemingen verricht: Horn (594).

Deuel (330) bemerkte, dat een bepaalde hoeveelheid glucose zoowel bij den hond als bij den mensch dezelfde hoeveelheid calorieën produceerde, waaruit zou kunnen blijken,

dat de spdw. onafhankelijk van het proefobject blijft voortbestaan.

Cassinis<sup>(262)</sup> meende echter dat de spdw. van de koolhydraten niet alleen veranderde met een wisseling van de hoeveelheid, maar ook individueel variaties vertoonde en van dag tot dag verschillend was. Carpenter en Fox<sup>(256)</sup> berekenden, dat bij een glucose toediening van telkens 5 gr. de warmteproductie met één calorie toenam, wanneer hoeveelheden van 5 tot 25 gr. gegeven werden. Gaven zij grootere hoeveelheden, dan was de warmteproductie iets grooter. Na 52 gr. glucose trad een verhooging op van 10%.

Werden bovengenoemde resultaten verkregen bij de perorale toediening, niet minder interessant zijn de uitkomsten, verkregen bij een parenteralen toevoer, Scheremetjevski<sup>(1165)</sup> zag na den intraveneusen toevoer van suiker geen enkele spdw. Ook Zuntzen en Von Mering<sup>(1425)</sup> konden deze niet constateeren, toen zij door intraveneuse toediening van suiker en andere voedingsbestanddeelen een stofwisselingsverhooging poogden op te wekken.

Jahn<sup>(622)</sup> zag na parenteralen toevoer van glucose het zuurstofverbruik dalen, daarentegen de koolzuurproductie stijgen. Wisselende resultaten verkreeg Hara<sup>(531, 532)</sup>: nu eens een verhooging, dan weer een daling van de stofwisseling.

Leschke<sup>(750)</sup> constateerde, dat bij de parenterale toediening van glucose de verbranding sterker toenam dan bij perorale toediening het geval was.

Bij doorstromingsproeven van de lever zag Freise<sup>(420)</sup> reeds een verhooging van de koolzuurafgifte van 50%. Latere onderzoekers bevestigen dit ook voor de continue injectie van glucose in de bloedbaan, waarbij de warmteproductie steeg tot zelfs 50% boven de basale stofwisselingswaarde, wanneer 4 gr. glucose per K.G. en per uur werd ingespoten. Nadat met de injectie was opgehouden, daalde ook de stofwisseling weer spoedig.

Wierzuchowski<sup>(1368, 1373, 1370, 1371)</sup> vermeldde dezelfde resultaten, zag echter eenzelfde verhooging van de stofwisseling reeds bij de toediening van 2 gr. per K.G. lichaamsgewicht.

Behalve de stofwisseling-verhoogende werking van glucose heeft men ook bij andere monosacchariden en bij polysacchariden zonder eenigen twijfel een dynamische werking kunnen ontdekken.

Zelfs worden voor de polysacchariden hogere waarden vermeld. De dynamische werking van galactose werd door Deuel (330, 328) onderzocht, die een lagere waarde vond dan voor glucose of laevulose. Burge (237) kon slechts een geringe verhooging waarnemen, terwijl ook Wierzuchowski (1368, 1370), Lusk (826) en Carpenter en Lee (259a) voor galactose de laagste waarden vonden.

De werking van laevulose is veel sterker, zoals Miyazaki (909) 11,7%, Coelho (281), Carpenter (258) 12%, Lusk (826) 37%, Bornstein (185), Deuel (328) 8%, Burge (237) en Wierzuchowski (1368, 1370) 6,3%, het allen konden bevestigen.

Schirokich (1168) onderzocht pentosen en vond voor arabinose een slechts zeer geringe spdw., Marble en Strieck (849), Magendantz en Mark (849) konden bij het onderzoek van xylose slechts een onaanzienlijke verhooging vaststellen. Van de polysacchariden noem ik nog maltose, waarbij Deuel (328) een meerder gebruik van zuurstof vond van 9% en Bornstein (185) een vermeerdering vaststelde van 5,5%.

De spdw. van rietsuiker werd boven reeds besproken.

Murlin (935) en Deuel (328) zagen na lactose-toediening de verbranding 12 resp. 7% stijgen.

Müller (930), Deuel (328) en Bornstein (185) onderzochten elk voor zich het calorisch effect van zetmeel en vonden wisselende waarden.

Wesson (1356a) bepaalde de stofwisseling na dextrine toediening. Tot slot moge niet onvermeld blijven, dat ook de anhydrosuikers een duidelijke spdw. vertoonen kunnen.

De uitgebreide proeven van Grafe en Martiensen (493) bewijzen dit.

Gebrande suiker en geroosterd meel hadden een geringe, doch merkbare uitwerking. Barone (99) onderzocht sorbiet. Loewy, Nonnenbruch en later ook Brauchli (208) hebben een zekere werking van deze koolhydraten aangetoond.

Over de oorzaak van de spdw. van koolhydraten zal later nog gesproken worden.

### C. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN VETTEN.

In vergelijking met de belangstelling, die het onderzoek naar de spdw. van koolhydraten en eiwitten is ten deel gevallen, moeten we constateeren, dat de aandacht, besteed aan het onderzoek van de vetten, bij de hierbovengenoemde voedingsstoffen verre ten achter staat.

Gedeeltelijk zullen wij de oorzaak moeten zoeken in het feit, dat de opgenomen vetten na de splitsing en resorptie naar de reserve-depôts vervoerd worden en daar blijven liggen, zonder zelf intensief aan de verbranding deel te nemen.

Wij zullen er ook aan moeten denken, dat de spdw. van de koolhydraten en eiwitstoffen door de sterkere en intensievere werking meer het oog op zich gevestigd hielden.

Wat wij van den invloed van de vetten op de stofwisseling weten, is nog slechts zeer beperkt.

Er zijn evenveel onderzoekers, die na een vetmaaltijd de stofwisseling zagen stijgen, als er anderen zijn die dit niet bevestigen kunnen en integendeel een daling meenen te kunnen waarnemen.

Reeds bij de eerste onderzoekers, die een nauwkeurige studie maakten van de spdw. der vetten bestond er twijfel of de vetten wel een invloed hadden en tot op heden is niet met absolute zekerheid aangetoond, dat de vetten een spdw. vertoonen, zooals de koolhydraten en eiwitten deze bezitten.

Bij Smith <sup>(1230)</sup> vinden wij genoteerd, dat vet behoort tot de „non-exiters”.

Magnus-Levy <sup>(834)</sup> zag na een vetrijken maaltijd (spek) de stofwisseling tot 19% boven de grondstofwisseling stijgen.

Zuntz <sup>(1425)</sup> en ook later Benedict <sup>(113)</sup> constateerden een vermeerdering van 2,5% van de verbrandingswaarde van de toegevoerde vetten. Wanneer glucose gegeven werd op het hoogste punt van de vetstofwisseling vonden Murlin en Lusk <sup>(934)</sup> zelfs een maximale verhoo-

ging van de stofwisseling van 30% ten opzichte van de grondstofwisseling, wat overeenkwam met een verhooging van 4,1% der toegevoerde calorieën.

Opvallend is het, dat *Rubner* (1137) voor de spdw. van vetten zulke hoge waarden vond, die hij bij een later onderzoek nog eens bevestigd heeft (+ 14%) (1139). Zie ook *Hawley* (546, 547).

Bij koudbloedige dieren zag *Bonnet* (173) een onbetwistbare verhooging van het zuurstofverbruik nadat vet werd toegediend, evenals *Frisco* (433) ons nog een voorbeeld aan de hand doet, dat ook bij de duif na olijfolietoediening een verhoogde zuurstofopname van 7% kon waargenomen worden. Ten slotte toont *Grafe* (496) nog aan, dat na overmatige voeding met vet, de spdw. van vet ook hoger wordt.

Zeer merkwaardig zijn de bevindingen van *Mason* (867): bij een meisje, dat ver onder haar gewicht was en bij wie ook een lage grondstofwisseling aanwezig was, werd een zeer hoge spdw. van vet gevonden. Nadat zij echter haar normale lichaamsgewicht weer had bereikt, was een spdw. van vet nauwelijks meer aanwezig. Iets dergelijks vinden wij bij *Miyazaki* (909), die eerst na de toediening van thyreoid-substantie de spdw. van het vet op zag treden.

*Löwen Krema* (802) bemerkten bij normale individuen zelfs een negatieve spdw. als zij vet te eten gaven. Het bleek hen echter, dat deze negatieve phase niet te voorschijn kwam bij hyperthyreosen. Ook de parenterale toediening van olijfolie blijft zonder resultaat, behalve dan dat *Hara* (532) bij een hyperfunctie van de schildklier een duidelijk verhoogd verbruik van zuurstof meende vast te stellen.

Aan tegenstellingen heeft het ook hier niet ontbroken, getuige de resultaten van velen, die slechts een daling van het zuurstofverbruik hebben kunnen waarnemen.

*Koraen* (692) en *Gigon* (473) hebben reeds spoedig het uitzonderlijke gedrag van vet bemerkt. In experimenten op zich zelf verricht, was een daling steeds voorhanden, zonder dat hun toestellen, tgv. een defekt, de oorzaak er van waren. *Honda* (591) sluit zich hierbij aan.

Vermeldenswaard is nog, dat *Melly en Roth* (881) bij

toediening van varkensvet en olijfolie de stofwisseling eerst zagen dalen en daarna pas stijgen, wanneer kleine hoeveelheden gegeven werden, terwijl bij een zeer groote dosis de stofwisseling direct omhoog ging. Schur<sup>(1189a)</sup> vond eveneens eenzelfde negatieve fase.

Ofschoon Sachs<sup>(1144)</sup> wel niet een daling in plaats van een verhooging van het zuurstofverbruik kon waarnemen, zag hij desniettemin het zuurstofverbruik, nadat dit het eerste uur gestegen was, in het tweede uur tot de normale waarde in rust dalen om daarna weer omhoog te gaan.

Leschke<sup>(750)</sup> vond eveneens een wisselende werking, dan een verhooging, dan wederom een daling van de stofwisseling na de vettoediening.

Hiermede in verband moge er terloops de aandacht op gevestigd worden, dat Abelin en Kursteiner<sup>(20)</sup> geweest hebben op een bestaande wisselwerking tusschen vettoediening en de werking van de schildklier, waardoor ook de stofwisseling beïnvloed wordt.

Zoo zien wij dan een steeds varieerende werking van het vet, zonder dat uitwendige invloeden en het functioneeren van het stofwisselingsstelsel er voor aansprakelijk kunnen zijn.

Wellicht zullen nog andere onbekende factoren er het hunne toe bijdragen, dat de resultaten zoo uitermate aan een verandering onderhevig zijn.

De samenstelling van de verschillende vetsoorten kunnen er niet de oorzaak van zijn, gezien meestal deze uitkomsten met zuiver dierlijke en plantaardige vetten verkregen werden, alhoewel Skraup en Strieck<sup>(1216)</sup> bij orgaanvreemde verzadigde vetzuren een werking op de stofwisseling niet konden vaststellen.

Williams bewees ons nog, dat het vetzuurgedeelte van de neutraalvetten en niet de glycerine de verhooging van de stofwisseling bewerkt.

Van de lipoiden is, voor zoover mij bekend, alleen de lecithine onderzocht door Gregg<sup>(518)</sup>, die dit per os toediende en een lagere spdw. vond dan bij eenzelfde bedrag aan calorieën bevattend neutraalvet, terwijl de intraveneuse injectie geen bepaalden invloed had.

Patrono<sup>(1006)</sup> onderzocht lipoiderijke eidooier op zijn spdw. De grondstofwisseling neigde tot een verhooging.



## D. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN N-HOUDENDE VOEDINGSBESTANDDEELEN.

### I. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN PLANTAARDIGE EN DIERLIJKE EIWITSTOFFEN.

#### Perorale toediening.

Het werk van talrijke onderzoekers uit de eerste periode, toen men de stofwisseling na den maaltijd meer systematisch ging onderzoeken, bewijst ons overtuigend, dat de eiwitstoffen de stofwisseling het sterkste in de hoogte drijven. Zuntz (1430), Pettenkofer en Voit (1018, 1019), Speck (1237), Frédéricq (418a), Loewy, (783), Gigon (473), Benedict (113), Grafe (497), Rubner (1137), Lusk (822), e.a. leggen er getuigenis van af.

Van Lavoisier (742) weten wij niet nauwkeurig welke voeding hij gaf om vervolgens het zuurstofverbruik te bepalen.

Wel weten wij van Fyfe (443) dat hij de koolzuur-productie bepaalde na vleeschoediening, doch zijn koolzuurwaarden laten een verdere bepaling van de grootte van de stofwisselingsverhooging niet toe.

Typisch, dat Smith (1230) voor de eiwithoudende bestanddeelen van het voedsel een lagere waarde vond dan voor suiker.

Pettenkofer en Voit (1019) hebben ons als eersten nauwkeurige resultaten medegedeeld. Met een eiwitrijk diët bereikten zij een maximum koolzuurafscheiding, die 24% boven de nuchter-waarde lag.

Magnus-Levy (834), Koraen (692) e.a. verkrijgen resultaten, die éénsluidend met bovengenoemde auteurs in overeenstemming zijn. In de klassieke proeven van Rubner (1137) bedraagt de gemiddelde verhooging van de warmte-productie 30% van de opgenomen hoeveelheid calorieën (hond). Schreuer (1186), Atwater en Benedict (65), Gephart en Dubois (462) vinden dezelfde waarden als Rubner (1137).

De door Benedict en Carpenter (113) gevonden waarden varieren tusschen 1 en 30% met gemiddeld een

vermeerderde warmteafgifte overeenkomende met 12% van de toegevoerde hoeveelheid calorieën. *Aub en Dubois* (66<sup>a</sup>) vonden zelfs een verhooging van 46% boven de waarde na de toediening van 662 gr. vleesch. Voor elke 100 calorieën, die werden toegediend, kwamen weer 71 calorieën vrij. *Weisz en Rapport* (134<sup>9</sup>) zagen de stofwisseling tot over 82% van de grondstofwisseling stijgen bij de toediening van zeer groote hoeveelheden vleesch (tot 1200 gr.) aan een hond van 13,5 K.G. Daar de toediening van vleesch de krachtigste spdw. gaf, lag het voor de hand verder te onderzoeken, welke stoffen in het vleesch deze enorme verhooging van de warmte-productie zouden geven.

Het gelukte nu *Pflüger* (102<sup>1</sup>) aan te toonen, dat na de toediening van een waterige extractie van het vleesch de spdw. hiervan dezelfde bleef en *Magnus-Lévy* (83<sup>4</sup>) zag eveneens bij het gebruik van zuivere eiwitstoffen, albumosen en peptonen, de normale spdw. voor den dag komen, ofschoon *Le Breton* (21<sup>4</sup>) het hier niet geheel mee eens kon zijn. En *Rubner* (113<sup>7</sup>) zag bij de toediening van lijm, dat de spdw. hiervan aan die van vleesch gelijk was.

Vanzelfsprekend was het, dat men ook de verschillende vleesch-soorten, waarvan de samenstelling zeer kan wisselen, op hun calorisch effect ging onderzoeken. Rundvleesch werd door *Magnus-Lévy* (83<sup>4</sup>) onderzocht. Kalfsvleesch door *Liebesny* (76<sup>8</sup>), *Pollitzer* en *Stolz* (103<sup>8</sup>) en ham werd door *Koraen* (69<sup>2</sup>) op haar specifiek vermogen onderzocht.

*Bornstein* (18<sup>5</sup>) veronderstelde, dat de spdw. van eiwit nooit onder 10-15% zou kunnen dalen, daar dit kleine percentage in den darm zou ontstaan als gevolg van de verterings- en resorptie-processen, die zich in het intestinum afspelen.

Ook bij lagere dieren zien wij, dat de toediening van eiwithoudende bestanddeelen de grootste werking uitoefent.

*Gourévitch* (48<sup>7</sup>) zag bij de tor na zuivere eiwittoediening het zuurstofverbruik 40% toenemen en *Bonnet* (17<sup>3</sup>) vond bij kikkers een spdw. van vleesch van 35%; tenslotte zag *Bialaszewicz* (14<sup>8</sup>) bij bloedzuigers, nadat deze zich met bloed verzadigd hadden, de calorieën afgifte stijgen van 7,2 tot 45,2 cal/24 uur.

Wanneer wij hier de eiwitvoeding behandelen, wordt het dierlijk eiwit bedoeld, maar ook treedt de spdw. in dezelfde mate op na het gebruik van plantaardig eiwit.

Daar echter de concentratie van dit eiwit in het plantaardige voedsel veel en veel kleiner is dan bij het dierlijk voedsel, is de spdw., per gewichtseenheid op deze eiwithoudende voedingsmiddelen betrokken, ook veel en veel geringer; men zou dientengevolge, om eenzelfde hoeveelheid eiwitstoffen te consumeeren, veel meer voedsel tot zich moeten nemen.

Door het onderzoek van Magnus-Levy (834) bleek het, dat bij plantaardig voedsel de spdw. even sterk was.

Benedict en Carpenter (113) gebruikten als eiwithoudend voedsel gln, een lecithin bevattend eiwit en verder glutenbrood; Rolly (1109) meende zelfs, dat het door Undeutsch (1326) toegepaste aleuronaat de stofwisseling sterker zou doen stijgen. Om steeds een goed doseerbare hoeveelheid eiwit toe te kunnen dienen, stelde Werner (1355) voor, het aleuronaat in hoeveelheden van 0,5 à 1,0 gr. per K.G. lichaamsgewicht te geven. Bernstein en Leimdörfer (145) zijn dezelfde meening toegedaan, evenals Seib (1195) en Staehelin (1240). Schellong en Triemer (1160) vonden, dat de spdw. van soja-eiwit de spdw. van dierlijk eiwit zeer nabij komt.

Hilsinger (573) vond, dat het rauwe of gekookte vleesch dezelfde werking had. Ook bij de meer eenvoudige albumosen en peptonen vinden wij bij perorale toediening eenzelfde werking terug. Riba werd door Schöpf en Grafé (1185) onderzocht en had bij rectale toediening denzelfden specifiek invloed.

Uit de vele onderzoekingen, zoowel met plantaardige als dierlijke eiwitstoffen verricht, is nu verder gebleken, dat lang niet alle eiwitstoffen eenzelfde werking vertoonen.

Echter worde niet vergeten, dat om eenzelfde schijnbare uitwerking te verkrijgen de toegediende quanta een voorname rol te spelen krijgen. Magnus-Levy (835) kreeg na 90 gr. rundvleesch een maximale toename van 20,5% in het zuurstofverbruik, terwijl o.a. Gigon (473) slechts bij een groote hoeveelheid toegediende caseïne een verhooging kreeg van 14%. Zoo kreeg Hâri (534) een ver-

hooging van de stofwisseling van 9,4% bij de nuttiging van 200 gr. vleesch, terwijl 300 gr. van datzelfde vleesch een vermeerderde koolzuur-productie gaf van 24,7%.

Men bedenke verder, dat het zeer onnauwkeurig is, de verschillende soorten vleesch alle op één lijn te willen stellen, daar in deze vleesch-soorten het eiwitgehalte sterk kan variëren en bovendien ook de aard van het eiwit.

Men doet dus beter de waarden te vergelijken bij dezelfde hoeveelheid eiwit. Daar van een opgenomen hoeveelheid eiwit slechts een bepaald gedeelte wordt omgezet, kan men de spdw. berekenen naar de hoeveelheid eiwit, die werkelijk is afgebroken, of ook, zooals M a g n u s-L e v y <sup>(835)</sup> voorstelde, uitgaan van 1 gr. opgenomen eiwit. Daar de eerste methode veel omslachtiger is, gaat men meestal uit van de hoeveelheid opgenomen eiwitstoffen; de spdw. bedraagt dan 20 tot 40%. Gebruikt men echter de eerste wijze van onderzoek, dan zijn verkregen waarden van 60-70% geen zeldzaamheid.

Bij de toediening van verschillende soorten vleesch, die telkens 6 gr. N. bevatten, vond R a p p o r t <sup>(1046)</sup>, dat de verhooging van de grondstofwisseling steeds dezelfde was:

TABEL 1

| Eiwitsoort               | Verhooging van de<br>grondstofwisseling<br>gedurende 4 uren<br>in calorieën | N gr. in urine<br>per uur |
|--------------------------|---|---------------------------|
| Kabeljauw .....          | 35 %  | 0.44                      |
| Gliadin .....            | 35 „  | 0.39                      |
| Ossenvleesch .....       | 34 „  | 0.39                      |
| Gelatine .....           | 29 „  | 0.37                      |
| Gelatine + 1 gr. Cystine | 30 „  | 0.35                      |
| Kippenvleesch .....      | 31 „  | 0.33                      |
| Caseine .....            | 31 „  | 0.28                      |

De meening van M a r k <sup>(860)</sup>, dat de duur van het onderzoek en de tijdsruimte tusschen de verschillende proeven te kort was, meen ik als niet voldoende geargumenteed te moeten weerleggen; bovendien bewijst M a r k niet het tegendeel, gezien ook de hoeveelheid uitgescheiden N. in de urine zijn beweringen niet staft.

Bij eiwitvoeding en vooral bij toediening van zuivere eiwitstoffen bijv. caseine, stijgt de warmte-productie niet steeds in evenredigheid met de toegevoerde dosis; voor caseine bijv. naar verhouding veel sterker. G i g o n <sup>(473)</sup> verrichtte proeven bij zichzelf en vond na toediening van caseine, waarbij de hoeveelheden zich verhielden als 1 : 2 : 3 : 4 een vermeerdering van de verbranding in de verhouding van resp. 1 : 3 : 6 : 9. Volgens deze gegevens verkrijgt men bij kleine quanta een matige toename van het zuurstofverbruik, dat een maximum bereikt in het eerste uur na den maaltijd.

Bij grootere hoeveelheden werd naar evenredigheid het maximum later bereikt, pas in het tweede of derde uur.

Dat Weisz en Rapport <sup>(1349)</sup> bij honden na het gebruik van vleesch de stofwisseling niet in deze evenredigheid zagen stijgen, is m.i. gedeeltelijk hieraan te wijten, dat W. en R. van 200 gr. vleesch uitgingen en tot 1200 gr. stegen. Bij G i g o n <sup>(473)</sup> was 200 gr. caseine reeds het maximum en het is logisch, dat een voortdurend toenemende hoeveelheid vleesch de spdw. niet tot in het oneindige kan laten stijgen.

Door een betere verdeling van de toegevoerde hoeveelheden vleesch zou waarschijnlijk eenzelfde evenredigheid gevonden zijn. Ook bij andere onderzoekers werden dezelfde verhoudingen tusschen de hoeveelheid toegevoerde voedingsstof en de spdw. gevonden: M a g n u s - L e v y <sup>(835)</sup>, N a s s e t <sup>(941)</sup> e.a. Een uitzondering hierop maakt R o l l y <sup>(1109)</sup>.

G r a f e <sup>(497)</sup> en ook J a h n en S t r ö s s e n r e u t h e r <sup>(619)</sup> zijn de meening toegedaan, dat geen directe betrekkingen bestaan tusschen de eiwit-stofwisseling en de grootte van de spdw. Het verloop van de stofwisseling na een maaltijd kan zeer verschillend zijn. Wel zal met het toenemen van de opgenomen hoeveelheid het maximum later worden bereikt en zal ook de terugkeer tot de basale stofwisselingswaarde langer duren. Echter zijn in het algemeen genomen de variaties in het beloop van de stofwisselingsverhooging zoo sterk uiteenlopend, dat ook in die gevallen, waar de spdw. normaal genoemd kan worden, het onderlinge verschil nog zeer groot kan zijn.

## Parenterale toediening.

Dat ook de wijze van voedseltoevoer als een zeer voorname factor in het stofwisselingsproces beschouwd kan worden, lijdt geen twijfel. Naast de toediening van de voedingsstoffen per os moeten wij ons nog afvragen of ook de parenterale toevoer van de verschillende voedingsstoffen niet een zoodanige werking op het organisme vertoont, dat een duidelijke verhooging van de verbranding kan worden waargenomen. Het is opvallend, dat de stoffen, die de sterkste spdw. vertoonen, bij enterale toediening meestal ook een uitgesproken verhooging van de stofwisseling veroorzaken, wanneer deze voedingsstoffen niet via het maagdarmkanaal worden toegediend.

De eiwitstoffen, als de meest werkzame, zullen hier besproken worden, terwijl de overige voedingsstoffen elders hun bespreking vinden.

Zien wij af van de toxische bijwerkingen, zooals de gemakkelijk optredende temperatuursverhooging, de somtijds waargenomen hyperglycaemie, veranderingen van de agglutinatie van het bloed, overgevoeligheidsreacties en variaties in de doorlaatbaarheid van de bloedvaten (Weichhardt (1348<sup>a</sup>) en Starkenstein (124<sup>a</sup>)), dan blijft het moeilijk te aanvaarden, dat daarenboven nog een stofwisselingsverhooging, onafhankelijk van de toxische werking, op zou kunnen treden, wanneer wij bedenken, dat de toediening van soorteigen eiwit bij bloedtransfusie geen stofwisselingsverhooging geeft.

Wat betreft den aard van de toediening, kan ik met het volgende volstaan:

Bij intraveneuse injectie treedt het organisme direct in reactie en kunnen neven-verschijnselen zoo gemakkelijk het beeld van de spdw. vertroebelen. Het is daarom noodig bij de intraveneuse toediening van de eiwitstoffen deze zeer langzaam in te spuiten. Bij de intraperitoneale, intramusculaire of subcutane toediening openbaart de uitwerking zich eerst later in tijd, overeenkomstig de hier bovengenoemde volgorde.

Von Mering en Zuntz (1425) zagen na de intraveneuse toediening van albumosen en peptonen de stofwisse-

ling stijgen. Dezelfde meening is *Leimdörfer* <sup>(746)</sup> toegedaan, die de stofwisseling na caseosan, melk en aolan hooger zag worden. Met abiolan en aolan experimenteerde *Meyer* <sup>(892)</sup>; *Pollitzer* <sup>(1035)</sup> met caseine en *Saenger* <sup>(1145)</sup> met melk. Zij stelden vast, dat na de injectie van deze eiwitstoffen het zuurstofverbruik aanzienlijk toenam. *Laufberger* <sup>(739)</sup> echter zag alleen na de subcutane injectie van caseosan een verhoogde warmteproductie. Door de parenterale toediening van eiwit (20 gr. per K.G. lichaamsgewicht) bij konijnen trad volgens het onderzoek van *Kobayashi* <sup>(681)</sup> in het tweede en derde uur na de toediening een verhooging van het zuurstofverbruik op van 14,3%.

Merkwaardig waren ook de bevindingen van *Amstadt* <sup>(38)</sup>, die na de intraveneuse injectie van paardenbloed bij het konijn eerst een daling van het zuurstofverbruik kon waarnemen. In het tweede uur echter trad een stijging van het zuurstofverbruik op van 30%.

Bij de injectie van soorteigen bloed werd dit vermeerderde verbruik van de zuurstof niet opgemerkt. Ongetwijfeld had men een verhoogde warmteproductie mogen verwachten, daar ook dit bloed als draagster van vele eiwitstoffen haar invloed op de celverbranding zou kunnen uitoefenen.

Na een bloedtransfusie zag *Hàri* <sup>(536)</sup> de warmteproductie toenemen, wat hij toeschreef aan de verhoogde arbeidsprestatie van het hart t.g.v. van de toegenomen hoeveelheid bloed.

*Bürger* <sup>(238)</sup> nam alleen een stijging waar, indien de bloedtransfusie vergezeld ging van overgevoelighedsreacties en er was zelfs geen verhooging van de stofwisseling op te merken als van den donor bloed werd afgenomen op het hoogtepunt van de spdw.

De vraag werpt zich nog op, of de oorzaak van deze vermeerderde warmteproductie niet opgesloten ligt in de temperatuursverhoging, ontstaan na de injectie. Inderdaad kon *Liebesny* <sup>(768)</sup> slechts dan een verhooging van de stofwisseling constateeren, wanneer de temperatuur daarbij 0.5-1° C. steeg.

Ook *Leimdörfer* <sup>(746)</sup> trekt dezelfde conclusie en het verwondert ons nu niet, dat de stofwisseling gaat stijgen als

gevolg van de toxische werking van het vreemde eiwit, vooral als door een opgewekte sensibilisatie de warmteproductie na de injectie nog grooter wordt. (Laufberger (739)).

Wij mogen ons niet laten verleiden, deze werking van parenteraal toegediend eiwit met een spdw. te bestempelen. Vele anderen constateerden de tegenovergestelde uitwerking: de stofwisselingsverhoging maakt plaats voor een daling van de warmteproductie, (Loewenstein (782, 781)), terwijl nog anderen weer de stofwisseling zagen stijgen zonder dat de temperatuur omhoog liep, ofwel de temperatuur nog hoog bleef, nadat de stofwisseling de basale waarde reeds weer had bereikt: Königler (691) en Meyer (892). Pollitzer (1035) onderzocht alleen de stofwisseling, als hij er van overtuigd was, dat na de injectie geen temperatuursverhoging optrad.

Wij weten nog niet, welke werking deze parenterale eiwittoediening is toebedeeld en wij mogen niet vergeten, dat deze eiwitstoffen, buiten het spijsverteringskanaal om toegediend, werkingen vertoonen, die bij deze zelfde eiwitstoffen bij enteralen toevoer ten eenenmale onbreken, redenen te meer, waarom deze parenterale eiwittoediening niet met den enteralen toevoer op één lijn gesteld mag worden.

## II. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN DE AMINOZUREN.

Zegt men, dat de eiwitstoffen de grootste spdw. hebben, dan is dit toch nog geen volkomen duidelijk omschreven begrip, daar de eiwitmoleculen bestaan uit een groep stoffen, waarvan de samenstelling zeer verschillend is.

Het is de verdienste van Falta, Grote en Staehelin (380), ons erop gewezen te hebben: „dasz die Summe der abiureten Spaltungsprodukten des Kaseins annäherend dieselbe spezifisch dynamische Wirkung ausübt wie die natürliche Eiweiskörper”.

Daarna hebben Grafe (500) en Lusk (830) de werking van de verschillende aminozuren, de bouwstenen van de eiwitten, die in grootere hoeveelheden in vleesch aanwezig zijn, nagegaan.



Daarbij bleek *Grafe* (500), dat zoowel alanine als glykokol, in bepaalden toestand gegeven, ook werkelijk de stofwisseling deden verhoogen. Ook phenylalanine veroorzaakte een aanzienlijke vermeerdering van de stofwisseling. Alanine gaf een verhooging van 18%, glykokol een verhoging van 39,8% van de verbrandingswaarde van de resp. aminozuren. *Lusk* (830) vond voor dezelfde hoeveelheden resp. voor glykokol 45%, en voor alanine 26%. Beiden experimenteerden op honden.

*Buglia* (232) zag, dat direkt in de bloedbaan ingebrachte aminozuren snel verbrandden, terwijl slechts een zeer klein gedeelte door de urine uitgescheiden werd. Vrijwel éénsluitend zijn de verdere onderzoekingen omtrent de verkregen resultaten bij de toediening van de voornaamste aminozuren, al mogen de waarden dan ook eenigszins wisselen: *Nord* (954), *Lundsgaard* (811), *Liebeschütz* (762), *Rapport* (1066), *Wilhelmj en Mann*, (1376, 1380, 1383, 1379). Daartegenover staat, dat enkele onderzoekers bij toediening van glykokol aan duiven geen spd.w. zagen optreden, ook al gaven zij groote hoeveelheden: *Stassi* (1247) en *Zummo* (1417, 1419).

Het is van belang er kennis van te nemen, dat de optisch inactieve aminozuren niet dezelfde werking vertoonen als de actieve aminozuren, zooals o.a. *Burge* (237) *Johnston* (633), *Mulert* (925) en *Wilhelmj* (1380) hebben kunnen nagaan.

Over de parenterale werking van de aminozuren loopen de meeningen nog uiteen. *Nord* (954), *Krzywanek* (715) en *Lundsgaard* (811) zagen geen verschil tusschen de subcutane, intraveneuse en perorale toediening. *Foster en Smith* (413) konden bij intraperitoneale injectie geen verhoging van het zuurstofverbruik ontdekken en *Mulert* (925) zag bij subcutane toediening in het losmazige bindweefsel geen duidelijke veranderingen van de stofwisseling te voorschijn treden. *Grafe* (500) constateerde bij de perorale toediening een zwakkere werking dan bij de intraveneuse applicatie, terwijl *Mulert* (925) een zwakkeren invloed op de stofwisseling waarnam, wanneer de concentratie van de aminozuuroplossing een zeker maximum had bereikt. Anderen, zooals *Liebeschütz* (763) zagen

na intraveneuse injectie geen invloed van alanine en glykokol optreden, tenzij er bij het proefdier koude rillingen optraden. M u l e r t <sup>(925)</sup> zag bij de toediening van het racemische, optisch inactieve alanine bij directe toevoer in de circulatie geen spd.w. ontstaan.

Het is de verdienste geweest van W e i s z, R a p p o r t e n B e a r d (1065, 1066, 1067, 1068), de splitsingsproducten van de eiwitstoffen aan een nauwkeurig onderzoek te hebben onderworpen en te hebben vastgesteld, dat de spd.w. van de diverse ontledingsproducten van de eiwitstoffen niet evenredig verloopt met het gehalte aan glykokol of alanine. Zij gingen daarbij verder van de veronderstelling uit, dat in geval glykokol resp. alanine voor de spd.w. verantwoordelijk zouden zijn, de glykokol, resp. alanine-vrije eiwitstoffen, zoals bijv. caseïne, dat een zeer hoge spd.w. vertoont, in het lichaam glykokol resp. alanine, zouden moeten opbouwen. Gaven zij caseïne met glykokol, dan was de spd.w. toch niet grooter, dan wanneer alleen caseïne gegeven werd. Men zou eventueel nog aan kunnen nemen, dat een mengsel van caseïne met glykokol een glykokol-synthese overbodig maakt. 10 gr. glykokol + 43,7 gr. caseïne gaven een verhooging van 29,8%, terwijl caseïne en glykokol ieder voor zich een werking gaven van resp. 30,7 en 27,7% van de toegevoerde hoeveelheid calorieën; 38,7 gr. gelatine gaf een verhooging van 29%. Werd daarbij 10 gr. glykokol gegeven, dan was de verhooging 28%.

Anders waren de verhoudingen als 100 gr. vleesch en 21 gr. caseïne gegeven werden. Dan trad summatie op. Werd gelatine peroraal gegeven, terwijl de glykokol langs parenteralen weg werd toegediend dan trad evenwel geen summatie op en steeg de spd.w. hiervan niet boven die van gelatine. Zij meenden als verklaring te moeten aannemen, dat onbekende aminozuren of polypeptiden, die door de caseïne resp. gelatine nog omsloten werden, de spd.w. zouden neutraliseeren en zij namen aan, dat nog onbekende factoren, die onafhankelijk zijn van den invloed van glykokol of alanine, de spd.w. zouden bepalen.

Verder konden zij nog opmerken, dat ook de werking van gelatine met zijn hydrolyse producten (d.m.v. zuur of trypsine verkregen) op elkaar gesuperponeerd werden. Bij toe-

diening van een van deze hydrolyse-producten met glykokol of alanine, bleek weer een volkomen neutralisatie aanwezig. Deze werkingen vinden plaats buiten het darmkanaal om, daar ook bij intraveneuse of subcutane injectie van de glykokol of alanine dezelfde werking plaats had. Ook trad summatie op wanneer zoowel het eiwit zelf, zijn hydrolyse product en het aminozuur gegeven werden; het proteïne en zijn hydrolysaat werden op elkaar gesuperponeerd, tegelijkertijd met een inhibitie van het stimulerend effect van de glykokol of alanine (1066, 1065).

Bij het onderzoek van de hydrolyse-producten uit caseïne en gelatine bleek, dat in caseïne de aminozuren leucine, phenylalanine en tyrosine in voldoende hoeveelheid aanwezig waren, om de spdw. van caseïne te verklaren. In gelatine zijn alanine, glykokol en leucine in voldoende mate aanwezig, zoodat de summatie van hun werking de spdw. van gelatine voldoende toelicht. De berekende spdw. van gelatine dekte volkomen de gevonden waarde (1066).

Werden de hydrolysaten vlgs. Dakin (311) uitgetrokken met butylalkohol, waarbij als eerste fractie mono-amino-mono-carbonzuren in vrijheid komen, (phenylalanine, tyrosine, glykokol, alanine en leucine), die in butylalkohol onoplosbaar zijn, dan bleek, wanneer deze eerste fracties met glykokol, resp. alanine gegeven werden, summatie aanwezig te zijn. De „annuleerende” werking van het eiwit berust dus niet op de eerste fractie van het hydrolysaat. (1066).

Het blijft nog een onopgeloste vraag, welk gedeelte van het eiwitmolecule voor dit uitzonderlijk gedrag aansprakelijk gesteld moet worden. Het resultaat van onderzoek was tenslotte, dat bij vergelijking van 44,6 gr. caseïne, overeenkomende met 6 gr. N., met de daaruit verkregen fracties van mono-amino-mono-carbonzuren (I), dicarbonzuren (II) en diaminozuren (III) een berekende verhooging van de fracties verkregen werd van 33,4%, t.o.v. caseïne zelf 33,3%.

Voor 37,9 gr. gelatine (6 gr. N.) bedroeg, met inachtname van de totale hoeveelheid glykokol, de berekende verhooging 46%, tegenover 38,5% voor gelatine zelf. (1067, 1068). Naar aanleiding van bovenstaande onderzoekingen

TABEL 2.

Specifiek dynamische werking van verschillende aminozuren  
(in % van den calorieën-toevoer).

| GLYKOKOL   | ALANINE  | GLUTAMINEZUUR  |
|--|--|--|
| Nord: + 23.7% (10 gr.)<br>Grafe: 10% (15 gr.)<br>Rapport: 29%<br>(10 gr.)<br>Terroine: 0.116 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Liebeschütz: geen<br>spdw. bij parenter.<br>toediening.<br>Lombroso: geen<br>spdw. (duif) | Rapport: + 20%<br>(10 gr.)<br>Grafe: + 20%<br>(80 gr.)<br>Terroine: 0.118 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Krzywaneck: 50.5%<br>(10 gr.)<br>Stassi: geen spdw.<br>(duif.)     | Rapport: + 12.3%<br>(10 gr.)<br>Grafe: + 9.5%<br>(20 gr.)<br>Terroine: 0.119 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Kisch: wisselend.<br>Lusk: geen spdw.<br>Aub: geen spdw.<br>Reinwein: zwakke<br>spdw.<br>Barbato: 15% (4 gr.)<br>(duif) |
| PHENYLALANINE  | ASPARAGINEZUUR   | LEUCINE  |
| Rapport: + 39%<br>(10 gr.)<br>Grafe: + 13% (28 gr.)<br>Terroine: 0.129 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Kisch: sterke spdw.<br>Reinwein:<br>geen spdw.  | Rapport: + 14%<br>(10 gr.)<br>Grafe: 20% (12 gr.)<br>Terroine: 0.115 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Kisch: zwakke spdw.<br>Lusk: geen spdw.<br>Barbato: duidelijke<br>spdw. | Rapport: + 11%<br>(10 gr.)<br>Lusk: + 10.7%<br>(20 gr.)<br>Terroine: 0.118 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Reinwein:<br>geen spdw.<br>Kisch: zwakke spdw.  |
| VALINE   | TRYPTOPHAAN  | ARGININE   |
| Rapport: geen spdw.<br>Terroine: 0.117 cal.<br>(14 mgr. N.)  | Rapport:<br>twijfelachtig<br>Terroine: 0.139 cal.<br>(14 mgr. N.)  | Rapport: + 5.7%<br>(5 gr.)   |
| CYSTINE  | HISTIDINE  | SERINE   |
| Rapport: 20%<br>Terroine: 0.118 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Mulert: geen spdw.   | Rapport: geen spdw.<br>Terroine: 0.141 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Reinwein: wisselend   | Reinwein:<br>twijfelachtig   |
| LYSINE   | PROLINE  | TYROSINE   |
| Terroine: 0.119 cal.<br>(14 mgr. N.)   | Rapport: twijfelachtig   | Rapport: 20%<br>(10 gr.)<br>Lusk: 7.7% (20 gr.)<br>Terroine: 0.128 cal.<br>(14 mgr. N.)<br>Kisch: zwakke spdw.<br>Reinwein:<br>zwakke spdw.<br>Mulert: geen spdw.<br>Reinwein:   |

Terroine drukte de spdw. uit in cal. per 14 mgr. extra uitgescheiden N. in urine.

onderzocht *Plummer* (1031) de werking van glycyglycine, dat als dipeptide van glykokol misschien een mindere werking zou vertoonen, ofschoon het in den darm normaal gesplitst kon worden. (zie *Abderhalden* (1)).

De verwachtingen werden niet beantwoord en het peptide gedroeg zich als het aminozuur glykokol.

Glykokol, alanine, leucine, tyrosine en phenylalanine zijn de aminozuren, waarvan het meest overtuigend bewezen is, dat zij een duidelijke spdw. vertoonen. Van de andere aminozuren zijn de uitkomsten wisselend gebleken. Groote oneenigheid heerscht er nog altijd over de vraag, of deze minder belangrijke aminozuren wel een spdw. bezitten.

*Lusk* (830) gaf 20 gr. d-glutaminezuur in bouillon aan een hond te drinken. Gedurende het onderzoek, dat hierna plaats had, werden geen veranderingen in het zuurstofverbruik waargenomen. In tegenstelling hiermede vond *Grafe* (500) echter een duidelijk uitgesproken verhooging van de warmteproductie. *Grafe* (500) vond bevestiging van zijn onderzoek bij *Rapport* en *Beard* (1068), *Lundsgaard* (811), *Stassi* (1246).

Op tabel 2 is de spdw. van verschillende aminozuren, zooals deze door verschillende onderzoekers werd gevonden, vastgelegd.

Wat de resultaten tenslotte ook mogen zijn, de methoden van onderzoek, de grondstofwisseling zelf en het onderzoekingsmateriaal zijn van zulk een wisselende samenstelling, dat slechts na een zeer nauwkeurig onderzoek in deze voor ons nog zoo duistere materie klaarheid en licht gebracht kan worden.

### III. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN N. HOUDENDE VOEDINGSSTOFFEN, ANDERE DAN VLEESCH.

Bij de bespreking van de verschillende voedselbestanddeelen, die zulk een ingrijpende verandering in de stofwisseling van het organisme kunnen teweegbrengen, was de bijzonder krachtige werking van de eiwitstoffen het meest in het ooglopend.

Om te beginnen werd bij de eiwitstoffen het „vleesch”

en zijn afbraakproducten, de verschillende soorten van aminozuren onder de loupe genomen. Het spier-eiwit, het „vleesch” hebben wij vereenzelvigd met het dierlijk eiwit en alsof het vanzelfsprekend was, hebben wij onze aandacht vooral dáárop gevestigd.

Thans moeten wij echter nog de belangstelling vragen voor het overige dierlijke eiwit, dat een niet mindere rol dan het spier-eiwit te vervullen heeft.

Het was Mark<sup>(855, 857, 860)</sup>, die onder Lusk zich het eerst bezig hield met het onderzoek naar de werking van eiwitrijke organen, andere dan spierweefsel. Het vermoeden, dat deze organen zooals lever, nier, hersenen etc. eveneens een duidelijke werking op de verbranding van de cel zouden hebben, kon door hem niet worden bevestigd. Na inachtnaem van noodzakelijke voorzorgsmaatregelen bleek het levereiwit zelfs in sommige gevallen een daling van de stofwisseling te veroorzaken, niettegenstaande de hoeveelheid N. bij de toediening van vleesch, resp. lever hetzelfde werd gehouden. Schlumm en Brechmann<sup>(1176)</sup> konden zijn verklaringen onderstrepen, ofschoon hun uitkomsten aan het licht brachten, dat de spdw. hier duidelijk aanwezig was, wat Mark<sup>(860)</sup> meende te kunnen verklaren uit het feit, dat reeds binnen twee dagen na een eiwitrijken maaltijd de werking van lever werd nagegaan. Daarentegen toonden Nothaa en Mulzer<sup>(962)</sup> aan, dat de spdw. van lever gelijk te stellen is met de benedengrens van het normale calorische effect van vleesch. De experimenten van Chini<sup>(276)</sup> komen voor het meereedeel overeen met die van Mark<sup>(860)</sup>; ook hij zag na toediening van lever de spdw. niet of nauwelijks zichtbaar voor den dag komen, ofschoon hij ook het omgekeerde waarnam, nl. dat bij een zwakke dynamische werking van vleesch de warmteproductie door toediening van leverweefsel enorm werd aangewakkerd. Nieuwe zeer uiteenlopende uitkomsten maken de verwarring nog grooter en stellen ons nog duidelijker voor oogen, hoe moeilijk het is, ons een denkbeeld te vormen van de spdw. der voedingsstoffen. Herzfeld<sup>(560, 561)</sup> sluit zich aan bij Nothaa<sup>(962)</sup>, vindt zelfs bij pernicieuse anaemie de uitwerking van lever op de stofwisseling verdubbeld. De bevindingen van

Kerti <sup>(650)</sup> loopen vrijwel parallel met die van Herzfeld <sup>(560)</sup> en Nothaas <sup>(962)</sup>, alhoewel bij het onderzoek van Kerti <sup>(650)</sup> de stofwisseling slechts gedurende de twee eerste uren na den maaltijd werd bepaald. Hoe het ook zij, een verschil in reactie tusschen lever en vleescheiwit konden zij niet vaststellen. Nothaas <sup>(962)</sup> meent de lage spdw., die Mark <sup>(860)</sup> verkreeg, te moeten verklaren uit het feit, dat hij alleen slechts lever als voedsel gaf. Het toevoegen van brood aan deze levermaaltijden zou de passage door de maag kunnen bevorderen en de resorptie versnellen. Evenwel ontbreekt hier het bewijs, dat de meening van Nothaas <sup>(962)</sup> juist zou zijn. Dat Müller <sup>(932a)</sup> bij toediening van leverpraeparaten geen duidelijke werking op de stofwisseling kon vinden, evenals De Caro <sup>(254)</sup> door toediening van de leverextracten het zuurstofverbruik niet zag veranderen, doet aan de gevonden resultaten van Nothaas en Mulzer, Herzfeld, Kerti e.a. geen afbreuk. Het leverextract van De Caro was eiwitvrij en de hoeveelheid levereiwit, die Müller gaf, vermeldt hij niet. Ook Kobayashi <sup>(681)</sup> vermocht bij kleine quanta leverextract geen werking vast te stellen, ofschoon een hoeveelheid van 1 gr. per K.G. lichaamsgewicht een duidelijk uitgesproken invloed had. Crosetti <sup>(301)</sup> vond bij perniciose anaemie voor lever eenzelfde spdw. als van vleesch. Wij weten nog te weinig van den verderen invloed van leverextract op het organisme, dan dat wij hier van een zuivere spdw. zouden mogen spreken.

Behalve dat Mark <sup>(860)</sup> een onderzoek instelde naar den invloed van de levervoeding, vond hij ook bij toediening van milt verrassende uitkomsten op de stofwisseling. Door toediening van milteiwit ontstond meestal buiten verwachting slechts een geringe verhooging van de oxydatie, die bij aanhoudende milttoediening tenslotte in een daling van de grondstofwisseling overging. Werd gedurende eenige dagen een bepaalde hoeveelheid milt gegeven en daarna de spdw. van vleesch bepaald, dan trad een verhooging van de stofwisseling nauwelijks op of werd eerst een maximum verhooging van de stofwisseling bereikt eenige uren na de vleeschopname. Het was vanzelfsprekend, dat Mark <sup>(860)</sup> na deze interessante ontdekkingen ook nier en thymus on-

derzocht. In bonte afwisseling waren zijn uitkomsten bij deze twee orgaansubstanties weer heel anders. Daarbij kon hij vaststellen, dat de werking van 250 gr. nier een zeer aanzienlijke verhooging van de stofwisseling gaf, die wel is waar iets lager was dan van vleesch, maar toch zoo duidelijk, dat het verschil met lever en milt wel heel duidelijk in het oog moest loopen.

Bij toediening van 250 gr. zwezerik liepen de resultaten sterker uiteen. Verhoogingen tot 23% wisselden af met slechts geringe stijgingen van 6 tot 8,6%.

De bevindingen van Schneider en Nietschke (1184) betreffende hun onderzoek naar de werking van milt op de gasstofwisseling kloppen met die van Mark (860). De werking van thymus werd nog door Schlumm en Brechmann (1176) nagegaan en bevonden, dat zij slechts zeer middelmatig was, varieerende van 3-9%.

#### IV. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN DE NUCLEOPROTEÏDEN.

Tot nog toe werden slechts de eenvoudige eiwitstoffen en eenige afbraakproducten onder de oogen gezien. Samen- gestelde eiwitlichamen, de proteïden en albuminoïden bleven buiten beschouwing. Van de proteïden werden tot nog toe alleen de nucleoproteïden aan een meer of minder uitvoerig onderzoek onderworpen, terwijl de albuminoïden, voor zoover mij bekend, op hun spdw. nog niet werden onderzocht. Rest ons dus nog, de spdw. van de nucleoproteïden van meer nabij te bekijken.

Dat de nucleoproteïden niet op één lijn gesteld mogen worden met de eenvoudige eiwitstoffen volgt reeds hieruit, dat de nucleoproteïden wel worden verteerd en geresorbeerd, nochtans in meer directen zin niet dienen om de verbranding in stand te doen houden. De nucleoproteïden worden wel gedenatureerd; daar zij echter niet volledig worden afgebroken en zoo door het darmslijmvlies worden opgenomen, stellen zij aan het maagdarmstelsel niet die hooge eischen zooals de eiwitstoffen. Het gedrag van de nucleoproteïden is hierdoor al eenigszins bepaald.

Abelin (17), Ringer en Rapport (1103) onder-



zochten vrijwel tegelijk de werking van de kerneiwitstoffen (gist en thymus) op de stofwisseling. Zij konden in geen enkel opzicht een duidelijken invloed gadeslaan. *Abelin* (17) onderzocht het Na. nucleïnaat en vermeende zelfs een daling van de grondstofwisseling te moeten vaststellen. *Reinwein* (1085, 1086) ging het gedrag van de nucleoproteïden na bij honden, die hij met de verschillende afbraakproducten daarvan voedde. Hij constateerde, dat de uitkomsten in zeker opzicht van den voorafgaanden maaltijd afhankelijk waren.

De eerste gift werd toegediend in den vorm van gist-nucleoproteïden en meestentijds was de verhooging van de stofwisseling niet zeer duidelijk te zien. Bij herhaalde voeding met deze stoffen liep de verbranding regelmatig terug en gaf hij daarna nog vleesch of glykokol, dan werd de spdw. hiervan duidelijk minder.

Tenslotte konden de nucleïnezuren, die van de nucleoproteïden zijn afgeleid, de stofwisseling op precies dezelfde wijze naar beneden drukken. Bij een tweede reeks proeven diende *Reinwein* de zouten van nucleïnezuur, in water opgelost, toe. De eerste uren na de opname trad een verhooging op van 20-30%, die in de volgende uren wederom sterk daalde. Bij een tweede proef, bij denzelfden hond verricht, was de verhooging veel minder sterk en bij grootere giften bijv. verdubbeling ervan, was het effect nog minder. Hier trad zelfs een verlaging op van 35%. Ook na een rusttijd van zes maanden daalde de stofwisseling andermaal, nadat voor den derden keer weer nucleïnezuren werden toegediend. Door de toediening van nucleïne-zouten kon *Reinwein* tevens de spdw. van vleesch en glykokol verlagen, soms zelfs onderdrukken, wat hij aan een vertraagde resorptie meende te mogen toeschrijven. *Hicks* (568) ging eveneens de werking na en diende dan in afzonderlijke perioden, nadat zijn proefobjecten op een purine-arm dieet werden ingesteld, zoowel plantaardige als dierlijke kerneiwitstoffen toe. Bij geen enkele werd een invloed op de stofwisseling waargenomen.

Uit dit gedrag van de nucleoproteïden zien wij verder, dat zij een geheel andere werking vertoonen dan de eiwitstoffen zelve. De vrij uiteenlopende resultaten, ook bij

vleeschvoeding verkregen, zouden dan ook verwacht kunnen worden, gezien hun verschillend gehalte aan kerneiwitstoffen.

De eigenschap van lever en milteiwit om de stofwisseling te doen dalen, herinnert ons levendig aan de ervaring van Reinwein (1085, 1086) bij de nucleoproteïden opgedaan. Bevatten lever en milt niet een groote hoeveelheid kerneiwitstoffen, die in gezuiverden vorm gegeven, ook een daling van de stofwisseling geven kunnen?

Zonder eenigen twijfel zullen er punten van overeenkomst zijn vast te leggen, waaruit ten slotte zou kunnen blijken, dat de gedragslijn van de lever door de kerneiwitstoffen wordt bepaald.

## E. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING BIJ GEMENGDE VOEDING.

In de voorafgaande hoofdstukken werd vooral aandacht besteed aan een uitvoerig onderzoek van de afzonderlijke voedingsbestanddeelen, de eiwitstoffen, vetten en koolhydraten, waarvan het resultaat zeer wisselend was.

Dat het gedrag van de stofwisseling bij een gemengde voeding een geheel andere zal kunnen zijn, behoeft geen verder commentaar. Men kan daarenboven algemeen constateeren, dat vooral bij klinisch onderzoek de spdw. van gemengde voeding werd nagegaan. De practische beteekenis hiervan, een zooveel mogelijke aanpassing aan het dagelijksche menu, mag men niet onderschatten, doch men geve zich er terdege rekenschap van, dat de aldus bekomen resultaten niet met die, verkregen door toediening van de zuivere voedingsbestanddeelen, op een lijn gesteld mogen worden.

Wel mogen wij aannemen, dat bij gemengde voeding summatie op kan treden. Enkele voorbeelden mogen ter illustratie hier nog volgen:

Bij het onderzoek van melk, waarin de koolhydraten, vetten en eiwitstoffen aanwezig zijn in den vorm van melksuiker, boter en caseïne, bleek het Becher (111), dat de dynamische werking van deze bestanddeelen, in het quan-

tum waarin zij in een bepaalde hoeveelheid melk voorkomen, elk afzonderlijk grooter is dan van melk alleen.

Wijzigt zich de samenstelling van meel, dan treedt tegelijk een verandering van de spd.w. op (G a e b l e r <sup>(447)</sup>).

M u r l i n <sup>(934)</sup> toonde aan, dat de spd.w. van vetten en koolhydraten een summeerend karakter heeft, zonder dat deze vondst door S a c h s <sup>(1144)</sup> kon worden gedeeld. Deze vond bij toediening van eiwit en koolhydraten afzonderlijk, een verschillend verloop van de curve en bij de gelijktijdige toediening van beide voedingsstoffen waren in deze nieuwe curve de twee afzonderlijke toppen waarneembaar. Een summatie werd niet vastgesteld. Ook M u r l i n <sup>(934)</sup> heeft ons laten zien, dat vettoediening van geen invloed is op de vertering van koolhydraten en eiwitten. Door zeer instructieve proeven demonstreerde K r i s s <sup>(712)</sup>, dat bij toediening van caseïne, zetmeel of olie aan ratten, die een standaard maaltijd van vleesch kregen, de stofwisseling aanzienlijk hooger was, dan wanneer caseïne, zetmeel of olie zonder het vleesch gegeven werden, waarbij de dieren toch in een stofwisselingsevenwicht en op het normale lichaamsgewicht in leven bleven.

H o n d a <sup>(592)</sup> gaf bij vleeschoediening nog eens extra glucose er bij. De stofwisseling steeg wel iets, zonder echter, dat men spreken mag van een werkelijke summatie. De conclusie van C a r m e n a <sup>(252)</sup> is een overeenkomstige.

Druivensap zelf vertoont een hoogere spd.w. dan de componenten, waaruit het is opgebouwd (poly- en disacchariden) E p s t e i n c.s. <sup>(367)</sup>.

Bij ééncellige wezens treedt eveneens een summatie op van eiwitstoffen en koolhydraten: M a n s f e l d en H o r n <sup>(845, 846, 847)</sup>.

G i g o n <sup>(473)</sup> en M a g n u s - L e v y <sup>(834)</sup> onderzochten de spd.w. bij een gemengd dieet en zagen de spd.w. grooter of kleiner worden, afhankelijk van de hoeveelheid toegevoerde eiwitstoffen.

Het practisch belang moge gebaat zijn bij de toediening van zulk een gemengd dieet, voor het experimenteele onderzoek kan zij slechts de moeilijkheden vergrooten, tenzij a priori een onderzoek naar de spd.w. van een gemengd dieet vooropgesteld werd.

Een normale waarde van de spdw. bij een gemengd dieet is ook bij benadering niet op te geven, tenzij men zich tevreden stelt met een zeer ruim gekozen variatiebreedte.

Gigon <sup>(473)</sup>, Benedict, Carpenter <sup>(113)</sup> en Magnus-Levi <sup>(834)</sup> hebben reeds getracht normen hiervoor vast te leggen. Strieck <sup>(1270<sup>a</sup>)</sup> heeft in de kliniek van Grafe, over een tijdsverloop van telkens vier en twintig uur, deze normale waarde nog eens berekend in procenten van de verbrandingswaarde van het toegevoerde voedsel. Bij het gezonde, normaal gevoede individu werd als gemiddelde spdw. aangenomen 8-20%, wanneer dit voedsel aan eiwit 16%, aan koolhydraten 64% en aan vetten 20% van de totale calorieënwaarde bevatte.

## F. ALKOHOL EN SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

Natuurlijk heeft men niet nagelaten ook de werking van alcohol op de stofwisseling te onderzoeken. De algemeene conclusie is, dat de alcohol wel als werkzame voedingsstof verbruikt kan worden, echter minder oeconomisch is dan andere voedingsstoffen. De giftigheid is hier de hoofdfactor. Aethyl-alcohol kan echter niet in het lichaam worden opgestapeld, doch wordt direct na de opname verbrand. Door het lipoïd-oplossend vermogen onderscheidt deze éénwaardige alcohol zich ook van de meerwaardige alcoholen; er kunnen door deze eigenschap in het organisme eveneens storingen ontstaan (Meyer-Gottlieb <sup>(890)</sup>).

Na de opname van alcohol kan deze vrijwel geheel verbranden, waarbij ook andere voedingsstoffen gespaard kunnen worden.

Men heeft uit de daling van het respiratorisch quotient eveneens kunnen vaststellen, dat de alcohol, waarvan het respiratorisch quotient 0.66 bedraagt, in het organisme wordt verbrand. Volgens Brechmann <sup>(210)</sup> zou de alcohol ook voor den spierarbeid gebruikt kunnen worden en de koolhydraten dan kunnen vervangen, ofschoon het nuttig effect veel kleiner zou zijn.

Of door alcohol-toediening de stofwisseling ook werkelijk geprikkeld wordt, is nog niet zeker bekend. De hoeveel-

heid toegediende alcohol speelt ongetwijfeld een voorname rol, daar een grootere dosis alcohol een narcotische werking te voorschijn roept, waardoor de grondstofwisseling kan dalen. Franck en Herzger<sup>(417)</sup> bijvoorbeeld gaven aan een proefpersoon 50 gr. absolute alcohol te drinken, waarna het zuurstofverbruik daalde en het proefobject erg slaperig werd.

Lombroso<sup>(789)</sup>, Bornstein en Loewy<sup>(191)</sup> zagen, nadat alcohol was te drinken gegeven, de grondstofwisseling niet stijgen. Integendeel was er veel meer een tendenz tot dalen. Andere onderzoekers zijn het hiermede niet eens, en zagen de stofwisseling stijgen.

Weisz en Reiz<sup>(1350)</sup> vonden een duidelijke verhooging van de grondstofwisseling, waarbij tevens het respiratorisch quotient daalde, zonder de waarde van 0.66 van alcohol te bereiken. Zahn<sup>(1410)</sup> constateerde na de toediening van 80-180 gr. alcohol wel een verhooging van de stofwisseling, die echter eerst na één dag begon te stijgen en meer dan één dag aanhield.

Uit deze verschillende gegevens blijkt, dat een juiste meening omtrent de spd.w. van alcohol nog niet gegeven is. Nochtans is het meest waarschijnlijk, dat een geringe hoeveelheid alcohol, zelfs zonder toxische werking, de basaalstofwisseling zal doen stijgen.

## G. DE INVLOED VAN EXTRACTIEF-STOFFEN, SPECERIJEN ETC. OP DE GRONDSTOFWISSELING.

In het begin heb ik er reeds op gewezen, dat de stoffen, die de grondstofwisseling kunnen beïnvloeden, welhaast tot in het oneindige kunnen worden uitgebreid. Om in deze gevallen echter nog van een spd.w. te spreken is m.i. niet geheel juist, daar al deze producten niet als voedingsstoffen beschouwd mogen worden, voor welke stoffen Rubner de spd.w. der voedingsstoffen invoerde.

Het is duidelijk, dat de werking van pharmakologische stoffen op de grondstofwisseling hier evenmin ter sprake kan komen. Slechts andere bestanddeelen dan de koolhydraten, vetten en eiwitstoffen van onze voedingsmiddelen zal ik hier nog in het kort bespreken.

Zure of alkalische reactie verandert de spdw. van de voedingsstoffen in geen enkel opzicht (Wilhelmj (1383). Zooals bekend, veronderstelde Jahn (618, 621), dat een zuur reageerend voedsel een andere curve van de spdw. vertoonde dan een alkalische reactie. Benedict (128) meende zelfs, dat de spdw. enkel en alleen te danken was aan bepaalde stoffen in de voeding, die een zuur karakter hadden en prikkelend op de cel zouden inwerken, doch Wald-bott (1343) zag, dat alkalische voeding de grondstofwisseling niet onaanzienlijk in de hoogte dreef. Verschillende zoutoplossingen zijn eveneens aan een uitvoerig onderzoek onderworpen. Men denke aan Wilhelmj (1383), Ver-zár (1335), Tangl (1293), Loewy (783) e.a. Verschillende meerwaardige alcoholen, bijv. glycerine, ketonzuren, oxyzuren, vetzuren, aminen, in ons voedsel voorkomend of door het organisme hiervan afgesplitst, heeft men op hun werking onderzocht. De wisselvalligheid van het onderzoek verraadt reeds, dat de invloed van deze stoffen niet aanzienlijk is: Zagami (1409, 1408) Scheremetjewski (1165) Takane (1286) en Abelin (7, 9, 11).

De invloed van bepaalde extracten van vleesch, bouillon en Liebig's vleesch-extract op de stofwisseling schijnt nooit groot geweest te zijn; de berichten van eminente onderzoekers zooals Lusk (829), Rubner (1137) en Benedict (113) hebben ons dit medegedeeld.

De werking van specerijen is nog slechts weinig onderzocht. Wel meende Gigon (474) dat peper, aan caseïne toegevoegd, de verhooging van de stofwisseling vertraagde. Hij is ook de eenige onderzoeker, die dit, voor zoover ik weet, heeft nagegaan. Van de genotmiddelen werd de alcohol reeds besproken. De derivaten van coffeïne en coffeïne zelf hebben een bevorderende werking op de stofwisseling, doch eerst in grootere dosis gegeven: Harnack (540), Benedict (113).

Daarentegen werd bij chronische toevoer van coffeïne geen verhooging van de stofwisseling meer waargenomen: Bock en Larsen (162). Verder moet ik verwijzen naar Grafe (497), alwaar literatuur is aangehaald. Over de invloed van nog andere genotmiddelen ontbreken mij nadere gegevens.

*„A complete analysis of all the factors, which enter into the specific dynamic action, is quite impossible, but the way of discovery appears open.”* G. LUSK.

## HOOFDSTUK II

### FACTOREN, DIE DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING BEINVLOEDEN.

In de vorige hoofdstukken hebben we reeds gezien, hoe de resultaten bij het onderzoek naar de spdw. ook bij de toediening van steeds hetzelfde voedsel sterk kunnen wisselen. Het ligt voor de hand, dat bijzondere factoren in het spel zullen zijn, die de spdw. op een dusdanige manier veranderen kunnen.

Dat het proefdier nuchter aan het onderzoek wordt onderworpen, is logisch. Een volkomen rust is eene noodzakelijkheid, zonder welke wij ons geen denkbeeld kunnen vormen van het verloop en de grootte van de verhoogde calorieënproductie, door den maaltijd ontstaan.

Dat de aard van het voedsel van groot gewicht is, is duidelijk. Ook dat er nog andere invloeden zijn, laat zich vanzelf concludeeren, daar door de reeds bovengenoemde voorzorgen de wisselvalligheden van de vermeerderde calorieënproductie geenszins achterwege blijven.

Thans zullen wij nog verschillende factoren leeren kennen en van naderbij beschouwen, waarbij ik mij gedeeltelijk zal houden aan de uitstekende indeeling, die G r a f e hiervan gaf.

#### A. EXOGENE FACTOREN.

##### I. VOEDING.

Van de exogene factoren werd boven reeds de invloed van de verschillende voedingsstoffen nagegaan.

## II. KLIMAAT.

Misschien zal het bij oppervlakkige beschouwing eenigszins vreemd aandoen, dat de invloed van de atmosfeer een bijzonder aandeel heeft in de grootte van de spdw.

Het klimaat, waarmede wij bedoelen de verschillende ingewikkelde toestanden van de atmosfeer, de vochtigheid, de temperatuur, de straling, de luchtdruk, de beweging van de lucht etc. en alle werkingen, die daarmede samenhangen, hebben voor zoover wij weten, een belangrijken invloed op de grondstofwisseling.

De temperatuur vormt de voornaamste factor, weshalve wij deze het eerste zullen bespreken.

In het begin namen wij zonder meer aan, dat de spdw. bestond en door toediening van voedsel steeds was aan te toonen.

Alle factoren werden buiten mededinging gelaten. Het is nu gebleken, dat sommige factoren ook de spdw. onderdrukken kunnen. De omgevende temperatuur laat zich soms zoo sterk gelden, dat het hiervan voor een groot gedeelte afhangt of de spdw. al dan niet zal optreden.

### a. T e m p e r a t u u r.

Onafhankelijk van de buitentemperatuur blijft de lichaamstemperatuur bij de warmbloedige dieren constant. Het warmteverlies zal grooter zijn naarmate het verschil tusschen lichaamstemperatuur en omgevingstemperatuur grooter is. Het is gemakkelijk te begrijpen, dat de warmteproductie in een koude omgeving verhoogd zal moeten worden, wil de lichaamstemperatuur bewaard blijven.

Waar eensdeels de stofwisseling wordt verhoogd, bestaat er anderszins neiging om de warmteafgifte te verminderen, waardoor het lichaam meer warmte voor zichzelf behoudt. Gaat de buitentemperatuur stijgen, dan zullen wij onze warmteproductie moeten laten dalen en onze warmteafgifte moeten laten stijgen.

De verhoogde warmteproductie is het gevolg van een chemische warmteregulatie. Zij heeft voornamelijk in de spieren plaats, zonder dat daarbij eenige merkbare uitwendige arbeid verricht behoeft te worden.



Dit werd door F r e u n d <sup>(424)</sup> bewezen. Hij constateerde nl., dat bij verlamming van de dwarsgestreepte spieren door middel van curare, de gasstofwisseling toch bij afkoeling toenam en M a n s f e l d bewees, dat het autonome zenuwstelsel een zekeren chemischen tonus in de spier onderhoudt, die naar behoefte vergroot of verkleind kan worden, doch afhankelijk is van de omgevings-temperatuur. Ook de lever speelt een belangrijke rol in de chemische warmteregulatie, daar zij haar stofwisseling naar behoefte kan veranderen.

De physische regulatie bepaalt de warmteafgifte, omdat deze door physische wetten wordt beheerscht o.a. door vermeerderde zweet-secretie, toestand van de bloedvaten in de huid, gepaard gaande met verhoogde verdamping, voorts door verhooging van de ademhalingsfrequentie, etc.

Bij een verhooging van de omgevende temperatuur produceeren ook die mechanismen een aanzienlijke warmte, die de physische regulatie in gang zetten. Een vermeerderde zweetsecretie, een verhoogde frequentie van de ademhaling veroorzaken een meer verbruik aan zuurstof. Het hangt verder van de temperatuur der omgeving af, of de chemische, dan wel de physische warmteregulatie op den voorgrond treedt, maar dit is ook afhankelijk van de diersoort. Bij den mensch, herkauwers en andere dieren staat de physische regulatie op den voorgrond, de chemische warmteregulatie bij roofdieren, knaagdieren en vogels.

De thermoregulatorische werkingen treden niet alle tegelijk op, maar worden volgens bepaalde wetten de een na de ander ingeschakeld.

De wetten, welke R u b n e r, <sup>(1137)</sup> toen hij de resultaten van zijn proefnemingen kon overzien betreffende den invloed van de temperatuur op de stofwisseling en op de spdw., heeft opgesteld, dienen heden nog tot voorbeeld. Hij bepaalde bij een hond de stofwisseling bij verschillende temperaturen. Ziehier de uitkomsten van zijn onderzoek:

TABEL 3

| Temperatuur     | Basaalstofwisseling<br>per K.G./24 uur<br>in caloriën |
|-----------------|---|
| 7 <sup>o</sup>  | 86,4  |
| 15 <sup>o</sup> | 63,0  |
| 20 <sup>o</sup> | 55,9  |
| 25 <sup>o</sup> | 54,2  |
| 30 <sup>o</sup> | 56,2  |

Bij elke verhoging van de temperatuur daalde de stofwisseling, totdat de eerste een zekere hoogte had bereikt. Steeg de temperatuur nog meer, dan begon de grondstofwisseling ook weer te stijgen.

Bovendien ging Rubner<sup>(1137)</sup> na hoe de warmteregulatie zich gedroeg in geval van honger en na een vleeschmaaltijd, bij verschillende temperaturen van de omgeving. Hij vond aldus:

TABEL 4

| Temp.           | Nuchter<br>per K.G. 24/uur<br>in cal. | 100 gr. vleesch<br>24 cal/KG. | 200 gr. vleesch<br>48 cal/KG. | 320 gr. vleesch<br>81 cal/KG.<br>in cal. |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| 7 <sup>o</sup>  | 86,4                                  | —                             | 77,7                          | 87,9                                     |
| 15 <sup>o</sup> | 63,0                                  | —                             | —                             | 86,6                                     |
| 20 <sup>o</sup> | 55,9                                  | 55,9                          | 57,9                          | 76,3                                     |
| 25 <sup>o</sup> | 54,2                                  | 55,5                          | 64,9                          | —  |
| 30 <sup>o</sup> | 56,2                                  | 55,6                          | 63,4                          | 83,0                                     |

Uit bovenstaand schema zien wij dus, dat bij lage omgevingstemperatuur de spdw. van 320 gr. vleesch niet voor den dag komt.

Rubner<sup>(1137)</sup> kwam tot de conclusie, dat wanneer hij zooveel vleesch toediende als juist voldoende is tot het behoud van de lichaamswarmte, de voeding in dit geval niet bij machte is de chemische warmteregulatie op te heffen.

De chemische warmteregulatie treedt in werking als er een tekort, de physische warmteregulatie treedt vooral in werking, als er een teveel aan warmte is of anders uitgedrukt: de chem. warmteregulatie manifesteert zich altijd in een warmteproductie en de physische warmteregulatie uit zich steeds in een warmteafgifte.

Zoo toonde Rubner<sup>(1137)</sup> ook aan, dat bij een tempe-

ratuur van ongeveer 30° C. na vleeschvoeding de stofwisseling steeg van 56,2 cal. per K.G./24 uur tot 83 cal. K.G./24 uur, terwijl bij een temperatuur van 7° C. de stofwisseling op 87.9 cal. K.G./24 uur bleef staan, en na vleeschtoediening dus niet hooger kwam.

Er is een wisselwerking tusschen de chemische warmte-regulatie en de warmteproductie verkregen door de spdw. van de eiwitstoffen. Bij een lagere temperatuur treedt de hoeveelheid warmte, door eiwitvoeding verworven, in de plaats van de chemische warmteproductie. Hier wordt dus de warmte, die anders verloren zou zijn gegaan, bruikbaar gemaakt om de lichaamstemperatuur constant te doen houden. Deze warmteproductie na vleeschtoevoer treedt compensatoir op voor de vermeerderde stofwisseling, die bij lage buitentemperatuur noodzakelijk is. Rubner (1137) stelde de compensatie-theorie op, waarbij dus in bepaalde gevallen de warmte, bij de spdw. ontstaan, nog nuttig gebruikt kan worden. Het is nu begrijpelijk, dat de chemische warmteregulatie moet worden uitgeschakeld om de hoeveelheid warmte, die door de voedseltoediening ontstaat, nauwkeurig te kunnen bepalen.

Bij verschillende dieren varieert de temperatuur, waarbij deze chemische regulatie wegvalt. Daar bij een daling van de temperatuur de warmte-productie stijgt en omgekeerd bij een hooge temperatuur de stofwisseling wordt aangewakkerd door het inschakelen van de physische regulatie, moet er een optimum temperatuur bestaan, waarbij de stofwisseling een minimum bedraagt. Deze temperatuur is de z.g. neutrale, en daar het meestal een temperatuurtraject is, waar de stofwisseling tot een minimum beperkt blijft, noemen wij dit de neutrale-zône (Miles en Magaz). Deze neutrale zône is nog afhankelijk van kleding, resp. de huidvacht. Bij een kaalgeschoren hond is de neutrale zône hooger dan bij een dicht behaard dier. Bij den hond ligt de neutrale zône tusschen 30° en 33° C., bij de rat is de neutrale zône gelegen tusschen 29° en 33° C.

Bij duif en cavia loopt deze van 20° tot 30° C. Bij den mensch is de chemische regulatie op veel lagere temperatuur reeds uitgeschakeld, doordat de kleding hier beschuttend werkt. Een constante neutrale zône is hier dus niet op

te geven. Gemiddeld zal deze bij den mensch schommelen tusschen  $20^{\circ}$  en  $28^{\circ}$  C. Bij de bepaling van de spd.w. moet dus de chemische warmteregulatie terzijde worden gesteld. Het wil mij voorkomen, dat de aandacht, die hieraan wordt besteed, niet voldoende is en m.i. is dit voor een groot gedeelte de oorzaak van het feit, dat vaak zoo enorm uiteenloopende resultaten verkregen werden.

Systematisch onderzoek, vooral bij den mensch, is voor zoover mij bekend, hieromtrent nog niet verricht en het is van het grootste belang, toch ook dezen factor goed onder oogen te zien, wil men niet door een verkeerde voorstelling van de spd.w. tot misschien misleidende gevolgtrekkingen komen. Daarom meende ik bij dezen temperatuurfactor even langer te moeten stilstaan.

De vele temperatuurwisselingen van ons zeeklimaat kunnen de grondstofwisseling in niet onbelangrijke mate doen veranderen; in hoeverre echter de invloed daarvan zich ook op de spd.w. laat gelden, is naar mijn weten nog niet intensief onderzocht.

Wel zijn vele onderzoekingen verricht over de basale stofwisseling en de werking van het klimaat hierop. De enkele waarnemingen, waarbij de aandacht zich concentreerde op de weersgesteldheid in verband met het calorisch effect van voedsel, zijn onvoldoende om ons daaromtrent nauwkeurig in te lichten. Slechts enkele publicaties zijn over dit onderwerp verschenen. *K e s t n e r* <sup>(657)</sup> ging de spd.w. na in de tropen en kon geen afwijkingen vinden t.o.v. de gematigde luchtstreken. *B o r c h h a r d t* <sup>(182)</sup> verschaftte zich een kunstmatig tropisch klimaat door in een afgesloten kamertje de temperatuur op  $30^{\circ}$ - $33^{\circ}$  C. te brengen en de lucht voldoende met waterdamp te verzadigen. Na een gemengd dieet verkreeg hij een spd.w., die in dit kamertje slechts weinig verschilde met de spd.w. bij normale kamertemperatuur. Wel was de spd.w. iets vertraagd.

Een onderzoek naar de spd.w. bij Eskimo's hebben wij te danken aan *H e i n b e c h e r* <sup>(552)</sup>. Men zou zich kunnen voorstellen, dat bij de daar heerschende lage temperatuur de spd.w. geheel in dienst wordt gesteld van de chemische warmte-regulatie.

De uitkomsten van het onderzoek van *H e i n b e c h e r* le-

verden geheel andere resultaten op. Door het gebruik van zeer eiwitrijke maaltijden is hun grondstofwisseling ook op een hooger niveau ingesteld en bleek, dat bij de enorme hoeveelheden vleesch, die de Eskimo's verorberen kunnen, toch een spd.w. aanwezig was. Waarschijnlijk is de door de eiwitrijke maaltijd geproduceerde warmte slechts voor een klein gedeelte noodig ten behoeve van de chemische warmtereregulatie. Door hun pelskleeding en hun warme woning is de chemische regulatie minder dan men zou verwachten. Hun kleeding en woning vormen dus voornamelijk de omgevingstemperatuur, waarin zij hun leven grootendeels doorbrengen.

Met onze voorstelling omtrent de betrekking van de spd.w. tot de chemische en fysieke warmtereregulatie strooken de bevindingen van Cori en Cori<sup>(294)</sup> niet geheel: in den warmeren zomer werd de spd.w. van ratten nl. kleiner bevonden dan in den winter, waarmede de vondsten van Maignon<sup>(838)</sup> ook weer eenigszins in strijd zijn, die een maximale spd.w. in winter en zomer het grootste vond, daarentegen in lente en herfst veel geringer. Moeilijk zijn deze resultaten thuis te brengen, tenzij dat de wisselende spd.w. verband houdt met andere fysiologisch veranderlijke perioden, die in herfst en lente plegen voor te komen, nl. de bronst.

Dat de spd.w. grooter is in de open lucht dan in de kamer leerde ons Hill<sup>(571)</sup>. Moeilijk is het deze enkele waarneming voldoende te kunnen verklaren.

#### b. Vochtigheid der lucht.

Het vochtigheidsgehalte heeft als zoodanig weinig invloed op de stofwisseling. Dit hebben Rubner<sup>(1135)</sup> en Wolpert<sup>(1401)</sup> aangetoond. Door de lucht met waterdamp te verzadigen, waardoor de fysieke warmtereregulatie van de huid gedeeltelijk wordt uitgeschakeld, traden weer andere verhoudingen op dan bij droge lucht. Dit zal vooral bij die dieren van belang zijn, waar de lichaamstemperatuur hoofdzakelijk door de fysieke warmtereregulatie wordt constant gehouden. Speelt de chemische regulatie de voornaamste rol, dan zal de invloed van de damp-spanning der lucht nog minder worden.

De invloed van de vochtigheid der lucht op de *spdw.* is evenmin nog bestudeerd, behalve de ervaring van Borchardt (182), dat de *spdw.* bij vochtige lucht van 85-95% relatieve vochtigheid iets minder is. Onder een bepaalde temperatuur, gelegen bij de neutrale zône, neemt de stofwisseling toe met de toename van de vochtigheid der lucht.

Van den invloed van de luchtbeweging, van de stralende energie, van den luchtdruk op de stofwisselingsverhooging na den maaltijd weten wij niets. Wel zijn voldoende bewijzen aanwezig, dat de grondstofwisseling ten gevolge van deze weers-invloeden kan variëren, alhoewel zij slechts gering zijn. Ook de dynamische werking van de voedingsstoffen kan natuurlijk door deze factoren veranderingen ondergaan, al zullen deze wel van ondergeschikt belang zijn.

### c. D a g e n n a c h t.

Vroeger was men de meening toegedaan, dat de stofwisseling gedurende den slaap aanzienlijk dalen kon, tot zelfs 30% onder de normale waarden. Later trad echter aan het licht, dat door niet voldoende rust gedurende het wakker zijn, de stofwisseling in dezen tijd te hoog bevonden werd en bij een nauwkeurige contrôle van de bepalingen bleken bij de stofwisseling gedurende dag of nacht gemeten, geen verschillen aantoonbaar: Benedict (117). Dagschommelingen tot 10% zijn door Szakall (1279) aangetoond bij den hond, ook als het dier volkomen in rust was. Bij den mensch werd o.a. door Johansson (632<sup>a</sup>) aangetoond, dat een maximum van de grondstofwisseling in den middag was te vinden, terwijl vroeg in den morgen de grondstofwisseling haar laagste waarde bereikt gedurende het wakker zijn.

Des te merkwaardiger is het, dat Pollitzer en Stolz (1035) de *spdw.* van eiwitvoeding gedurende den nacht bij slapende personen uit zagen blijven en het is ons niet recht duidelijk, waaraan dit vrij onverwachte verschijnsel te danken is. Een proefneming, op grootere schaal verricht, kan ons hierover misschien nog meerdere inlichtingen verstrekken.

## III. OVERVOEDING.

Van de exogene invloeden hebben wij reeds den belangrijken invloed van den aard en samenstelling van het voedsel besproken. Thans zullen wij ons bezig houden met de vraag, in hoeverre behalve de qualiteit ook de quantiteit een rol speelt.

Om na te gaan hoeveel calorieën op zijn minst noodig zijn om nog juist het lichaamsgewicht in evenwicht te houden, onderzocht R u b n e r <sup>(1137)</sup> of ook de voedingsstoffen, wat het calorieën-aantal betreft, elkaar hierin vervangen konden. Daarbij stelde hij de grondstofwisseling bij de neutrale zône op 100 calorieën. Werden nu 100 calorieën aan vet gegeven, dan werden hiervoor 112,7 calorieën afgestaan, werden 100 calorieën aan eiwit gegeven, dan stond het lichaam 130,9 calorieën af. R u b n e r stelde het volgende vast:

TABEL 5

| Koolhydraten |           | Vetten    |           | Eiwitten  |           |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| calorieën    |           | calorieën |           | calorieën |           |
| toevoer      | afgestaan | toevoer   | afgestaan | toevoer   | afgestaan |
| 100          | 106       | 100       | 112,7     | 100       | 130,9     |
| 106          | 106,4     | 112,7     | 114,3     | 130,9     | 137,3     |
| 106,4        | 106,42    | 114,3     | 114,5     | 137,3     | 139,3     |
|              |           | 114,5     | 114,55    | 139,3     | 139,9     |
|              |           |           |           | 139,9     | 140,1     |
|              |           |           |           | 140,1     | 140,2     |

Uit bovenstaand tabelletje is af te leiden, dat om het lichaamsgewicht bij een grondstofwisseling van 100 cal. constant te houden, 140,1 calorieën aan eitwitstoffen moeten worden toegevoerd of 114,5 calorieën aan vetten of 106,4 calorieën aan koolhydraten, wel te verstaan dus bij de neutrale temperatuurszône. R u b n e r noemde dit het „Fütterungsminimum”.

Vragen wij ons nu af, wat de reactie van het lichaam is op een aanvoer van voedsel, die boven het minimum uitsteekt, dan moeten wij direct reeds een scheiding maken tusschen de drie belangrijke voedingsstoffen, daar het gedrag van elk dezer verschillend is.

Het was reeds aan de oude physiologen bekend, dat de N. uitscheiding in de urine zich aan kan passen aan de hoeveelheid toegevoerd eiwit. Zij vonden nl., dat bij een hooge, zoowel als bij een lage eiwittoediening een N. evenwicht aanwezig kon zijn. Daar de vermeerderde hoeveelheid N. in de urine van de verhoogde verbranding van de eiwitstoffen afkomstig is, is het duidelijk, dat bij een verhoogd aanbod van eiwit de verbranding daarmee gelijken tred houdt en zich aan de omstandigheden weet aan te passen. Daar deze meerdere calorieënproductie nergens meer voor diende, werd deze productie als overdadige „Luxe” beschouwd en de verbranding met den naam van „Luxuskonsumtion” betiteld. *Frerichs* <sup>(421)</sup> voerde den naam hiervan in en *Voit* <sup>(1338)</sup> stelde een theorie hierover op. Hij concludeerde, dat de overvloedige eiwitstoffen, zonder aan de celverbranding deel te nemen, in het bloed direct zouden worden afgebroken.

Al moge deze theorie zelf geen aanhangers meer tellen, vast staat evenwel, dat het begrip zelf zijn volle waarde behouden heeft en ondanks het feit, dat door velen tegenwerpingen vooral over de interpretatie worden gemaakt, mogen wij toch wel aannemen, dat het bestaan ervan niet kan worden betwijfeld.

Wordt aan een hond meer voedsel toegediend dan hij strikt noodig heeft, dan stijgt naar evenredigheid de stofwisseling. Na overvloedige toediening van eiwitstoffen het meest, na koolhydraat- en vettoevoer veel minder. *Rubner* heeft ons ook hier weer den weg gewezen en toonde aan, dat een blijvende overmatige toediening van eiwitstoffen de stofwisseling dag na dag deed vermeerderen. Parallel met deze verhooging van de grondstofwisseling bleek ook de *spdw.* tot een enorme hoogte te stijgen om na een bepaalden tijd niet meer toe te nemen, zoodra een N. evenwicht bereikt was. *Rubner* noemde de verhoogde stijging van de *spdw.* een secundaire specifiek dynamische werking en stelde zich voor, dat bij de toediening van een overmatige hoeveelheid vleesch na 24 uur de *spdw.* nog niet verdwenen was en de nuchtere waarde nog niet was teruggekeerd.

Gaf hij nu weer een groote hoeveelheid vleesch, dan werd



de spdw. van dit vleesch op de reeds verhoogde nuchter waarde gesuperponeerd, waardoor dus als resultante een meer intensieve verhooging van het metabolisme tot stand kwam. In uitgebreide proeven heeft Grafe<sup>(497)</sup> deze vondsten later kunnen bevestigen, niet alleen voor eiwit, doch ook voor gemengde voeding. Bij uitsluitend overmatige koolhydraattoediening bleek deze secundaire spdw. eveneens te bestaan. Grafe<sup>(497)</sup> gaf er den naam aan van „Luxuskonsumtion” en stelde de beteekenis, die het woord van vroeger reeds verkregen had, in een zuiver daglicht.

Daar bij uitsluitend toediening van groote hoeveelheden koolhydraten de stofwisseling aanzienlijk kan gaan stijgen, ook zonder dat eiwitstoffen gegeven worden, behoeft dus deze „Luxuskonsumtion” niet steeds met een positieve N. balans samen te gaan. Grafe merkte tevens op, dat bij de groote hoeveelheden koolhydraten, die werden toegediend, geen gewichts-vermeerdering plaats vond, doch daarvoor compensatoir water werd afgestaan.

Bij het varken kon Grafe<sup>(490)</sup> zelfs een negatieve N. balans aantonen, terwijl de stofwisseling nog meer omhoog ging.

Een gewichtsvermeerdering werd alleen bereikt, als aan het koolhydraatrijke voedsel eiwit werd toegevoegd.

Bij overmatige vettoediening zag Rubner<sup>(1137)</sup> geen sec. dynamische werking optreden. Grafe<sup>(496)</sup>, die deze proeven herhaalde, kon evenmin een duidelijke „Luxuskonsumtion” vaststellen, ofschoon de stofwisseling na de enorm groote hoeveelheden vet wel iets toenam.

De groote moeilijkheid is hierin gelegen, dat deze overvloedige hoeveelheid vet door het organisme niet geaccepteerd wordt. Toxische verschijnselen, braakneigingen en diarrheeën waren de gewone verschijnselen, die op deze vetmaaltijden volgden, bezwaren welke niet te ondervangen waren.

Grafe en Graham<sup>(513)</sup> gingen gedurende een proeftijd van eenige maanden na, hoe zich de „Luxuskonsumtion” zou gedragen gedurende een lange periode. Na een honger-periode van drie weken volgde een tijd waarin 280-300% van de minimum hoeveelheid bij honger gegeven werd en die eenige weken na het einde van den hongertijd

tot 200-130% van de minimum waarde werd verminderd.

In de eerste week van de rijkelijke toediening waren het gewichts- en het N.-verlies gedurende den honger ontstaan, reeds ingehaald, waarna geen verdere stijging meer optrad en gedurende het geheele verdere verloop van de proef het lichaamsgewicht ook constant bleef. In het verloop van de mestkuur was de warmteproductie van het organisme in rust 40% gestegen t.o.v. de grondstofwisseling gedurende de hongerperiode.

De door Morgulis (919), Lauter (740) e.a. geoperde stelling, dat de hond gedurende het experiment onrustig was, meende Grafe te moeten weerleggen. Integendeel gedroeg het dier zich rustig en kalm en merkt Grafe (510) er nog bij op, dat door overvoeding in plaats van een vermeerderde beweeglijkheid juist een algemeene traagheid voor den dag komt.

Benedict en Miles (119) maken er bezwaar tegen, dat de hond van Grafe bij een temperatuur van 22° C. werd onderzocht, terwijl gedurende den overigen tijd het dier zich in een omgevingstemperatuur bevond van 15° C. en daarenboven bij het bereiken van het normale gewicht de samenstelling van het organisme nog niet de juiste was.

Grafe vergeleek de stofwisselingsverhooging na de rijkelijke voedseltoediening met de minimum stofwisselingswaarde na een hongerperiode, daar hij van meening was, dat eerst na deze hongerperiode het normale gewicht van een 20 K.G. zwaren hond bereikt was. Grafe is het eens met Benedict, dat indien na de hongerperiode het normale gewicht weer is bereikt, de samenstelling van het organisme nog een andere kan zijn, ofschoon door het bereiken van een evenwichtstoestand in het lichaamsgewicht juist ten gevolge van de „Luxuskonsumtion” al het opgenomen voedsel ook verteerd wordt. Grafe verklaart echter uitdrukkelijk, dat in de eerste week van de overvoeding het N. verlies gedurende den honger ontstaan, langzaam weer wordt aangevuld, waardoor de samenstelling van het organisme nog niet geheel dezelfde is als voor de hongerperiode. Het is van Grafe niet geheel juist geweest, de stofwisseling na de abundant voeding te vergelijken met de stofwisseling na de hongerperiode, gedurende welken tijd de stofwisseling

veel lager was dan normaal en een N. evenwicht ook verbroken was.

Voor de daling van de temperatuur van 22° op 15° C. meende Grafe slechts een verhooging van de stofwisseling van 15% te kunnen berekenen, veel minder dan Benedict aannam. Grafe en Eckstein (510) toonden tevens aan, dat bij een sterke overvoeding een verhooging van de nuchter-waarde niet noodzakelijk behoeft te zijn. Bovendien bleek hen, dat door de extirpatie van de schildklier de „Luxuskonsumtion” niet meer aantoonbaar was.

Ook bij kinderen kon „Luxuskonsumtion” worden aangetoond: Niemann (949), Schlossmann (1174, 1175) Baer (78), Variot en Laviaille (1330).

Behalve Lauter zijn er anderen, die het bestaan van een „Luxuskonsumtion” in twijfel trekken. Dengler, Mayer (323a) en Müller (928, 928a) zagen de „Luxuskonsumtion” niet optreden, ofschoon de „N. Ansatz” en het lichaamsgewicht wel grooter werden.

Bonnet en Tchang-Hyao-Tschi (172) verdubbelde bij de duif den voedseltoevoer en zagen het lichaamsgewicht met 40% stijgen, zonder dat de calorieënproductie ook maar eenigszins veranderde. Bij het konijn steeg na overvloedige toevoer de oxydatie zeer aanzienlijk. Bonnet en Tchang konden nu tevens aantonen, dat het overvloedige voedsel niet werd verbrand, maar met de faeces werden afgevoerd, waardoor de „Luxuskonsumtion” kon uitblijven. Helmreich (555) zag ook bij kinderen een duidelijke „Luxuskonsumtion”. Deze meende zelfs, dat er bij het kind van een normale basale stofwisseling geen sprake kon zijn, maar dat de grondstofwisseling afhankelijk is van de voeding van den vorigen dag.

Weinig nieuwe feiten brengt het onderzoek van Wishart (1390, 1392) aan het licht. Daar hij er op wijst, dat door een veranderen van het eiwitdieet de grondstofwisseling zich zoo buitengewoon sterk kan wijzigen, is het logisch om gedurende eenige dagen achtereen een eiwitarme voeding te verstrekken, waardoor de grondstofwisseling zoo weinig mogelijk wordt beïnvloed. In zooverre klopt zijn meening met die van Helmreich, (555) nl. dat de grondstofwisseling een functie is van de voorafgaande voeding.

Een stikstofevenwicht is geen bewijs, dat een minimale stofwisseling bestaat. Het aanpassingsvermogen van het organisme, zoowel aan een eiwitarm als aan een eiwitrijk dieet, is bijzonder groot, zoodat de stofwisseling zich daarnaar regelen kan.

Wiley en Newburgh<sup>(1375)</sup> konden zich niet vereenigen met de methode van berekening, zooals Grafe en zijn medewerkers die toepasten. Ook zij gaan van de meening uit, dat die berekening van het surplus der stofwisseling geschieden moet door als basis de grondstofwisseling op den eersten dag van den honger te nemen.

Ook Kraus en Küppers<sup>(702)</sup> nemen eveneens stelling tegen de vermeende „Luxuskonsumtion” van Grafe. Al meenen zij deze secundaire werking niet te mogen aangaarden, zij veronderstellen toch ook, dat na voldoende voedseloverschot in het organisme een verhoogde stofwisseling op zou kunnen treden. De interpretatie van hen was echter deze, dat de „Luxuskonsumtion” een vertraagd ontwikkelde primaire spdw. zou zijn, ontstaan tengevolge van een massale plotselinge wisseling van den voedseltoevoer. Zij zijn het eens met Wiley en Newburgh<sup>(1375)</sup> en meenen, dat Grafe van een verkeerd standpunt uitging. Rekent men de waarden van Grafe om op een basale stofwisselingswaarde vóór den hongertoestand, dan is de verhooging van de „Luxuskonsumtion” wel lager, maar blijft toch nog zeer aanzienlijk.

Tenslotte neemt men echter ook hier aan, dat een tweede voedseltoediening op het tijdstip gegeven, dat de eerste voedseltoevoer nog niet geheel is uitgewerkt, een hoogere spdw. geven kan. Ook Grafe gaat hier juist vanuit en verklaart uitdrukkelijk, dat het probleem van de „Luxuskonsumtion” „völlig gegenstandslos” is, als elke nawerking van de voeding voorbij is. Het blijft dus slechts een meeningsverschil omtrent woorden, hetzelfde verschijnsel bedoelend, wat door vooraanstaande physiologen en clinici wordt erkend: Biedl, Kestner, Krehl, van Noorden, Lichtwitz<sup>(760)</sup>.

Rubner<sup>(1137)</sup> meende de spdw. te kunnen verklaren door de „Ansatz” van stikstof in het lichaam, waardoor meer protoplasma zou ontstaan en de verbranding eveneens

zou toenemen. Deze theorie bleek onhoudbaar. Wél zag R u b n e r geen sec. spdw. bij vettoediening, doch hij ver-richtte geen proefnemingen bij koolhydraattoediening. Later bleek o.a. aan G r a f e, dat ook deze spdw. kon bestaan zonder positieve N. balans, waarvan R u b n e r alles liet afhan-gen. Van den anderen kant is het ook mogelijk, dat zonder verhooging van de stofwisseling een „Eiweisz Ansatz” kan bestaan: G r a f e beschreef een ziekte-geschiedenis van een jongen, die voor een pylorusstenose werd geopereerd. Tien dagen na de operatie begon patient veel te eten, het li-chaamsgewicht steeg en de N. balans werd positief; behalve dat de grondstofwisseling omhoog ging, nam ook de spdw. toe. Een maand na het begin van de overvoeding begon de spdw. te dalen, alhoewel de nuchterwaarde en de N. „An-satz” nog in stijgende lijn verder verliepen en daarna werd ook de spdw. weer langzaam grooter, totdat zij de normale waarde bereikte.

Het is moeilijk hier een bevredigende verklaring voor te vinden. Afhankelijk van de individualiteit van het proto-plasma zou het effect van de overvoeding ook een geheel andere kunnen zijn. In de eerste periode zou een „Ansatz” van eiwit plaats kunnen hebben, waardoor de spdw. sterk zou stijgen, terwijl in de tweede periode, nadat voldoende „orgaaneiwit” gevormd is, het „reserve-eiwit” zou worden aangemaakt, dat de stofwisseling niet doet verhoogten. Zon-der te willen beweren, dat de vermeerdering van het orgaan-eiwit, protoplasma-eiwit of hoe het ook genoemd mag wor-den, geen verhooging van de stofwisseling geeft, kunnen wij ons toch indenken, dat de aminozuren, die niet worden afgebroken, maar tot nieuwe eiwitstoffen worden gesyn-thetiseerd, geen spdw. uitoefenen. Hierbij is voorop gesteld, dat de spdw. haar ontstaan te danken heeft aan de afbraak van de aminozuren.

De veronderstelling van L a m b l i n g <sup>(723)</sup>, dat de „Lu-xuskonsumtion” een individueel wisselende eigenschap is, kan ik onderschrijven. Ook de voorstanders van de „Luxus-konsumtion” stemmen er mee in, dat deze niet steeds even duidelijk uitgesproken is. Er zijn voorbeelden te over, die dit duidelijk demonstreeren. De „Luxuskonsumtion” hangt in feite af van het beloop van de primaire spdw. Daar dit

zeer individueel is, zal daarvan ook mede het al dan niet bestaan van de „Luxuskonsumtion” afhangen. Door de verwarring in de berekening van de spdw. is ook de voorstelling omtrent de „Luxuskonsumtion” zoo wisselend.

Beantwoordt de cel de reactie op voedseltoediening met een kortdurende, maar aanzienlijke stijging van de warmteproductie, zoodat na één etmaal de nuchterwaarde weer bereikt is, dan zal bij den daarop volgenden maaltijd, één dag later gebruikt, het verloop van de spdw. niet anders kunnen zijn. Is de stofwisselingsreactie langduriger, maar minder heftig verloopend, zoodat na 24 uur de nuchterwaarde nog niet bereikt is, dan zal diezelfde maaltijd, den tweeden dag andermaal gegeven, zich superponeeren op de reeds verhoogde nuchterwaarde, waardoor de dagproductie grooter is. Teleologisch is het ook verklaarbaar, dat door de overmaat voedsel de „Reaktionsfähigkeit” van het lichaam een andere geworden is en dat het organisme een volgenden overvloedigen maaltijd beantwoordt met een nog hoogere verbranding. Hierdoor zouden ook de bevindingen van Grafe te verklaren zijn, die nl. als uiting van de „Luxuskonsumtion” de nuchterwaarde constant vond, terwijl slechts op de achtereenvolgende dagen, waar veel voedsel verstrekt werd, een hoogere spdw. aanwezig was.

Het aanvaarden van de „Luxuskonsumtion” sluit in zich een geprotraheerd verloop van het geheele stofwisselingsproces, door de voeding ingezet.

Is de nawerking hiervan teneinde, dan heeft ook de „Luxuskonsumtion” geen bestaansrecht meer.

Wil Kraus de „Luxuskonsumtion” of sec. spdw. als een geprotraheerd verloop van de primaire spdw. opvatten, dan staat hem dit natuurlijk volkomen vrij. De meningsverschillen bewegen zich hier niet meer omtrent het al dan niet bestaan van de sec. spdw., doch hoofdzakelijk om een goede verklaring van het verschijnsel te vinden, waarvan het bestaan ook door Kraus niet meer ontkend wordt.

Schur<sup>(1188)</sup> zou de spdw. willen terugbrengen tot de „Luxuskonsumtion”, zijnde een beschutting van het organisme voor een teveel aan voedingsstoffen, doch Grafe had reeds vóór Schur deze waarde aan de „Luxuskonsumtion” toegekend.

Onder welken hoek ook bezien, aan het bestaan van een „Luxuskonsumtion” valt niet te twijfelen, al loopen de meeningen omtrent het ontstaan er van nog zoo uiteen en al wordt deze ook niet steeds waargenomen.

De beteekenis, die *Grafé* aan de „Luxuskonsumtion” gaf, is voor ons allen duidelijk. De theorieën omtrent het ontstaan er van worden echter door geen verdere feiten meer gestaafd.

#### IV. VITAMINEN.

Er bestaat een zekere correlatie tusschen de klieren met inwendige afscheiding en de vitaminen eenerzijds en anderzijds is een verband aantoonbaar tusschen de vitaminen en de stofwisseling.

Bekend is de wisselwerking tusschen vitamine D en de bijnierschilddrievleesjes; zulks vindt zijn uitdrukking in het samengaan van rachitis met tetanie, vooral op jeugdigen leeftijd.

*Von Arvay* <sup>(47)</sup> zag, dat gebrek aan vitamine B een hypofunctie van de glandula thyreoïdea veroorzaakte. Bij een totaal gebrek aan vitamine B zag hij ook de grondstofwisseling verminderen en de spdw. bijna volkomen uitblijven, zooals ook *Okada* <sup>(975)</sup> na B-avitaminose de spdw. van koolhydraten en eiwitstoffen zag dalen. Gebrek aan vitamine A had geen invloed, noch op de grondstofwisseling, noch op de spdw.

*Abelin* en *Miyazaki* <sup>(9)</sup> wijzen verder op de samenhang tusschen vleesch en het vitamine gehalte daarvan. Met water, alcohol en aether zorgvuldig geëxtraheerd vleesch veroorzaakt een lagere spdw. dan normaal rauw vleesch, wanneer men ervoor zorgt, dat het stikstofgehalte hetzelfde blijft. *Inawashiro* <sup>(610, 611)</sup> nam een aanzienlijke stoornis in de koolhydraatstofwisseling waar bij experimenteele beri - beri. De spdw. van koolhydraten daalt en treedt vertraagd op. Het respiratorisch quotient na suikertoevoer stijgt onvoldoende. Tengevolge van het verminderde oxydatievermogen van het weefsel zou volgens *Inawashiro* de verlaagde koolhydraatwerking zijn ontstaan. Ook de hyperglykaemie, na suikertoevoer ontstaan, is bij beri-beri-patienten niet zeer sterk uitgesproken, doch houdt een langeren tijd aan.

Levertraan voert volgens Von Arvay (50) zoowel tot een verhooging van de grondstofwisseling, als in het bijzonder bij vitamine-arm gevoederde dieren tot een zeer uitgesproken verhooging van de spd.w. der voedingsmiddelen. Vleesch, met varkensvet toegediend, gaf een verhooging van het zuurstofverbruik van 16-24%. Werd echter levertraan in plaats van vet gegeven, dan steeg het zuurstofverbruik 32-36%.

Deze enkele waanemingen toonen duidelijk aan, dat een zekere werking van de vitaminen op de grondstofwisseling en spd.w. niet te ontkennen valt, zonder ons echter duidelijk te demonstreeren, hoe deze reacties steeds verlopen.

## B. ENDOGENE FACTOREN.

### I. DE INVLOED VAN DEN VOEDINGSTOESTAND OP DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

Daar de spd.w. een functie van de stofwisseling is, is het logisch en begrijpelijk, dat door een wijziging in de stofwisseling zelf ook de spd.w. aan veranderingen onderhevig kan zijn.

De stofwisseling zelf ondergaat veranderingen, wanneer door een beperking van de voeding een nieuw en veranderd evenwicht wordt ingesteld. De oudere physiologen Rubner, Zuntz e.a. begrepen reeds zeer goed, dat de voedingstoestand een voornamen factor kon zijn om de spd.w. te beïnvloeden. Het heeft ook toen niet aan belangstelling ontbroken om een helder inzicht te verkrijgen in de correlatie tusschen deze beide toestanden van de stofwisseling. Rubner (1137, 1138, 1139) ging van de gedachte uit, dat de spd.w. afhankelijk was van de hoeveelheid aanwezig protoplasma. Na inanitie en in de reconvalescentie, waarbij veel eiwitafbraak plaats vindt, zou de stofwisseling bij voldoende voeding weer gaan stijgen tengevolge van de vorming van levend eiwit uit dood eiwit, waarmede Rubner tevens, zooals we reeds zagen, de secundaire spd.w. van eiwit trachtte te verklaren. Rolly en Melly (1113, 1112) vereenigden zich met den gedachtegang van Rubner. Grafe (497, 509) deelde hun opinie echter niet.

Zuntz (1428) verrichtte proeven bij de hongerkunste-



naar Cetti, die na een zeer langdurige hongerperiode een spdw. op zag treden, die binnen de grenzen van de normale waarde lag. Benedict (115, 119) kon dit bevestigen.

De toestand van het organisme na sterke ondervoeding of honger, waartusschen een scherpe scheidingslijn heel moeilijk valt te trekken, is een andere dan normaal. Door het verdwijnen van het glykogeën, de aantasting en uitputting van de vetdepôts en de verminderde totale afbraak van eiwit wordt het normale evenwicht verstoord en is de reactie op het toegediende voedsel een heel andere.

Verdere proefnemingen in werkelijken hongertoestand zijn er slechts zeer weinige verricht. Behalve Zuntz en Lehmann (1428) heeft ook Schadow (1152) bij een hongerkunstenaar proeven omtrent de spdw. verricht, waarbij bleek, dat gedurende een vastenperiode de grondstofwisseling was gedaald, maar eveneens ook de spdw. verminderte, afwijkend dus van wat Zuntz gevonden had. Levine (755) zag bij marantische zuigelingen geen merkbaar verschil in de spdw. in vergelijking met normale kinderen.

Bekijken wij verder nog de kachectische toestanden, zooals wij deze kennen bij carcinoom en bij sommige hypophysaire aandoeningen, dan zien wij ook hier weer een daling van de spdw. Bij deze uitputtingstoestanden zag Plaut een verminderde reactie van de stofwisseling op de voedseltoediening. Evenwel moet toch worden toegegeven, dat deze ziekte-toestanden met andere afwijkingen gepaard kunnen gaan, die ook de stofwisseling beïnvloeden en een juiste beoordeeling van de afzonderlijke gevallen zeer moeilijk kunnen maken.

Hiertegenover staat weer een waarneming van Grafe bij een patient in katatonen toestand, die vooral geen vleesch meer wilde gebruiken. Na een gedwongen vleeschmaaltijd steeg de grondstofwisseling 30%. Gelijkkluidend zijn de berichten van Danna en Chambers (318), die een aanzienlijke spdw., vooral van koolhydraten, waarnamen bij honden, die drie weken aan één stuk gehongerd hadden. Daar we bij een beperking van het dagelijksche rantsoen het lichaam daarop zien reageeren met een daling van de stofwisseling om zijn verbranding zooveel mogelijk te beper-

ken en aan de omstandigheden aan te passen, zou het redelijk zijn, dat ook de *spdw.* zich zou voegen naar de gewijzigde omstandigheden. Het is bevreemdend, dat wij de *spdw.* integendeel na voedselopname anders zien reageren.

*Svenson* (1246) zag bij een typhus-reconvalescentie in de eerste dagen, buiten de verwachting om, de stofwisseling na voedseltoediening enorm stijgen.

*Coleman*, *Le Blanc* en *Dubois* (286) verkregen eveneens hetzelfde resultaat, dat nog door *Rolly* (1112) werd bevestigd. *Grafe* en *Koch* (494) bewezen, dat ook zonder infectie een dergelijke abnormale *spdw.* kan bestaan, wat bij de bespreking van de „*Luxuskonsumtion*” reeds nader werd toegelicht.

Een minder oeconomische werking is welhaast ondenkbaar: een verhoogde reactie van de stofwisseling op het voedselaanbod treedt in werking, nadat de reserve-depôts reeds zijn verbruikt en de stofwisseling haar brandstof moet betrekken van de eigen eiwitstoffen.

*Grafe* en *Koch* (494), *Svenson* en *Rabe* (1055) konden echter, nadat de reconvalescentie reeds langer was ingetreden, een daling van de *spdw.* opmerken. Soms daalde deze nog onder de normale waarde. *Svenson* (1276) zag dit bij typhus en pneumonie-patienten, *Grafe* en *Koch* bij een pylorusstenose, en *Rabe* (1055) onderzocht de stofwisseling gedurende de periode van ernstige ondervoeding, direct na den wereldoorlog in Duitschland ontstaan. Hieruit volgt weer het tegenovergestelde met de waarneming van *Rubner* (1137, 1138, 1139), die hieruit meende te mogen besluiten, dat door de vorming van levend eiwit uit het voedsel-eiwit, vooral in honger en ondervoeding, de stofwisseling meer dan normaal moest stijgen.

Bij een sterke vermagering, enkel en alleen ontstaan door de onthouding van het allernoodzakelijkste voedsel, blijkt de uitwerking soms weer een geheel andere te zijn. Dit getuigen de bevindingen van *Boothby* (179), die in verschillende voedings-perioden de *spdw.* niet veranderen zag, evenmin als *Pollitzer* (1037) en *Jahn* (619). Na de toediening van glucose zag *Johannson* (632) geen verhooging van de koolzuurafgifte optreden, wanneer er drie dagen vasten aan voorafgingen. *Gigon* (473) en *Liebe-*

s c h ü t z <sup>(764)</sup> sluiten zich bij J o h a n n s o n <sup>(632)</sup> aan, die soms na zeer sterke ondervoeding een veel lagere spd.w. constateerde, dan dit in den normalen voedingstoestand het geval is.

Men ziet, hoe deze bevindingen weer in flagrante tegenspraak zijn met hetgeen D a n n en C h a m b e r s vonden. (zie boven).

Met het intreden van een hongertoestand of een ernstige graad van ondervoeding begint het lichaamsgewicht te dalen en wordt ook de stikstofuitscheiding met de urine minder, waarbij de N.-stofwisseling niet meer geheel in evenwicht is.

B e r n h a r d t <sup>(137, 143)</sup> trachtte een betrekking te vinden tusschen deze daling van het lichaamsgewicht gedurende de ondervoeding en de spd.w. Hij meende, dat met een daling van het lichaamsgewicht een verhooging van de spd.w. zou ontstaan, zonder echter deze hypothese voldoende te kunnen bewijzen. Het is ons niet zeer duidelijk, op welke gronden B e r n h a r d t dit tracht waar te maken, ofschoon moet worden toegegeven, dat in een bepaald aantal gevallen inderdaad deze wisselwerking bestaat. Voldoende uitzonderingen zijn bekend ofschoon een systematisch onderzoek naar dit afzonderlijk probleem tot nog toe niet verricht werd.

Het gedrag van de aminozuren in hongertoestand is een ander dan in den normalen voedingstoestand. W i l h e l m j <sup>(1377)</sup> ontdekte, dat de toediening van glykokol en alanine in een hongertoestand een toxische werking verkreeg, die na de toediening van koolhydraten weer verdween; tevens was ook de spd.w. van deze aminozuren in hongertoestand aanzienlijk grooter, welke ook na de toevoeging van koolhydraten weer verminderde.

Van vettoediening na een vastenperiode is mij één onderzoek bekend. M a s o n kwam tot de slotsom, dat bij vijf ondervoede patienten de spd.w. na de opname van matige hoeveelheden vet grooter was dan bij de contrôle personen. De waarden voor de grondstofwisseling waren daarbij 15-30% onder de norm.

Samenvattend mogen wij besluiten, dat in hongertoestand, respectievelijk ten tijde van ondervoeding, de spd.w. verschillend kan verlopen. Van een algemeene sterke

reactie, die van deze meer of minder sterke ondervoeding uit zou kunnen gaan, is niets gebleken. De dynamische werking wordt zoowel in positieven als negatieven zin beïnvloed.

## II. DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN DE VOORAFGAANDE VOEDING.

Door wijziging te brengen in het dieet, in den zin van een overwegende toevoer van koolhydraten, vetten of eiwitstoffen, zal ook aanzienlijke verandering in de stofwisseling gebracht kunnen worden. Nieuwe evenwichten moeten worden ingesteld en de intermediaire stofwisseling, afhankelijk als zij is van de toegevoerde grondstoffen, zal hierdoor langs geheel andere wegen kunnen verlopen. Vandaar is de waarde van de voorafgaande voeding van zulk een groot belang voor den normalen afloop van de spdw. en zullen wij zien, hoe door een wijziging van het gronddieet ook de grootte van de stofwisselingsverhooging na den maaltijd wordt bepaald. De toediening van een overwegend eiwitrijk dieet, zonder dat een calorisch overrijke hoeveelheid wordt verstrekt, doet de grondstofwisseling verhoogden, waarin veranderingen in de intermediaire stofwisseling optreden en waarmede ook gepaard gaat een vermindering van het lichaamsgewicht.

Er heeft tot aan een bepaalde grens, afhankelijk van de opgenomen hoeveelheid eiwit, een vermeerdering van het lichaamseiwit plaats, dat als voorraadseiwit waarschijnlijk in de lever wordt gedeponneerd, terwijl bij een beperking van den eiwittoevoer het voorraads-eiwit weer spoedig wordt verbruikt. Slechts een gedeelte van het toegevoerde eiwit wordt verbrand, zoodat een grootere hoeveelheid wordt vastgehouden naarmate minder N. het lichaam met de urine verlaat. R u b n e r heeft het ons zoo duidelijk gezegd en later heeft J o h a n n s o n er ook nog eens op gewezen, dat slechts de voedingsstoffen die de „depôts” van het lichaam nog niet zijn gepasseerd, een spdw. kunnen bezitten en de werking van de stofwisselings-verhooging na den maaltijd van den „Stand der Körper-depôts” afhankelijk is.

Sprekende voorbeelden hiervan bieden ons P l a u t en R a b e <sup>(1025)</sup>, die bij eiwit-arme voeding, gedurende lan-

geren tijd volgehouden, de spdw. sterk zagen dalen, ook als weer eiwit werd toegediend.

Plaut en Rabe meenden zelfs, dat de spdw. bij den zuigeling zoo gering was, omdat bijna alle eiwit hier wordt vastgehouden, zonder dat dit werd verbrand.

Na een lange vleeschperiode zagen Du Bois (343) c.s. bij twee personen de spdw. weinig toenemen, zonder dat andere verschijnselen, zooals een avitaminose, als complicaties optraden. Deze twee mannen leefden gedurende één jaar lang slechts van vleesch, zonder dat veel koolhydraten en vetten werden toegediend. Het lichaamsgewicht bleef normaal, alsook de grondstofwisseling. Daartegenover vond Mc. Clellan (875) slechts een geringe spdw. bij een paar menschen, die gedurende een langen tijd bijna uitsluitend vleesch te eten kregen.

Bij de éézijdige koolhydraatvoeding komen weer momenten ter sprake, die op een geheel andere wijze ons een beeld geven van de intermediaire koolhydraatstofwisseling. Wij moeten hier weer onderscheid maken tusschen een overvloedigen koolhydraattoevoer, in calorieënbedrag ver uitstekend boven de normale behoefte en den toevoer van koolhydraten, zonder dat een overmaat aan calorieën gegeven wordt. Bovendien moeten wij de verhoudingen nagaan, wanneer in het geheel geen koolhydraten gegeven worden. In het eerste geval kan een vergiftiging, tengevolge van een daling der alkaliereserve, een abnormale reactie geven. In het tweede geval zijn interessante waarnemingen gedaan, die ons echter omtrent den verderen gang van zaken niet nader inlichten (Full (439) en Fujimoto (438)).

Uitgebreide onderzoekingen van Baur (108a) vestigen onze aandacht op samengestelde werkingen, welke door hun moeilijk te verklaren gedragingen het terrein openen voor speculatieve theorieën. De spdw. van 85 gr. glukose werd onderzocht bij de meest verschillende voedings-toestanden, waarbij spec. dyn. werkingen optraden van 0—35%. Kortdurende koolhydraat voorvoeding bewerkte een hooge spdw., terwijl na korte koolhydraatarme voorvoeding er ook in de reconvalescentie, tengevolge van de „Ansatz”, de warmte-productie slechts zeer weinig steeg; van den anderen kant zag hij ook een zeer geringe wer-

king van de koolhydraten op de stofwisseling na langdurige koolhydraat-voeding en bij zwaarlijvigen; voorts bij honger en glykogeen uitputting, na arbeid en bij diabetes een sterke spdw.

Baur (108, 108a) gaat van de gedachte uit, dat bij vetmesting en bij een langdurende hongertoestand van het lichaam een aanpassing aan de soort van voorvoeding bestaat. De geschiktheid om de opgenomen suiker te verbranden of als glykogeen of vet te deponeren zou na korte onthouding van koolhydraten en na een mestkuur groot zijn, terwijl zij na lange koolhydraat onthouding, kortdurende voeding met koolhydraten en bij diabetes mellitus klein zou zijn. Bij een groote geschiktheid voor de verbranding zou een kleine spdw. en bij een kleine geschiktheid zou een groote spdw. aanwezig zijn.

Een goed geargumenteerde bewijsvoering voor deze opgestelde hypothese is niet mogelijk, daar doorslaande bewijzen, behoudens enkele aanhalingen uit de literatuur, ten eenenmale ontbreken.

De groote veranderlijkheid van de spdw. is uiterst geschikt om alle mogelijke theorieën over de spdw. welig te laten gedijen.

Baur (108, 108a) vermeldt trouwens ook vele uitzonderingen op dezen door hem opgestellten regel, zoodat het te-gengestelde bijna evenveel waarheid zou kunnen bevatten. De veronderstelling van Von Müller (929), dat bij glykogeen-arme lever de spdw. van koolhydraten klein is, echter bij een lever, rijk aan glykogeen, een grootere spdw. zou bestaan, steunt op meer en beter bewijsmateriaal.

Nog zij herinnerd aan de proeven van Wilhelmj (1377), die bij een hongerend dier door toediening van koolhydraten langs intraveneusen weg de werking van glykokol op de stofwisseling niet veranderen zag.

Strieck (1270) zag bij een vegetariër een zeer hooge spdw. na een zuiver aardappelmenu, terwijl de toediening van vleesch hier slechts een zeer geringe werking vertoonde, wat weer in strijd is met de proeven van Honda (593), die bij koolhydraattoediening de spdw. van vleesch zag stijgen.

Bij éézijdige voeding met vet kunnen reeds spoedig

toxische darmstoornissen ontstaan. (Grafe<sup>(496)</sup>). Er zijn dan ook weinig onderzoeken verricht omtrent de stofwisseling na deze éézijdige vettoediening. Een enkele mededeeling van Asher<sup>(55)</sup> dient hier vermeld. Asher bepaalde de spdw. van vleeschvoeding bij ratten, nadat deze eenigen tijd met spek waren gevoerd. Hierop zag hij de spdw. van vleesch dalen. Na lang voortgezette vetvoeding kon de stofwisseling-verhoogende werking van vleesch geheel verdwijnen, terwijl ook de grondstofwisseling na de toediening van vet ging dalen.

In verband hiermede zijn ook de waarnemingen van Abelin en Kürsteiner<sup>(20)</sup> niet minder interessant. Zij stelden een wisselwerking vast tusschen den vettoevoer en de schildklierfunctie. Het vet had nl. een deprimeerenden invloed op de gland. thyreoïdea, vooral als het vet, wel niet in overmaat, maar toch zeer rijkelijk werd toegediend. Ik wil er nog eens aan herinneren, dat door velen, zooals reeds eerder werd vermeld, na een vetmaaltijd een negatieve spdw. gevonden werd, wat ons nu begrijpelijk wordt, indien wij aan de proeven van Abelin en Kürsteiner<sup>(20)</sup> waarde mogen hechten. In overeenstemming hiermede verwondert het ons dan ook in geen enkele mate, dat de vleeschmaaltijd, nadat men geruimen tijd vet heeft gevoerd, slechts zulk een geringe spdw. kan vertoonen.

### III. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN LEEFTIJD.

Door velen is de spdw. met betrekking tot den leeftijd onderzocht en voldoende kennis is hieromtrent vergaard in zooverre het betreft den jeugdigen leeftijd. Bepalen wij ons voorloopig tot deze groep en vergelijken wij tegelijkertijd de grondstofwisseling, dan zou men kunnen verwachten, dat bij de hier gevonden hooge basale stofwisseling ook de spdw. veranderd zal zijn. Uit den aard der zaak is de stofwisseling bij kinderen en vooral bij zuigelingen levendiger dan bij volwassenen. Gedurende den groei in den kindereleeftijd en pubertijd, wanneer het organisme belangrijke veranderingen ondergaat, is op deze leeftijden de grondstofwisseling dan ook naar verhouding hooger.

Wij moeten echter onderscheid weten te maken tusschen een pasgeborene en den volwassen mensch, wat betreft de

bepaling van de spdw. De voeding van den zuigeling toch is bezwaarlijk in overeenstemming te brengen met die van den volwassene.

Niettegenstaande het gemis aan een goeden waardemeter bij de vergelijking van de spdw. tusschen den zuigeling en den volwassen mensch, mogen hier toch niet de resultaten van onderzoek, door verschillende onderzoekers verricht, onvermeld gelaten worden.

Het eerste hebben Rubner en Heubner (1133) de spdw. bij zuigelingen systematisch onderzocht. Deze proeven brachten aan het licht, dat de spdw. bij zuigelingen niet aanwezig was.

Volgens Schadow (1153, 1154) echter vertoonen zuigelingen een spdw. wanneer zij met moedermelk werden gevoed. Bij diëtmelk was de extra-calorieën productie belangrijk grooter.

De biologische waarde van moedermelk is dus aanzienlijk hooger en wordt in het groeiend organisme de moedermelk beter besteed. De N. uitscheiding in de urine bedroeg bij moedermelk-voeding 50% van de toegevoerde hoeveelheid, terwijl de N. uitscheiding na de voeding met koemelk nog hooger was.

Bij drie en vier maanden oude babys vonden Levin, Wilson, Berliner en Rivkin (754) twee uur na den maaltijd reeds een duidelijke spdw., die tot zes uur na den maaltijd aanhield. De voeding bestond uit vet, eiwit en melk. De verhooging van de grondstofwisseling na dezen maaltijd was niet zeer sterk, in elk geval onder de normale waarde van volwassenen. Howland (605) zag na koolhydraat-toediening aan drie maanden oude zuigelingen een verhooging van de stofwisseling van 10%. Deze stofwisselingsverhooging werd nog duidelijker bij oudere kinderen van 7 maanden. Murlin (935) zag een vermeerderde oxydatie van 12% gedurende de eerste acht dagen na de geboorte, een niet geringe spdw. dus. Oudere en nieuwere onderzoekingen bevestigen alle, dat de spdw. bij zuigelingen lager is dan na de puberteit: Talbot (1290, 1291, 1292), Niemann (949), Murlin en Hoobler (936), Schlossmann (1175, 1174), Baer (78) en Helmreich (553, 554, 556, 557).



Bij marantische zuigelingen werd dezelfde dynamische werking gevonden als bij den gezonden zuigeling (Levine (755)). De spdw. van eiwit bedroeg nog 20%, glucose verhoogde de oxydatie 7% en vet had een buiten verwachting groote spdw. van 6%.

Nog een merkwaardige omstandigheid doet de oxydatieve verhooging bij zuigelingen afwijken van de normale spdw. bij volwassenen. Geven wij een volwassene een eiwitrijken maaltijd met of zonder een bepaalde hoeveelheid water, dan wordt de calorieën-productie daardoor geenszins veranderd. Anders echter bij den zuigeling. Rietschel, Bode en Strieck (1096) hebben ons aangetoond, dat door de wattertoediening de spdw. van den zuigeling verandert. Na een behoorlijken toevoer van water daalt de spdw.; wordt echter bij den maaltijd dorst geleden, dan treedt een duidelijke temperatuursverhoging op, waarmee de stofwisseling gelijken tred houdt. De volwassene beschikt nog over voldoende water in zijn depôts om de door de eiwittoediening optredende verhoogde warmte-ontwikkeling te kunnen bestrijden, terwijl bij een baby deze warmteregulatie nog niet voldoende is.

Rietschel (1096) neemt het standpunt in, dat deze temperatuursverhoging niet als koorts beschouwd moet worden, doch meent, dat bedoelde hyperthermie als een eiwit hyperthermie moet worden opgevat. Het onderzoek naar de spdw. bij oudere kinderen en in de puberteit geschiedde ook in uitgebreide mate. Wij komen hier tot de slotsom, dat bij oudere kinderen de stofwisselingsverhoging niet de hoogte bereikt van den volwassen mensch. Haselhorst (542), Lax (744), Plaut (1029), Ruotsalaïnen (1143), Seifert (1198) erkennen allen, dat de spdw. bij kinderen tot 12 jaar lager is. Seifert (1198) zag de spdw. klimmen evenredig met het toenemen van de lichaamsoppervlakte.

Het heeft geen zin de verschillende gevonden waarden hier op te sommen, daar door de wisseling van het dieet, de tijd van het onderzoek, de gebruikte methodiek en de berekening, de onderlinge waarden niet te vergelijken zijn en ons al te gemakkelijk op een dwaalspoor leiden.

Niettegenstaande bovengenoemde experimenten alle de

zelfde resultaten gaven, zijn er ook, die een heel anderen kijk op de spdw. bij kinderen geven. Zoo kreeg bijv. Göttsche<sup>(486)</sup> den indruk, dat de spdw. bij zeer kleine kinderen wel lager was dan bij den normalen volwassene, maar in het verloop van den groei weer langzaam begon te stijgen, om in de praepuberteit andermaal te dalen en in het verloop van de puberteit weer langzaam te stijgen, totdat de waarde van den volwassene bereikt was. De Bruin<sup>(220)</sup> kon niet steeds een duidelijk verband vinden tusschen den leeftijd en de spdw. Hij onderzocht 95 kinderen van 4-10 jaar met het toestel van Dusserre de Baronne en zag steeds weer wisselende waarden na het gebruik van  $1/3$  liter melk optreden. Deze wisselt sterk en bereikt zijn maximum dikwijls voor of gedurende den tijd van de grootste warmte-productie. Ook de spdw. bij hetzelfde kind op verschillende tijden verricht, was dikwijls aan groote veranderingen onderhevig. Normale gemiddelde waarden waren niet aan te geven. Op grond van zijn onderzoek wil Hilsinger<sup>(572)</sup> den jeugdigen leeftijd in perioden indeelen. Gezien echter het feit, dat zijn materiaal betrekkelijk klein was (11 kinderen), is het onbegrijpelijk, hoe hij er toe kon komen, een indeeling in 4 perioden te handhaven. Hij vond getallen voor de oxydatieve verhooging van de stofwisseling, die zoowel overeenkomen met den volwassen leeftijd, als waarden, die zeer veel lager zijn. Knapen vertoonden grootere uitslagen en meerdere variaties dan meisjes.

Ook de waarden van Garot<sup>(453)</sup> zijn niet met die van volwassenen te vergelijken.

Overzien wij deze laatste resultaten, dan kunnen deze enkele uitzonderingen er niet toe leiden, de these te verwerpen, dat de spdw. bij kinderen en zuigelingen kleiner gevonden wordt dan bij den volwassen mensch.

De verhoogde „Eiweiszansatz” zal er de oorzaak van zijn, dat minder eiwitstoffen beschikbaar zijn om de spdw. in stand te houden. Misschien ook werkt het jonge organisme meer oeconomisch; bij koolhydraat en vettoediening treedt nl. ook een lagere spdw. op.

Voor zoover mij bekend, zijn nog geen systematische

onderzoekingen verricht ter bepaling van de spdw. op hoogen leeftijd, zoodat ik hierover geen gegevens verstrekken kan.

#### IV. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN CONSTITUTIONEELE MOMENTEN.

Dat ook in de constitutie vastgelegde eigenschappen een zekere werking of invloed op de spdw. kunnen uitoefenen, is buiten twijfel waar. Dit wordt toch ook bewezen door de werking van een bijzondere lichamelijke gesteldheid op de stofwisseling.

Wij moeten ons echter niet voorstellen, dat een bepaalde constitutie de spdw. in hooge mate zou beïnvloeden. Afgezien van de schaarsche onderzoekingen, die hieromtrent verricht zijn, spelen deze ook bij de basale stofwisseling een overheerschende rol. Van den invloed van het geslacht op de spdw. weten wij nog nagenoeg niets met zekerheid. Het is aannemelijk te maken, dat de lichaamsbouw zelve ook zijn invloed gelden laat.

Het pyknische type, met zijn gemis aan beweeglijkheid, zou een andere spdw. hebben dan het sanguinische, dat juist door zijn beweeglijkheid is getypeerd.

En inderdaad heeft ook N o t h a a s <sup>(958)</sup> kunnen aantoonen, dat voor den pyknischen lichaamsbouw een lage spdw. kenmerkend is. Tot zoover reikt slechts onze kennis betreffende den invloed van deze lichaamsvormen op de warmteproductie. Wellicht zal de toekomst ons nog beter kunnen inlichten omtrent deze zeer interessante en vermoedelijk bestaande correlatie.

#### C. ANDERE FACTOREN DIE DE SPEC. DYN. WERKING BEINVLOEDEN KUNNEN.

Belangrijke en minder voornamelijk factoren beheerschen de grootte van de spdw.; ja, zelfs in zulk een mate, dat wij ons de spdw. niet kunnen voorstellen, onafhankelijk van al deze invloeden. Zij kunnen alle in het normale beloop van de spdw. aanzienlijke wijzigingen brengen. Er zijn er, die door hun stimuleerend vermogen de spdw. doen versterken, terwijl er weer andere zijn, die haar geheel of gedeeltelijk kunnen onderdrukken. Wij hebben reeds gezien, hoe

hierbij exogene en endogene factoren, het vegetatieve zenuwstelsel, de klieren met inwendige secretie, de leeftijd, de voeding en de voedingstoestand een meer of minder groote rol kunnen spelen.

Het voedsel, peroraal opgenomen en door de spijsverteringssappen voor resorptie gereed gemaakt, zal vooral eerst daarna zijn dynamische werking kunnen ontvouwen. Daarom is het ook van zoo groot belang, dat de voorbereiding tot de eigenlijke opname ook haar normaal beloop heeft.

Er is helaas slechts weinig aandacht besteed aan den toestand, waarin het maag-darmkanaal zich bevindt, ofschoon het toch voldoende bekend is, welk een rol het spijsverteringskanaal speelt in het tot stand komen van de spdw. Högl er <sup>(585)</sup> heeft het vooral nog eens aangetoond, dat de spdw. niet alleen van de maagontlediging en resorptiesnelheid afhangt, maar dat ook de secretorische werkzaamheid der maag haar invloed laat gelden. Niet alleen zou een normale functie van het maagslijmvlies voldoende zijn, doch ook de opwekking van de maagsecretie door een goeden eetlust en door gekruide spijzen is van het grootste belang, wijl daardoor de vertering en de opname van de voedingsstoffen het beste worden ingeleid.

Gessler <sup>(464)</sup>, Kraus en Rettig <sup>(701)</sup> waarschuwen er voor, niet al te spoedig bepaalde conclusies te trekken bij het vergelijken van twee curven, daar de snelheid van de maagontlediging van invloed is. Ook Blanco <sup>(157)</sup> is de overtuiging toegedaan, dat de maagsapafscheiding een belangrijken factor is om een normalen afloop van de spdw. te verzekeren.

Het individueele verloop van de curve van de spdw. zou volgens Serejski en Jislin <sup>(1200)</sup> te danken zijn aan de resorptie-snelheid in het maagdarmkanaal. Zie ook Jahn <sup>(622)</sup> en Liebesny <sup>(768)</sup>. Pollitzer <sup>(1039)</sup> vond ook een groot verschil tusschen de spdw. van vleesch, dat lekker was klaar gemaakt of niet. Cowgill <sup>(299, 300)</sup> vond bij honden een spdw. afhankelijk van de meer of minder groote vraatzucht. Stolz <sup>(1262)</sup> meende echter, dat de toestand van het maagdarmkanaal niet van veel belang was, daar bij de parenterale toediening van voedingsstoffen de spdw. volkomen parallel verliep. Liebeschütz-Plaut

(764, 764<sup>a</sup>) wijst eveneens op den invloed van maagfunctiestoornissen op de grootte van de stofwisselingsverhooging na het eten. Zij meende, dat door de toediening van brood, tesamen met vleesch, de maaginhoud sneller zou passeeren, waarmede ook de stofwisseling sneller zou stijgen. Hiermede in verband wijs ik ook op de bevinding van *Bornstein*, die na de injectie van morphine bij een hond de spd.w. zal dalen tengevolge van een afsluiting van den pylorus.

Saponinen, in het duodenum gebracht, verhoogen de darmsecretie. Het duodenumsap wordt rijker aan diastatisch ferment en gal, waardoor volgens *Petschacker* (1017) ook de resorptie-snelheid toeneemt. De spd.w. van vleesch bij een bepaalden proefpersoon had wisselende waarden. Na de toevoeging van saponinen aan het vleesch steeg de spd.w. duidelijk, ook berekend in absolute waarden, ten bewijze dus, dat de vertering en de resorptie-snelheid wel van belang zijn.

De ervaring van deze enkele onderzoekers betreffende den invloed van het maagdarmstelsel en de resorptie op de spd.w. rechtvaardigt alleszins den eisch, dat bij de bepaling van de spd.w. de aandacht hierop meer dan vroeger wordt gevestigd.

Een andere factor, die wel geen rol speelt bij de klinische bepaling van de spd.w. maar toch niet onderschat mag worden, is de invloed van de narcose.

Bij het experimenteele onderzoek wordt gaarne van een, zij het ook lichtwerkend, narcoticum gebruik gemaakt, om de bewegingen van het dier, die soms zoo ernstig het onderzoek kunnen belemmeren, vooral bij parenterale toediening van voedingsstoffen, zooveel mogelijk uit te schakelen. Dit is wel de voornaamste reden, waarom naar een betrouwbaar bedwelmingsmiddel wordt omgezien.

Het centrale zenuwstelsel, met zijn grooten invloed op de spd.w., wordt door de verschillende narcotica meer of minder buiten werking gesteld, waarbij ook de werking van het zenuwstelsel op de spd.w. ongetwijfeld een andere wordt. Om deze redenen zijn wij niet gewettigd, de resultaten bij genarcotiseerde dieren verkregen, op het gezonde proefobject over te dragen. De proeven bijv. van *Lundsgaard* (813)

en Aub<sup>(69)</sup> gelden voor het bedwelmdde of door curare verlamde dier, zoodat de uitkomsten, hierbij verkregen, met die bij het normale dier dus ook niet vergeleken kunnen worden.

Dat ook inderdaad de narcose de spdw. doet veranderen bewijzen de experimenten van Kanazawa<sup>(639)</sup>, die de spdw. daardoor zag dalen. Guttmacher<sup>(525, 526)</sup> ondervond, dat bij zeer lichte narcose d.m.v. urethaan de spdw. van glukose en glykokol was bewaard gebleven, doch na diepere narcose niet meer optrad. Dat ook de grondstofwisseling, waarmede de spdw. toch in zulk een nauw verband staat, kan veranderen, bewezen ons Dameshek<sup>(313)</sup>, Deuel<sup>(329)</sup>, en Terroine<sup>(1301)</sup>, die een daling van de basale stofwisseling op zagen treden na de toediening van amytal, waardoor de assimilatie snelheid voor glukose wordt veranderd: Wierzuchowski<sup>(1366, 1370)</sup>. Volgens Wierzuchowski<sup>(1369)</sup> heeft amytal o.a. nog de volgende nadeelen voor de bepaling van de spdw.:

Het O<sub>2</sub>-verbruik zou aanzienlijk dalen, tot zelfs onder 50%, terwijl de CO<sub>2</sub>-productie nog meer zou achteruitgaan. Door de uitschakeling van het warmtecentrum treden bovendien sterke temperatuurverschillen op.

Door sommigen wordt het curare gebruikt: Melly<sup>(881)</sup> en Lundsgaard<sup>(813)</sup>.

Volgens Tangel<sup>(1293)</sup> zou dit op de stofwisseling geen invloed hebben. Door Zuntz en Frank<sup>(1293)</sup> werden bij het gebruik van curare geen afwijkingen in de stofwisseling gevonden, ofschoon de proefdieren hierdoor wel hun temperatuurregulatie gedeeltelijk verliezen. Curare schijnt echter de pylorus te onspannen, waardoor dus niet geheel dezelfde toestand aanwezig is als bij het geheel normale dier. Lundsgaard<sup>(813)</sup> constateerde, dat curare de spdw. van glykokol wèl kon verlagen.

Farrar<sup>(383)</sup> zag ook, dat door narcose de reactie van het zenuwstelsel op pharmacologische stoffen geheel veranderen kon, waardoor wij weer een bewijs in handen hebben, dat ook voor de spdw. narcose geheel andere gevolgen kan hebben. Tenzij men juist om de narcose zelf de eventuele verandering van de spdw. zou willen onderzoeken, is het niet geoorloofd, de gevonden uitkomsten van het ge-

narcotiseerde dier zonder meer op het gezonde dier over te brengen.

Nog andere factoren, van minder beteekenis dan de voorgaande, heeft men kunnen opsporen. Gyperich<sup>(529)</sup> toonde nog aan, dat zwavel-injecties de spd.w. konden doen verlagen. Dit is nog van belang, daar Reid<sup>(1083)</sup> kon aantoonen, dat zwavel bij de spd.w. van aminozuren ook een bepaalde functie te vervullen heeft. Overigens is onze kennis omtrent dezen samenhang nog te gering om er verder een oordeel over uit te spreken.

Chinine werd door Gantenberg<sup>(451)</sup> onderzocht of het de spd.w. kon beïnvloeden, vooral daar chinine een invloed heeft op de warmte-regulatie. Het bleek, dat dit niet het geval was.

Tenslotte vermelden wij nog, dat de alkaliereserve van het bloed op de spd.w. geen invloed heeft.

*„Die Wissenschaft is nichts Abstraktes, sondern als Produkt menschlicher Arbeit auch in ihrem Werdegang eng verknüpft mit der Eigenart und dem Schicksal der Personen, die sich ihr widmen.*

EMIL FISCHER.

### HOOFDSTUK III

## SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN SPIERARBEID.

Bij de bepaling van de spd<sub>w</sub>. wordt als vanzelfsprekend voorop gesteld, dat hierbij exogene factoren, die de stofwisseling mogelijkerwijze zouden kunnen beïnvloeden, moeten worden uitgeschakeld. De stofwisseling en spd<sub>w</sub>. worden bepaald, wanneer het lichaam geheel in rust is. Toch komen wij er vanzelf toe, om ook de spd<sub>w</sub>. in studie te nemen, wanneer de grondstofwisseling door spierarbeid verhoogd wordt.

Nadat R u b n e r uitgebreide onderzoeken had verricht omtrent de spd<sub>w</sub>., vond hij o.a. ook, dat deze vermeerderde calorieënproductie onder bepaalde omstandigheden nog nuttig gebruikt kon worden. Dit was o.a. het geval bij lage temperaturen, waar de spd<sub>w</sub>. niet te voorschijn trad, doch de beschikbare warmte werd gebruikt om het lichaam tegen een al te groote afkoeling te beschutten.

R u b n e r stelde toen de compensatie-theorie op, waarin, zooals wij reeds zagen, tot uitdrukking komt, dat de verhoogde calorieën-afgifte na voedselopname ontstaan, nog benut zou kunnen worden. R u b n e r meende bovendien, dat deze calorieën ook gebruikt zouden kunnen worden voor de spierarbeid en dus de spd<sub>w</sub>. na voedselopname gedurende spierarbeid zou achterwege kunnen blijven. Bij een man bepaalde hij gedurende een rustperiode de spd<sub>w</sub>.; daarna werd de calorieënafgifte gemeten, ontstaan tengevolge van het verrichten van arbeid. Toen hij dezen proefpersoon gedurende dienzelfden arbeid een grooten vleesch-



maaltijd gaf, bleef de spdw. niet uit, maar werd op de verhoogde stofwisseling, door den spierarbeid ontstaan, gesuperponeerd (1134, 1136). De compensatie-theorie ging hier niet op.

Lusk (826, 40) bevestigde later de bevindingen van Rubner en toonde aan, dat de vermeerderde calorieënafgifte, door de voedselopname ontstaan, niet in kinetische energie kon worden omgezet, ofschoon beider onderzoekingen niets zeggen omtrent het bestaan van een mogelijk verband tusschen de verhoogde calorieën-productie door spierarbeid en de overige stofwisselings-processen. Canzanelli (247) zag de grondstofwisseling na de intraveneuse toediening van diodothyronine en thyroxine stijgen. Bij spierarbeid kon deze warmteproductie niet verder worden verbruikt. Het nuttig effect van de spier is dan zelfs kleiner.

Meyer (893, 895) onderzocht daarom nogmaals of er een betrekking kon bestaan tusschen spierarbeid en de spdw. Hij liet honden op een hellend vlak loopen, waarbij zijn proefdieren een maximalen arbeid moesten verrichten. Na afloop van de arbeidsverrichtingen bepaalde hij de spdw. Bij dezen zeer ingespannen spierarbeid vond Meyer, dat het zuurstofverbruik na voedselopname grooter was dan na 'n rustperiode. Als maaltijd gaf hij vleeschvoeding. De verklaring, die Meyer (895) aan dit verschijnsel poogde te geven, nl. dat de spdw. na spierarbeid zelfs grooter is dan bij rust, komt hier op neer, dat extra chemische arbeid geleverd zou moeten worden om de toegevoerde eiwitstoffen voor de spierstofwisseling dienstbaar te maken.

Ook Ito (613) onderzocht de spdw. zoowel in rust, als gedurende den spierarbeid of kort daarna. Hij constateerde, dat het geheele verloop van de curven bij rust en bij arbeid veel overeenkomst met elkaar vertoonden. Ook de verhooging was bij beide hetzelfde en in het R.Q. was nauwelijks eenige verandering te bespeuren, terwijl Meyer het R.Q. zag dalen.

Eigenaardig genoeg vond hij, dat de spdw. van glucose grooter was in rust dan bij zwaren spierarbeid. De compensatie-theorie werd door Ito aldus bevestigd. Glucose zou niet de energie in den vorm van warmte afgeven, doch als kinetische energie worden aangewend, waardoor de eigenlijke spdw. veel lager zou zijn.

Karl Bah n <sup>(82)</sup> vindt de spd w. bij spierarbeid niet veranderd en Benedict <sup>(127)</sup> en Rapport <sup>(1071)</sup> vinden dezelfde uitkomsten, evenals Kaplan <sup>(640)</sup>.

Een additieve werking werd door hen waargenomen, in tegenstelling met het verkregen effect na de toediening van koolhydraten, waarvan de spd w. kleiner is gedurende of na den spierarbeid: Ito <sup>(613)</sup>, Anderson <sup>(40)</sup> en Atkinson <sup>(64)</sup>, Cassinis <sup>(262)</sup>.

Bij kleine vogels, die hun eigen warmte slechts op kosten van de spd w. der voedingsstoffen en door actieve bewegingen reguleeren, wordt de spd w. in dienst gesteld van de energie-omzettingen. (o.a. spierarbeid) (Groebbels <sup>(523)</sup>).

Vindt de spierarbeid plaats onder zeer ongunstige omstandigheden, zooals bij zeer ingespannen werk, voorts bij ondervoeding, waarbij het aanwezige glykogeen en vet niet meer voldoende zijn om de brandstof voor de spier te leveren, dan wordt ook het eiwit meer verbruikt, waarmede tegelijkertijd een lagere spd w. gepaard gaat.

Boothby en Bernardt <sup>(178)</sup> zagen soms wel na toediening van 30 gr. glykokol per os een superpositie wanneer tegelijkertijd arbeid verricht werd, maar niet steeds was dit even duidelijk. Alkohol zou eveneens voor spierarbeid gebruikt kunnen worden. Brechmann <sup>(210)</sup> heeft ons dit getoond, daar hij na alcoholtoediening en na spierarbeid het R.Q. zag dalen.

Canzanelli <sup>(245)</sup> echter is van meening, dat aethyl-alkohol voor den spierarbeid geen bron van energie vormt, daar gedurende den arbeid het R.Q. zoo hoog stijgt, dat de alkohol zeker niet aan de verbranding deel neemt.

Omgekeerd bewees Gaebler <sup>(447)</sup> ons, dat de spd w. van vleesch den werkingsgraad van den arbeid tot een arbeidsprestatie van 16.000 K.G. M. per uur niet vermeerderde. De spier kan dus blijkbaar bij deze reeds aanzienlijk gestegen stofwisseling nog voldoende brandmateriaal bemachtigen zonder aan nuttig effect van haar verbrandingsvermogen in te boeten.

Vermeldenswaard is nog, dat Bernhardt <sup>(143)</sup> en Mark <sup>(859)</sup> na spierarbeid een negatieve phase in de spd w. op zagen treden. Mark controleerde dit bij de Olympische

spelen. Deze phase zou zich als compensatie kenmerken om de voorafgaande verhooging van de stofwisseling door een volgende daling zooveel mogelijk te nivelleeren. Zie ook Bruman <sup>(223)</sup>.

De onderzoekingen van de verschillende auteurs zijn in zooverre in overeenstemming, dat bij sterken spierarbeid de spd<sub>w</sub>. van eiwitstoffen niet of slechts in geringe mate wordt veranderd.

Wij zullen later evenwel nog zien, waarom dit feit van zulk een groote beteekenis zal worden. Door aanzienlijken spierarbeid wordt niet alleen de stofwisseling verhoogd, maar treden bovendien veranderingen elders in het lichaam op, met name in de spieren, die ook met de spd<sub>w</sub>. in verband zouden kunnen staan. Zoo zal o.a. de verhoogde melkzuurproductie, die door den spierarbeid ontstaat, groote wijziging kunnen brengen in de samenstelling van het bloed, die haar invloed ongetwijfeld ook bij de spd<sub>w</sub>. zal doen laten gelden.

Van groot belang is de vraag in hoeverre de intermediaire stofwisseling van de eiwitstoffen aan de intermediaire stofwisseling van de spieren raakt.

De beantwoording hiervan zal later plaats hebben.

*„Nous admettons, que chaque tissue isolée et en général chaque cellule isolée de l'organisme donne des produits ou des ferments spéciaux, qui sont infusés dans le sang et qui peuvent influencer toutes les autres cellules par l'intermédiaire du sang De cette façon une solidarité est obtenue entre toutes les cellules de l'organisme par un mécanisme, qui existe à proximité du système nerveux ”*

CLAUDE BERNARD.

#### HOOFDSTUK IV

### DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN DE KLIEREN MET INTERNE SECRETIE.

Toen door gestadig onderzoek aan het licht kwam, dat de aminozuren op de stofwisseling zulk een belangrijke invloed vertoonden, ging men nog verder deze aminozuren onderzoeken. Abelin <sup>(11)</sup> vond in 1908, dat de afgeleide stoffen van de aminozuren, de z.g. proteinogene aminen, een aanzienlijke verhooging van de stofwisseling geven. Hij wees er op, dat deze proteinogene aminen zeer veel overeenkomst vertoonden met stoffen, welke uit de schildklier en uit de bijnier waren af te zonderen. Daarbij ontstond niet alleen een sterke vermeerdering van de stofwisseling, maar ook een verhooging van de N. omzetting.

De waarde van deze proteinogene aminen mag niet worden onderschat. Zij zijn over het geheele lichaam verspreid en onmiddellijk uit de aminozuren af te leiden. De proteinogene aminen ontstaan door decarboxylatie (CO<sub>2</sub> afsplitsing) uit de aminozuren en verkrijgen daardoor een geheel ander karakter. Zijn de aminozuren, over het algemeen genomen, stoffen met een niet al te sterke werking, de proteinogene aminen leggen echter een veel grootere activiteit aan den dag. Abelin <sup>(12)</sup> kon bewijzen dat door de decarboxylatie het zure karakter verloren gaat, tengevolge waarvan tegelijkertijd een verhoogde werkzaamheid optreedt. Voert men de zure groep opnieuw in, dan wordt de stof

weer ontgiftigd en verliest daarmee een zeer groot gedeelte van haar werkzaamheid.

De vorming van deze proteinogene aminen heeft in het lichaam plaats uit de aminozuren. Aldus ontstaat uit histidine bijv. histamine door de werking van bacterieën, (Bayer en Dale) en bij een abnormaal hooge resorptie van histamine zou het tot een anaphylactische shock kunnen komen. De werking van histamine bijv. vertoont ook veel overeenkomst met het hypophyse hormoon, vooral ten aanzien van den bloeddruk en de regulatie der ademhaling (Fühner). Het tyramine, dat door decarboxylatie ontstaat uit tyrosine, herinnert eveneens aan het hypophyse-extract, wat de werking betreft op den uterus.

De werking van deze proteinogene aminen is meestal een zeer veelvuldige; de reacties op den bloeddruk, op den vaatwand, op het ademhalingscentrum, op het hart, op de stofwisseling etc. zijn de bekendste. Phenylaethylamine en het paraoxyphenylaethylamine geven volgens Abelin een belangrijke verhooging van de stofwisseling. (7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, en 16).

Bij parenterale toediening aan ratten werd, behalve een verhoogde stofwisseling, ook een vermeerderde diurese en een vermeerderde afgifte van water via de longen gevonden. Op grond van deze werkingen concludeert Abelin<sup>(11)</sup>: „Diese Momente, die engsten Beziehungen zu den Eiweiszstoffwechselprodukten der Zelle, (und um solche handelt es sich höchstwahrscheinlich bei den innersekretorische Produkten), und die hohe spezifische Wirkung der proteinogenen Aminen verleihen diese Körperklasse die höchste physiologische Aufmerksamkeit”.

Inderdaad wekken deze stoffen in hooge mate onze belangstelling op voor de aparte plaats, die zij in het organisme innemen.

Analoog daarmee was de werking van het extract uit de gland. thyreoïdea, dat na subcutane of perorale toediening een verhooging van de eiwitstofwisseling gaf, hetgeen uit de verhoogde N. uitscheiding in de urine kon worden aangetoond; de diurese werd eveneens krachtiger en ook nam het lichaamsgewicht bovendien zeer sterk af. Uit de gland. thyreoïdea zijn eiwitvrije stoffen te extraheeren, die

precies dezelfde werking vertoonen als die van de bovengenoemde proteinogene aminen.

De verhoogde eiwitstofwisseling uit zich ook in de verhoging van de grondstofwisseling. Het leverglykogeen wordt door tyramine gemobiliseerd en nadat de werking van tyramine tot stilstand is gekomen, keert het normale glykogeengehalte in de lever terug. Bij toediening van thyreoïdsubstantie treedt hetzelfde verschijnsel op, terwijl het glykogeen uit de spier onaangetast blijft. Vanzelf kwamen ook de andere producten van de klieren met interne secretie ter sprake. De bekendste vertegenwoordiger daarvan, het adrenaline, werd zorgvuldig onderzocht. Buiten de werking op hart en vaten heeft adrenaline een glykogeen mobiliseerenden invloed op de lever en verwekt een hyperglycaemie met een zich daarbij aansluitende glukosurie.

Van al de stoffen, die A b e l i n gebruikte, waren de meeste in staat om een verhoogde stofwisseling te veroorzaken. De enkele uitzonderingen waren histamine en acetylcholine. Eenige voorwaarden moesten echter vervuld worden, wilde een stof als adrenaline een verhoging van de stofwisseling geven. Bij de perorale toediening van adrenaline steeg de stofwisseling niet. Evenwel steeg het R.Q., hetgeen er op wijst, dat de koolhydraatstofwisseling toch meer op den voorgrond treedt. Bij een grotere dosis steeg ook de warmteproductie.

Nu het bekend was, welk een grooten invloed deze beide producten uit de schildklier en bijnier op de stofwisseling hadden, werden ook de andere endokrine stoffen onderzocht. Om ook een nauwkeurige voorstelling te verkrijgen van den invloed, welke deze stoffen op de spd.w. uitoefenden, ging A b e l i n als volgt te werk: Nadat bij het proefdier de juiste grondstofwisseling was bepaald, gaf hij verschillende hoeveelheden tyramine. De stofwisseling, die nu weer opnieuw bepaald werd, steeg. Na toediening van vleesch werd deze spd.w. vergeleken met de onder invloed van schildklier-extract en tyramine op een hooger niveau ingestelde grondstofwisseling.

A b e l i n gebruikte voor deze eerste proeven ratten, welke een spd.w. vertoonden van gemiddeld 10%. Na toediening van thyreoïdsubstantie was de spd.w. van vleesch veel

hooger. Nadat het schildklier-extract was uitgewerkt, daalde ook de spd<sub>w</sub>. weer tot de normale waarde.

Met deze eenvoudige proeven werd door *Abelin* aangetoond, dat ook de klieren met inwendige afscheiding de spd<sub>w</sub>. kunnen beïnvloeden, er op wijzend, hoe deze geheimzinnige stoffen zich doen gelden als machtige heerschers, waaraan ook de spd<sub>w</sub>. zich niet onttrekken kan.

In het kort zullen we nu nog den invloed van deze klieren in verband met de voedselopname behandelen.

### A. GLANDULA THYREOIDEA.

We hebben reeds het verband tusschen grondstofwisseling en spd<sub>w</sub>. leeren kennen. Bij sterke ondervoeding is de spd<sub>w</sub>. meestal veranderd, maar blijft ook de grondstofwisseling niet constant.

Dat een verandering van de stofwisseling, bepaald uit de respiratie, de spd<sub>w</sub>. eveneens doet wijzigen, of het omgekeerde n.l., dat de spd<sub>w</sub>. de grondstofwisseling zou beheerschen, zijn geen ongegronde vermoedens.

Daar de klieren met interne secretie de stofwisseling zoo sterk kunnen veranderen, zal de invloed op de spd<sub>w</sub>. evenzeer merkbaar moeten zijn. *Abelin's* proeven demonstreeren al heel duidelijk, dat na de toediening van thyreoïde-substantie de spd<sub>w</sub>. ook veel hooger steeg dan onder normale omstandigheden het geval was. Blijft men echter met de voeding van thyroxine doorgaan, dan wordt de spd<sub>w</sub>. weer geringer om na eenigen tijd tot de normale waarde te dalen, of er zelfs onder te komen.

*Meyer* <sup>(894)</sup> voederde honden met groote hoeveelheden vleesch, tegelijkertijd met schildkliersubstantie. De spd<sub>w</sub>. werd direct reeds kleiner en na een langdurige schildklier-toevoer bedroeg zij nog slechts 30% van de normale spd<sub>w</sub>. Wel treedt de spd<sub>w</sub>. vlugger op, stijgt steiler, maar de totale vermeerderde warmte-productie is toch kleiner. Ook is de stofwisseling weer spoedig tot de normale waarde teruggekeerd.

Volgens de meening van *Abelin* zou dit een zelfregulatie van de stofwisseling beteekenen. De verhoogde stofwisseling stelt al abnormale eischen aan het lichaam, en wanneer de voedselopname de stofwisseling nog meer ver-

mocht te verhoogen dan gewoonlijk het geval is, dan zou de oxydatie spoedig een maximum bereiken, waartegen het lichaam niet meer opgewassen is. De voeding is eveneens van invloed en vetvoeding heeft in den beginne geen spd.w. Wanneer men na eenigen tijd, als reeds herhaaldelijk thyreoïd-substantie is gegeven, de spd.w. van vet bepaalt, dan kan men een enorme verhooging van het zuurstofverbruik vaststellen. In dit geval echter gaat van het vet een toxische werking uit, waarbij de proefdieren snel sterven. (Abelin en Kürsteiner (20)).

Aan von Arvay (47) en Zih (1411) bleek gebrek aan viamine B een daling van de stofwisseling te geven, gepaard gaande met een volkomen verdwijnen van de spd.w. Werd deze dieren thyroxine gegeven, dan stegen de grondstofwisseling en de spd.w. en kwam zelfs tot boven de normale waarden. Door gebrek aan vitamine B zou de schildklier minder thyroxine gaan uitscheiden, waardoor de veranderingen van de grondstofwisseling en spd.w. begrijpelijk worden.

Plummer en Boothby (1030), Kommerell (689), Hertz (559), Bahnen Goetsche (84) zagen het zuurstofverbruik van het organisme wel stijgen na de behandeling met thyroxine praeparaten, de spd.w. echter dalen. Magnus-Levy (835) en Barinetti (98) konden geen merkbaaren invloed van de schildklierpraeparaten op de spd.w. ontdekken, terwijl daarentegen anderen na de toediening van schildklierextracten de spd.w. duidelijk zien stijgen.

Gessler, Krausz en Rettig (464), Klaf ten (667) en Miyazaki (909) gingen de spd.w. na van rietsuiker, glucose, laevulose vóór en na toediening van thyreoïd-extract; eveneens de werking van boter, varkensvet, cocosvet en olijfolie vóór en na de schildklier toediening. Rietsuiker gaf na thyreoïd-toediening een verhooging van de grondstofwisseling van meer dan 100%, zooals o.a. Weisz en Adler (1351) ook een hooge spd.w. van rietsuiker bij Basedow patienten gevonden zouden hebben. De stimulerende werking van glucose is na schildklier-toediening frappant. De verschillende vetsoorten hadden vóór de toediening van het hormoon nagenoeg geen werking, terwijl



met voortzetting van schildklier toediening ook de spdw. van vetten een verassend groot effect vertoonde.

Schloszmann (1173) voerde dezelfde proeven uit bij ratten, doch zag, dat de werking van het schildklier hormoon op de spdw. van vet (spek) niet zoo groot was als die bij de toediening van melk met brood, zooals Abderhalden en Wertheimer (2) na de injectie van thyroxine de grootste toename van de koolzuurproductie vonden bij vleeschoediening, een kleinere vermeerdering bij vetvoeding en de geringste bij de voeding met haver. Kornfeld en Nobel (693) zagen juist de grootste gevoeligheid bij voeding met melk en haver, terwijl de reactie van de oxydatie, na thyroxine-injectie, op de toediening van groenvoer een alleszins geringere was en het lichaam als het ware meer weerstand bood om zijn stofwisseling zoo weinig mogelijk te doen stijgen. De werking van thyroxine op de spdw. bij myxoedeem oordeelden zij slechts zeer gering.

Het onderzoek naar de spdw. werking bij de ziekte van Basedow heeft vooral aanleiding gegeven tot velerlei verwarringen en interpretaties. De meest tegenstrijdige bevindingen betreffende de spdw. bij deze afwijkingen hebben er toe bijgedragen om het reeds bestaande verschil van meening nog te vergrooten.

Tot de eersten, die de spdw. bij de ziekte van Basedow onderzochten, behooren Steyer (1259), Grafe (491) en Magnus-Levy (835), die bij het optreden van deze ziekte de spdw. niet zagen veranderen. Porges en Pribram (1050) Undeutsch (1326), en Marjacima (1199) waren de eersten, die de spdw. bij hyperthyreosen zagen stijgen. In den beginne werden reeds tegenstellingen gevonden, die in latere jaren niet konden worden opgeheven.

Uitgesproken vermindering van de spdw. na voedselopname werd waargenomen door Boenheim (165), Dürr (347), Serejski en Jislin (1201), Werner (1355), Klein (670) en Montmollin (915). Ook wisselende werkingen werden door velen gezien. Soms ging de hyperthereose gepaard met een daling, dan trad er weer eens geen spdw. op: Merkle (883). Plaut (1028) zag de spdw. wisselen, afhankelijk van den voedingstoestand, evenals Dubois (345), die een verband tusschen de

spdw. en de grootte van de grondstofwisseling niet kon waarnemen, waarbij zich Moller (913) en Bernhardt (143) aansluiten.

Jahn (618) kwam tot de conclusie, dat de spdw. uit twee fasen bestaat. De eerste fase zou door een hormoonwerking tot stand komen en bij hyperthyreosen een geprotraheerd verloop hebben. Na de extirpatie van de schildklier zou de eerste fase bijna geheel ontbreken. Werd bij de injectie van thyroxine en de daaropvolgende koolhydraat toediening soms een aanzienlijke stijging waargenomen, bij hyperthyreosen kon Leschke (750) deze niet vaststellen en zag na glucose-toevoer de spdw. nu en dan zelfs dalen.

Onder de in de literatuur vermelde waarnemingen omtrent de spdw. bij hyperthyreosen en de ziekte van Basedow worden dus zoowel gevallen beschreven met normale, als met abnormaal hoge en abnormaal lage waarden van de spdw. In gelijke mate geldt dit voor de getallen, die de spdw. aangeven bij myxoedeem.

Zonder eenige regelmaat worden ook hier de meest uiteenlopende waarden aangetroffen.

Zeer geringe verhooging van het zuurstofverbruik vond Bernhardt (140), die een gemengd proefdieet aan zijn patienten gaf. Liebeschütz, Plaut en Schadow (761) zagen in vijf gevallen van myxoedeem geen enkelen keer een daling van de spdw. te voorschijn treden, alhoewel de stofwisseling toch lager dan normaal was en Liebesny (768) constateerde bij zes myxoedemateuze patienten slechts éénmaal een zeer duidelijke verlaging. Lesné (751) en Barinetti (98), Bernhardt (140), Kraus (699), Seresjki en Jislin (1201), Weisz en Adler (1351) en Zondek (1415) zagen allen bij myxoedeem of hypothyreose de spdw. kleiner worden, niettegenstaande de stofwisseling reeds verlaagd was en waarmee volgens de meening van Pollitzer (1039, 1041) hier toch een verhoogde spdw. moest overeenkomen. De verwarring strekt zich tot hiertoe uit. Boenheim (165) vond nl. een hoge spdw. en Leschke (750) wisselende waarden.

Anders is het gesteld met de proefondervindelijke extirpatie van de schildklier. Bijna zonder uitzondering worden daarna verlagingen van de spdw. vastgesteld, zoowel bij de

extirpatie van de normaal functioneerende schildklier als na die van een glandula thyreoïda, tengevolge van een hyperfunctie, een enkele uitzondering daargelaten. E c k s t e i n en G r a f e <sup>(349)</sup> namen het eerst waar, dat de spd.w. na het verrichten van een strumectomie was gedaald, terwijl tevens bleek, dat de Luxusconsumtion zeer veel kleiner was geworden en de dieren bij dezelfde voeding abnormaal veel in gewicht toenamen.

B a u m a n n en H u n t <sup>(104, 105)</sup> namen bij een hond de schildklier weg. De stofwisseling daalde, evenals de spd.w. Door toediening van schildklierextract kwam de spd.w. weer terug. De spd.w. van glucose kon zelfs geheel verdwijnen. Lieten zij een gedeelte van de schildklier in het lichaam achter en trad daarna weer regeneratie op, dan steeg de spd.w. ook. Na strumectomie bij konijnen zag H e y m a n s <sup>(567)</sup> de spd.w. dalen, wat ook P a s q u a l i n o <sup>(1005)</sup> bevestigt. Bij Basedow patienten, bij wie strumectomie was verricht, zag R o l l y <sup>(1108)</sup> de spd.w. kleiner worden, alhoewel deze tijdens de hyperthyreose toch niet geheel normaal was. Evenals B a u m a n n en H u n t <sup>(104, 105)</sup> zag ook S t a e h e l i n <sup>(1241)</sup> de spd.w. na de extirpatie van de schildklier dalen, doch deze nam weer snel toe met de regeneratie. T a k a h a s i <sup>(1285)</sup> en Z o n d e k <sup>(1415)</sup> stemmen hiermede in. Daarentegen zagen S c h e f f e r - C z i l l a g <sup>(1160)</sup> en L u s k <sup>(823)</sup> na verwijdering van de schildklier, zonder dat de bijschildkliertjes werden mee geëxtirpeerd, de spd.w. niet veranderen, terwijl H e r t z <sup>(559)</sup> constateerde, dat na thyreoïdectomie de oxydatie daalde.

Overzien wij deze heterogene vondsten, dan moeten wij gedeeltelijk als oorzaak aannemen, dat de methode van berekening en vooral de duur van het onderzoek hier zulke groote verschillen hebben kunnen doen uitwijzen. Dat hebben G e s s l e r, K r a u s en R e t t i g <sup>(464)</sup> en D ü r r <sup>(347)</sup> ons aangetoond, bij wie de spd.w. in bepaalde gevallen een geprotraheerd verloop had. De waarden van W e i s z en A d l e r <sup>(1351)</sup> moeten met een zeker voorbehoud aangenomen worden. Hun maximaal zuurstofverbruik wordt betrokken op een momentane stijging tot 67,3% gedurende slechts een half uur, waarna het zuurstofverbruik nauwelijks hooger was dan normaal. De aard van de patienten,

die aan een hyperfunctie van de schildklier lijden, brengt met zich mede, dat de grondstofwisseling dikwijls zeer moeilijk kan bepaald worden en van kortdurende steekproeven slechts weinig succes te verwachten is.

De ademhaling door middel van mondstuk en neusklem brengt hier tevens zijn bezwaren mede en in veel gevallen zal een geforceerde proef de uitkomsten op een dwaalspoor kunnen leiden. Niettegenstaande deze beperkingen heeft *Abelin* <sup>(14)</sup> toch gemeend een verklaring voor deze tegenstrijdigheden gevonden te hebben, welke hij baseerde op zijn uitvoerig onderzoek betreffende de toediening van thyroxine aan ratten: treedt op een gegeven oogenblik een vermeerderde afscheiding van thyroxine op, of wordt thyroxine toegediend, dan ontstaat een verhooging van de stofwisseling, als gevolg van een vermeerderde dissimilatie. Het is evenwel onmogelijk, dat deze stijging van de dissimilatie blijft voortbestaan zonder dat een compensatie optreedt. Een nieuw evenwicht moet intreden, waarbij de assimilatie ook gaat stijgen. Alhoewel de grondstofwisseling tengevolge van de toegenomen afscheiding van thyroxine boven de normale waarde blijft, is de verhouding tusschen de dissimilatie en assimilatie grootendeels hersteld. Na het ophouden van de thyroxine toediening vermindert de dissimilatie weer het eerst. Maar ook de assimilatie kan niet op het hooge niveau blijven staan, met het gevolg, dat deze na een zekeren tijd eveneens daalt, waarbij weer een nieuw evenwicht optreedt, zich hierdoor kenmerkend, dat de grondstofwisseling tot de normale waarde terugkeert. Dat dit ook werkelijk zoo is, toonde *Abelin* aan tijdens een proef met honden, waaraan hij thyroxine gaf en waarbij eerst het lichaamsgewicht sterk verminderde, wat het gevolg was van de verhoogde dissimilatie. Uit het tot stilstand komen van de gewichtsafname concludeerde hij, dat de assimilatie weer toenam.

Gaf *Abelin* geen thyroxine meer, dan steeg na eenigen tijd het lichaamsgewicht opnieuw, totdat weer een nieuwe evenwichtstoestand was bereikt.

De *spdw.* past zich aan de verschillende stadia aan. Er wordt slechts een sterk verhoogde *spdw.* waargenomen in het stadium van decompensatie, waarin nog duidelijk een

wanverhouding bestaat tusschen de assimilatie en dissimilatie. Een uitgesproken spd. kan dan optreden, zoowel bij dalende als stijgende grondstofwisseling.

Klaarblijkelijk zou de labiliteit van het vegetatieve zenuwstelsel derhalve sterk op den voorgrond treden, wanneer dit zelf een verandering van de grondstofwisseling bevorderde. De diagnostische waarde, die de bepaling van de spd. in de kliniek zou kunnen hebben bij de vaststelling van de hyperfunctie van de schildklier, bestaat dus hierin, dat uit deze waarneming af te leiden is, in welk stadium dezer ziekte de patient zich bevindt.

Daar de meeste gevallen zeer chronisch verlopen, blijft het een open vraag, of aan het verschijnsel een groote beteekenis mag worden toegekend. Een nauwkeurig onderzoek naar de spd. bij gevallen van hyperthyreoidie in het begin stadium zal nog moeten uitmaken, of de theorie van *Abelin* de juiste is.

## B. HYPOPHYSE.

Een tweede zeer belangrijk hormoon, waarvan de werking op de stofwisseling zeer veel verschilt met die van de schildklier en waaromtrent onze kennis nog zeer beperkt is, is het hormoon uit de voorkwab van de hypophyse.

De verschillende hormonen, die men de laatste jaren uit de voorkwab van de hypophyse heeft kunnen verkrijgen, spelen, voor zoover zij ook op de stofwisseling zijn onderzocht, niet alle een even groote rol. Ongetwijfeld heeft het „groei-hormoon” uit den aard van zijn invloed op den groei van het organisme, een bevorderende werking op de stofwisseling. Het gonadotrope hormoon met zijn invloed op de ontwikkeling van de geslachtsorganen heeft wel is waar een werking op de oxydatie van de cel, doch van welken aard deze invloed is weten wij nog niet zeker.

Het eerste heeft *Kestner* (655, 652) er op gewezen, dat de spd. bij een aandoening van de hypophyse (*dystrophia adiposo genitalis*) veel lager was en in sommige gevallen zelfs niet eens aantoonbaar bleek. Deze waarnemingen werden spoedig door *Plaut* (1026) en *Liebesny* (768) bevestigd. Ook *Knipping* (673, 677, 679) en *Bernhardt* (137, 139, 144) zijn er van overtuigd, dat bij een hypo-

functie van de hypophyse de oxydatie na de opname van voedsel niet aanzienlijk meer stijgt, of zelfs er niet meer op reageert. D ü r r <sup>(347)</sup>, B l a n c o <sup>(157)</sup>, H o r n u n g <sup>(598)</sup>, K a m e i <sup>(637)</sup>, L e s n é <sup>(751)</sup>, P e t e r s <sup>(1014)</sup> en S c h w a r z <sup>(1190)</sup> maken de gevolgtrekking, dat door ziekelijke afwijkingen van de hypophyse een hormoon voor de stofwisseling in het bijzonder voor de regulatie van de spd.w. niet meer geproduceerd kan worden en bijgevolg de verhoogde warmteproductie na voedseltoevoer niet meer tot uiting komt. Doch reeds spoedig na de vermeende ontdekking van het hypophyse-stofwisselingshormoon door K e s t n e r <sup>(652, 655)</sup> werd van andere zijde medegedeeld, dat deze werking niet gevonden werd. B i e d l <sup>(153)</sup> betwijfelt sterk de meening, dat de spd.w. zou dalen bij een hypofunctie van de hypophyse, zooals ook F u l t o n en C u s h i n g <sup>(440)</sup> geen zekere veranderingen van de spd.w. kunnen constateeren bij afwijkingen van deze klier. D a g g s en E a t o n <sup>(310)</sup> constateerden zelfs, dat bij honden na de hypophysectomie de spd.w. zelfs hooger was dan bij gezonde honden. J o h n s t o n <sup>(634, 635)</sup> kon eveneens een normale spd.w. vaststellen in die gevallen, waar door de autopsie of radiologisch het bestaan van een hypophyse-afwijking bewezen was. K o w i t z, L i c h t w i t z <sup>(697)</sup> en L u b l i n <sup>(804)</sup> zagen de spd.w. bij hypophyse tumoren soms grooter, soms kleiner worden dan normaal en zij hebben dan ook de theorie van K e s t n e r <sup>(652, 655)</sup> en P l a u t <sup>(1026)</sup> alle waarde ontzegd.

L e s c h k e <sup>(750)</sup> zegt, dat de spd.w. bij de hypophysaire vetzucht geenszins behoeft te onbreken. Dan is M o n t m o l l i n <sup>(915)</sup> er nog, die eveneens geen duidelijken samenhang tusschen spd.w. en hypophyse vinden kon; hoogstens zag hij bij een verhooging van de grondstofwisseling een daling van de spd.w. en omgekeerd.

B r ü t t <sup>(226)</sup> is eveneens de meening toegedaan, dat afwijkingen van de hypophyse niet altijd de spd.w. doen dalen.

N o n n e n b r u c h <sup>(952)</sup> maakt vooral aanmerking op het korte onderzoek van K e s t n e r <sup>(654)</sup>, die slechts éénmaal de stofwisseling onderzocht, twee uur na het proefontbijt. N o n n e n b r u c h zag nl. de stofwisseling eerst het 4e uur na de voedselopname stijgen bij een geval van dystrophia adiposo-genitalis, die daarbij tot 32% boven de basale waar-

de gestegen was. In de experimenten van Kestner (654) was dus na twee uur de stofwisselingsverhooging nog niet te voorschijn getreden. Bij een hyperfunctie van de hypophyse, zooals wij dit o.a. bij akromegalie verwachten kunnen, werd wel een verhooging van de spd.w. gevonden.

Het prolan, een extract uit de voorkwab, met vooral gonadotrope werking, werd door Koehler (687) onderzocht, die de spd.w. zag stijgen en de grondstofwisseling na de toediening eenigszins zag dalen. Herzfeld (560, 561, 563, 564) gaat hiermede accoord en bevestigt, dat de werking van verschillende extracten niet duidelijk was, behalve die van prolan, dat de stofwisseling na den maaltijd nog meer deed prikkelen. Tonephine en orasthine, beide uittreksels uit de achterkwab van de hypophyse, waren zonder invloed.

Ofschoon Herzfeld geen duidelijke werking van diverse extracten op de oxydatie-verhooging na voedselopname kon waarnemen, zagen Anselmino en Hoffmann (41), dat het poeder van de gedroogde hypophyse een duidelijke uitwerking had en de spd.w. deed verhoogden.

Artundo (45, 46) constateerde, dat de spd.w. van zijn proefdieren (honden), waarbij de hypophyse was weggenomen, weer terugkeerde, toen zij met hypophyse-extract gevoed waren. Na extirpatie van de hypophyse zag Braigra (207) na vleeschtoediening een vertraagde N.-uitscheiding in de urine. Dezelfde bevorderende werking van hypophyse-extracten op de spd.w. bemerkten ook Barinetti, (98) Klasten (667), Goldzieher (481) en Shapiro (1204); Bernhardt (137), Kestner (654) en Nothaas (956) bij toediening van praephyson. Falta (376) zag de spd.w. omhoog gaan na praehormoon.

Anderen kunnen de meening van bovenstaande auteurs niet deelen en konden geen invloed van de voorkwab-extracten op de spd.w. ontdekken zooals v. Arvay (48) en Gaessler (484) bij gravidae, Lichtwitz (759), Missal en Johnston (907), Reiss en Winter (1088), Verzàr (1336), of zij zagen niet steeds na de extirpatie van de voorkwab een daling van de spd.w.: Mazocco (871, 872), Artundo (45, 46), Gaessler (448) en Houssay (599, 600, 601). Volgens Schaffer (1157) zou het groei hormoon uit de hypophyse den eiwitopbouw bevorderen en de eiwit-afbraak, vooral in de lever, remmen.

Behalve deze groei- en gonadotrope hormonen heeft men nog een ander hormoon uit de hypofyse kunnen isoleeren: het thyreotrope hormoon. Adler<sup>(27a)</sup> beschreef als eerste een wisselwerking tusschen hypofyse en schildklier; na de extirpatie van de hypofyse traden atrophieën in de schildklier op. Loeb<sup>(777)</sup> en Aron<sup>(44)</sup> konden extracten bereiden, waarin dit nieuwe hormoon aanwezig was, waarvan ook reeds lang het bestaan werd vermoed, daar bekend was hoe bij afwijkingen aan de hypofyse tevens storingen in de schildklierfunctie konden ontstaan. Dit thyreotrope hormoon uit de hypofyse bevordert den groei en de functie van de schildklier en doet het bloedjoodgehalte stijgen. Nieuwe onderzoekingen zijn verricht om ook den invloed van dit voorkwab hormoon op de stofwisseling, in het bijzonder op de spd<sub>w.</sub>, na te gaan. En het resultaat hiervan is, dat door dit afscheidingsproduct de spd<sub>w.</sub> duidelijk daalt. Feuling<sup>(389)</sup> kon dit demonstreeren met praeparaten van Schering en Kalhbaum en van Bayer. Zoowel bij den mensch als bij den hond werd een daling van de spd<sub>w.</sub> gevonden, zonder dat andere extracten deze werking vertoonden en tegelijkertijd steeg ook de grondstofwisseling. Hetzelfde vonden Schittenhelm en Eisler,<sup>(1169)</sup> die de spd<sub>w.</sub> zelfs tot onder de normale stofwisselingswaarde zagen dalen en Strieck<sup>(1271)</sup> stelde bij honden vast, dat na de toediening van dit extract de spd<sub>w.</sub> daalde. De verlaagde grondstofwisseling, na de extirpatie van de hypofyse ontstaan, werd door toediening van thyreotrope hormoon weer normaal. De spd<sub>w.</sub> veranderde echter niet. De meening, dat de hypofyse als regulator van de spd<sub>w.</sub> optreedt, heeft veel van haar waarde ingeboet. De toekomst zal hebben te beslissen, welke factoren er de oorzaak van zijn, dat door de hypofysewerking de spd<sub>w.</sub> zoo uiteenlopend veranderen kan.

Voorloopig moeten we ons nog tevreden stellen met enkele elkaar tegensprekende feiten, die slechts aantonen, dat de werking van de voedingsstoffen op de cel-oxydatie zeer ingewikkeld is.

Omtrent de werking van andere heterotrope hormonen uit de hypofyse, zooals bijv. het interrenotrope hormoon, weten wij nog niets.



### C. PANCREAS.

Daar het pancreas hormoon een zoo diep ingrijpenden invloed op de stofwisseling zelf heeft en de voeding onder een dysfunctie zeer kan lijden, waarbij ook de waterhuishouding in de war wordt gebracht en de niet volledig of normaal verloopende verbrandingsprocessen, evenals het ontstaan van toxische afbraakproducten het beeld nog kunnen vertroebelen, is het alleszins begrijpelijk, dat de vraag omtrent de veranderingen in de respiratorische stofwisseling zelf, door storingen in het pancreas teweeggebracht, zeer moeilijk te beantwoorden is.

Ter bestudeering van de insuline-werking op de spd<sub>w</sub>. hebben wij in de diabetes mellitus een toestand van het pancreas te zien, die zich hier uitstekend voor leent. Juist door de verandering in de intermediaire stofwisseling bij de suikerziekte kunnen wij goed den afloop van de verschillende stofwisselingsstadia nagaan.

Daar bij toediening van koolhydraten aan een diabetes patient de koolhydraten nagenoeg geheel weer in de urine als suiker verschijnen, kan de spd<sub>w</sub>., die bij de diabetes mellitus op zou treden, niet ontstaan door een meerverbranding van de koolhydraten. Onverschillig of de diabetes mellitus is ontstaan door de extirpatie van het pancreas, dan wel door pathologische afwijkingen in de alvleeschklier, kunnen de uitkomsten van het vereischte onderzoek ons goede diensten bewijzen. De ernst van de diabetes mellitus zal natuurlijk eveneens de resultaten kunnen doen veranderen, evenals de voedingstoestand hierbij een groote rol speelt.

Bij lichte gevallen van diabetes mellitus zal men gewoonlijk nog een normale grondstofwisseling en spd<sub>w</sub>. aantreffen, die met het toenemen van de hyperglykaemie en de acidose allengs gaat dalen. Bij ernstige diabetes mellitus heeft men niet steeds een werking van de koolhydraten op de grondstofwisseling aan kunnen toonen, vooral niet bij de toediening van glucose. Tot de oudere onderzoekingen behooren die van *Nehring* (944) en *Falta* (379), die na glucose-toediening de stofwisseling wel zagen stijgen. *Grafe* (500) meende, dat een fout in het onderzoek zelf de oorzaak van deze verhooging zou zijn. Velen meenden echter geen verhooging waar te kunnen nemen: *Boothby* (176) en

Johannson (631). De toevoer van laevulose, die normaal ook een sterkere werking dan glucose vertoont, veroorzaakt bij suikerziekte een zeer duidelijke verhooging van de grondstofwisseling: Benedict (116, 117) en Johannson (631).

Zonder uitzondering hebben de polysacchariden ook hier dezelfde werking als bij het normale individu en is bij diabetes de spd.w. van deze stoffen duidelijk aantoonbaar: Benedict (116, 117).

Nieuwere onderzoeken in den laatsten tijd verricht, kunnen de resultaten van de oudere physiologen niet volkomen bevestigen. Werd het vroeger vanzelfsprekend gevonden, dat de spd.w. van de koolhydraten bij ernstige diabetes uit zou blijven, het tegendeel bleek later waar te zijn.

Zelfs bij ernstige diabetes patienten zag Baur (108) de spd.w. van koolhydraten nog hooger worden dan normaal, naar hij meende door een verminderde geschiktheid van het weefsel om koolhydraten op te nemen. Boothby (176) zag echter toch weer een normale spd.w. van de koolhydraten optreden, wat ook Cabrini (241), Leschke (750) en Glatzel (477) berichtten.

Grafe (514a) kan bij de toediening van caramel geen verschil ontdekken tusschen gezonde personen en diabetici.

Anders daarentegen verhouden zich de eiwitstoffen. Zooals bekend, zouden eiwitstoffen door den diabetes patient in suiker worden omgezet, die met de urine weer geloosd wordt, zonder dat verbranding optreedt. Niettegenstaande deze toegevoerde energie het lichaam weer verlaat, blijft de spd.w. bestaan. In de oudere zoowel als in de jongere literatuur wordt dit bevestigd: Mohr (912), Rolly (1109), Allen en Dubois (30), Seib (1195), Blanco (158), Baur (108), Bernstein en Leimdörfer (145).

Het meestal geprotaheerd verloop van de stofwisselingsverhooging bestaat soms uit meerdere fasen (Blanco (158)), zelfs wel eens met een negatieve variatie; sterke verhoogingen zagen Pawlowsk (1008) en Enderlen (364).

Elmer, Ptaszek en Scheps (360, 361, 362) onderzochten diabetes patienten 2 en 4 uur na den maaltijd (ge-

mengd vleesch-dieet). De maximale spdw. bedroeg ongeveer 7,5% van de calorieënproductie; van 14 patienten hadden er echter 7 een lagere spdw.

Montmollin<sup>(915)</sup> meende, dat de spdw. hoog was bij een lage grondstofwisseling en omgekeerd. Jammer is echter, dat uit zijn protocollen niet is op te maken, in welken voedingstoestand zijn patienten verkeerden. Het is van belang, hierbij op te merken, dat bij ernstige diabetes patienten ook de grondstofwisseling verhoogd kan zijn. (Benedict en Joslin), waarmede de veronderstelling van Montmollin strookt, dat hier dan een lage spdw. zal bestaan. Nochtans is het moeilijk, zonder inachtnaam van den voedingstoestand en den graad van de ziekte, tot een conclusie te komen.

De bepalingen van de stofwisseling bij den pancreasloozen hond wijken niet veel af van de bij den mensch verkregen resultaten. Ook hier werden bij glucosetoediening wisselende waarden gevonden. Was de voedingstoestand enkele dagen na de extirpatie nog uitstekend, dan gaf de toediening van glucose een hoogere stofwisseling dan enkele dagen later, om vervolgens weer langzaam tot onder de normale waarde te dalen. De intraveneuse toevoer van glucose had een iets sterkere werking: Falta, Grote en Staehelin<sup>(378)</sup>, Eppinger<sup>(366a)</sup>, Verzàr<sup>(1333)</sup>. De toediening van eiwit deed de stofwisseling eveneens stijgen bij het pancreaslooze dier.

Bij diabetische katten had vet een spdw. van 40%; bij honden, waarvan de pancreas geëxtirpeerd was, steeg de spdw. van olijfolie 30% boven de grondstofwisseling. Dit werd door Ring<sup>(1101)</sup> waargenomen.

De invloed van het pancreas-hormoon insuline is van dien aard, dat meestal een aanzienlijker zuurstofverbruik optreedt zoowel bij gezonden als bij den diabeteslijder. Labbé en Rubinstein<sup>(718)</sup> meenden, dat insuline reguleerend op zou treden, de verhoogde grondstofwisseling zou doen dalen en de verlaagde stofwisseling weer zou doen stijgen en Hédon<sup>(549)</sup> zag een hoge basale stofwisseling bij een hond zonder pancreas na insuline-injecties dalen.

Insuline versterkt de suikerverbranding, ook dan, wanneer

de assimilatie van de betreffende suiker, in dit geval fructose, niet wordt beïnvloed: *Wierzuchowsky* (1363, 1368).

Door het inspuiten van insuline daalt het bloedsuikergehalte, hetgeen in verband staat met de meer of minder groote glykogenese van de lever.

Toch behoeft deze verandering van het bloedsuikergehalte niet samen te gaan met een verandering van de respiratorische stofwisseling.

Dit volgt eveneens uit de proeven van *Krogh* (713), die o.a. het R.Q. bij konijnen zag stijgen, terwijl de stofwisseling ongewijzigd bleef.

Uit het feit nu, dat de verhooging van het R.Q. gepaard gaat met een verlaging van het bloedsuikergehalte en het zuurstofverbruik onveranderd blijft, concludeerde *Dale*, dat de injectie van insuline een compensatie tot gevolg heeft, zoodat nl. de koolhydraat-verbranding ten koste van andere verbrandingsstoffen wordt vermeerderd en de stofwisseling dan ook numeriek onveranderd blijft.

De *spdw.* wordt volgens verschillende auteurs door insuline niet op constante wijze beïnvloed. *Jahn* (621) zag bijv. dat door insuline de eerste phase van de *spdw.* gedrukt werd.

*Sachs, Vas en Widrich* (1144) vonden, dat het zuurstofverbruik na de insuline-injectie en de toediening van vleesch en vet daalde, terwijl de voeding met koolhydraten de stofwisseling in de hoogte dreef.

*Elmer en Ptaszek c.s.* (361) gaven hun diabetes patienten twee tot drie weken lang geregeld insuline-inspuitingen. Vóór deze injecties begonnen was de *spdw.* bepaald en na de insuline injecties steeg bij gelijkblijvende voeding de *spdw.*, wanneer deze van te voren laag was geweest. De *spdw.* werd echter kleiner, wanneer vóór de insulinetoediening de *spdw.* abnormaal hoog was. Volgens hen zou insuline de *spdw.* meer of minder reguleeren via de schildklier of hypophyse. *Bernhardt* (143) zag, dat insuline op zich zelf geen daling van de stofwisseling veroorzaakte. Het gelukte echter wel kort vóór of na de injectie van 50 tot 100 gr. glucose een negatieve phase te verkrijgen, voor welk verschijnsel hij echter geen goede verklaring geven kon.

Bij de gelijktijdige injectie van glucose en insuline zag Horn<sup>(596)</sup> geen verschil met die gevallen, waarin alleen glucose gegeven werd, wat echter door Rabinowitch en Bazin<sup>(1058)</sup> niet werd opgemerkt als zij hun patient 100 gr. glucose en insuline tegelijk gaven. Hier trad geen spdw. op. De invloed van insuline op de spdw. is, zooals wij gezien hebben van dien aard, dat in vergelijking met de werking van het hypophyse increet het overwicht meer of minder onzeker is, waarbij nog de nevenwerkingen van insuline, vooral bij een hoogere doseering, a.o. de hypoglykaemische krampen, gemakkelijk een verkeerde voorstelling kunnen geven van de rol, die insuline speelt in de respiratorische stofwisseling.

Vast staat evenwel, dat insuline een reguleerende werking uit kan oefenen, waardoor het verloop van de spdw. wordt bepaald. Ook de talrijke klinische symptomen loopen bij diabetes soms zeer sterk uiteen, zoowel wat betreft de afscheiding van suiker als de vorming van ketonen, waardoor ook zeer afwijkende werkingen van insuline op kunnen treden. Het is daarom niet te verwonderen, dat de uitkomsten van de meeste onderzoekers zoo sterk variëren.

#### D. GESLACHTSKLIER.

Als van de verschillende klieren met interne secretie gezegd kan worden, dat de invloed van hun hormonen op de calorieën-productie na de voedselopname veranderlijk is, dan geldt dit op de eerste plaats voor de geslachtsklieren, waarbij sterker dan bij eenig ander endocrinon de uitkomsten van verschillende onderzoekers met elkaar in tegenpraak zijn.

Terwijl velen na de castratie de grondstofwisseling zagen dalen, Loewy en Richter<sup>(784)</sup>, Eckstein en Grafé<sup>(349)</sup>, zijn er anderen, die in de respiratorische stofwisseling na de castratie geen wijzigingen bemerken: Lüthje<sup>(831a)</sup> en Klein<sup>(670a)</sup>.

Wat de invloed van de geslachtsklieren op de voeding betreft, is het een bekend feit, dat ten gevolge van de castratie de vetzucht toeneemt; dit is des te merkwaardiger, als men bedenkt, dat bij afwijkingen aan het geslachts-

apparaat ook veranderingen in de hypophyse op kunnen treden en dat na de castratie de hypophyse grooter wordt. Er bestaat dus een zekere correlatie tusschen de geslachtsklieren en de hypophyse. De hypophyse neemt gedeeltelijk de functie van het ovarium of van de testikel over; er vormen zich daar ter plaatse in de hypophyse de zoogenaamde castratiecellen.

Behalve deze correlatie tusschen geslachtsklier en hypophyse bestaat er ook een wisselwerking tusschen de schildklier en de eerstgenoemde. Grafe<sup>(349)</sup> extirpeerde bij honden de geslachtsklier. Tot een vetophooping kwam het niet. Werd evenwel ook strumectomie verricht, dan trad een geweldige vetzucht op. Dit zou door de strumectomie alleen reeds te verklaren zijn geweest, daar extirpatie van de thyreoïdea reeds thyreogene vetzucht geven kan. Verwijderde Grafe nu eerst de schildklier dan kwam het wel tot een vetzucht, maar werden daarna nog de ovarieën weggenomen, dan nam de vetzucht in nog sterker mate toe.

Gelijk de hypophyse invloed heeft op de functie van de geslachtsklier en omgekeerd, bestaat ook theoretisch de mogelijkheid, dat bij een hypofunctie van de geslachtsklier de spd.w. eveneens verandert en na toediening van ovariaal- of testisextract de spd.w. zou stijgen.

Extracten uit ovarium en testis hebben echter in geen enkel geval een verhooging van de spd.w. kunnen bewerkstelligen; Bertschi en Asher<sup>(146)</sup> zagen geen werking, noch van testis-, noch van ovariaalextract, evenmin als Herzfeld<sup>(561)</sup> ook maar eenige werking vermocht waar te nemen. Weliswaar hebben Göttische<sup>(486)</sup>, Klaf ten<sup>(667)</sup> en Tsubura<sup>(1321)</sup> door toediening van het geslachtshormoon een lagere spd.w. van de voedingsstoffen gevonden, doch deze onderzoeken werden bij zeer jonge kinderen verricht, die nog niet de puberteitsjaren hadden bereikt.

Bij gevallen van insufficiëntie van de geslachtsklier en bij laat optredend eunuchoidisme vonden Serejski en Jislin<sup>(1200)</sup> een vermindering van de spd.w. en ook Ptaszek en Malezynski<sup>(1051)</sup> stelden vast, dat na castratie, bij reuen en teven verricht, de vorming van hypophysenhormoon een voorbijgaande vermindering ondervond, dat

uit de verhooging van de spd.w. zou blijken. Na één maand veranderde dit beeld, de spd.w. werd negatief, hetgeen door de injectie van geslachtshormoon niet kon worden beïnvloed. Bij de aangeboren hypofunctie van de mannelijke geslachtsklier vond Hara <sup>(531)</sup> een daling van de spd.w., terwijl Liebesny <sup>(768, 769, 770)</sup>, Serejski en Jislin <sup>(1200)</sup> meenen, dat bij aangeboren eunuchoïdismus een verhoogde spd.w. karakteristiek is.

Men is het er ook niet over eens, welke de reactie van de spd.w. op de castratie is. Fischer <sup>(393)</sup> en Ptaszek <sup>(1051)</sup> waren in de veronderstelling, dat bij een castratie van den man resp. van de reu, de spd.w. lager was, en Schemensky <sup>(1161)</sup> zag bij vrouwelijke castraten eveneens de spd.w. dalen. Na de castratie van mannelijke en vrouwelijke konijnen zag Tsubura <sup>(1321)</sup> evenmin een spd.w. optreden. Maar daartegenover constateerden Liebesny <sup>(769)</sup> en Schwarz <sup>(1190)</sup> een verhooging van de stofwisseling, vooral in die gevallen, waar de grondstofwisseling door de castratie nauwelijks veranderd is.

Udaondo en Goncalons <sup>(1324)</sup> meenen, dat 't ook moeilijk is aan de spd.w. bij genitale vetzucht een differentiaal-diagnostische waarde toe te kennen.

Zonder in het geheel der gegevens eenige regelmaat of eenig systeem te kunnen ontdekken, blijven de uitkomsten steeds wisselen; vooral ook bij de veelvuldig onderzochte ovarieele insufficiëntie werden geen regelmatig voorkomende afwijkingen van de spd.w. gevonden: Rolly <sup>(1108)</sup>, Schemensky, <sup>(1161)</sup> Schwarz, <sup>(1190)</sup>, Serejski, <sup>(1200)</sup>. Hornung <sup>(598)</sup> stelt de hypophyse voor deze daling aansprakelijk, die ook langs hormonale weg de functie van de geslachtsklier zou regelen.

Het onderzoek naar de inwerking van het geslachtshormoon op de spd.w. is bijaldien zeer gering en nauwkeurige uitkomsten, die een bepaalde invloed van de geslachtsklieren op de spd.w. zouden kunnen aantonen, ontbreken nog. Ook in die gevallen, waar de dysfunctie van de geslachtsklieren primair is en het overwicht van de hypophyse op deze klieren kan worden uitgeschakeld, is de kennis omtrent een mogelijken samenhang tusschen beide nog zeer onbeduidend.

## E. BIJNIEK.

Het is merkwaardig, dat wij van de spdw. bij afwijkingen aan de bijnier nog zoo weinig weten en dat de belangstelling van den invloed van het door dit orgaan afgescheiden hormoon, het adrenaline, op de spdw. nog niet bijster groot schijnt te zijn.

Er zijn hierover maar weinig publicaties verschenen, die een goede beoordeeling mogelijk maken.

Wel is het adrenaline veelvuldig in zijn werking op de grondstofwisseling onderzocht, maar in verband met de spdw. weten wij nog niet veel hiervan.

Dat het adrenaline, onder de huid ingespoten, de stofwisseling zou doen verhoogen is reeds zeer lang bekend. Boothby (181) en Jahn (622). Ook zijn er van adrenaline refractaire gevallen bekend, doch hierbij is waarschijnlijk aan een vertraagde resorptie te denken. Czepai (305) en Faltz (381). Er bestaat nog meeningsverschil over de vraag of het adrenaline de spdw. na voedselopname doet verhoogen. Men vindt zoowel het een als het ander vermeld en de toekomst zal ons moeten leeren hoe het adrenaline zich gedraagt ten opzichte van de spdw. Capo (249) ziet na de injectie van adrenaline de spdw. van vleesch stijgen; ephedrine had dezelfde werking. Steller (1255) zag geen invloed. Iets meer weten wij van den invloed van de bijnierextirpatie op de verhooging van de stofwisseling na voedselopname, al kloppen ook hier de verkregen resultaten niet geheel en al. Trendelenburg (1319) en von Arvay (49) zien de spdw. bij ratten, die geen bijnier meer bezitten, dalen. Nord (954) en Nakayama (939b) kunnen geen verandering in de spdw. vaststellen, nadat de bijnier weggenomen is. Het is onmogelijk hier eenig verband tusschen te ontdekken.

Nog zeer schaarsch zijn de bevindingen over de respiratorische stofwisseling en spdw. bij de ziekte van Addison. Bernhardt (140) vindt wel een lage spdw.; Loeffler (778) ziet daarentegen na de toediening van 50 gr. glucose een heel normale spdw. Verdere bijzonderheden ontbreken hierover, evenzoo de noodige ervaring over de grootte van de spdw. bij hyperadrenalinaemie en bij hyperfunctie van de bijnier (Hirsutisme). Ook staan mij



geen gegevens ten dienste over de spd.w. van de voedingsstoffen onder den invloed van cortine en andere hormonale extracten uit de bijnier.

## F. EXTIRPATIE VAN DE MILT.

Over de correlatie tusschen de spd.w. en de milt weten wij eveneens nog maar heel weinig.

De toediening van milt en de werking daarvan op de grondstofwisseling is reeds eerder besproken.

Na de extirpatie van de milt bleef volgens *Singer* (1214) de spd.w. normaal; zijn proeven wezen niet uit, of er een antagonistische wisselwerking bestaat tusschen de milt en andere klieren met interne secretie.

De miltextirpatie werd verricht bij gezonde menschen. Anders is het daarentegen gesteld, zoo meende *Stolz* (1262), bij haemolytische icterus en lymphogranuloom.

Door de extirpatie van de milt zou de spd.w. bij deze ziekten dalen, zelfs zou een negatieve phase kunnen ontstaan. *Asher* (55) en *Nakayama* (940) vonden, dat ijzerarm voedsel, toegediend aan honden die geen milt meer hadden, de spd.w. deed dalen. Het behoeft geen betoog, dat deze geringe uitkomsten ons nog niet veel zeggen. Trouwens wij mogen niet verwachten een grooten invloed op de stofwisseling te zullen vinden, ook al zou de milt, wat betreft de intermediaire stofwisseling, een belangrijke rol spelen, zooals *Tutkewitsch* (1322) dit meent te moeten aannemen.

## G. OVERIGE KLIEREN MET INTERNE SECRETIE.

Onze kennis omtrent de betrekking tusschen de spd.w. en de overige klieren met inwendige afscheiding, zooals de epiphyse, de bijschildkliertjes en de thymus, is nog zeer miniem.

Een uitzondering maakt nog de thymus. *Hertz* (559) zag nl. na de toevoer van thymus het zuurstofverbruik toenemen, wat bovendien door *Kerti* (650) wordt bevestigd.

De vele wisselende toestanden, waaronder de klieren met interne secretie hun functies verrichten en die de spd.w. in zoo hooge mate doen veranderen, vertroebelen m.i. zeer sterk de juiste waarde, die anders in de meest verschillende omstandigheden een betrouwbaar inzicht zouden kunnen geven.

„*Obscura textura, obscuriores morbi, functiones obscurissimae.*”  
FANTONI (1700).

## HOOFDSTUK V

### DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN HET VEGETATIEVE SYSTEEM.

#### A. HET VEGETATIEVE ZENUWSTELSEL.

Bij de bespreking van de werking en den invloed der hormonen op de spdw. hebben wij stilzwijgend aangenomen, dat het endocrine stelsel zich als een functioneele eenheid met een zuivere humorale, autochtone werking aan ons voor zou doen.

In werkelijkheid echter zou dit geheel bezijden de waarheid zijn: het hormoonstelsel toch maakt een integreerend bestanddeel uit van een geheel systeem, dat in onderling verband en samenwerking als regulator dienst doet om een gecoördineerd functioneeren van het vegetatieve systeem te verzekeren.

Onder het vegetatieve systeem verstaan Kraus en Zondek<sup>(704)</sup> verschillende factoren, die voor de normale regulatie van alle vegetatieve functies zorg dragen. Zij trachten aldus aan te toonen, dat het vegetatieve zenuwstelsel, de hormonen, het geheele electrolytische systeem, de waterstofwisseling, het zuurbase-evenwicht en de fysisch-chemische werkingen aan de grensvlakken van de cellen hieronder begrepen kunnen worden.

Door de onderlinge vaste betrekkingen tusschen al deze factoren, waardoor ook een functioneele eenheid gewaarborgd is en een balanceerend evenwicht kan blijven bestaan, brengt een stoornis in de werking van de hormonen, het vegetatieve zenuwstelsel, het electrolytische systeem etc. ook onherroepelijk een verstoring met zich mede van de andere hierbij betrokken systemen.

Zij zijn verder de meening toegedaan, dat de intermediaire stofwisseling, in zooverre hierbij geen  $O_2$  wordt verbruikt, daarbij kan worden betrokken. Zulks zou het waarschijnlijk maken, dat een storing in deze metabolische processen ook het onderlinge evenwicht van de andere stelsels kan verbreken.

Het is de groote verdienste van *Abelin* (10, 13, 14, 15) geweest, er op gewezen te hebben, dat behalve het thyroxine, het werkzame bestanddeel van de schildklier, eveneens andere bepaalde stoffen, de z.g. biogene aminen, eenzelfde werking op de spd.w. vertoonen kunnen. Bij nadere analyse kwam hij tot het besluit, dat deze groep van pharmacologische stoffen, die het autonome zenuwstelsel zoo sterk kunnen prikkelen, ook de spd.w. beïnvloeden.

De aminen herinneren in velerlei opzicht aan de interne secretie producten. De werking van het thyroxine bijv. op de polsfrequentie, op de zweetafscheiding, de diurese en de darmmotiliteit, de werking van adrenaline op den bloeddruk, op het bloedsuikergehalte, op de pupil en de bronchiaalspiers, zijn werkingen, die door het vegetatieve zenuwstelsel eveneens kunnen ontstaan en bij nadere differentiatie zoowel door een prikkeling van het sympathische als door het parasympathische zenuwstelsel kunnen worden opgewekt. Nu blijkt, dat de stoffen, waartoe o.a. tyramine, histamine, choline, phenylaethylamine, adrenaline, acetylcholine en pilocarpine behooren, welke op het vegetatieve zenuwstelsel inwerken, ook de grondstofwisseling en de spd.w. beïnvloeden.

Daar deze stoffen den tonus van het autonome zenuwstelsel veranderen, waardoor verschillende werkingen tot stand kunnen komen, is het logisch en consequent, ook het vegetatieve zenuwstelsel als een belangrijke factor in te schakelen in de reeds lange rij van componenten, die elk een meer of minder groot aandeel hebben in het tot stand komen en het beloop van de spd.w.

Zoo beschouwde ook *Abelin* (10, 13, 14, 15) het vegetatieve zenuwstelsel als de oorzaak van de veranderlijke waarden van de spd.w. Het thyroxine is het typische hormoon, dat de prikkelbaarheid van het zenuwstelsel zoo enorm kan verhoogen en daarmee ook de spd.w. van vleesch vergroot.

De betrekkingen tusschen de hormonen en het vegetatieve zenuwstelsel zijn van dien aard, dat zij elkaar wederkeerig beïnvloeden. De klieren met inwendige afscheiding worden alle met talrijke secretorische zenuwvezels geïnnerveerd. Het klassieke voorbeeld van de secretorische innervatie der bijnieren is voldoende bekend. Door resectie van de Nn. splanchnici vermindert de adrenaline afscheiding in het bloed en kan geen hyperglycaemie meer ontstaan. De bloeddruk blijft laag. Door prikkeling van de medulla oblongata ontstaan een hyperglycaemie en een bloeddrukverhooging, die bij het intacte dier door de adrenaline wordt veroorzaakt. Biedl<sup>(152)</sup> wijst ook op het innig verband tusschen de klieren met inwendige afscheiding en het autonome zenuwstelsel. Voor de verschillende endocrine organen is de nauwe samenhang tusschen increet en zenuwstelsel bekend. De hypophyse staat in nauwe betrekking tot het infundibulum van het diëncephalon en wij weten, hoe deze elkaar onderling beïnvloeden, waarbij afwijkingen in het infundibulum dezelfde storingen kunnen geven als die van de hypophyse.

Zoo is dan ook het verloop van de spdw. van beide systemen afhankelijk. Het vegetatieve zenuwstelsel beïnvloedt via de hormonen de spdw. en omgekeerd kan het endocrioon zijn werking door middel van het centrale zenuwstelsel doen gelden.

Miyazaki en Abelin<sup>(909)</sup> zagen ook na thyroxine-toevoer de spdw. van koolhydraten meer dan 100% toenemen; door het thyroxine zou het vegetatieve zenuwstelsel geprikkeld worden, dat wederom een hoogere spdw. geven zou.

Bij vasomotorische neurosen, bij sklerodermie, de ziekte van Raynaud en Quincke's oedeem vond Liebesny<sup>(768)</sup> een daling van de spdw., zooals Liebeschütz<sup>(761)</sup> dit ook vaststelde, evenals Bernhardt<sup>(137)</sup> bij parkinsonisme.

Zoowel bij endogene als exogene vormen van vetzucht zagen Lauter<sup>(740, 741)</sup> en Heilig<sup>(931a)</sup> de spdw. verminderd of in het geheel niet optreden.

De spdw. daalt in narkose, waarbij het centrale zenuwstelsel geheel of gedeeltelijk wordt uitgeschakeld: Kanazawa<sup>(639)</sup> en Guttmacher<sup>(525, 526)</sup>.

Bernhardt<sup>(137)</sup> zag bij patienten met parkinsonisme een negatieve phase in de spd.w. optreden en hij is van meening, dat het ontbreken van de spd.w. beteekenis zou hebben voor de diagnose van processen in de middenhersenen. Grassheim<sup>(515)</sup> bracht zijn patienten in hypnose. Door een maaltijd, bestaande uit vleesch en brood, te suggereeren, kon hij de stofwisseling niet zien stijgen. Gaf hij echter een vleeschmaaltijd en werden de patienten daarna in hypnose gebracht en het voedsel weggesuggereerd, dan bleef de spd.w. uit, alhoewel de leukocytose na den maaltijd wel aanwezig was.

Het lukte aan Ederer en Wallenstein<sup>(352, 353)</sup>, Kerti<sup>(651)</sup> en Lami<sup>(725)</sup> om door de injectie van gynergeen de spd.w. te onderdrukken, zoowel bij den mensch als bij het dier. Een zeer merkwaardig verschijnsel, dat onze bijzondere aandacht vraagt. Zij meenen, dat de spd.w. afhankelijk is van den tonus en prikkelbaarheid van het centrale zenuwstelsel en dat reflectorisch de stofwisseling van uit het darmslijmvlies langs sympathische zenuwen verhoogd zou worden.

Hiertegen pleiten echter zoowel het onderzoek van Liebeschütz, Plaut en Schadow<sup>(765)</sup>, die na doorsnijding van alle darmzenuwen toch een normale spd.w. zagen optreden, als ook de uitkomsten van Nakayama<sup>(939<sup>a</sup>)</sup>, die na de doorsnijding van de Nn. Splanchnici bij den hond de grondstofwisseling weliswaar niet zag veranderen, maar de spd.w. na vleesch-opname in vergelijking met een proef vóór de operatie verricht, sterk zag stijgen.

De bevindingen van Nakayama<sup>(939<sup>a</sup>)</sup>, zoowel als die van Liebeschütz-Plaut kloppen niet geheel met elkaar. De beteekenis van de uitkomsten van Lami<sup>(725)</sup>, die na verschillende op het zenuwstelsel inwerkende pharmacologische stoffen, zooals gynergeen, adrenaline, pilocarpine en atropine, ook veranderingen in het centrale zenuwstelsel op zag treden, mogen wij niet onderschatten. Wij kunnen hierin weer nieuwe bewijzen zien, dat de spd.w. en het vegetatieve zenuwstelsel innig met elkaar verbonden zijn. Grafe meent echter het tegendeel, nl. dat de invloed op de spd.w. van ondergeschikt belang is, daar ook bij het ééncellige organisme de spd.w. aantoonbaar is. Het onder-

zoek van J a h n <sup>(622)</sup> naar de oorzaak van de spdw. bracht hem echter tot de opvatting, dat ook het vegetatieve zenuwstelsel een belangrijke factor zou zijn in het tot stand komen van de spdw. Weliswaar zag hij na doorsnijding van het halsmerg de spdw. stijgen, doch als oorzaak meende hij hiervoor het opheffen van de chemische warmte-regulatie aan te moeten nemen. Na decerebratie van katten zag A u b <sup>(67)</sup> de normale spdw. optreden, evenals W o l f <sup>(1397)</sup> bij den hond na het wegnemen van de hersenen een normale reactie van de respiratorische stofwisseling op de voedselopname waarnam.

Al kunnen wij nauwelijks vermoeden, welke beteekenis aan het vegetatieve zenuwstelsel in zijn betrekking tot de spdw. moet worden toegekend, wij zijn er zeker van, dat door een verandering van den tonus van het vegetatieve zenuwstelsel ook de spdw. wordt beïnvloed.

## B. HET ELECTROLYTEN SYSTEEM.

Rest ons nog een korte beschrijving te geven van den invloed van het electrolyten systeem.

Men krijgt hier den indruk, dat ook een wijziging in de verdeling van de electrolyten, een verandering in de waterstof-ionen-concentratie en van den osmotischen druk van beteekenis kunnen zijn, al mogen wij natuurlijk niet veronderstellen, dat de electrolyten het al dan niet tot stand komen van de spdw. bepalen.

Het onderzoek naar de werking van electrolyten op de stofwisseling is al vrij oud, ofschoon wij mogen aannemen, dat het doel, waarom deze electrolyten werden onderzocht, niet aan het onze zou beantwoorden.

Wij moeten onderscheid maken tusschen de werking van de electrolyten op de stofwisseling zelf en den invloed op de spdw. van de voedingsstoffen.

Van alle zijden is dit vraagstuk bekeken zonder dat ook maar één afdoende conclusie gemaakt kan worden.

Door een aanzienlijke verschuiving van de pH van het voedsel en de daarmee gepaard gaande verandering van de alkali-reserve van het bloed, heeft men wel getracht een verandering van de normale spdw. werking te verkrijgen, evenwel zonder enig duidelijk resultaat.

Wilhelmj, Bollmann en Mann<sup>(1383)</sup> veranderden de pH van de aminozuuroplossing zonder dat daardoor een wijziging in de spd.w. optrad. Evenmin kon Baumgardt<sup>(107)</sup> door een verandering van de zuurbase verhouding in het voedsel een verandering in den normalen afloop van de stofwisseling na voedselopname constateeren.

Eenigszins anders staat Jahn<sup>(618, 621)</sup> hiertegenover. Bij de analyse van het verloop van de spd.w. zag hij twee fasen optreden, die hij toeschreef aan de werking van zure zouten en van zure verbrandingsproducten in den darm, waaraan ook de hooge waterstofionenconcentratie in de urine te danken zou zijn. Een verandering van de pH in het bloed is niet mogelijk zonder ernstige ziekteverschijnselen. Een verandering van de alkali-reserve van het bloed kan men wel tot stand brengen. Echter noch Chanutin<sup>(270)</sup>, noch Loewy<sup>(783)</sup> of Lusk<sup>(829)</sup> konden door een sterk alkalisch voedsel (Na-bicarbonaat) een verandering van de stofwisseling daardoor waarnemen. Met de conclusie van Jahn<sup>(621)</sup> moeten wij voorzichtig zijn en er voor waken de spd.w. niet al te simplistisch voor te stellen.

De toediening van de dinatriumphosphaten tegelijk met koolhydraten en eiwitstoffen had een remmende werking op de spd.w. (Abelin<sup>(21)</sup>).

Wat de oorzaak hiervan kon zijn is niet zeer duidelijk. Het is natuurlijk mogelijk, dat het fosphaat in de intermediaire stofwisseling een bepaalde rol te vervullen heeft, zooals dit ook het geval is bij de intermediaire stofwisseling in de spieren en bij de afbraak van glykogeen via hexosephosphaten.

Van de overige zouten, die werden onderzocht is het natriumchloride wel het belangrijkste.

Noch in een isotonische oplossing, noch in hoogere of lagere concentratie is de werking op de stofwisseling duidelijk waarneembaar. Amstad<sup>(38)</sup>, Loewy<sup>(783)</sup> en Mann<sup>(842)</sup> zagen, dat zoowel bij perorale als intraveneuse toediening de respiratorische stofwisseling niet veranderde, waartegenover Wilhelmj<sup>(1383)</sup>, Steck<sup>(1252)</sup> en Tangl<sup>(1293)</sup> echter een duidelijke verhooging van de oxydatie na de injectie van keukenzout-oplossingen vast-

stelden, terwijl *Waldrott* (<sup>1343</sup>) ook na perorale toediening van zure, alkalische en neutrale zouten de oxydatie in het organisme zag veranderen.

Bij deze verschillende experimenten, waarbij de uitkomsten zoo afwijken, kan de verklaring gezocht worden in een veranderde toestand van het vegetatieve systeem, waardoor de reactie van het organisme op deze zouten van een stimuleerende werking in een deprimeerende werking kan omslaan. In dit opzicht is ook het onderzoek van *Bahn* (<sup>64</sup>) bekend. Deze ging van de veronderstelling uit, dat calcium, ten gevolge van zijn celafdichtende werking, ook een vermindering van de *spdw.* moest geven. Zie ook *Arnoldi* (<sup>43</sup>). *Bahn* zag inderdaad na de injectie van calcium de *spdw.* dalen, zonder dat calcium ook maar eenigen invloed op de stofwisseling zelf had. Daartegenover zag hij echter in eenige gevallen een tegenovergestelde werking optreden, nl. een verhooging van de *spdw.* en een daling van het basaal-metabolisme na de intraveneuse injectie van calciumchloride.

Eenzelfden invloed zagen eveneens *Jahn* (<sup>618</sup>) en *Kobori* (<sup>683</sup>). Daar het celprotoplasma onder den invloed staat van het vegetatieve zenuwstelsel, hetwelk ook de verdeling van de electrolyten reguleert, zou ook de *spdw.* afhankelijk zijn van het evenwicht, dat op een bepaald oogenblik in de cel aanwezig is.

De invloed van een overwicht aan kalium is voor zoover mij bekend, nog niet bestudeerd.



„Der Drang, das Wesen der Lebenserscheinungen zu erkennen, hat den Gelehrten aller Zeiten ein Feld unerschöpflicher Gedankenarbeit geboten." MAX RUBNER.

## HOOFDSTUK VI

### SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN GRAVIDITEIT.

In de graviditeit hebben wij een toestand te zien, waarbij naar verhouding meer N. wordt teruggehouden dan normaal. Het organisme is dan op een sterkere eiwitsparende werking ingesteld. Men zou dan ook mogen verwachten, dat de spdw. van vleesch kleiner uitvalt, daar een grooter gedeelte van de toegevoerde voedingsstof voor de celopbouw gebezigd wordt. Deze, aan het experiment getoetste verwachtingen, zijn niet geheel uitgekomen.

Zoo vond Knipping<sup>(677)</sup> een daling van de spdw.<sup>(802)</sup> na het intreden van de vijfde maand, zooals Löwen Krema<sup>(802)</sup> de vettoevoer bij gravidae met een daling van de grondstofwisseling beantwoord zagen. Guthmann c.s.<sup>(527)</sup> vonden slechts een zeer geringe reactie op glucose bij zwangere vrouwen, die echter veel langer dan normaal aanhield. Klaf ten<sup>(667)</sup> zag tegen het einde van de zwangerschap wel de stofwisseling dalen, die in het begin van de graviditeit hooger was dan normaal; Fusco<sup>(442)</sup> is dezelfde meening toegedaan.

Afhankelijk van het voedsel, zagen Haselhorst en Plaut<sup>(542)</sup> de spdw. in de graviditeit stijgen en dalen.

Rijkelijke toevoer van eiwit deed de spdw. verhoogden, evenals een overvloedige vetmaaltijd. Bij ontbreken van vet en eiwit in de voeding daalde de spdw. zeer sterk.

Verdere waarnemingen over de spdw. bij zwangere vrouwen zijn mij niet bekend.

„Das naturwissenschaftliche Denken hat seine Grenze und nichts reicht aus, das Weltganze zu erklären.

R. VIRCHOW.

## HOOFDSTUK VII

### SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN ZIEKTE.

Er is wel geen gebied in de pathologie van de stofwisseling voor onderzoek zoo uitgebuit als de spd.w. Dat men de toepassing van de spd.w. in de kliniek ter aanvulling van de kennis der stofwisseling en ter uitbreiding van de hulpmiddelen om de diagnose vast te stellen nastreefde, is begrijpelijk.

Er is dan ook geen ziekte of men heeft er de spd.w. bij bepaald en vaak de meest uiteenlopende resultaten kunnen noteeren. De literatuur over dit onderwerp is reeds groot en wordt nog steeds met belangrijke en met minder interessante publicaties verrijkt.

Wat reeds eerder van de overige factoren, die de spd.w. bepalen, gezegd is, geldt ook hier, dat nl. het onderzoek steeds stelselmatig moet plaats hebben en steeds onder dezelfde omstandigheden. Het is dientengevolge moeilijk, ja zelfs onmogelijk, voor elke ziekte een bepaalde spd.w. vast te stellen. Bij die ziekten, waar de grondstofwisseling pathologisch veranderd is, kan men het eerst ook een abnormaal verloop van de spd.w. vermoeden.

De ziekelijke afwijkingen, ontstaan tengevolge van een dysfunctie van de klieren met inwendige afscheiding, die ook uit den aard der zaak het meest van een pathologisch veranderde grondstofwisseling vergezeld gaan, werden reeds eerder besproken.

Vooreerst zullen nu de ziekten worden nagegaan, waarbij afwijkingen in de grondstofwisseling kunnen worden waargenomen.

## A. VETZUCHT EN MAGERZUCHT.

Over de indeeling en de pathogenese van de verschillende vormen van vetzucht bestaat veel verschil van meening. Men heeft niet gerust om de aetiologie van de bestaande vetzuchtvormen zooveel mogelijk op te helderen. De indeeling vlg. *Thannhauser* <sup>(1312)</sup> is wel de bekendste, al zal men moeten toegeven, dat de differentiaal-diagnose tuschen die verschillende vormen van vetzucht in bepaalde gevallen nog groote moeilijkheden op zal kunnen leveren. Het is jammer, dat men zich bij de bepaling van de spd.w. bij verschillende typen van vetzucht niet aan een vastgesteld steld schema gehouden heeft. Nu vinden wij in de literatuur over vetzucht en spd.w. slechts een chaotische toestand daar, waar de spd.w. bij vetzucht werd nagegaan, zonder nadere differentiatie der onderzochte gevallen. Zoolang hier niet een geheele omkeer in komt, zal men aan de bepaling van de spd.w. slechts weinig klinische waarde mogen hechten.

De talrijke theorieën over het ontstaan van de endogene vetzuchtvormen hebben ons niet veel verder gebracht.

Voor een groot gedeelte spelen de endocrine klieren een voorname rol bij de genese van de vetzucht. *Lauter* <sup>(741)</sup> bekijkt de vetzucht vanuit een ander standpunt en meent, dat een gebrek aan motiliteit er aan ten grondslag ligt, moge dit dan langs endocrinen weg of op andere wijze zijn ontstaan. De intensiteit van de grondstofwisseling is vanzelfsprekend een belangrijken factor, die het al dan niet ontstaan van vetzucht in de hand kan werken.

Vermindert bij eenzelfde aanbod van voedsel de spd.w. in aanzienlijke mate, dan zal een groot gedeelte ervan in het lichaam tot vet worden omgevormd en in de vetdepôts worden bewaard, in plaats van verbrand te worden.

*Grafe* <sup>(497)</sup> was van oordeel, dat een vermindering van de „Luxuskonsumtion” moest worden aangenomen en veronderstelde, dat bij het ontstaan van vetzucht de oxydatie zich niet aan de vermeerdering van de voedselopname aan zou passen.

*Gantenberg* <sup>(451)</sup> en *Baur* <sup>(108)</sup> huldigen de opvatting, dat noch de spd.w., noch de grondstofwisseling hierin een belangrijk aandeel te vervullen hebben, doch dat constitutioneele momenten als aetiologische factoren op den

voorgond treden. In plaats daarvan wil Sylla (1277) de endocrine klieren verantwoordelijk stellen voor de vetzucht, zooals ook Gessler (464) c.s., U m b e r (1324<sup>a</sup>), M a r a n o n (848) en R a a b (1054) zich dit dachten.

J a g u t t i s (617) meent, dat de waterbalans een groote rol speelt.

B e r n h a r d t (139) gelooft, dat de endocrine stoornis niet in de eerste plaats komt, maar wel een abnormale centrale regulatie.

Bijzonder aannemelijk is wel, dat onder de meest wisselende omstandigheden de pathogenese van de vetzucht veranderen kan.

Ontegengesteld wordt bij een algemeene vetzucht geregeld een daling van de spd.w. waargenomen. Het is evenwel moeilijk deze lagere waarden onderling te vergelijken. De verschillende wijzen van berekening laten dit niet toe. Het viel B e r n h a r d t (139) op, dat het totale energieverbruik per 24 uur toch hetzelfde kan zijn als de grondstofwisseling, ofschoon deze personen hun normale werk verrichtten. Bij nader onderzoek kwam aan het licht, dat na de voedselopname de stijging van de stofwisseling gevolgd werd door een compensatoire daling. Bij constitutioneele vetzuchtvormen, onverschillig of zij op endocrine oorzaken berusten, trad deze „negatieve Schwankung” heel duidelijk op. Dit zeer bijzondere gedrag van de stofwisseling werd later nog door M a r k (859) bevestigd, die de „negatieve Schwankung” ook bij Olympische spelers als compensatie zag optreden. K o m m e r e l l (688) heeft deze proeven minutieus herhaald, maar kon zelfs na afloop van tijd geen daling constateeren, ook na uren was de stofwisseling ten opzichte van het begin nog verhoogd. In een zeer nauwkeurig omschreven onderzoek maken G e s s l e r, K r a u s e n R e t t i g (464) melding van hun bevindingen bij de bepaling van de spd.w. bij vetzucht. Zij huldigen de meening, dat de opgenomen hoeveelheid voedsel noodzakelijk in een bepaalde verhouding tot de calorieën-productie van den proefpersoon moet staan.

Met dezen regel rekening houdende bleek, dat in gevallen van hypophysaire en genitale vetzucht de grondstofwisseling meestal normaal was, de spd.w. toch laag bleef.

Hoffmann en Anselmino (583) toonden aan, dat de vermindering van de spd.w. een voorname pathogenetische factor is in het ontstaan van de exogene vetzucht. Uit het feit, dat het hypophyse-voorkwabextract de spd.w. deed verhoogen, moeten wij in dit geval een hypophysaire vetzucht aannemen.

Uit hun onderzoek leiden Jaquet en Svenson (628) af, dat de spd.w. bij vetzucht gedaald is en dat deze vetzucht juist hierdoor ontstaan zou zijn; het organisme zou in dit geval meer de tendenz hebben om de opgenomen stoffen te sparen dan te verbranden, zooals in dienzelfden geest Jiménez c.s. (629) het beschouwen. Het weefsel zou een grootere affiniteit dan normaal bezitten om de opgenomen hoeveelheid voedsel in haar depôts vast te leggen, waardoor vanzelf de spd.w. zoo al niet zeer laag, dan toch aan de benedengrens van de normale waarde zou komen te staan. Niettegenstaande rijkelijke voedseltoediening zou de zwaarlijvige zich toch als een hongerende kunnen gedragen.

Lauter (740, 741) acht het wel mogelijk, dat vaste betrekkingen tusschen de vetzucht en de spd.w. bestaan. Hij vond zoowel hooge, normale als lage waarden voor de spd.w. bij exogene en endogene vetzucht, bij cerebrale, endocrine en postclimacterische vormen. In slechts één geval van cerebrale vetzucht bleek de spd.w. afwezig te zijn, terwijl toch in twee andere gevallen met dezelfde aetiologie een vrij normale grondstofwisseling voorhanden bleek te zijn. Bekend is zijn kritiek op de „Luxuskonsumtion” van Grafe (510), in welke benaming reguleerende invloeden van de spd.w. op het lichaamsgewicht tot uitdrukking komen.

Kestner (652, 654) zag vooral bij de hypophysaire vorm van vetzucht een daling van de spd.w., terwijl menschen met adipositas zonder hypophysaire aandoening meestal een vrij normale stofwisselings-reactie op voedsel vertoonden.

Rolly (1108), Liebesny (768), Staehelin (1240), Strang (1263), Strouse (1273), Sylla (1277), Wang (1346) en Keeton (645) zagen allen, dat bij constitutioneele vetzucht de spd.w. lager dan normaal was. Onder constitutioneele vetzucht wordt niet een bepaalde vorm van

zwaarlijvigheid samengevat; hoogstens kan men er een endogeen vorm onder verstaan, die in de kiem reeds aanwezig is. Ook Biedl (153), Dürr (347) en Plaut (1026) sluiten zich hierbij aan. Volkomen kan ik mij met de meening van Lublin (804) vereenigen, dat bij endogene vormen van vetzucht de spdw. „regellos”, normaal of verlaagd kan zijn, maar dat ook bij het oogenschijnlijk volkomen gezonde individu soms zeer lage waarden worden waargenomen, zonder dat er van een vetzucht sprake kan zijn. Bij het nog jonge kind heeft men op dezelfde wijze een verschil in spdw. gezien, bij „dikke” kinderen met abnormaal hoog gewicht en bij zeer magere kinderen, met abnormaal laag gewicht. De „zwarte” kinderen toonden een lagere spdw.: Morgan (918), De Bruin (221) en Petényi (1012). In tegenspraak hiermede zijn er velen, die er niet in slaagden in dezelfde verhouding als de bovengenoemde onderzoekers regelmatig afwijkingen bij vetzucht te vinden. Zeer bondig merken Gessler c.s. (464) op, dat een verminderde spdw. alleen tijdens het dikker worden kan bestaan, wanneer een wanverhouding tusschen aanbod en verbranding aanwezig is. Eenmaal tot een lichaamsevenwicht gekomen, moet de spdw. weer stijgen, wil het evenwicht niet opnieuw verbroken worden. Vrijwel hetzelfde standpunt nemen ook Rotschild (1129), Semec (1199), Rubinstein (1132), Sylla (1277) en Gantenberg (451) in. Bij de meest uiteenlopende vormen van vetzucht doet zich geen karakteristiek verloop voor, doch een voortdurende verandering, dan weer een te hooge dan weer een normale of te lage oxydatie ten aanzien van het toegevoerde voedsel. Als logische gevolgtrekking volgt hieruit, dat de spdw. geen belangrijke beteekenis kan hebben in het tot stand komen van de vetzucht. Het „post” en „propter” laten zich hier niet scheiden en de vraag doet zich voor, of de vetzucht er de oorzaak van kan zijn, dat de spdw. soms laag gevonden wordt, ofwel dat de lage spdw. een toenemen van het vetdepôt noodzakelijk maakt.

Ook voor de spdw. bij „magerzucht” gelden de bovenstaande overwegingen. Een wanverhouding tusschen voedselopname en verbruik is er de oorzaak van. Exogene vormen, ontstaan door ondervoeding en honger werden reeds

elders besproken. Van de endogene typen zijn die op grond van endocrine afwijkingen ontstaan, wel het meest vertegenwoordigd. De neiging tot vermageren bij hyperthyreoïdie, bij afwijkingen van de hypofyse en ook bij aandoeningen van bijnier en pancreas hebben alle hun bijzonderheden.

Toch zal het bij een nadere differentiatie dikwijls moeilijkheden op leveren, een bepaalden vorm van deze afwijking in een groep van het endocrine stelsel onder te brengen, vooral wanneer door de afwezigheid van andere symptomen deze diagnose moeilijk te stellen is. Constitutioneele magerheid komt ongetwijfeld voor en het onderzoek, o.a. door K r a u s <sup>(700)</sup> verricht, heeft bevestigd, dat bij deze typen niet een verhoogde „Luxuskonsumtion” er de oorzaak van moet zijn. De grondstofwisseling en de spdw. kunnen eveneens normaal zijn. Het is mogelijk, dat door een gebrek aan toevoer van verbrandingsstoffen de magerheid ontstaat, in het bijzonder wanneer een actief leven en een flinke spierarbeid veel brandstof voor zich opeischen. Wij weten niet steeds de oorzaak hiervan te vinden. Cerebrale afwijkingen of een storing in de chemische warmteregulatie kunnen er de aanleiding toe zijn. Bij de verschillende vormen van inanitie werd de spdw. toch meestal zeer normaal bevonden. K r a u s <sup>(700)</sup> zag slechts bij hyperthyreoïdie en in één geval van sklerodermie een zeer lage spdw.

In tegenstelling hiermede zag S t r a n g <sup>(1263)</sup> bij magere individuen de spdw. geprotaheerd verlopen, wat door herhaaldelijk verricht onderzoek nog werd bevestigd. Hij vermoedde tevens, dat het verzadigingsgevoel den afloop van de stofwisselingscurve beheerschte. Een normale spdw. bij magerzucht werd ook door W a n g <sup>(1346)</sup> gevonden. M o r g a n <sup>(918)</sup> zag bij kinderen die onder het normale gewicht waren een spdw., die aan de bovengrens van het normale lag.

De vroegere meening, dat bij excessieve magerheid een verhoogde spdw. past, is niet geheel juist gebleken. De uitzonderingen hierop bevestigen dit. Nog andere onbekende invloeden hebben er hun aandeel aan, die door verder onderzoek slechts tot klaarheid kunnen worden gebracht.

Thans vragen nog andere ziekten, die nog niet besproken werden, onze aandacht. Zonder eenig schema heeft men bij alle ziekten en afwijkingen de spdw. bepaald, doch het resultaat is zeer karig. Een afwijking in de spdw. kan het eerst worden verwacht, waar ook de respiratorische stofwisseling veranderd is.

## B. KOORTS.

Tengevolge van een storing in de warmte-regulatie kan de temperatuur aanzienlijk stijgen. De wet van van 't Hoff (582) kan hier in toepassing worden gebracht: de stofwisseling stijgt met het toenemen van de temperatuur, waarbij toxische afbraakproducten de stofwisseling nog meer verhoogen kunnen.

Gr a f e (497), bij wien ook een uitgebreide literatuur-opgave te vinden is, bespreekt zeer uitvoerig de verhoudingen tusschen de grondstofwisseling en de koorts. Moeilijk is het, zegt Gr a f e (497), een juist inzicht te verkrijgen in de verhouding van de spdw. ten opzichte van de temperatuursverhooging. Behalve dat met een stijgen van de temperatuur ook de grondstofwisseling wordt aangewakkerd, spelen de slechte voedingstoestand en de dikwijls ontoereikende voeding in de voorafgaande dagen een niet onbelangrijke rol. Bij typhus vonden C o l e m a n en D u b o i s (286) een uitgesproken daling van de spdw. na de voedselopname.

Bij malaria zag B a h n (83) echter de spdw. in het koortsstadium stijgen tengevolge van dissimilatie processen. Na het ophouden der koorts daalt zij echter tot onder de normale waarde, totdat tenslotte de „Eiweisz Ansatz” weer vereffend is. (Gewichts-toename). Gr a f e (497) formuleert zijn bevindingen aldus, dat in koortstoestanden om oeconomische redenen de spdw. is gedaald, doch B a h n (83) voegt er de beperking aan toe, dat de neiging tot sterkere dissimilatie vooral in het begin van den koortsaanval geldt, waaruit een verhoogde spdw. zou resulteren, zooals ook in het begin-stadium van hyperthyreoïdie een verhoogde dissimilatie de spdw. doet verhoogen. Blijft de respiratorische stofwisseling nu verhoogd, dan zou de sparende tendenz zich het eerst in een verlaging van de spdw. doen gelden, die dan zelfs lager dan de normale waarde worden kan.



Afhankelijk van het tijdstip van onderzoek kan dientengevolge de spd.w. hooger of lager uitvallen.

Bij een herhaling van de proeven van Coleman en Dubois zagen Le Blanc en Gmelin<sup>(156)</sup> bij typhuspatienten eveneens een daling van de spd.w. optreden; de stofwisseling na voedselopname stijgt niet zoo hoog en verloopt ook vlakker. De compensatie theorie van Rubner<sup>(1137)</sup> is hier weer geldig.

Kraus<sup>(698)</sup> zag bij koorts de stofwisseling stijgen, die na afloop hiervan wederom daalde, tot zelfs onder de normale waarde tengevolge van den op de koorts volgende uitputtingstoestand. Gedurende de reconvalescentie steeg de grondstofwisseling weer tegelijk met een hooger worden van de spd.w. Le Blanc<sup>(156)</sup> zag na het verminderen van de koorts de spd.w. niet onder de gewone waarden dalen, terwijl in het verder verloop van het hersteltijdperk de spd.w. weer iets hooger werd.

Bij tuberculeuze longafwijkingen nam Coelho<sup>(282)</sup> geregeld een hooge spd.w. waar, zooals ook Margreth, Salus en Koller<sup>(852)</sup> dit reeds bij hun onderzoek omtrent de spd.w. bij tuberculose hadden vermeld, in tegenstelling met Strieck<sup>(1265)</sup>, die een lage spd.w. bij tuberculose waarnam. Zij kwamen tot de slotsom, dat de oorzaak van de verhooging misschien te zoeken is in de werking van de afgegeven toxinen der tuberkel-bacillen op de klieren met interne secretie, met name de schildklier. Bij typhus reconvalescentie deed Svenson<sup>(1276)</sup> de ervaring op, dat de spd.w. hoog was; echter daalde de spd.w. weer, nadat de herstelfase voorbij was.

Pollitzer en Stolz<sup>(1037)</sup> zijn het met deze resultaten eens, ofschoon zij niet geheel kloppen met de bevindingen van Coleman en Dubois<sup>(286)</sup>. De oorzaak moet wel gelegen zijn in een verschil van voedingstoestand, voorts in den ernst van de ziekte en het tijdstip, waarop de stofwisseling werd bepaald.

### C. LEVERZIEKTEN.

Daar de lever een belangrijke rol in de intermediaire stofwisseling speelt, is het waarschijnlijk, dat bij leveraandoeningen ook afwijkingen in de spd.w. kunnen ontstaan. Ech-

ter is het bekend, dat de leverfunctie nog zeer behoorlijk kan zijn, als reeds een zeer groot gedeelte van de lever buiten werking is, reden waarom we bij het bestaan van een leverziekte toch niet al te groote verwachtingen mogen hebben inzake een wijziging van de spd<sub>w</sub>. De kliniek heeft dan ook bewezen, dat de veranderingen inderdaad niet groot zijn. Een zeer groote afwijking in de normale spd<sub>w</sub>. heeft men zelden gevonden. Geen veranderingen of slechts zeer geringe werden door *Aub en Means* <sup>(66)</sup> waargenomen. Ook volgens de opvatting van *Elek en Molnar* <sup>(358)</sup> zou bij leverafwijkingen de spd<sub>w</sub>. van dezelfde grootte zijn als bij gezonden, behoudens een lichte daling bij ernstige, parenchymateuze beschadigingen, zooals *Baguaresi* <sup>(79)</sup> eveneens vond.

Daarentegen vinden *Merklen* <sup>(884)</sup> en *Takuwa* <sup>(1288)</sup> een zeer in het oog loopende vermindering van de spd<sub>w</sub>., die bij het toenemen van de parenchym-laesies kleiner werd. Bij experimenteel aangebrachte leverbeschadigingen trad eveneens een duidelijke daling van de spd<sub>w</sub>. op. Intusschen zijn bij icterus varieerende uitkomsten waargenomen. *Pollitzer* <sup>(1043)</sup> zag geen veranderingen. *Franck en Herzger* <sup>(417)</sup> een geprotraheerd verloop van de stofwisselingscurve.

#### D. BLOEDZIEKTEN.

Bij leukaemieën treden dikwerf aanzienlijke verhoogingen van de stofwisseling op. Geen wonder, dat men hierbij veelvuldig de spd<sub>w</sub>. der voedingsstoffen heeft onderzocht. Het aantal gevonden leukocyten is recht evenredig met de grootte van de stofwisseling. *Grafe* <sup>(500a)</sup> is dan ook van meening, dat deze soms enorme stofwisselings-verhooging haar oorzaak heeft in de groote productie van jonge witte bloedcellen. Overwegend heeft men bij leukaemieën een sterke daling van de spd<sub>w</sub>. waargenomen, zoowel bij de myeloïde als bij de lymphatische vormen.

*Strieck* <sup>(1269)</sup> vroeg zich af, of ook de vrijkomende warmte bij de voedselopname in dienst kon worden gesteld van de verhoogde stofwisseling, wat hij bevestigend kon beantwoorden. *Stüber* <sup>(1274)</sup> stelt hetzelfde vast en verklaart daarbij, dat de spd<sub>w</sub>. grooter is bij een daling van het

lichaamsgewicht. Dezelfde lage waarden werden insgelijks gevonden door *Pollitzer* en *Stolz* (1044).

Bij pernicieuse anaemie heeft men kunnen vaststellen, dat de spd.w. van toegediende lever anders verloopt dan bij het normale individu. Ter herinnering diene, dat de spd.w. van lever bij gezonden meestal lager werd gevonden dan de spd.w. van vleesch. Anders is het bij de pernicieuse anaemie. *Crosetti* (301) zag de spd.w. van lever bij pernicieuse anaemie gelijk worden aan die van vleesch. Een nog grootere spd.w. van lever werd door *Herzfeld* (560) gevonden. Levertoeiening gaf soms tweemaal zoo sterke spd.w. dan vleesch. *Gratzheim* (517) constateerde, dat de enorme spd.w. van lever bij de ziekte van *Biermer* nog bleef voortbestaan, wanneer door het voortgezette le-  
verdieet een volledige remissie was ingetreden.

Bij uitsluitend vleeschtoeiening zag *Frank* (417) bij pernicieuse anaemie een lagere spd.w. dan normaal. Bij elf patienten met pernicieuse anaemie zag *Curschmann* (304) een normale spd.w. Bij post-haemorrhagische anaemieën constateerde *Kimura* (660) een duidelijke daling van de spd.w. van aminozuren. De spd.w. van leversubstantie was evenzoo gedaald.

Bij chlorose vertoonden de waarden echter in vergelijking met gezonden geen bijzondere afwijkingen.

Bij lympho-granuloom is het bestaan van een lage spd.w. bekend: *Frank* (417) en *Montmollin* (915).

De stofwisselingsreactie na voedselopname is verlaagd na bloedverlies. Het opgenomen eiwit zou in plaats van verbrand te worden, voor den aanmaak van nieuwe cellen gebezigd worden.

## E. HARTZIEKTEN.

Bij hartafwijkingen, bij insufficientie, zoowel als bij gecompenseerde klepgebreken is de sterke verhooging van de grondstofwisseling somtijds opvallend. Een nauwkeurige studie maakten *Rosenblüth* (1121) en *Grafe* (501<sup>a</sup>) hiervan. De meest waarschijnlijke verklaring lijkt mij, dat de passieve of actieve hyperaemie van de schildklier niet zonder invloed op de stofwisseling is, temeer daar vooral bij gedecompenseerde hartgebreken de strumectomie dikwijls gunstige gevolgen voor den hartlijder heeft. Dat in ver-

band hiermede de spd.w. bij hartafwijkingen veranderd kan zijn, kan men zich indenken. Toch zijn meestal wisselende uitkomsten verkregen: Jahn<sup>(622)</sup> verkreeg bij gedecompenseerde klepafwijkingen na dextrose toevoer een aanzienlijk vermeerderd zuurstofverbruik.

Negatieve waarden kreeg Lesné<sup>(751)</sup>, terwijl Strieck en Mulholland<sup>(1266)</sup> soms de spd.w. niet zagen optreden.

## F. NIERAFWIJINGEN.

Deze zijn nog maar weinig op de spd.w. onderzocht, afgezien dan van de verspreide waarnemingen bij enkele gevallen verricht.

Bij nephritiden zag Montmollin<sup>(915)</sup> een matige verlaging van de spd.w. bij een hooge grondstofwisseling. Was de dynamische werking niet zeer hoog, dan was ook de spd.w. meestal normaal of zelfs aan den hoogen kant. Olshausen<sup>(979)</sup> ging bij een groot aantal patienten met hypertonie en nephritis de spd.w. na. Bij de controle gevallen bleek een zeer groote physiologische variatiebreedte te bestaan.

Bruikbare conclusies vermocht hij niet te trekken. De spd.w. had steeds een wisselend verloop. Wel was het Olshausen<sup>(979)</sup> duidelijk geworden, dat bij een negatieve N. balans een lage spd.w. het meeste voorkwam. Tot zoover de spd.w. bij nephropathieën.

## G. ANDERE ZIEKTEN.

Guthmann<sup>(527)</sup>, Strieck<sup>(1266)</sup> en Geldrich<sup>(458)</sup> onderzochten bij carcinoom de stofwisselingsverhoging na den maaltijd, Knipping<sup>(673)</sup> en Liebesny<sup>(768)</sup> bij huidafwijkingen. Frisch<sup>(432)</sup> en Reid<sup>(1083)</sup> bij psychosen, Schneider<sup>(1183)</sup> bij chirurgische ziekten.

Ondoenlijk is het, de omvangrijke literatuur, handelend over de spd.w. bij de hierboven nog niet genoemde ziekten, verder aan te halen. Het ligt buiten het bestek van deze verhandeling. In den regel worden opmerkelijke veranderingen van de spd.w. niet waargenomen of zij werden hier reeds medegedeeld. Wel zijn er nog talrijke tegenstrijdige uitkomsten, meestal tengevolge van een oppervlakkig onderzoek.

*„Die Masse und Leistungsfähigkeit der stofflich tätigen Zellen einerseits und die Qualität und Quantität des den Zellen zugeführten Verbrauchsmateriales andererseits, bestimmen demnach den Stoffumsatz; die Zellen vermögen aber nur bis zu einer gewissen äussersten Grenze tätig zu sein, über die hinaus auch bei weiteren Zufuhr nichts mehr zersetzt werden kann.“* CARL VOIT.

## HOOFDSTUK VIII

### VOEDSELOPNAME EN DE INVLOED HIERVAN OP HET ORGANISME.

De voedselopname, vooral van eiwithoudende voedingsbestanddeelen, bezit het vermogen de stofwisseling omhoog te drijven. Tot nu toe hebben wij als uitingvorm hiervan de calorieën-afgifte, berekend uit de  $\text{CO}_2$ -afgifte, onder oogen gezien. Bedenken wij echter, hoe het geheele organisme er in betrokken wordt en alle organen hun activiteit vermeerderen om door de opname van potentieele energie, van jonge kracht en nieuwe bouwstoffen, de bestendigheid van het organisme opnieuw te kunnen verzekeren. Behalve de spdw. zijn er de nog talrijke veranderingen, welke in het organisme tot stand komen door het gebruik van het voedsel.

Waarschijnlijk zal de verhoogde calorieën-productie slechts op kunnen treden, wanneer hier reeds verschillende processen aan zijn voorafgegaan, die op hun beurt deze vermeerdering van de stofwisseling veroorzaken, waardoor de voedingsstoffen slechts indirect de verbranding aanzetten.

Het is van het grootste belang, zooveel mogelijk ook andere feiten te verzamelen, die bij de voedselopname meer of minder op den voorgrond treden, waardoor ook een beter inzicht kan verkregen worden in de ingewikkelde vraagstukken der spdw.

Al bedoelde R u b n e r <sup>(1137)</sup> met de spdw. van de voedingsstoffen slechts de verhooging van de verbranding en

zocht hij hier een verklaring voor te geven, zoo mogen wij ons niet alleen op dit één enkele feit blindstaren, maar moeten onze aandacht ook vestigen op andere gebeurtenissen, na de voedselopname ontstaan.

Reeds de ouden wisten, dat door het gebruik van vleesch het temperament veel vuriger werd en *Kingsdorf* (660<sup>a</sup>) beroept zich op een verklaring van *Pavy* en *Liebig*, die de opwindende werking van de vleeschvoeding eveneens vaststelden, waarbij zij ook reeds waarnamen, dat het ademtype veranderde.

De geheele circulatie wordt na den maaltijd in dienst gesteld van de stofwisselingsverhooging. Oudere menschen voelen maar al te best, hoe na een overvloedigen maaltijd een kalm uurtje hun goed doet, terwijl zij zonder die rust spoedig vermoeid worden.

Het slagvolume neemt hierbij toe, de hartfrequentie stijgt en de bloeddruk ondergaat merkbare veranderingen.

*Billigheimer* (154), *Ballif* (89), *Melly* (880), *Mosenthal* (922), *Karrenstein* (640<sup>a</sup>), *Weyss* en *Lutz* (1356<sup>b</sup>) onderzochten den bloeddruk in betrekking tot den maaltijd en zagen, dat na eiwittoediening vooral de bloeddruk neiging heeft om te stijgen; de diastolische bloeddruk zou echter dalen: *Janeway* (624). *Schmidt* (1180, 1181), *Werner* (1355) en *Szakall* (1279) stelden vast, dat met de opname van eiwithoudend voedsel de temperatuur en de polsfrequentie parallel hiermede stijgen. Ook de perspiratio insensibilis neemt toe: *Schmidt* (1181).

De bestanddeelen van de eiwitstoffen, de aminozuren, doen den hartslag versnellen en verwijden de coronairvaten.

De alveolaire koolzuurspanning wordt grooter: *Higgins* (570), de ademhalingsfrequentie neemt toe: *Müller* (928<sup>a</sup>), *Mark* (860), *Schlumm* (1176), *Elek* en *Kriss* (357).

*Erdt* (368) en *Eppinger* (366) zagen, dat na den maaltijd de doorstroming van de periphere bloedvaten beter was.

De veranderingen, die in het bloed optreden, zijn talrijk. De leukocytose is welbekend. Het bloed zelf wordt waterrij-

ker, uit de weefsels heeft een waterafvoer plaats naar het bloed: *Arnoldi* (42).

*Reuter* (1090) zag het haemoglobinegehalte van het bloed dalen; de concentratie van het plasma verandert insgelijks: *Wimberger* (1389) en *Dresel* (341).

Men is het er wel over eens, dat de alkalireserve na den maaltijd daalt, ten teeken dat er zure stofwisselingsproducten gevormd worden: *Atkinson* (64), *Hasselbach* (543), *Higgins* (569) en *Jahn* (620), wat tevens blijkt uit de daling van de waterstofionen-concentratie van het bloed: *Kraus* (699).

De samenstelling van het bloed betreffende de N.-houdende bestanddeelen, het bloedsuikergehalte, de lipoiden en anorganische zouten, ondergaan alle den invloed van de voedselopname. Het aminozuurgehalte van het bloed gaat stijgen, vooral na de opname van eiwithoudend voedsel: *Bang* (90, 93), *Kiech* (658) en *Marino* (854); parallel daarmee zien wij ook het ureumgehalte toenemen: *Bornstein* (186) en *Corinaldesi* (297), ofschoon *Bang* (93) dit niet bevestigd heeft. In het begin na de voedselopname stijgt ook het natrium- en chloor-gehalte, terwijl kreatine, urinezuur, kalium, calcium, magnesium, zwavel en phosphaten nagenoeg onveranderd blijven: *Boothby* (178). Ook het bloedsuiker laat zich niet onbetuigd en stijgt vooral na een koolhydraatrijken maaltijd. Het is nog altijd een vraag of ook na eiwittoediening het bloedsuikergehalte mede stijgt. *London* (795) en *Kestner* (653) zagen een duidelijke vermeerdering. Het cholesterine gehalte zou daarentegen onveranderd blijven: *Bru-ger* (217).

Nog een ander merkwaardig verschijnsel, dat zich na de voedselopname voordoet, is de verandering van de bloedstolling, die na den maaltijd optreedt. *Mills*, (901, 902, 903) en *Nechelers* (942, 943) zagen nl. dat de bloedstolling na den maaltijd aanmerkelijk was versneld. Zuivere koolhydraten of vetvoeding gaven weinig verschil in den bloedstollingstijd. Deze versnelling van de bloedstolling verliep nauwkeurig parallel met de wijzigingen in de stofwisseling. *Zunz* (1431) meende dat een storing in het fysisch-chemisch evenwicht na de plasma-kolloïden eraan ten grond-

slag lag. Het zenuwstelsel heeft ook invloed op de bloedstolling: *Sz u l c* (1282).

Verandering in de urine na een eiwitrijken maaltijd, nl. een verhoogde N. afscheiding, zou een goede waardemeter zijn ter beoordeeling van de spdw.: *L u c k* (810).

Samenvattend zien wij dus, dat talrijke veranderingen, behalve dan de vermeerderde calorieën-productie na de voedselopname in het organisme tot stand komen.

De oorzaken hiervan leeren begrijpen, de bestudeering van de factoren, die ook al deze verschijnselen kunnen veranderen, zal ons tevens brengen tot de oplossing van het vraagstuk, waarom na de toediening van voedsel het lichaam hierop reageert met een verhooging van de warmte-productie.



„*Rerum cognoscere causas*”

MAX VON PETTENKOFER.

## HOOFDSTUK IX

### THEORIEËN OVER DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING DER VOEDINGSSTOFFEN.

Nu wij de spdw. in al haar geledingen hebben leeren kennen en ons hebben bezig gehouden met de talrijke invloeden, die de spdw. zoo sterk kunnen wijzigen, moeten wij nog de oorzaken bespreken, die de spdw. in het leven roepen.

Veel werk is er verricht om eenigszins een inzicht te verkrijgen in de aetiologie van de spdw., daar vele gecompliceerde processen er zich bij voordoen.

Het bewijs, dat voor het levende organisme de wet van behoud van het arbeidsvermogen geldig is, is voor de physiologie van fundamenteele beteekenis geworden. Helmholtz, Vierordt, Liebig aanvaarden de wet wel om als een aanvulling te gebruiken in de calorimetrie, zonder verder het nut te begrijpen van een doelmatige toepassing. Men weet nauwelijks, wat het omvangrijke probleem van de voeding behelst. De chemische omzettingen van de voedingsmiddelen worden ijverig bestudeerd, doch de energetische problemen worden ter zijde gelaten.

Het was aan Rubner voorbehouden, om in te zien, welk een groot belang eraan verbonden was, ook de energetische verhoudingen, in den vorm van calorieënproductie op den voorgrond tredend, aan een nader onderzoek te onderwerpen. Het bleek Rubner, dat de hoofdwetten van de thermodynamica ook voor het levende organisme gelden. Rubner levert het bewijs, dat de voedingsstoffen in het organisme, al is de chemische natuur hiervan uiteenloopend, elkander wat betreft hun energetische waarde,

kunnen vervangen. R u b n e r stelde de wet van de isodynamie der voedingsstoffen op

Het eiwit bleek nochtans een uitzondering te maken. Bij een temperatuursverhoging van de omgeving moeten méér calorieën aan eiwit worden gegeven, dan met het basaal-metabolisme overeenkomt, wil het organisme in evenwicht blijven. De isodynamie werking van de voedingsstoffen transformeert zich in een specifiek dynamische.

Het nuttig effect van de eiwitmoleculen, betreffende haar energetische waarde voor het organisme, daalt bij een hogere temperatuur. R u b n e r is ons hierin weer voorgegaan. Nieuwe problemen trekken de aandacht. De spdw. der voedingsstoffen vraagt om eene oplossing. R u b n e r is een der eersten geweest, die zich een helder denkbeeld vormen kon van de stofwisselingsprocessen, die bij de spdw. betrokken waren. De veelzijdigheid van de spdw. heeft echter een nauwkeurige beoordeeling ervan in den weg gestaan, vandaar ook, dat de theorie van R u b n e r door zoo vele andere is gevolgd, die nochtans geen bevredigende verklaring hebben kunnen geven.

De verschillende theorieën zijn het best in de volgende groepeerings in te deelen.

- I Theorie van den verteringsarbeid.
- II Plethora-theorie.
- III Theorieën over desamineering.
- IV Neurogeen-hormonale en reflextheorieën.

### I Theorie van den verteringsarbeid.

Bij elke voedselopname, hoe klein deze ook moge zijn, wordt uitwendige arbeid verricht, voor een gedeelte mechanisch. Niemand ontkent dit. Alhoewel deze uitwendige arbeid bij de voedselopname zeker een rol zal spelen, mag de enorme stofwisselingsverhoging, die vooral na de eiwitvoeding ontstaat, niet op rekening van den spierarbeid worden gebracht. Het lag evenwel voor de hand, dat in den beginne werd aangenomen, dat de spdw. te danken zou zijn aan een verteringsarbeid, waaronder dan o.m. wordt begrepen: het kauwen en de peristaltiek van maag en darm. Behalve deze uitwendige arbeid komt gedurende de

spijsvertering nog een andere vorm van arbeid vrij, nl.: de chemische- en secretie-arbeid in maag en darm en in de verschillende klieren, die bij de vertering een rol spelen.

Zuntz en von Mering (1426, 1425) hebben dit vooral naar voren gebracht. Zij baseerden deze gedachte op de ondervinding, dat peptonen en glucose bij de parenterale toediening geen verhooging van de stofwisseling deden optreden, terwijl stoffen die het lichaam onveranderd passeeren, doch wèl de peristaltiek en de secretie prikkelen, eveneens een verhooging van de stofwisseling gaven. Bovendien waren zij de meening toegedaan, dat de lever eveneens een rol speelde en dat de nieren voor de uitscheiding van ureum energie vragen. Camerer (241<sup>a</sup>) bevestigde de juistheid van deze theorie. Speck (1238), Loevy (783) en Frédéricq (418<sup>a</sup>) insgelijks.

Magnus-Levy (835) zag bij honden na de voeding met been de stofwisseling stijgen. Echter werd 't duidelijk, dat na de verbetering der apparaten het glauberzout, dat volgens Magnus-Levy een verhooging van de stofwisseling geven zou, slechts een zeer geringe of in 't geheel geen toename van het O<sub>2</sub>-verbruik gaf. Benedict en Emmes (126, 128) gaven groote hoeveelheden agar-agar, die noch verteerd, noch geresorbeerd werden. Een verhooging van het O<sub>2</sub>-verbruik trad niet op. Grafe zag, dat na vettoediening wel sterke diarrheën optraden, maar van een stofwisselingsverhoging was geen sprake. Tangel (1294) bewees nog, dat de darm slechts een ondergeschikte rol speelde. De stofwisseling in den darm in nuchteren toestand zou slechts enkele procenten kleiner zijn, dan na een maaltijd. Cohnheim (285) gebruikte een hond, bij welken een oesophagotomie was verricht en een maagfistel was aangelegd. Wel was bij schijnvoeding de stofwisseling regelmatig hooger, maar berekend over 24 uur steeg deze slechts 1%, zoodat de verteringsarbeid te verwaarloozen is. Czerna (306), Jaquet (628), Voit (1338), Koraen (692), Parnas (997) en Waldbott (1343) wijzen deze theorie eveneens van de hand. Williams (1378) concludeert, dat de „Verdauungsarbeit” een ondergeschikte rol speelt, daar 14 uur na de voedselopname de darmwerking reeds is afgelopen. Fick (390) trachtte

door berekening aan te toonen, dat de darmwand niet alleen voldoende is om de spd.w. te verklaren. Müller<sup>(928)</sup> wees nog op 't verschil tusschen eiwitopname en de voeding met zetmeel. De spd.w. van zetmeel is klein, terwijl de „Verdauungsarbeit” van deze laatste voedingsstof grooter is dan van eiwit.

Bariumpap geeft slechts een geringe verhooging (Blanco<sup>(157)</sup>) en bismuthpap vertoont in 't geheel geen werking op de respiratorische stofwisseling.

Dat de verteringsarbeid geen verhooging van de stofwisseling geeft, bleek ook uit het onderzoek van Lusk, die bij diabeteshonden na orale glucosetoediening geen spd.w. zag optreden. Aan het omzetten van de voedingsstoffen in het darmkanaal kan geen noemenswaardige arbeid worden toegekend. De met hydrolyse verbonden darmarbeid is niet zeer groot (Falta<sup>(380)</sup>) en bij de fermentatieve splitsing van de eiwitstoffen komt slechts weinig warmte vrij (Grafe<sup>(498)</sup>).

Den laatsten tijd schenkt men weer meer aandacht aan den verteringsarbeid. Kestner<sup>(761)</sup> berekende, dat ofschoon niet veel, 8% van de spd.w. aan den darmarbeid moest worden toegeschreven. Skен<sup>(1215)</sup> zag, dat bij de eend een mengsel van houtskool en asbest de stofwisseling deed stijgen, ofschoon het R.Q. niet veranderde. Freund en Popper<sup>(428)</sup> meenden, dat de spd.w. na parenterale toevoer van eiwitstoffen zou ontstaan, doordat deze eiwitstoffen eerst in den darm uitgescheiden worden, om van daaruit weer voor het energieverbruik van het organisme dienstbaar gemaakt te worden. Körösy<sup>(693<sup>a</sup>)</sup> dacht van niet. Rona-Michaelis<sup>(1114<sup>a</sup>)</sup> en Ornstein<sup>(989<sup>a</sup>)</sup> verkregen hetzelfde resultaat. Zuntz en Hagemann<sup>(1427<sup>a</sup>)</sup> hebben ook nog eens bij paarden aangetoond, dat de grootte van den „Verdauungsarbeit” bij planteneters niet mag worden verwaarloosd. Pächtnер<sup>(995<sup>a</sup>)</sup> zag, dat de verteringsarbeid bij 't rund zeer aanzienlijk was.

## II. Plethora theorie.

Voitmeende de theorie van Zuntz en von Mering te moeten verwerpen. Hiervoor in de plaats stelde hij de theorie op, dat ten gevolge van een verhoogde concentratie

van de voedingsstoffen in de bloedbaan, na de voedselopname ontstaan, de oxydatie van deze stoffen ook sneller verloopt, indachtig de in de chemie bekende wet van Guldberg en Waage over de massawerking. Na een verhoogd aanbod van voedsel zou daarmee overeenkomstig ook de stofwisseling, i.c. de oxydatie, stijgen. Lusk<sup>(828)</sup> stemde hiermede in, in zooverre het betreft de spdw. van de koolhydraten en vetten. Mansfeld en Horn<sup>(845, 846, 847)</sup> zijn er eveneens voorstanders van. Bij doorstroming van de levende, geïsoleerde long stijgt het zuurstofverbruik wanneer meer voedsel aangeboden wordt.

Bij ééncellige wezens geldt hetzelfde, in schijnbare tegenspraak met de experimenten van Zimmermann<sup>(1411a)</sup>, Rona en Nicolai<sup>(1114b)</sup>. Volgens Zimmermann zou suikerverbranding en volgens Rona c.s. het zuurstofverbruik onafhankelijk zijn van de suikerconcentratie. Dit werd door Mansfeld weerlegd. Pepton doet de stofwisseling stijgen evenredig met de concentratie. Volgens Mansfeld komt de wet van de chemische massawerking hier tot uiting, die het verband tusschen de oxydatie-snelheid en de voedsel-concentratie beheerscht. Zoo vond Johnson ook, dat met een toenemen van de hoeveelheid koolhydraten, deze meer worden verbrand, waarin de „Luxuskonsumtion” tevens ligt opgesloten. Steeg de glucose-oplossing echter boven een bepaalde concentratie, dan ging de stofwisseling niet verder meer omhoog. Mansfeld is voorts van oordeel, dat met een verandering van de voedingsstoffen in het bloed, ook de stofwisseling verandert. De spdw. van eiwitstoffen is zoo groot, omdat opstapeling niet mogelijk is en deze dus wel aan de verbranding ten offer moeten vallen. De spdw. van suiker moet dan klein zijn, daar de lever arm is aan glykogeen en de koolhydraten gretig tot zich trekt. Czerna<sup>(306)</sup> extirpeerde de geheele buiksitus, de lever eveneens. Na de intraveneuse toediening van glucose steeg het O<sub>2</sub>-verbruik toch nog, wat volgens hem alleen verklaard kon worden, door aan te nemen, dat de glucose in de lichaamscellen zelf aangrijpt, waarbij door een verhoogd aanbod van brandstof ook de oxydatie in de cel stijgt. Lombroso<sup>(793)</sup> neemt de veronderstelling aan, dat tengevolge van verhoogde toe-

voer van brandstof de verbranding stijgen moet. Lusk (821) vermeldde, dat na glucose-toediening de stofwisseling steeg, omdat deze zich wel moest aanpassen aan het te veel gebodene, waarbij hij tevens veronderstelde, dat de circulatie van niet oxydeerbare glucose-moleculen bij diabetes mellitus en de afzetting van glykogeën in de lever zelf geen invloed hadden op de warmteproductie. Niet alle koolhydraten hebben een even sterke werking op het basaal-metabolisme. Fructose moet eerst in glucose veranderd worden, hetgeen met arbeid gepaard gaat.

Volgens de meening van Krummacher (714) zou de spdw. de uitdrukking zijn van de bijzondere, elke afzonderlijke voedingsstof toekomende reactiesnelheid, die alleen voor den dag kan treden, wanneer de chemische warmte-regulatie uitgeschakeld is, daar onder invloed van de chemische warmte-regulatie de oorspronkelijke ongelijke reactiesnelheden van de afzonderlijke voedingsstoffen meer of minder aan elkaar worden gelijkgesteld, waarbij steeds dezelfde warmtehoeveelheden ontstaan. Naar meening van Krummacher heeft dus ook de spdw. haar grond in de chemische massawerking. Elke voedingsstof heeft zijn eigen specifieke reactiesnelheid. De isodynamie werking van de voedingsstoffen is dan slechts het gevolg van de chemische warmte-regulatie. Moge deze stelling een grond van waarheid bevatten, zoo weten wij nog niet, door welke reactie de verhoogde calorieën-productie ontstaat.

Parnas, Rosenblüth en Wagner (998) nemen niet aan, dat de verhoogde verbranding afhangt van een verhoogd aanbod aan de cel, daar de verbranding in de cel evenmin afhangt van een verhoogd aanbod van zuurstof. Lusk en Grafé hebben, wat betreft de eiwitstoffen, deze theorie alle waarheid ontzegd. Zij bewezen, dat de spdw. van de eiwitstoffen zonder oxydatie van stapel loopen kan. Honden werden met phloridzine behandeld, waardoor het organisme het vermogen verloor, de glucose te oxydeeren en de z.g. phloridzine-diabetes ontstond. Werd aan deze honden nu glykokol gegeven, dan trad de gewone spdw. op, ofschoon de potentieele energie van het aminozuur als glucose in de urine verscheen. Ammonium-chloride zou volgens Lundsgaard (811) een identieke werking vertoonen

met glykokol, ofschoon het ammonium-chloride geen calorisch vermogen bezit. Toch stemt *Lunds gaard* met de theorie van *Voitin*, ofschoon hij moet toegeven, dat de stofwisselingsverhooging na de toediening van koolhydraten niet parallel verloopt met het stijgen van het R.Q. en de bloedsuikercurve. *Hagedorn* (529<sup>a</sup>) bewijst, dat de verhoogde calorieënproductie na glucosetoediening niet met de bloedsuikercurve gelijkelijk moet stijgen en dalen, terwijl *Wangen Strouse* (1345) en *Deuel* (330) konden aantoonen, dat het R.Q. nog stijgen kan, nadat het maximum O<sub>2</sub>-verbruik reeds is verminderd. Zij zijn van oordeel, dat door het intreden van evenwichtstoestanden in de stofwisseling de verbranding van andere voedingsstoffen compensatoir is verminderd, maar de verbranding van de koolhydraten nog stijgt.

Hoe gemakkelijker een stof in het organisme wordt geoxydeerd, des te grooter zal ook de spd.w. zijn, terwijl bij een grootere neiging tot depotvorming en bij een moeilijk en langzaam verlopende oxydatie de spd.w. kleiner uitvalt. Aan de hand van zijn materiaal meent *Lunds gaard* te mogen concluderen, dat deze veronderstelling waarheid bevat. Azijnzuur, propionzuur en alcohol vertoonen een uitgesproken spd.w.; deze stoffen worden zonder overgang in koolhydraten gemakkelijk geoxydeerd. Glucose en melkzuur hebben een zwakkere spd.w., maar kunnen gedeponeerd worden als glykogeën. Glykolzuur, dat geen spd.w. vertoont, wordt in het organisme nauwelijks aangegrepen. Tenslotte worden de vetten het moeilijkst geoxydeerd en heeft zeer gemakkelijk opstapeling plaats, redenen, waarom de spd.w. zoo gering is, of zelfs geheel ontbreken kan.

*Lusk* (825) heeft later de theorie van *Voit* weer laten varen, daar uit het onderzoek van *Mason* (866 867) bleek, dat de toediening van glukose de stofwisseling kon doen stijgen, zonder dat het R. Q. hiermede steeg.

*Carpenter* en *Fox* (258) hebben bewezen, dat de spd.w. der koolhydraten in geen betrekking stond tot de hoeveelheid van de verbrande koolhydraten. *Baur* (109) bepaalde bij een man, die glykogeën-vrij werd gehouden, de spd.w. der koolhydraten. De spd.w. was voor de glucose zeer hoog te noemen, wat in tegenspraak is met de meening

van *Lundsgaard* (814), dat glucose gemakkelijk gedeponeerd kon worden en daarom een kleine *spdw.* zou moeten vertoonen. Een zelfde waarneming als *Baur* (108) verrichtten *Dann* en *Chambers* (317) bij vastende honden: na koolhydraat-toediening steeg het bloedsuikergehalte zeer hoog, een aanzienlijke *spdw.* trad op, maar het *R.Q.* bleef zeer laag, waaruit zij concludeerden, dat de verhoogde calorieënproductie noch van de bloedsuiker-concentratie, noch van de verbrande hoeveelheid suiker afhing. De recente waarnemingen van *McClellan* (875-877) brachten iets dergelijks aan het licht. Bij koolhydraattoediening is de *spdw.* groter, de verbranding hiervan echter minder, indien in de voorafgaande dagen koolhydraat-arm voedsel werd gegeven. Glucose wordt weer als glycogeen in de lever opgestapeld. De bevindingen van deze onderzoekers trekken de juistheid van de plethora-theorie van *Voit* in twijfel. De oorspronkelijke theorie geeft wel in hoofdlijnen weer, dat een verhoogd aanbod van voedsel de oxydatie in de cel vermeerderen doet. Zij licht ons echter niet in omtrent den aard van de oxydatie, inzonderheid van die der aminozuren. *Fick* (390) heeft er op gewezen, dat voor het organisme de verbranding van de koolhydraten slechts de bron van energie kon uitmaken. Eiwitstoffen en vetten zouden in koolhydraten veranderd moeten worden. Na deze intermediaire omzettingen zouden zij ook nuttige energie op kunnen leveren. Dit is onjuist. Het beste kan dit getoond worden, wanneer arbeid moet worden verricht. *Anderson* en *Lusk* (40), *Krogh* en *Lindhart* (713) ondervonden, dat koolhydraten meer oeconomisch werken dan vet, doch het verschil is slechts enkele procenten. Bovendien berekende *Lusk* (826) dat isodynamie vervanging van koolhydraten door vet in de productie van spierarbeid vrijwel onmogelijk is, wanneer vet eerst in glucose moet worden omgezet, daar met deze omzetting een verlies aan energie van  $\pm 20\%$  gepaard gaat. Suiker kan dan ook niet alleen „the fuel of life” zijn, zooals *Lusk* dit uitdrukt.

Anders is het echter met de eiwitstoffen. Deze kunnen niet worden opgestapeld, zooals vetten en koolhydraten, doch vallen na de opname aan de oxydatie ter prooi. De intermediaire omzettingen, die zich hierbij afspelen, worden veelal voor de *spdw.* verantwoordelijk gesteld.



Wij zullen ons standpunt nu bepalen ten opzichte van de spdw. van de eiwitstoffen.

### III. Desamineeringstheorieën.

De hydrolytische splitsing van de eiwitstoffen in den darm vraagt nagenoeg geen energie. De aminozuren, die hieruit ontstaan, worden verder afgebroken door de z.g. oxydatieve desamineering (Neubauer), waarbij een N-houdende groep en een N-vrije rest ontstaan.

Voorstanders zijn er, die de verdere intermediaire stofwisseling van de N-vrije rest voor de spdw. verantwoordelijk stellen, terwijl andere onderzoekers de meening zijn toegedaan, dat de verdere afbraak van de amino-groep de verhoogde calorieën-productie van de spdw. levert. Behalve deze twee groepen zijn er nog anderen, die de spdw. toeschrijven aan de desamineering zelf. Lüthje<sup>(831b)</sup> dacht er aldus over en meende zelfs, dat er geen verdere afbraak van splitsingsproducten op behoefde te volgen. Lusk<sup>(831)</sup> was vroeger in dezelfde veronderstelling, ofschoon het volgens Zuntz<sup>(1429)</sup> niet geheel juist kan zijn, daar geen N<sub>2</sub> en water als eindproducten bij de desamineering zelf ontstaan. Wij zullen eerst de intermediaire stofwisseling van de N-vrije rest bespreken.

#### A. DE INTERMEDIAIRE STOFWISSELING VAN DE N-VRIJE REST, BIJ DE DESAMINEERING VAN AMINOZUREN ONTSTAAN, EN HET VERBAND MET DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

Rubner<sup>(1137)</sup> heeft als eerste de theorie opgesteld, dat na desamineering de N-vrije rest in glucose wordt omgezet, waarna verbranding volgt. De spdw. moest dan geleverd worden uit de potentieele energie van het daarbij ontstane glucose. Rubner legde vooral ook den nadruk op de verhoogde werkzaamheid van het celprotoplasma zelf en in 't bijzonder na eiwittoevoer. Von Müller<sup>(927, 928)</sup> en met hem Koraen<sup>(692)</sup>, Gigon<sup>(473)</sup>, Geelmuiden<sup>(456)</sup>, Aubel<sup>(74, 75, 70)</sup> en Meyerhof<sup>(897)</sup> sluiten zich in hoofdzaak hierbij aan.

Chauveau<sup>(272)</sup> geeft nagenoeg eenzelfde verklaring als Fick. Bij de omzetting van de eiwitstoffen in koolhydraten gaat meer warmte verloren, dan bij de vorming van

koolhydraten uit vetten. Terroine, Jaquet en Joessel stemmen hiermede in, ofschoon zij wel meenden, dat de verbranding van de aminozuurrest in den vorm van suiker niet direct plaats vindt. Lusk maakt nog verdere bezwaren tegen deze theorie. De vetten zouden dan een hogere spdw. moeten vertoonen. Het tegenovergestelde is echter gevonden. Verder toonde Lusk<sup>(40)</sup> aan, dat zowel glykokol als alanine een veel grootere spdw hebben dan andere aminozuren, terwijl deze toch ook slechts één molecuul glucose kunnen leveren. Het glutaminezuur-molecuul zou in staat kunnen zijn 3 moleculen glucose te leveren en het is een feit, dat glutaminezuur toch maar een betrekkelijk geringe spdw. vertoont. Als onomstootelijk bewijs kan dit echter niet gelden, daar de omzetting van aminozuren in koolhydraten en in het bijzonder in glucose volgens bepaalde regels moet verlopen en glucose uit glutaminezuur moeilijk kan worden gevormd.

Lusk gaf phloridzine-honden glykokol en glutaminezuur. Het grootste gedeelte van deze aminozuren werd in den vorm van suiker in de urine teruggevonden. Beide werden normaal gedesamineerd. Glykokol vertoonde een duidelijke spdw., terwijl het glutaminezuur deze miste, waaruit Lusk concludeerde, dat de oxydatieve afbraak van de N-vrije rest van het aminozuur de spdw. niet op kon leveren. Lusk<sup>(829)</sup> meende nu, dat de uit de afbraak van de aminozuren gevormde ketozuren, melkzuur en glykolzuur de spdw. zouden leveren. De stofwisselingsverhoogende werking o.a. van pyrodruivenzuur bleek echter aan het zure karakter te danken te zijn, daar het natrium-zout onwerkzaam was. Of de voeding van koolhydraten met arbeidsverrichting gepaard ging of in nuchteren toestand geschiedde, maakte weinig verschil in hoogte van de stofwisseling, terwijl de toediening van vleesch, gepaard gaande met arbeidsverrichting of bij arbeid in nuchteren toestand, een groot verschil uitmaakte. Hieruit volgt, dat de oorzaak van de warmteproductie bij koolhydraat-, resp. eiwitvoeding ook verschillend is. Lusk<sup>(830a)</sup> gaf aan een phloridzine hond fructose, dat als glucose in de urine werd afgescheiden, zonder dat bij deze chemische omzetting warmte ontstond. Lusk<sup>(821)</sup> meende dan ook, dat de spdw. van de amino-

zuren ontstond uit de stimuleerende werking op het celplasma, onafhankelijk van de oxydatie van de N.-vrije groep.

Geelmuyden<sup>(456)</sup> kwam tot het inzicht, dat de koolhydraten toch wel de eigenlijke brandstof vormden voor de energetische prestaties van het lichaam en dat vet en eiwitstoffen, willen zij voor spierarbeid worden gebruikt, eerst in koolhydraten moesten worden omgevormd.

Ketogene stoffen kunnen in het organisme in koolhydraten worden omgezet, zooals de aminozuren, die bij de afsplitsing ketonen kunnen leveren. Geelmuyden toonde door berekening allereerst aan, dat bij desamineering zelf reeds warmte vrij moet komen. Uit theoretische overwegingen stelde hij vast, dat de spdw. van eiwit en vet ontstaat, doordat in de intermediaire stofwisseling chemischen arbeid noodzakelijk is om de vetten en eiwitstoffen in koolhydraten te veranderen. Een gedeelte van dezen arbeid wordt door de koolhydraatverbranding door exotherme reacties bij de suikervorming uit de aminozuren geleverd, waarbij volgens de Tweede Hoofdwet van de Thermodynamica de vorming van glucose o.a. uit alanine, dat een endotherm proces is, niet kan plaats vinden zonder verlies van warmte, hetgeen de spdw. van vetten en eiwitstoffen voorstelt.

Daar de spdw. van vet kleiner is dan van koolhydraten, moet de omvorming van vetten in koolhydraten door middel van exotherme processen geschieden. De bij de intermediaire omvorming van eiwitstoffen in koolhydraten aldus vrijkomende energie is echter niet groot genoeg om de spdw. volkomen te dekken. Er moeten zich dus nog andere processen, waarbij warmte vrijkomt, daarbij afspelen.

De koolhydraten vertoonen zelf ook een spdw. Deze is niet bijzonder groot. Geelmuyden neemt aan, dat de polymerisatie van glucose tot glykogeen hiervan de oorzaak is. Deze condensatie is een endotherme reactie. De benodigde energie hiervoor zou geleverd worden door koolhydraten, waarbij weer noodzakelijk warmte moet verloren gaan. (2e Hoodwet der Thermodynamica). Geelmuyden beroept zich op de ervaring van Joslin<sup>(636a)</sup>, die bij ernstige diabetici een verhooging van de stofwisseling zag optreden Daar bij deze ernstige vormen van dia-

betes een tekort aan koolhydraten aanwezig is, moeten vetten en eiwitstoffen in koolhydraten worden omgezet, hetgeen met een vermeerderde calorieënproductie gepaard gaat.

Na Geelmuyden hebben Adams<sup>(25)</sup> en Aubel<sup>(70)</sup> langs thermochemischen weg getracht de spdw. van het aminozuur alanine, waarvan bekend is, op welke wijze de oxydatie in het organisme precies verloopt, te verklaren.

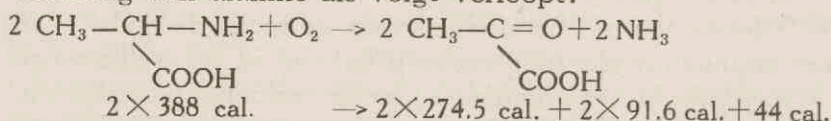
Adams berekende, dat vlgs. de wetten van de thermodynamica voor de vorming van glucose en ureum uit alanine en glykokol aanzienlijke hoeveelheden calorieën noodig zijn, terwijl voor de intermediaire omvorming van glutaminezuur geen calorieën worden geëischt. Zoo zijn voor de splitsing van glykokol resp. alanine in ureum en glucose, per millimol aminozuur noodig: resp. 0.067 cal. en 0.031 cal. Deze berekeningen kloppen echter in geen deele met de experimenten van Wilhelmj<sup>(1382a)</sup>, die vond, dat de spdw. van alanine en glykokol per millimol practisch dezelfde was, nl. 0.20 cal. voor alanine en 0.19 cal. voor 1 millimol glykokol.

Daar Adams berekende, dat slechts 0.031 resp. 0.067 cal. benodigd zijn om deze amizozuren tot glucose op te bouwen, is het zeer onwaarschijnlijk, dat het nuttig effect zoo gering zou zijn.

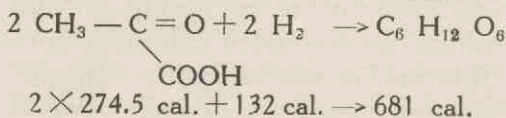
De calculaties van Borsook en Winegarden<sup>(194)</sup>, langs anderen weg verricht, leiden tot 't zelfde resultaat. Aubel<sup>(70, 74, 75)</sup> tracht eveens door thermochemische berekeningen aan te toonen, dat de spdw. van alanine ontstaat door zijn verandering in glucose. Het gaat hier om een endotherm proces (N cal.), gekoppeld aan een exotherm proces (M. cal.). De spdw. wordt dan voorgesteld door: M-N cal. Hij meent dat de omvorming van alanine verloopt via melkzuur en pyrodruivenzuur, wat ook bewezen is; zie Aubel<sup>(70, 72)</sup>. Terroine, Bonnet en Zagami<sup>(1300)</sup> vonden, dat de spdw. van melkzuur en pyrodruivenzuur bij 't konijn nauwelijks aantoonbaar is.

Meyerhof, Lohmann c.s. zagen, dat melkzuur en pyrodruivenzuur in de lever 't zuurstofverbruik deden stijgen, wat volgens hun meening de spdw. vertegenwoordigde van alanine. Lusk<sup>(612)</sup> zag verder, dat bij den phloridzi-

ne-hond na de injectie van melkzuur, dit melkzuur in de urine als glucose verscheen. Op grond van de gegevens, verkregen uit het onderzoek van Aubel, Adams en Meyerhof, meent Lusk, dat in het organisme de stofwisseling van alanine als volgt verloopt:



Dit is dus een exotherme reactie en vervolgens ontstaat



Twee moleculen alanine hebben een physiologische verbrandingswaarde van 776 cal.—183 cal. = 593 cal. Bij de omzetting van pyrodruivenzuur in glykogeen komen 44 cal. vrij en voor de omvorming van pyrodruivenzuur in glykogeen zijn 132 cal. nodig. In totaal zijn dus 176 calorieën bij de omzetting waardeloos geworden, hetgeen 30% van de physiologische verbrandingswaarde is.

Toch zijn deze gegevens niet zeer betrouwbaar, daar men nog niet voldoende bekend is met de „pathways” der intermediaire stofwisseling en verder laat Lusk hier geheel buiten beschouwing de energie, die bij de vorming van ureum uit  $\text{NH}_3$  vrij komt.

Daar de entropie van de aminozuren niet geheel bekend is, kan men ook moeilijk vooraf berekeningen maken, die tenslotte slechts gissingen blijven.

Bij de toediening van aminozuren zagen Wilhelmj en Mann<sup>(1377)</sup>, dat het R.Q. soms steeg tot 1.00, soms echter daalde en de lage waarde van 0.7 bereikte. Deze wisselende waarden bleken nochtans parallel te verlopen met een bepaalden voedingstoestand. Na de voeding met een koolhydraatrijken maaltijd steeg het R.Q. na aminozuur toediening veel hoger dan na een normale voeding. Wilhelmj en Mann dachten daarom, dat, afhankelijk van de voorvoeding, na de toediening van de aminozuren in het organisme de verhoogde calorieënproductie niet uit koolhydraten, doch uit vet werd bestreden. De vorming van ureum uit  $\text{NH}_3$  moet dan met weinig energieverlies gepaard gaan.

Ons inzicht in de intermediaire stofwisseling van de aminozuren is er nog niet op vooruit gegaan. Dit blijkt weer eens uit het onderzoek van Kiech en Luck (658), die bemerkten, dat afname van amino-N. in het organisme niet steeds gepaard gaat met toename van het ureumgehalte. Na de injectie van racemisch, optisch inactief alanine verdwijnt de amino-N. zeer snel, wordt echter slechts voor 50% in ureum omgevormd. Bij glykokol en asparaginezuur blijft ureumvorming 6-8 uur ten achter bij de desamineering. De auteurs vermoeden, dat nog N-houdende producten ontstaan, die in ureum worden veranderd. Asparaginezuur schijnt verder ook de hydrolyse van de weefselproteïnen aan te zetten. Luck en Amsden (810) constateerden eveneens, dat de subcutane injectie van aminozuren een vertraagde ureumuitscheiding ten gevolge had. Bij honden zagen zij, merkwaardig genoeg, dat de met de urine uitgescheiden hoeveelheid ureum grooter was, dan uit de opgenomen aminozuren kon worden gevormd.

Zij meenden hier, dat de parenterale toevoer van aminozuren de endogene stofwisseling doet verhoogden. Nu de mogelijkheid bestaat, dat de N. groep van de aminozuren bij het tot stand komen van de spd.w. ook een rol gaat spelen, zullen wij tevens kunnen verwachten, dat een verhoging van het aminozuurgehalte in het bloed parallel verloopt met de verhoogde warmteproductie. Kuthy (717) vond nu, dat de resorptiesnelheid van aminozuren, de toename van amino-N in bloed en de toename van het zuurstofverbruik parallel verlopen. Kuthy toonde het aan voor ratten, die op verschillende tijden na de voedselopname werden gedood en daarna geanalyseerd. Jakobsen (623), Marino (854) Morgulis (919), Paschkiss (1003), Völker (1339), Reid (1083), Schloszman (1175), Seth en Luck (1205) spraken hun oordeel in denzelfden zin hierover uit. Johnston (633) zag het aminozuurgehalte van bloed niet of nauwelijks stijgen, indien glutaminezuur peroraal werd toegediend, terwijl de spd.w. niet aantoonbaar is. Bij de parenterale toediening steeg het aminozuurgehalte echter wel, zoodat ook bij het glutaminezuur het aminozuurgehalte in bloed en spd.w. gelijken tred met elkander houden. Bang (90-93) beschreef proeven,

waarbij hij na de toediening van pepton bij konijnen het aminozuurgehalte in bloed naging. Het aminozuurgehalte veranderde niet *B u f a n o* <sup>(229)</sup> echter zag de aminozuurcurve in het bloed na de intraveneuse toediening van glykool zeer onregelmatig verlopen, terwijl *G i a u m e* <sup>(468 en 469)</sup> ondervond, dat het aminozuurgehalte in het bloed niet evenredig steeg met de toename van de eiwitstoffen. *T e r r o i n e* <sup>(1303)</sup> heeft de theorie, dat de spdw. stamt van de intermediaire omvorming van aminozuren in koolhydraten ook verlaten, omdat hem bleek, dat per gram N. steeds dezelfde hoeveelheid calorieën ( $\pm 8.4$  cal.) werd verbruikt, onafhankelijk van den aard van het aminozuur. Om de volgende reden is de oorspronkelijke theorie van *L u s k* eveneens verworpen. Na de toediening van aminozuren zou men verwachten, dat de omzetting in glucose het bloedsuikergehalte ging wijzigen. *Barone* <sup>(100)</sup>, *Bornstein* <sup>(192)</sup>, *Labbé* <sup>(718)</sup>, *Paasch* <sup>(994)</sup> en *Reid* verdedigen de opvatting, dat geen vaste betrekkingen tusschen de spdw. van de aminozuren en het bloedsuikergehalte bestaan; *Reid* <sup>(1083)</sup> en *Schenk* <sup>(1163)</sup> zagen zelfs een daling van het bloedsuikergehalte. Blijkens het onderzoek echter van *Laufberger* <sup>(736-739)</sup>, *Martins* <sup>(668)</sup>, *Minami* <sup>(904)</sup>, *Pollak* <sup>(1032-1034)</sup> en *Ré* <sup>(828)</sup> stijgt het bloedsuikergehalte wel na de toediening van aminozuren. Het treft ons hier, dat geen overeenstemming bereikt wordt en zoo veel verschil van meening heerscht over dit toch belangrijke vraagstuk. *L u n d s g a a r d* <sup>(811)</sup> stelde nog vast, dat, wil de theorie van *L u s k* c.s. waarheid bevatten, de bepaling van de spdw. met de directe en indirecte calorimeter gemeten, verschillen van ongeveer 25% zouden moeten geven, die dan overeen moeten komen met de endotherm gebonden hoeveelheid warmte.

De vele bezwaren, welke tegen de theorie van *L u s k* zijn aan te voeren, bewijzen m.i. reeds voldoende, dat de spdw. niet in haar geheel aan de omzetting van eiwitstoffen in koolhydraten mag worden toegeschreven.

#### B. DE INTERMEDIAIRE STOFWISSELING VAN DE N. GROEP.

De intermediaire stofwisseling van de N. houdende groep, staat eveneens in het middelpunt der belangstelling.

G r a f e <sup>(500)</sup> vermoedde, dat de  $\text{NH}_2$  groep van de aminozuren de spdw. doet ontstaan, daar ook ammoniumzouten zooals bijv. ammonium-chloride en ammonium-acetaat de stofwisseling verhoogden.

Bij voortgezet onderzoek bemerkte G r a f e verder nog, dat de warmteproductie in een vaste verhouding staat tot het N.-gehalte in de aminozuren. Daar L u s k reeds eerder had gevonden, dat glutaminezuur geen spdw. vertoonde, echter wel als ureum in de urine verscheen, meende hij, dat de vorming van ureum uit het aminozuur zonder warmteproductie zou geschieden. Bij het herhaaldelijk verrichte onderzoek kwamen zij telkens tot de overtuiging, dat glutaminezuur en asparaginezuur geen werking op de stofwisseling uitoefenden. Bij gedecerebreerde katten zagen A u b, E v e r e t h en F i n e n a de intraveneuse injectie van glutaminezuur geen spdw. optreden. Dit was in tegenstelling met de bevindingen van G r a f e <sup>(500)</sup>, R a p p o r t, B e a r d <sup>(1066)</sup> en L u n d s g a a r d <sup>(811)</sup>.

Bij de bestudeering van de spdw. van aspergillus soorten vond T e r r o i n e <sup>(1300a)</sup>, dat glucose slechts weinig verandering in de stofwisseling bracht, terwijl verschillende aminozuren een spdw. gaven tot 30% van den toevoer.

Het is belangrijk hier nog eens op te merken, hoe vele auteurs meer waarde hechten aan de vondst, dat de N.-uitscheiding in de urine een graadmeter is voor de spdw. resp. desamineering en ureum-vorming, dan dat de spdw. en 't verloop van de concentratie van de aminozuren in bloed zouden samengaan. Evenwel meenen L u s k en W i l h e l m j, dat een doorslaand bewijs nog niet geleverd is. De maximale uitscheiding van ureum met de urine treedt soms pas in het zevende of achtste uur op na de voedselopname, een tijdstip waarop de normale spdw. reeds afgelopen of sterk verminderd is. L u s k meende daarom, dat de uitscheiding van ureum met de urine geen maatstaf was voor de spdw. De suikeruitscheiding in de urine bij den phloridzine-hond na de toediening van glykokol is volgens L u s k beter te gebruiken, daar deze suikeruitscheiding ook geruimen tijd eerder plaats vindt. (B o r n s t e i n <sup>(186)</sup>).

R e i n w e i n <sup>(1084)</sup> is de meening toegedaan, dat bij de desamineering geen verbranding behoeft op te treden om



een spdw. te veroorzaken. Nu vond *Reinwein* (1084) bij levercoupes, dat glykokol geen spdw. vertoonde, glutaminezuur daarentegen wèl. Bovendien verliep de afsplitsing van ammoniak niet gelijk met de oxydatie-verhooging. Zoo splitst histidine bijv. ammoniak af, zonder dat een spdw. optreedt, waaruit blijkt, dat de oxydatie-verhooging door het gevormde ammoniak wordt bewerkt. Histidine geeft bij perorale toediening een behoorlijke spdw., terwijl dit bij het stofwisselingsonderzoek van weefselcoupes niet blijkt. Asparaginezuur vertoont in weefselcoupes geen spdw. en geen ammoniak afsplitsing, per os toegediend echter wel.

*Reinwein* (1084) onderzocht ook ammoniumzouten en eenige aminen op de stofwisselingswerking in de cel. Nu bleek, dat deze stoffen geen werking hadden, wel echter wanneer de reactie van de oplossing werd veranderd en de pH 8,2 werd gemaakt. Het is dus weinig waarschijnlijk, dat bij de afsplitsing van ammoniak veel arbeid vrij komt. Zou de spdw. te danken zijn aan de amino-N, dan moet of wel de vorming van ammoniak in ureum, dat een endotherme reactie is, de spdw. leveren, ofwel zou het ureum zelf deel moeten hebben in het ontstaan van de spdw.

Door verschillende onderzoekers werd daarom de invloed van ureum op de spdw. onderzocht. *Steck* (1252) vond, dat toediening van ureum bij den mensch en bij den hond de stofwisseling duidelijk doet verhoogen. *Tan gl* (1293) kwam tot hetzelfde resultaat. De intraveneuse toediening van een ureum- of keukenzoutoplossing gaf verhooging van het  $O_2$ -verbruik, ook wanneer de nieren waren uitgeschakeld. Ook *Heilner* (551) vatte het plan op, de werking van ureum te onderzoeken en constateerde eveneens een vermeerderde N. omzetting na de toediening van het ureum. Hieruit besloot hij, dat de stofwisseling tengevolge daarvan steeg. Bij de volledige extirpatie van de buiksitus zag *Czerna* (306) de stofwisseling stijgen na de toediening van ureum. *Zuntz* (1427) bevestigt insgelijks de stofwisselingverhoogende werking van per os toegediend ureum. Daarentegen ondervonden *Grafen Lusk* geen enkele werking op de stofwisseling. In lateren tijd hebben *Borsook* en *Winegarden* (196) gevonden, dat ureum een aanzienlijke spdw. heeft; deze bedroeg nl. per

gram ureum-N. 6-11 cal. Een gemiddelde waarde dus, die Terroine en Bonnet (1303), Grafe (500) en Lundsgaard (811) vonden bij de bepaling van de spd.w. der aminozuren nl. gemiddeld een afgifte van 8 calorieën per 1 gr. amino-N. Frisco (434) herhaalde het onderzoek van Borsook nog eens, doch kon toen slechts een spd.w. vinden van 2-3 calorieën per gr. ureum. Zuntz opperde de veronderstelling, dat in de nieren de secretiearbeid een gedeelte van de spd.w. vertegenwoordigde, welke hypothese door Tangl (1293) werd verworpen. Krebs en Henseleit (710) maakten een uitvoerige studie hiervan: niercoupes bleken de aminozuren veel sneller te desamineeren dan de coupes van de lever. In de nieren zijn dus nog stoffen aanwezig, desamidasen, die deze desamineering nog meer versnellen, wat gepaard gaat met een verhoogde zuurstofopname. Krebs (708) ontdekte ook, dat de ureumvorming heel anders verliep, dan men vroeger meende. De ureumvorming uit ammoniak en koolzuur is nl. gebonden aan de levende celstructuur. Weefselbrei is er niet meer toe in staat. De arginase, in lever in groote hoeveelheid aanwezig, kan nu uit arginine ureum afsplitsen, dat niet aan de lever gebonden moet zijn. Men moet dus onderscheid maken tusschen ureumvorming uit ammoniak en uit arginine. Krebs zag ook, dat er een samenhang bestaat tusschen ureumsynthese en de koolhydraatstofwisseling. De toediening van koolhydraten doet de ureumproductie stijgen, 't meest door toediening van lactaat en fructose.

Ornithine, eveneens een aminozuur en in de lever voorkomende, bevordert de ureum-synthese aanmerkelijk en is een katalysator voor de ureumopbouw. Het arginine vormt een tusschenproduct.

Ornithine vormt met ammoniak en koolzuur citrulline onder uittreding van water. Citrulline bindt zich met ammoniak tot arginine, dat door middel van arginase ureum afsplitst. Ornithine wordt daarbij weer teruggewonnen. Citrulline en arginine kunnen alleen in de levende levercel gevormd worden. De vogels, die geen arginase bezitten, scheiden in de urine ook geen ureum af.

Borsook en Keighly (197) onderzochten nu verder de synthese van ureum uit ammoniak en koolzuur

in de levende levercoupes. Hierbij werd het zuurstofverbruik verhoogd en voor elke molecule gevormd ureum werd één molecule zuurstof verbruikt. Zij schatten, dat voor de synthese van ureum uit ammonium-carbonaat ongeveer 20% van de spdw. in rekening kon worden gebracht. Glucose en lactaat konden gebezigd worden als brandstofleveranciers. Deze reactie verloopt ook zonder ornithine, waarbij waarschijnlijk een gekoppelde reactie in het spel is en glucose of melkzuur de benodigde calorieën levert.

Krebs en Henseleit<sup>(708)</sup> vonden bij verder onderzoek, dat de ureumsynthese via ornithine en citrulline geen zuurstof verbruikte. Glaser c.s.<sup>(476a)</sup> vermoeden, dat een nog onbekend endotherm proces voor de hoogte van de energetische omzettingen in de nier zorg dragen. Stoffen, die de ammoniak vorming in de nier prikkelen, veroorzaken daarmede ook een opvallend hoog zuurstofverbruik.

Vergelijkt men de resultaten van het onderzoek naar de deelname van de amino-groep aan de spdw. met de bij het onderzoek van de stikstofvrije groep verkregen gegevens, dan zijn de verklaringen, dat het  $\text{NH}_2\text{-N}$  de spdw. doet ontstaan, meer aannemelijk. Nochtans blijven voor elk van de aminozuren afzonderlijk nog vele problemen onopgelost.

#### IV. De prikkeltheorie.

Op de toediening vooral van eiwithoudend voedsel volgt een verhooging van de stofwisseling, een reactie van het organisme op een uitwendigen prikkel. Men heeft de spdw. beschouwd als de reactie van het organisme op een prikkel van buiten, het voedsel.

Wij dienen daarbij onder de oogen te zien, onder welken vorm de prikkel op de te prikkelen massa in zal werken. De natuur en de intensiteit van den prikkel moeten worden nagegaan, tevens ook de prikkelbaarheid van het organisme, i.c. de geprikkelde massa. De reactiesnelheid vormt een punt van bespreking, evenals de banen, waarlangs de prikkel zal verlopen.

Rubner gaf in groote lijnen reeds bij het begin van zijn onderzoek aan, dat de spdw. ontstaat door een algemeene protoplasma-prikkeling. Müller<sup>(928)</sup> dacht, dat de oorzaak van de spdw. bestond in een prikkel, die door afbraak-

producten van de voedselbestanddeelen op het celprotoplasma zou worden uitgeoefend. Benedict<sup>(128)</sup> acht het 't meest waarschijnlijk, dat met het voedsel stoffen worden opgenomen, die van zuur karakter zijn en dan ook prikkelend op de cel inwerken. De zure ontledingsproducten van de aminozuren zouden de spdw. van de aminozuren, het glukuronzuur de spdw. van de koolhydraten en het  $\beta$ -oxyboterzuur de spdw. van de vetten veroorzaken. Daar de spdw. van de koolhydraten toeneemt in de rij: glucose, saccharose en laevulose, kunnen het asymmetrisch C-atoom, de keton-groep en de aldehyd-groep elk afzonderlijk of te samen een rol in de stofwisselingsverhooging spelen. Benedict wijst er tevens op, dat bij den diabetespatient het ontstaan van een acidose samengaat met een verhooging van de grondstofwisseling. Grafe<sup>(501)</sup> merkt echter hierbij op, dat de aminozuren slechts zeer zwakke zuren zijn en de wisselende werking van de aminozuren bij hetzelfde zuurkarakter onbegrijpelijk is. Grafe<sup>(500)</sup> acht voor de eiwitstoffen de amino-groep den prikkel tot de oxydatieverhooging, terwijl Bernstein<sup>(145)</sup> en Leimdörfer<sup>(745, 746)</sup> blijkens hun onderzoek ontdekten, dat de acetonlichamen vooral de stofwisseling in de hoogte drijven. De parenterale toevoer van eiwitstoffen geeft eveneens een verhooging van de stofwisseling. Weichhardt en Starkenstein<sup>(746)</sup> komen tot de slotsom, dat dit berust op een protoplasma-activeering, daar hierna ook het bloedsuikergehalte stijgt, leukocytose optreedt, de doorlaatbaarheid van de vaten verandert en een temperatuursverhooging ontstaat. Lusk was ook een tijd in de veronderstelling, dat de spdw. bestond uit een stofwisselingsreactie van het celprotoplasma op een specifiek chemisch stimulans, onafhankelijk van de oxydatie. In dien geest onderzochten Burge c.s.<sup>(237)</sup> de stofwisseling van planten- en dierlijke cellen, en bevonden, dat de optisch actieve aminozuren de suikerstofwisseling van de cel aanzetten, met als gevolg een vermeerdering van het O<sub>2</sub>-verbruik. Cabrini<sup>(241)</sup> beschouwt de spdw. eveneens als een individueele reactie van het celprotoplasma. Czerna<sup>(306)</sup> neemt het standpunt in, dat glucose een prikkelende werking op het celprotoplasma uit

oefent: na evisceratie trad nog een stofwisselingsverhooging op na de intraveneuse toediening van glucose. De verhoogde werkzaamheid van het hart kon evenmin de spd.w. verklaren.

De aminozuren oefenen eveneens een prikkelende werking uit op het hart, versnellen de hartsfrequentie en verwijden de coronairvaten: *Frédéricq* (419). Buitendien zetten de aminozuren de cellen tot deeling aan. *Jahn* (621) stelde naar aanleiding van zijn experimenteel onderzoek vast, dat de spd.w. voor een gedeelte, nl. de z.g. tweede phase, te danken was aan de prikkelende werking van zure verbrandingsproducten en aan de zure zouten, die uit den darm werden geabsorbeerd. Zoo zag *von Kuthy* (717) in het parallel verlopen van de aminozuurcurve in bloed en de spd.w. een bewijs, dat de spd.w. het gevolg was van een prikkelwerking van de aminozuren op de celstofwisseling. De voeding heeft tevens ook een prikkelende werking op het bloedsuikergehalte: *Laufberger* (736). *Lombroso* (793) beschouwt de verhoogde activiteit van de cel voor een gedeelte te zijn ontstaan uit de prikkeling van de intermediaire stoffen op de cel zelf. *Pollitzer* (1042) stelt ook de prikkelwerking van eiwit verantwoordelijk voor de spd.w. *Rapporten Katz* (1069) zagen bij doorstroming met een glykokol-oplossing van een spier het O<sub>2</sub>-verbruik daarvan stijgen. Op grond van hun onderzoekingen meenen *Wilhelmj c.s.* (1382) dat de spd.w. is toe te schrijven aan bepaalde nog onbekende stoffen, die op de cel prikkelend inwerken. *Reinwein* (1085), die de kerneiwitstoffen onderzocht, evenals *Völker* (1339), beschouwen de werking van de voedingsstoffen op de stofwisseling als een prikkel op de cel. *Waldbott* (1343) ging ter bestudeering van hetzelfde vraagstuk de werking nog eens na van zure en alkalische zouten op de stofwisseling en overwoog daarbij, dat noch de hartwerking tgv. een verhoogde toevoer van vocht, noch de nierwerking, of de ademhalingsfrequentie als oorzaak van de stofwisselingsverhooging kunnen worden beschouwd. De onderzochte voedingsstoffen zouden op de cellen zelf inwerken. Men heeft gemeend, dat de voedselopname niet als prikkel kon worden beschouwd, daar de grootte van den prikkel tot de

daaropvolgende reactie veel te groot was. Ik kan dit standpunt niet geheel deelen. Het is de vraag of het voedsel in zijn geheel als prikkel beschouwd moet worden, of dat een enkel bestanddeel, bepaalde aminozuren bijv., er slechts voor verantwoordelijk zijn.

De onderzoekingen van Mann, Wilhelmj<sup>(843)</sup> en Wishart<sup>(1391)</sup> manen tot voorzichtigheid om de aminozuren zoo maar als een zuivere protoplasmaprikkel op te vatten. Na de extirpatie van de lever vertoonde de intraveneuse toediening van glykokol geen spdw. meer. Het aminozuur werd onveranderd in de weefsels teruggevonden. Dit pleit er tegen, dat de aminozuren een algemeene protoplasmaprikkeling kunnen uitoefenen, doch de plaats van perceptie kan tot de lever beperkt blijven. Bij de geïsoleerde doorstrooming van een spier steeg evenmin het  $O_2$ -verbruik. (Wishart).

De intensiteit van den prikkel kan sterk veranderen, afhankelijk als zij is van den aard van de voedingsstoffen. Bij de eiwitstoffen het grootst, is zij bij de koolhydraten en vetten veel kleiner. Maar ook de eiwitstoffen vertoonen niet alle een even sterke werking. De regel geldt immers, dat met de hoeveelheid van de toegediende voedingsstoffen de spdw. naar evenredigheid stijgt, alleen in bepaalde gevallen slechts voor een zeer klein traject.

Eveneens is het uitermate moeilijk, den aard van den prikkel nauwkeurig vast te stellen. Al mogen de aminozuren nog zulk een sterke werking hebben, een positief bewijs, dat de aminozuren zelf de verwekkers van de spdw. zijn, hebben wij nog niet in handen. In het darmkanaal heeft een hydrolytische splitsing van de eiwitstoffen plaats, waaruit aminozuren ontstaan. Een gedeelte hiervan wordt opgenomen, de rest blijft nog in den darm, waarvan een klein gedeelte door bacterieën wordt gedecarboxyleerd. Hierbij ontstaan aminen, die bekend zijn om hun sterk prikkelende werking op het vegetatieve zenuwstelsel. De ondervinding van Rapport c.s. bewijst insgelijks, dat de aminozuren zelf niet als zoodanig een spdw. veroorzaken. Hebben verder de aminozuren niet een sterker prikkelende werking op het vegetatieve zenuwstelsel, naarmate zij dichter staan bij de structuurformule van adrenaline?

Maar ook de aminen kunnen niet de initiale verhoogde warmteproductie veroorzaken, daar in den darm eerst de eiwitstoffen volledig worden gehydrolyseerd en de bacteriën eerst dan aminen kunnen afsplitsen. In hoeverre deze aminen een aandeel hebben in de stofwisselingsverhooging na den maaltijd, moet nog in studie worden genomen.

Een vraag, die ons verder bezig houdt, is, hoe de overdracht van den prikkel op de geprikkelde massa plaats vindt.

Worden direct na de opname de aminozuren reeds gereorbeerd, die dan tgv. een verhoogde concentratie, in 't bloed aantoonbaar, de cel of celtgroepen tot een verhoogde activiteit aanzetten, of vindt een overdracht plaats via het vegetatief-hormonaal-systeem, dat er zorg voor draagt, dat op een bepaalde plaats of omnicellulair de verbranding wordt geactiveerd? Van zelf komen wij daarmede tot het belangrijke punt van bespreking, welk aandeel dit vegetatieve systeem en het hormonaal-systeem in het tot stand komen van de spd.w. hebben.

#### V. Neuro-hormonale theorieën.

De invloed van beide, vegetatieve systeem en hormonaalstelsel op de spd.w., werd reeds uitvoerig besproken.

Na de opname van eiwitstoffen resp. koolhydraten begint reeds spoedig, voordat de vertering en de resorptie een aanvang hebben genomen, de stofwisseling te stijgen. Het bloedsuiker- en aminozuur-gehalte nemen toe. De initiale verhooging van de stofwisseling kan dan ook moeilijk zijn oorsprong vinden in de resorptie van de opgenomen voedingsstoffen. Bij de koolhydraatopname, alsook bij de resorptie van de aminozuren is gebleken, dat het bloedsuiker resp. aminozuurgehalte in 't bloed reeds zijn verhoogd, voor dat resorptie van de toegediende voedingsstoffen kan hebben plaats gehad: Staub-Traugott (zie Gottschalk), Loewy (783<sup>a</sup>), Jahn (621), Liebeschütz, Plauten Schadow (761). Deze laatsten hadden het plan opgevat, nog eens te onderzoeken of de spd.w. parallel verliep met de resorptie en aminozuurconcentratie in bloed. Voor zover zij konden nagaan, verliep inderdaad de spd.w. parallel met het aminozuurgehalte in bloed, echter treedt reeds spoedig na de voedselopname de verhooging van de stof-

wisseling op. Op grond van deze resultaten meenen zij, dat de spd.w. eerder optreedt dan de resorptie van voedingsstoffen. Zij aanvaarden de stelling, dat de toegediende aminozuren een reflectorische of hormonale prikkeling op de stofwisseling uitoefenen, uitgaande van maag- of darmwand. *Lami* (725) veronderstelt eveneens, dat de spd.w. door een sympathico-vagale reflex wordt bepaald en de voeding slechts secundaire waarde zou hebben. *Billigheimer* (154), *Leimdörfer* (746) en *Liebesny* (768) kennen aan het vegetatieve zenuwstelsel een belangrijke waarde toe. *Abelin* heeft hier in velerlei richting belangrijke onderzoekingen verricht en aangetoond, hoe de aminozuren, die de grootste spd.w. bezitten, in nauw verband staan met de proteïnogene aminen en het vegetatieve zenuwstelsel. Hij heeft ons ook aangetoond, hoe de grootte van de spd.w. wordt beheerscht door de fijnere regulaties van het vegetatieve systeem.

Men zal zich nog herinneren, hoe *Ederer* c.s. (352) hebben kunnen aantonen, dat het ergotamine de spd.w. opheft. Men kan wel zeggen, dat direct na de voedselopname de verhoogde stofwisseling reeds optreedt. Er moet dus een snelwerkend mechanisme zijn, dat den samenhang tusschen darmwand en lichaamcellen tot stand brengt. Het vegetatieve zenuwstelsel komt hiervoor in aanmerking.

Behalve door het sympathische zenuwstelsel wordt de spd.w. eveneens door den parasymphicus beïnvloed. *Atropine* kan de spd.w. verminderen of onderdrukken. De spd.w. is niet alleen afhankelijk van den prikkelingstoestand van den sympathicus, maar de spd.w. wordt veeleer beheerscht door den tonus van het geheele autonome zenuwstelsel. Het onderzoek van de laatste jaren heeft nog meer geleerd. Het centrale zenuwstelsel laat hier zijn gezag ook gelden en toont zijn autoriteit over de spd.w.

*Lundsgaard* (811) zag na doorsnijding van het halsmerg bij konijnen de spd.w. verdwijnen en *Aub* (67) zag bij katten na paraldehyde- of urethaan-narcose de spd.w. van aminozuren uitblijven. *Freund* en *Grafe* (426, 425) hebben kunnen aantonen, dat de eiwitstofwisseling in de hersenen wordt gereguleerd; na doorsnijding van het halsmerg zag men de rest-N. in de lever stijgen ten



teeken van een verhoogde afbraak in dit orgaan, ontstaan door het opheffen van een nerveusen invloed. Door het plaatselijk nekrotiseeren van midden- en tusschen-hersenen heeft *Grafe* (508) de stofwisseling kunnen doen dalen, zonder dat andere afwijkingen en storingen daarbij optraden: Zie ook *Freunden Laubender* (47). Men kent een zekere hegemonie toe aan de lever in het tot stand komen van de *spdw.*, maar ook de lever kan zich niet onttrekken aan den allesoverheerschenden invloed van het centrale zenuwstelsel. Haar stofwisselingsfuncties worden door het vegetatieve zenuwstelsel in bedwang gehouden, zooals elk orgaanstelsel, elk celverband, ja elke cel in het organisme de werking van het vegetatieve zenuwstelsel ondervindt. Ook de samenstelling van het bloed ondergaat er den invloed van en met een veranderden tonus van het vegetatieve zenuwstelsel gaat een verandering van de waterstofionen-concentratie gepaard. De ionen-verhoudingen kunnen zich wijzigen, evenals het bloedsuikergehalte en het N-evenwicht, juist zooals wij gezien hebben bij het ontstaan van een krachtige *spdw.*

*Strieck* (1271<sup>a</sup>) heeft nog onlangs medegedeeld, dat door operaties in het diëncephalon veranderingen in de stofwisseling kunnen optreden, zoowel verhoogingen als dalingen, die niet slechts voorbijgaand waren, maar eenige maanden duurden. In een geval zag hij ook de *spdw.* dalen. De eiwitafbraak werd nu eens geremd, dan weer verhoogd. Andere onderzoekers bevestigen, dat in het diëncephalon centra aanwezig zijn, die de eiwit-afbraak remmen. (*Leschke*). Deze verhoogde eiwit-afbraak vindt voornamelijk plaats in de lever, welke ook door het vegetatieve zenuwstelsel wordt geïnnerveerd.

De lever bezit eiwitdepots, onder den centralen invloed van het zenuwstelsel staande. *Toennissen* (1317) veronderstelt, dat de lever een dubbele antagonistische inneratie bezit, waarbij de sympathische vezels de eiwitafbraak verhoogen. Ook vermeld ik nog de bevindingen van *Ikeguchi* (609), die constateerde, dat het centrale zenuwstelsel ter hoogte van de *colliculi sup.* een centrum bevat voor de regulatie van de ureumvorming. *Lockwood* (776) zag ook veranderingen in de ureumstofwisseling optreden bij

psychosen. De stofwisseling in de lever, waarmede de regeling van de chemische warmteregulaties verband houdt, wordt met behulp van het sympathische zenuwstelsel constant gehouden. Höber<sup>(580)</sup>, Paschkiss<sup>(1001)</sup>, Renaud-Capart<sup>(1089)</sup>, Kirschbaum<sup>(661, 662)</sup> en Leyser<sup>(758)</sup> hebben den onderlingen samenhang tusschen het centrale zenuwstelsel en de lever aangetoond.

Grafe<sup>(505)</sup> zag, hoe in weefselculturen van lager en hooger ontwikkelde dieren de stofwisseling van de cel steeds een constante grootheid was. Zelfs kikker- en gistcellen wijken hier niet belangrijk van af. In het levend organisme moeten bijzondere inrichtingen aanwezig zijn, welke de ademhaling van het weefsel zelf aan de behoeften van het organisme aanpassen. Bij grootere dieren is dit een remmende werking, die, gezien ook de ervaring van Grafe, slechts door hormonen en het zenuwstelsel kunnen worden bewerkstelligd. Zonder zelf den aard van de stofwisseling oogenschijnlijk te beïnvloeden, kan de reactiesnelheid worden versneld of vertraagd. Zoo moeten wij ons ook indenken, dat het centrale zenuwstelsel slechts reguleerend op zal treden bij het tot stand komen van de spd<sub>w</sub>. De theorieën, die aan het zenuwstelsel een bijzondere waarde toekennen bij het ontstaan van de spd<sub>w</sub>. zeggen ons niet, hoe de verhoogde warmteproductie tot stand komt en welke brandstoffen hiervoor worden aangewend.

Behalve een groepeerling van de verschillende ontworpen theorieën over de spd<sub>w</sub>. in bovengenoemde onderverdeeling, hebben nog enkele onderzoekers andere hypothesen geopperd, die niet passen in de bovenstaande indeeling. Bornstein<sup>(185)</sup>, Wilhelmj, Bollmann en Mann<sup>(1384)</sup> hebben de osmotische verschijnselen een zekere waarde willen toekennen, daar de toediening van zoutoplossingen een matige spd<sub>w</sub>. gaf. De osmotische druk werd hierbij tevens veranderd.

M.i. bestaat ongetwijfeld na de voedselopname een verandering van osmotischen druk. Ionenverschuivingen hebben plaats en een verhooging van de waterstofionen-concentratie kan optreden. Deze veranderingen, die na de voedselopname kunnen ontstaan, zijn het gevolg van een evenwichtsstoornis, waardoor zoowel een verhooging van

de stofwisseling, alsook verschuivingen van de fysisch-chemische verhoudingen plaats vinden. Men kan zoo ook andere wijzigingen in het huishouden van het organisme, na de voedselopname ontstaan, als de primaire oorzaak van de spd<sub>w</sub>. opvatten. Verder blijkt, dat veranderingen in den osmotischen druk, door zoutinfusies veroorzaakt, niet steeds een verhooging van de stofwisseling op moeten leveren. *L o e w y* (783).

Merkwaardige bijzonderheden leverde het onderzoek van *B u r g e*, *N e i l l e n* en *A s h m a n n* (233, 234) op: na de voedselopname stijgt in het bloed ook het katalase-gehalte. Zij gingen zelfs zoover, dat zij de verhooging van de oxydatie toeschreven aan het verhoogde katalase-gehalte in het bloed. Bij toediening van kleine hoeveelheden glutaminezuur per os steeg het katalase-gehalte niet, terwijl bij perorale glykokol- en alanine-toediening dit wel het geval was.

#### SPEC. DYN. WERKING VAN KOOLHYDRATEN EN VETTEN.

##### 1. Koolhydraten.

Bij een uiteenzetting van de plethoratheorie heb ik er reeds op gewezen, dat de theorie van *V o i t* zou kunnen gelden zoowel voor de spd<sub>w</sub>. van koolhydraten als voor die van vetten. Maar toch bestaat het vermoeden, dat de spd<sub>w</sub>. van koolhydraten niet alleen afhankelijk is van een verhoogd aanbod. Bij de plethoratheorie heb ik dit reeds uiteengezet. De spd<sub>w</sub>. van koolhydraten is grooter als de lever glykogeen-arm is.

De polymerisatie van glucose tot glykogeen is een endotherme reactie en vraagt dus om energie. De warmte, die hierbij vrijkomt is de spd<sub>w</sub>. *B a h n* (82) toonde aan, dat de spd<sub>w</sub>. van de koolhydraten kleiner is, indien het glykogeen verbruik groot is. Na den toevoer van koolhydraten worden deze direct verbruikt, in plaats van in de lever te worden opgestapeld. *A b e l i n* (18) bewijst ons eveneens, dat door een remming van de glykogeenvorming de spd<sub>w</sub>. van koolhydraten wordt geremd. Natriumphosphaat nl. remt de omzetting in glykogeen en insgelijks de spd<sub>w</sub>.

*G e e l m u y d e n* (456) en *P a r n a s* (997) zijn eveneens voorstanders van de theorie, dat de spd<sub>w</sub>. van de koolhy-

draten stamt van de polymerisatie tot glykogeen. *Parнас* onderzocht de spd.w. van koolhydraten bij een patient met hepatogene azooamylie, waarbij het glykogeen in de lever niet kon worden vastgehouden. De spd.w. kwam niet voor den dag. Bij diabetes blijft de spd.w. van koolhydraten eveneens uit. Ook geldt de theorie voor de vondst van *Schirlitz* (1167), die constateerde, dat de koolhydraat verbranding onafhankelijk was van het bloedsuikergehalte en de spd.w. niet door de verbranding van de koolhydraten wordt geleverd. *Müller* (929) staat hier echter anders tegenover en meent, dat de spd.w. van koolhydraten niet optreedt, als de lever geen glykogeen bevat. *Wurmser* (1406) tracht daarom door middel van de thermochemie de spd.w. te verklaren, maar daar de omzettingen hierbij niet geheel bekend zijn, vooral niet bij de vorming van vet, zijn zijn berekeningen gebaseerd op weinig zeggende hypothesen. Vergelijk ook *Oppenheimer* (982).

*Tangl* (1293) meent, dat de uitscheiding van koolhydraten eveneens met sekretie-arbeid in de nier gepaard gaat, doch deze veronderstelling is voldoende door *Loeffler* (778) en *Lusk* (818) weerlegd, nl. na nierextirpatie en bij phloridzine diabetes blijft de spd.w. van koolhydraten bestaan.

De spd.w. van andere koolhydraten is hooger dan van glucose. Fructose kan alleen worden verbrand, als het eerst in glucose wordt veranderd, hetgeen in darm en lever plaats vindt: *Bollmann*, *Mann* (170<sup>a</sup>) en *Magath* (833<sup>a</sup>). Zetmeel (spd.w. 9.25%) wordt in den darm reeds getransformeerd.

*Wierzuchowsky* (1371, 1368, 1369, 1372) onderzocht uitvoerig de continue-injectie van galactose. De spd.w. was kleiner dan van fructose. Galactose kon ook na de injectie van insuline een hypoglykaemie niet tegengaan. Daar de verandering van galactose in glucose moeilijk plaats vindt, zou 't ook te verklaren zijn waarom de spd.w. zoo betrekkelijk klein is. Tenslotte kan de spd.w. van glucose groot zijn, ook als in de lever een flinke glykogeen voorraad aanwezig is. Er heeft dan vorming van vet plaats, wat met een groot verlies aan warmte gepaard gaat. *Wierzuchowsky* zag de spd.w. van glucose bij een jong varken stijgen tot over 100% van den calorieëntoevoer.

## 2. Vetten.

De spdw. van vet is klein, omdat vet direct kan worden opgenomen en in de reserve depots vastgelegd, zonder dat nog stofwisselingsprocessen plaats hebben. Zelfs soortvreemd vet kan als zoodanig zonder omzetting in het organisme worden opgestapeld. Na de extirpatie van darm en lever kan vet, evenals koolhydraten, nog verbrand worden. Vet-voeding vertoont bij diabetes geen spdw., daar het organisme in dezen toestand reeds veel vet verbrandt, waardoor het opgenomen vet direct reeds zonder omzettingen wordt verbrand. Al kan de spdw. van vet niet worden ontkend, toch is deze niet te danken aan de vorming daaruit van koolhydraten. Borsook<sup>(194)</sup> en Chauveau<sup>(271)</sup> hebben berekend, dat met de vorming van vet uit koolhydraten een verlies van 32-34% aan energie gepaard zou gaan. Bij den spierarbeid kan ook onmogelijk, indien vet verbrandt, dit eerst in koolhydraten worden omgezet, daar het nuttig effect van de vetverbranding bij energetischen arbeid slechts enkele procenten lager is dan van koolhydraten. De spdw. van vetten ontstaat waarschijnlijk door nog onbekende stoffen, die bij de vertering een rol gaan spelen.

De vraag blijft nu nog open, wààr de spdw. van de voedingsstoffen ontstaat. Vindt deze in het geheele organisme plaats, of is de verhoogde calorieënproductie gebonden aan slechts bepaalde organen? Het was reeds aan Claude Bernard<sup>(279)</sup> bekend, dat na de voedselopname de temperatuur in de lever hooger werd, waaruit hij ook concludeerde, dat de stofwisseling in de lever steeg. Auben Dubois<sup>(66a)</sup> vergeleken de spdw. van twee gezonden, een achondroplastische dwerg en van een man zonder beenen.

De achondroplastische dwerg had de grootste spdw., terwijl de man zonder beenen een normale spdw. vertoonde. Een vermindering van de spiermassa veroorzaakt dus geen verandering van de spdw.

Bornstein<sup>(185, 187, 188)</sup> verrichtte doorstromingsproeven met glykokol bij een intact gelaten lever. Het O<sub>2</sub>-verbruik, ammoniak- en aminozuurgehalte stegen, terwijl in

de spieren alleen het  $O_2$ -verbruik toenam, zonder verandering van het ureum en ammoniakgehalte. Ook *Nothaa*s (956, 961), *Staub* (1248, 1249), *Bollmann*, *Mann* en *Magath* (170, 842, 843) verkregen dezelfde resultaten. De aminozuren, die werden ingespoten, werden in het weefsel weer teruggevonden. Het ureumgehalte in de urine daalde sterk.

*Rapport* en *Katz* (1069) ontdekten evenwel, dat de doorstroming van de extremiteiten met aminozuren de stofwisseling sterk deed verhoogen. De concentratie van glykokol in de doorstromingsvloeistof bereikte evenwel een hoogte van 1%. Bovendien werden ook geen controleproeven verricht.

Bij de onderbinding van vaatgebieden, waartoe de lever behoort, constateerde *Dock* (332), dat de toevoer van aminozuren geen spd.w. meer veroorzaakte. In levercoupes is de spd.w. van alanine aanwezig, terwijl de alanine toediening aan spierbrei geen invloed op het zuurstofverbruik uitoefent.

De extirpatie van de lever heeft tot gevolg, dat de stofwisseling van het organisme aanzienlijk daalt (*Gräfe* en *Dencke*), terwijl bij de voeding met eiwitstoffen de lever aanzienlijk toeneemt in gewicht en in gehalte aan eiwit.

Naast deze enkele waarnemingen is verder commentaar hier overbodig, daar de lever het voornaamste stofwisselings-centrum is en de spd.w. vooral hier ontstaat. Toch is naderhand gebleken, dat ook de nieren voor een gedeelte verantwoordelijk zijn voor de verhoogde kaloriënproductie.

*Zuntz* (1427) kende aan de nieren ook een belangrijke rol toe in het tot stand komen van de spd.w., zooals *Steck* (1252) ook meent, dat de nieren bij de spd.w. een belangrijke rol vervullen. *Borsook* berekende, dat in de nier een groot gedeelte van de spd.w. tot stand komt en zag, evenals *Kisch* (663, 664, 666), dat de nieren aminozuren desamineeren kunnen. *Jansen* (627) komt tot een tegenovergestelde conclusie, evenals *Strieck* (1268). *Benedict* stelde vast, dat in de niervena meer ammoniak aanwezig is dan in de nierarterie. *Oberdisse* (970<sup>a</sup>) constateerde aan het *Starling* praeparaat, dat de nieren

de aminozuren desamineeren, wat gepaard gaat met een hooger  $O_2$ -verbruik. Hij schat, dat aan de nieren  $\pm 24\%$  van de totale spdw. toekomt. Verder kon aan de desaminering zelf slechts  $\pm 13\%$  van het totaal vermeerderde  $O_2$ -verbruik worden toegekend. Bij nader onderzoek kwam hij tot de conclusie, dat het gedesamineerde alanine, dat hij voor deze proeven gebruikte, voor de vorming van pyrodruivenzuur aansprakelijk was.

Interessant is nog te vertellen, dat L o n d o n (794, 795, 796, 797) angiostomie-proeven bij honden verrichtte. Het ammoniakgehalte was in de poortader grooter dan in de leverarterie, waaruit hij besloot, dat de darm de voornaamste plaats was van de desaminering. De afbraak verliep oxydatief.

Zoo zien wij dus, dat een verklaring van de spdw. vele mogelijkheden open laat.

Er is geen theorie, of zij bevat een kern van waarheid, maar daarnaast is men er nog niet in geslaagd zich een nauwkeurig begrip te vormen, waaruit de spdw. ontstaat. Er zijn zooveel inconsequenties en contradicties, dat men gemakkelijk geneigd is te aanvaarden, dat de intermediaire afbraak van dezelfde voedingsstof niet altijd dezelfde is, waarmede de spdw. dan eveneens verandert. De spw. is de uitdrukking van twee belangrijke componenten.

Aan de intermediaire stofwisseling van de opgenomen voedingsstoffen ontleent zij haar verhoogde calorieënproductie, terwijl vooral het neuro-hormonale stelsel er de grootte van bepaalt.

„Die Summe absoluten und positiven Wissens ist sehr klein; die Gelegenheit echter Forschung sehr schwer und Mangel an Wahrheitsliebe nicht selten.” HEIM.

## HOOFDSTUK X

### VRAAGSTELLING.

In de voorafgaande hoofdstukken werd aangetoond, hoe betrekkelijk weinig vaststaande feiten het onderzoek naar de oorzaak en het wezen van de spd<sub>w</sub>. heeft opgeleverd. Bovendien zijn de uitkomsten van de talrijke onderzoekingen weinig overeenstemmend.

Vele voorstanders huldigen de opvatting, dat de toediening van aminozuren steeds een spd<sub>w</sub>. veroorzaakt, anderen daarentegen meenen, dat bij bepaalde diersoorten de aminozuren deze werking niet vertoonen.

Ook de beïnvloeding van de spd<sub>w</sub>. door de darmzenuwen wordt door sommigen betwist, zooals bijv. Liebeschütz, Plaut en Schadow, die na extirpatie van de Nn. splanchnici de spd<sub>w</sub>. niet zagen veranderen.

Andere onderzoekers berichtten, dat de uitschakeling van het sympathische zenuwstelsel door de injectie van ergotamine de spd<sub>w</sub>. geheel kon doen verdwijnen. Zij trachtten, dit belangrijke feit ontdekt hebbende, op deze wijze te verklaren, dat de verhoogde stofwisseling zou ontstaan tengevolge van een reflex, uitgaande van den darmwand en langs de Nn. splanchnici verloopende. De extirpatie van den N. splanchnicus moet dan tot hetzelfde resultaat leiden, wat door Plaut en Nakayama niet werd waargenomen. Behalve het onderzoek van Aub, Evereth en Fine, van Lundsgaard en Pflüger, die allen de spd<sub>w</sub>. bij katten onder normale omstandigheden onderzochten, zijn mij uit de literatuur hieromtrent geen nadere gegevens bekend.

Een bron van oneenigheid ligt er besloten in de vraag, of de spd<sub>w</sub>. van de aminozuren steeds samengaat met een



stijgen van het aminozuur- en ureum-gehalte in bloed. Velen komen tot de slotsom, dat de spd<sub>w</sub>. niet met de aminozuur-curve in bloed parallel verloopt. Anderen nemen echter het standpunt in, dat de ureum-curve een getrouwe weergave is van de normale spd<sub>w</sub>. der eiwitstoffen en aminozuren. De vraag, of de aminozuren ook een bepaalden invloed uitoefenen op de bloedsuikercurve, kan noch ontkennend, noch bevestigend beantwoord worden.

Het is van belang, niet alleen de werking van gynergeen op de spd<sub>w</sub>. te kennen, maar tevens ook den invloed van het ergotaminetartraat op de bloedsuiker-, aminozuur- en ureumconcentratie voor en na den maaltijd te onderzoeken. Ook is het wenschelijk, den invloed van de splanchnicus-extirpatie op de concentratie van de bovengenoemde bestanddeelen van het bloed na te gaan. Naar aanleiding hiervan kwam ik tot de volgende vraagstelling:

- 1°. Hoe groot is de grondstofwisseling bij de kat en hoe verloopt de spd<sub>w</sub>., in het bijzonder van de eiwitstoffen en aminozuren, zoowel bij de parenterale als perorale toediening?
- 2°. Hoe is de invloed van gynergeen op de normale grondstofwisseling?
- 3°. Hoe is de invloed van gynergeen op de spd<sub>w</sub>. na perorale en parenterale toevoer van eiwitstoffen en aminozuren?
- 4°. Wordt de grondstofwisseling en de spd<sub>w</sub>. na de extirpatie van de beide Nn. splanchnici veranderd?
- 5°. Heeft na de toediening van eiwitstoffen en aminozuren in de samenstelling van het bloed een bepaalde verandering plaats, te weten een verandering in de concentratie van bloedsuiker, aminozuren en ureum?
- 6°. Heeft na de injectie van gynergeen de afbraak van de gewone voedingsstoffen zijn gewoon beloop of verandert daardoor ook de samenstelling van het bloed?
- 7°. Treden ook na de extirpatie van de Nn. splanchnici en de daaropvolgende toediening van voedingsstoffen veranderingen op in het bloedsuiker- aminozuur- en ureum-gehalte?

# EIGEN ONDERZOEK



# DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING BIJ KATTEN

„*Experimenta ac ratio.*” PARACELSUS.

## HOOFDSTUK XI

### METHODIEK.

#### A. ALGEMEEN OVERZICHT.

##### I. DIRECTE EN INDIRECTE CALORIMETRIE.

Daar een nauwkeurige bepaling van de *spdw.* en het verloop daarvan vordert, dat op verschillende achtereenvolgende tijden de stofwisseling kan worden gemeten, moest een bepaalde methode gekozen worden.

Het is eenerzijds mogelijk, direct de per tijdseenheid afgegeven warmte te meten; anderzijds is het ook doenlijk de stofwisseling uit het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte te bepalen.

Uit vele onderzoekingen is gebleken, dat de waarden, verkregen bij de bepaling van de grondstofwisseling langs den weg der directe calorimetrie, nauwkeurig overeenstemmen met die, welke verkregen worden, wanneer men zijn toevlucht neemt tot de bepaling van het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte. Z u n t z vooral toonde aan, dat de calorieën, die worden vrijgesteld, ook uit het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte berekend konden worden.

Nog onlangs hebben Aszodi en Pélyi <sup>(62)</sup> kunnen aantonen, dat de verkregen uitkomsten door middel van de directe en indirecte calorimetrie, goed met elkaar in overeen-

stemming waren, met slechts een variatiebreedte van  $\pm 2$  tot 3%. Wil men Adams en Poulton<sup>(26)</sup> gelooven, dan zou de overeenstemming tusschen directe en indirecte calorimetrie slechts bij een bepaalde verhouding van koolzuurproductie en zuurstofopname nauwkeurig zijn.

Tegen de verwachtingen in is echter gebleken, dat bij de bepaling van de spdw. de waarden van beide methoden niet geheel kloppen. Bij de indirecte methode waren bij het onderzoek van Aszodi en Pélyi<sup>(62)</sup> de waarden in de eerste perioden na de voedselopname hooger dan die, welke verkregen werden door de directe calorimetrie. Williams, Rich en Lusk<sup>(1385a)</sup> vonden eveneens uiteenlopende verschillen.

Werd het voedsel echter op lichaamstemperatuur gebracht, dan waren beide methoden identiek. Aszodi en Pélyi<sup>(62)</sup> slaagden er niet in, op deze wijze met beide methoden goed in overeenstemming zijnde uitkomsten te verkrijgen. De verschillen verdwenen weer, als men de totale meerdere warmte-productie in rekening bracht.

De directe calorimetrie, waarbij de differentiaal-calorimeter van Noyons<sup>(967)</sup> groote voordeelen biedt, heeft voor de bepaling der spdw. om verschillende redenen weinig toepassing gevonden.

Enkele omstandigheden zijn o.a., dat de benodigde apparatuur kostbaar is en dat de directe calorimetrie ons niet zoo gemakkelijk in kan lichten omtrent de verhouding, waarin de eiwitstoffen, koolhydraten en vetten worden verbrand.

Het is van groot belang het respiratorisch quotient ook bij de bepaling van de spdw. te leeren kennen. Daar dit quotient bij de indirecte calorimetrie gemakkelijk bepaald kan worden, gaf ik om deze reden de voorkeur aan de indirecte calorimetrie.

Howland<sup>(602)</sup> zag, dat na den maaltijd het lichaamsgewicht gedurende twee uur langzaam toenam en na vijf uur weer constant was geworden. Na een grooteren maaltijd viel de grootste gewichts-afname op een later tijdstip.

De stofwisseling heeft men ook uit de perspiratio insensibilis willen berekenen. Benedict<sup>(120, 121)</sup> en Root<sup>(1117a)</sup> zijn hierbij de pioniers geweest. Laszlo en

Schürmeyer<sup>(732, 733)</sup> bevelen eveneens deze methode aan en evenzoo Strieck en Magendantz<sup>(1264)</sup>. De grootte van de huiddoorbloeding, de toestand van het watergehalte der huid zijn echter factoren, die de perspiratio insensibilis sterk doen veranderen. Bij de bepaling van de spdw. van vleesch onderzocht Dieckhof<sup>(331)</sup> tevens de waterdampafgifte. Bij normale individuen treedt meestal na de toediening van vleesch een meer of minder sterke verhooging van de waterdampafgifte op. Noch bij gezonden, noch bij zieken bestaat echter een parallel verloop tusschen waterdamp afgifte en het zuurstofverbruik.

## II. DE INDIRECTE CALORIMETRIE.

Het is niet mijn bedoeling, uitvoerig de verschillende apparaten te beschrijven, die voor de bepaling van de gasstofwisseling worden gebruikt.

Ik wil me slechts beperken tot een beknopte beschrijving van die methoden, welke ik zelf heb gebruikt en in het kort mijn bevindingen hiervan vermelden. Hierbij komt het er op aan om nauwkeurig na te gaan, hoe groot gedurende bepaalde tijden de zuurstofopname en de koolzuurafgifte zijn.

Het eenvoudigste kan men zich de bepaling van de stofwisseling hierbij aldus voorstellen, dat het proefobject eenigen tijd in een afgesloten ruimte ademhaalt en men na dezen tijdsduur de procentueele samenstelling van de lucht in de kamer vergelijkt met die vóór het experiment. Kent men het juiste volume van deze ruimte en weet men den lichamelijken inhoud van het proefobject, dan kan men berekenen hoe groot het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte zijn.

Het spreekt vanzelf, dat deze proeven slechts van korten duur kunnen zijn, aangezien de zuurstof snel wordt verbruikt en het koolzuurgehalte te groot zou worden.

Zuurstof- en koolzuurgehalte van de lucht kunnen op verschillende manieren worden gemeten. Hiertoe maakt men het meest gebruik van de gasanalyse toestellen van Haldane, Sonden, Carpenter, Zuntz, Gerpert e.a.

Het koolzuurgehalte van de lucht kan zeer nauwkeurig langs electrischen weg gemeten worden: Noyons<sup>(965a)</sup>.

Voor een nauwkeurige beschrijving van bedoelde apparaten moet ik verwijzen naar de desbetreffende handboeken, waarin deze toestellen uitvoerig staan beschreven.

Bij langeren duur zou men de lucht in de verblijfruimte kunnen ververschen om de bovengenoemde moeilijkheden te omzeilen. Daartoe wordt er een luchtstroom met constante snelheid doorheen geblazen. Deze wijze van doen werd het eerste door Pettenkofer<sup>(1019a)</sup> toegepast. Door zoogenaamde „Gasuhren” werd de hoeveelheid doorgestroomde lucht gemeten en daarna naar de gasanalyse apparaten gevoerd, om het zuurstof en koolzuurgehalte na te gaan. Ook de verhoudingen van de dampspanning der lucht werden in rekening gebracht.

De apparaten van Rubner, Steyer, Sonden, Tigerstedt e.a. berusten eveneens op een overeenkomstig principe. Naar gelang de grootte van het proefobject werden natuurlijk verschillende kamers gebruikt. Beperkt men deze ruimte steeds tot een minimum, dan worden ook de fouten zeer gereduceerd.

De bovengenoemde apparaten hebben dit gemeen, dat het proefobject in een „open systeem” is ingeschakeld, dat er voortdurend een stroom van buitenlucht wordt doorgevoerd en zoo steeds voor een behoorlijke luchtverversching in de kamer wordt zorg gedragen.

Noyons<sup>(965a)</sup> construeerde voor de kliniek een toestel, berustend op hetzelfde beginsel. Gecombineerd met de elektrische meting van het koolzuurgehalte, bleek deze methode zeer nauwkeurige resultaten op te leveren.

Bij de zoogenaamde „gesloten systemen” wordt in een afgesloten ruimte geademd en dan na verloop van tijd het zuurstofverbruik gemeten.

Voor de bepaling van de spdw. leek mij deze methode het meest geschikt.

### III. GESLOTEN METHODE.

Behalve de methode, om na bepaalden tijd telkens de samenstelling van het gas te bepalen, zijn er nog andere, die op het volgende neerkomen: de lucht in de respiratiekamer wordt door een pomp in circulatie gebracht. Deze lucht wordt over stoffen geleid, die het koolzuur absor-

beeren. De gasdruk in de respiratiekamer zal daardoor veranderen, doch wordt door middel van een met zuurstof gevulde spirometer weer tot op den buitenluchtdruk teruggebracht. De spirometerstand wordt geregistreerd. Deze spirometer staat in zijwaartsche verbinding met het respiratiekamertje. Door *Noyons en Jongbloed* (966) is een methode aangegeven om het  $O_2$  verbruik, zonder gebruik van een spirometer, doorlopend door middel van de aërothermorheograaf te bepalen.

De hoeveelheid gebonden koolzuur is door gewichtsanalyse, door titratie of anderszins te berekenen. Uit het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte is het respiratorisch quotient te berekenen, waarover later nog zal gesproken worden.

Om het koolzuur te absorbeeren, gebruikte ik in den beginne natronkalk, evenals *Benedict* (130) dit deed bij zijn universeel respiratie-stofwisselings-apparaat. *Benedict* schakelde vóór de flesch met natronkalk nog enkele flesschen in, gevuld met zwavelzuur, die de lucht moest drogen, daar anders de natronkalk het vocht op zou nemen en bij de gewichtsanalyse onjuiste uitkomsten zou opleveren.

Om een maximaal absorptievermogen van de natronkalk te verkrijgen moet deze een zekere vochtigheid bezitten.

De afgescheiden hoeveelheid koolzuur wordt nu berekend naar de gewichtsvermeerdering van de natronkalk.

De droge lucht echter zal op haar beurt weer water aan de natronkalk onttrekken, waardoor nu een gewichtsvermindering op zou treden. Nadat de lucht de natronkalk is gepasseerd, wordt deze weer over zwavelzuur geleid, om het opgenomen water vast te leggen. Deze flesschen met de natronkalk worden samen gewogen, waardoor de gewichtsvermeerdering dan ook uitsluitend aan het opgenomen koolzuur te danken is.

Bij een respiratietoestel voor kleinere dieren gebruikte *Benedict* in plaats van zwavelzuur, calciumchloride.

Het geheele toestel, behalve de spirometer, wordt geplaatst in een bak met water, door middel van een thermometer op constante temperatuur gehouden.

Hoewel de verkregen resultaten met dit toestel niet slecht



waren, bleken hierbij toch nog groote bezwaren te bestaan.

De volgende moeilijkheden deden zich namelijk voor:

Op de eerste plaats mocht de snelheid van den luchtstroom niet al te groot zijn. In dit geval immers was de absorptie van den waterdamp niet volkomen en bleek, dat een apart ingeschakeld droogbuisje nog waterdamp uit de reeds „gedroogde” lucht opnam.

Van den anderen kant mocht ook de snelheid van den luchtstroom niet te klein zijn, daar anders de lucht in het respiratiekamertje niet volledig werd gemengd, waardoor bij twee opeenvolgende metingen het zuurstofverbruik van het proefdier, niettegenstaande volkomen rust, toch groote verschillen zou geven tengevolge van de onvoldoende menging. Er moest een compromis gevonden worden, waarmee aan beide eischen werd voldaan. Een volkomen bevredigende oplossing werd echter niet gevonden, te meer daar een heele serie chloorcalciumbussen in serie geschakeld moesten worden en het calciumchloride slechts enkele uren kon worden gebruikt. Daarom wijzigde ik deze aanvankelijke methode. In plaats van natronkalk te gebruiken, volgde ik de methode van Knipping<sup>(678)</sup>, die het koolzuur aan vloeibaar kaliloog bindt.

Belangrijke voordeelen zijn hieraan verbonden:

Het moeilijke en tijdroovende wegen van de natronkalkflesch en het lastige vraagstuk van de waterdampabsorptie vallen geheel weg.

Het aan de kaliloog geabsorbeerde koolzuur kan zoowel titrimetrisch, volumetrisch, als gravimetrisch worden bepaald. Na vele wijzigingen te hebben ondergaan, had eindelijk het stofwisselingsapparaat zijn definitieven vorm bereikt en bestond nu in hoofdzaak uit:

- a. het respiratiekamertje,
- b. de pomp,
- c. de waschflesch voor de koolzuurabsorptie,
- d. de spirometer.

Achter de pomp kan nog een rotameter worden ingeschakeld, die het stroomvolume van de lucht aanwijst.

Om de lucht met waterdamp te verzadigen wordt deze, voordat zij in het respiratiekamertje komt, reeds verzadigd.

Aan den spirometer is een schrijver bevestigd, die het zuurstofverbruik op een beroeten trommel registreert. Ik bepaalde bij het proefdier de stofwisseling ongeveer één uur voor den proefmaaltijd tot vier à vijf uur er na. De meting duurde uren, waarbij het dier steeds in den calorimeter bleef. Daartoe moest de waschflesch voor de koolzuurabsorptie op bepaalde tijden worden verwisseld, anders was na enkele uren de absorptie van het koolzuur niet meer volledig.

Om deze flesschen vlug te verwisselen is een zeswegkraan ingeschakeld, waarmede beurtelings de eene waschflesch voor de andere in de plaats gesteld kan worden.

Ook de zuurstof in den spirometer werd telkens uit een zuurstofcilinder aangevuld door middel van een driewegkraan in de toevoerleiding naar den spirometer.

Bij het nagaan van het juiste verloop van den luchtstroom zien wij, dat deze door de pomp via den rotameter en de waschflesch voor waterdampverzadiging naar de respiratiekamer wordt geleid. Van hieruit wordt de lucht door de waschflesch met kaliloog gedreven, om vandaar naar de pomp terug te stroomen.

Om de chemische warmte-regulatie van het proefdier uit te schakelen, werd het respiratiekamertje nauwkeurig op een constante temperatuur van ongeveer 29° C. ingesteld. Voor de pomp en den spirometer was dit onmogelijk en hiermede moest later dus rekening gehouden worden.

## B. GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING VAN HET GEHEELE APPARAAT.

### I. HET WATERBAD.

Het voornaamste onderdeel van het waterbad (Fig. 1, 2, 3 en 4) vormt de gaskamer (R), op temperatuur gehouden in het waterbad.

In ons geval werd de gaskamer in den zijwand geplaatst. Daar was dit voordeel aan verbonden, dat het afsluitdekseel belangrijk kleiner gemaakt kon worden en dus een grooter oppervlak van de kamer met het water in aanraking kwam. Om het gaskamertje zooveel mogelijk op een con-

FIG. 1

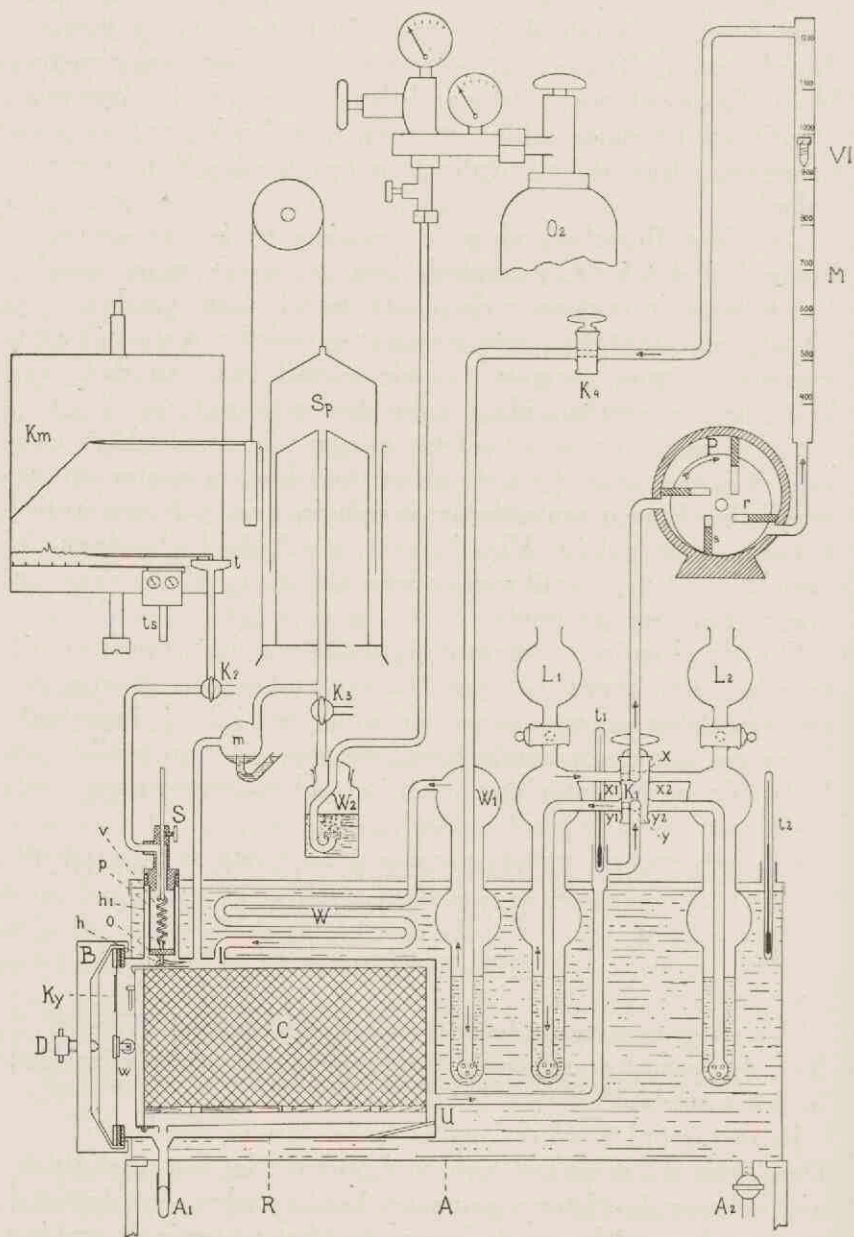


FIG. 2

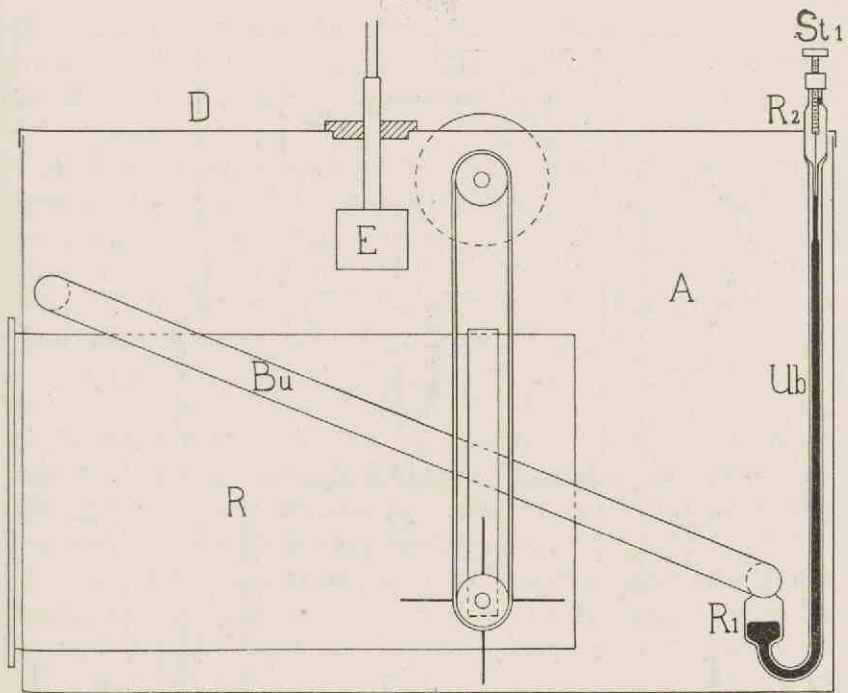


FIG. 3

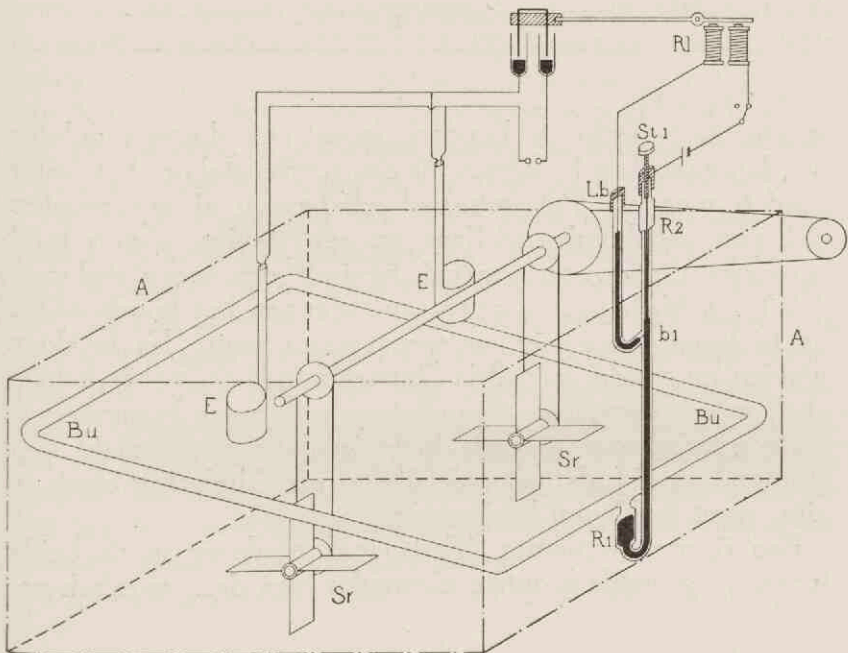
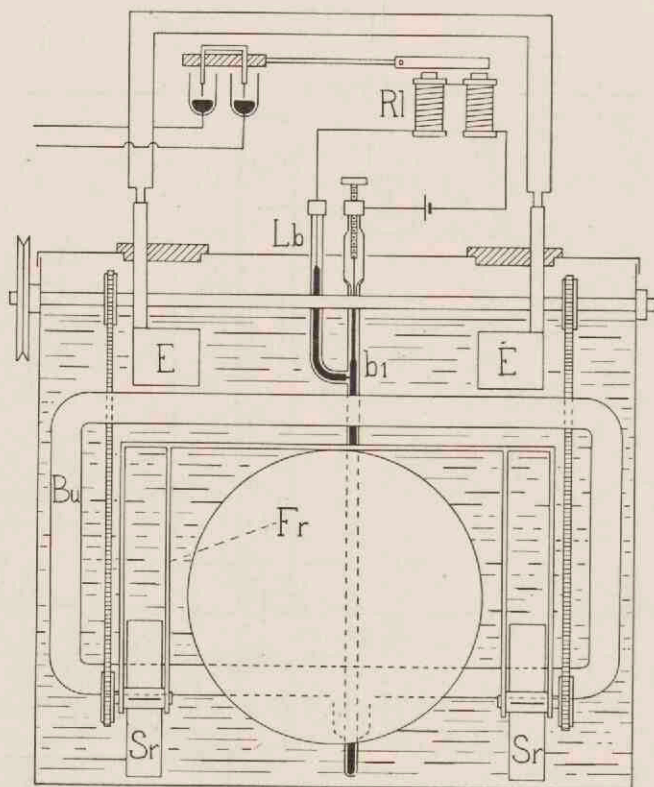


FIG. 4



stante temperatuur te houden, moest een thermoregulator worden aangebracht, benevens een roertoestel om het water goed te mengen. Het waterbad zelf bestaat uit een grooten bak van gegalvaniseerd ijzer, op een stevige ijzeren tafel geplaatst. Onder aan den bak bevindt zich een aftapkraan ( $A_1$ ) om bij het op temperatuur brengen het koude water af te laten loopen en er weer warm water bij te doen vloeien en verder nog drie Bunsenbranders om het geheel snel op de gewenschte temperatuur te kunnen brengen.

De rotatiepomp voor de luchtcirculatie veroorzaakt een stootend geluid, dat voor de dieren niet hinderlijk bleek te zijn, want ze bleven heel rustig.

Een ijzeren geraamte ( $Fr.$ ) werd zoodanig in de beide tegenovergestelde grootste zijwanden van den waterbak ge-

plaatst, dat er voldoende ruimte voor de gaskamer overbleef. In dit frame zijn aan weerszijden een paar assen gemonteerd. Aan elke as is een snaarwiel en een schoepenrad (Sr.) bevestigd.

Aan den bovenkant van den bak loopen op een as twee snaarwieljes, die door middel van een snaar de onderste snaarwielen en schoepenraderen in beweging brengen. Op deze wijze vond een krachtige menging plaats. Bij het inwerpen van wat krijtpoeder kon men zien, dat dit zeer snel door den geheelen bak werd verdeeld.

## II. DE THERMO-REGULATOR.

Om het waterbad op een constante temperatuur te houden, leek mij de elektrische thermo-regulator het beste. Een glazen buis (Bu) met een doorsnede van 18 mM. is in den vorm van een rechthoekig raam gebogen (zie fig. 3 en 4). Aan een der smalle zijden staat deze buis in verbinding met een U-vormig gebogen glazen buis (Ub). Aan het neerdalende been is een reservoir aangesmolten ( $R_1$ ), evenals ( $R_2$ ) aan het opstijgende been, echter zoodanig, dat dit in normale omstandigheden juist boven het kwikniveau blijft.

Bij  $b_1$  is in den wand een L. vormige glazen (Lb) buis ingesmolten, zonder echter hiermede in open verbinding te staan, die eveneens tot  $\pm 10$  cm. boven het waterniveau reikt.

In den wand van buis (Ub), die dezen van (Lb) scheidt, is een platinadraad ingesmolten, zoodat het kwik in de buizen (Ub) en (Lb) tot boven  $b_1$ , elektrisch contact hebben.

Op de bovenopening van beide buizen passen een paar stiften. Aan de ééne zijde zijn deze van een platina draadje, aan de andere zijde van klemschroeven voorzien. De stift ( $St_1$ ), die in de buis (Ub) past, heeft een stelschroef om in te stellen op het kwikniveau. De tot een glazen raam gebogen buis (Bu) wordt nu met toluol gevuld, hetgeen een groote uitzettings-coëfficiënt heeft (0.001099). Ook het reservoir  $R_1$  wordt gedeeltelijk gevuld. De rest van dit reservoir en buis Ub worden nu verder met kwik opgevuld, totdat bij de vereischte temperatuur van het water het kwik contact maakt met den platinadraad.

De beide aansluitklemmen staan in verbinding met een

relais (Rl), die den stroom, welke naar twee verwarmingselementen leidt, verbreken kan. Is de juiste temperatuur verkregen dan zal het kwik in Ub contact maken met den platinadraad. Hierdoor wordt de stroom in het relais gesloten, die nu weer op zijn beurt den stroom verbreekt van de verwarmingselementen. Met behulp van dezen thermostat en een voldoende menging van het water kon de temperatuur in den bak tot op  $0.02^{\circ}$  C. worden afgeregeld.

### III. RESPIRATIEKAMER.

De toegang tot de respiratiekamer (zie fig. 1 en 4) in den bak bevindt zich in den voorwand.

Om de menging van de uitgeademde lucht met de circulatielucht zoo snel mogelijk te doen plaats hebben, moest naar een zoo klein mogelijke respiratiekamer worden uitgezien. Het gunstigste is een cylinder, welke het beste aan den vorm van het dier is aangepast. De afsluiting van de respiratiekamer geschiedt door een, van een beugel (B) en drukschroef (D) voorzien deksel met rubberafsluiting. In het deksel bevinden zich nog twee kijkgaten (Kij), zoodat eenig licht in het kamertje binnen komt. Hierdoor zal het dier, gewend naar het licht te kijken, zich slechts weinig omdraaien. Het proefdier, in een kooitje (C) van metaalgaas gezeten, wordt in het kamertje geplaatst. Dit kooitje steunt achter in het kamertje op een paar riggels, waardoor zijn stand gedeeltelijk gefixeerd is, maar waarbij toch nog excursies in het verticale vlak mogelijk zijn. Boven aan het kooitje aan den voorkant is een haak bevestigd, welke in een beugel (o) hangt. Deze beugel is vastgemaakt aan de veer (v) van een pneumograaf (p), aangebracht in een apart huis (h) boven het kamertje. Deze veer kan door middel van een stelschroef (S) aangespannen worden, naar gelang het gewicht van de kat met het kooitje. De veer wordt zoover gespannen, dat het kooitje behoorlijk veerend is opgehangen. De pneumograaf staat in verbinding met een tambour van Marey, die op een beroeten trommel de bewegingen der kat registreert.

Het kooitje bevat een schuinhellend gootje, waarlangs de urine af kan loopen. Een scharnierend deurtje zorgt voor de afsluiting. Aan het sluitdeksel van het respiratiekamertje

is een wielte bevestigd, om het kooitje op zijn plaats te houden en toch verschuivingen in op en neerwaartsche richting mogelijk te maken. In het kamertje zelf is nog een afvoeropening aanwezig, zoodat dit steeds gemakkelijk kan worden schoon gemaakt.

De lucht stroomt de gaskamer door verschillende openingen aan den boven-voorkant binnen (I) en wordt aan de achterzijde van het kamertje eveneens via verschillende openingen weggeleid (U).

Het reeds vermelde waterbad zelf wordt door een plaatijzeren deksel (D) afgesloten, zoodat de warmte beter behouden blijft. In dit deksel bevinden zich op de eerste plaats drie openingen voor de waschflesschen. Deze flesschen staan in een koperen geraamte, dat aan het deksel is vastgesoldeerd. Voorts zijn er gaten in voor den af- en aanvoer van lucht, de thermometer, de aansluiting voor den spirometer en voor de registratie van de bewegingen van het proefdier. Door het deksel zijn twee dompelementen ingelaten en er boven op is de zeswegkraan ( $K_1$ ) bevestigd, terwijl een scherpje den thermoregulator beschut voor eventueele beschadiging.

De wanden van den waterbak zijn bekleed met „celotex” om het warmteverlies door straling zooveel mogelijk tegen te gaan. Op den bodem van den bak ligt een asbest plaat. In het midden is in het asbest een opening gelaten voor eventueele verwarming met de Bunsenbranders.

Voordat de lucht van de pomp in de respiratiekamer stroomt, wordt deze door een waschflesch ( $W_1$ ) geleid, waardoor de lucht met waterdamp wordt verzadigd. Deze waschflesch is gevuld met 2% wijnsteen zuur om te voorkomen, dat koolzuur geabsorbeerd zou worden. De buis, die de lucht naar het kamertje toevoert, loopt eerst in enkele spiralen (W) ter voorverwarming door het water.

#### IV. DE ZESWEGKRAAN.

De zeswegkraan ( $K_1$ ) (zie fig. 1) kan men zich het beste voorstellen als twee aan elkaar gekoppelde driewegkranen. Op deze manier kan beurtelings de ééne flesch na de andere in het systeem worden ingeschakeld. Eén enkele handbeweging is dan voldoende om de waschflesschen te ver-



wisselen, zoodat de stofwisseling uren lang bepaald kan worden. In de practijk bleek dat deze kraan verre te verkiezen was boven de zoogenaamde „Quetschhahne”, waarvan Hesse zich bediende. X en Y zijn de af- en toevoer, die beurtelings op X' en Y' of op X'' en Y'' kunnen worden ingeschakeld.

#### V. SPIROMETERAANSLUITING.

Aan het respiratiekamertje is nog de aansluiting voor den spirometer (Sp) aangebracht. (Zie fig. 1).

Deze aansluiting bevindt zich op gelijken afstand van den af- en aanvoer van de lucht. Hier is de druk een gemiddelde. Het stooten van de pomp wordt door deze plaats van aansluiting zooveel mogelijk gecompenseerd en de spirometer blijft heel rustig staan.

#### VI. DE POMP.

De pomp (P) (zie fig. 1) is een lamellen-rotatiepomp. In een excentrisch gelagerde rotor (r) schuiven lamellen, door centrifugale kracht weggeslingerd, veerend op en neer, waarbij de lucht van den zuigkant van de pomp wordt meegenomen naar den perskant.

De lamellen (s) zijn van „haefelite” vervaardigd, waardoor de inwendige wrijving zoo klein mogelijk gehouden wordt en ook het stooten van de pomp eenigszins wordt tegengegaan. Aan de ééne zijde is het lagerhuis om de as door middel van een als vetpot dienstdoend schroefdeksel, afgesloten. Aan de andere zijde van de as is het drijf wiel bevestigd, dat verschillende schijven bezit, waardoor de rotatie-snelheid van de pomp kan worden gewijzigd.

De as bezit een moleculair-afsluiting en wordt mede door vaseline luchtdicht gemaakt. Deze vaseline wordt door een vetpot met schroefdeksel, die zich op het lager bevindt, toegevoerd. De afsluiting van de pomp is daardoor voldoende verzekerd en vertoont, ook bij matigen overdruk, geen lekkage.

Men moet er zorg voor dragen, dat de pomp veelvuldig wordt gesmeerd om een uitloopen van de as en lekken tegen te gaan.

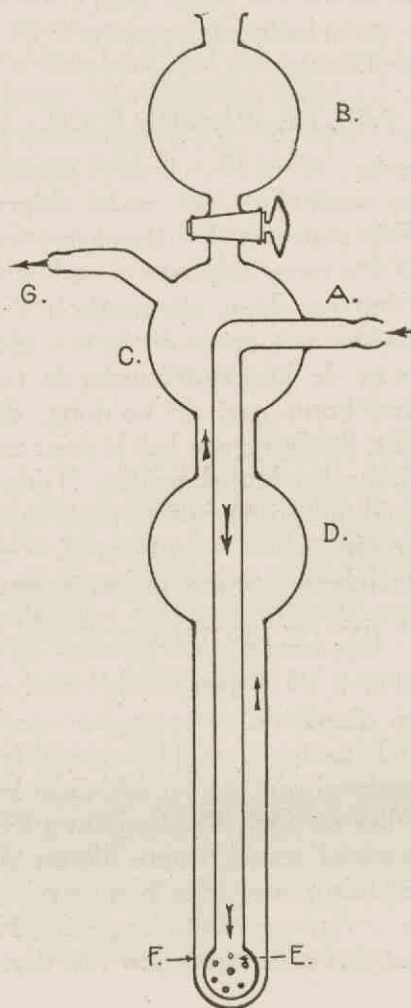
Tijdens het langdurig aan één stuk doorloopen wordt de

pomp wel warm tengevolge van de groote inwendige wrijving. Dit heeft echter geen nadeel. De pomp en tevens ook de roerinrichting worden door een enkelen electromotor van  $\frac{1}{2}$  P.K. gedreven en door middel van transmissie-schijven op een juiste rotatie-snelheid gebracht.

### VII. DE ROTAMETER.

De rotameter (M) (zie fig. 1) bestaat uit een naar beneden zwak konisch toeloopende glazen buis, waarin een vlottertje (VI) kan bewegen.

FIG. 5



Het apparaat wordt zuiver verticaal geplaatst en de luchtstroom aan de onderzijde ingeleid. Naar gelang van de hoeveelheid lucht, die per tijdseenheid passeert, wordt het vlottertje meegenomen. Een bepaalde stand van den vlotter zal dus overeenstemmen met een zeker luchtvolume per uur. De rotameter wordt met een gasmeter geijkt.

Op den rotameter kan men aflezen of de pomp voldoende lucht geeft. Aan den afvoer van den rotameter bevindt zich een slangklem, waarmede men de doorstreamings-snelheid kan regelen en constant houden.

De temperatuur van de doorstreamingslucht wordt direkt bij de afvoerbuis gemeten. Deze temperatuur is het meest geschikt om als gemiddelde temperatuur in het respiratiekamertje te dienen.

#### VIII. DE WASCHFLESCHE.

Als waschflesschen (zie fig. 1 en 5) voor de absorptie van het koolzuur werd een klein model volgens het systeem Knipping<sup>(678)</sup> gebruikt. De flesch bestaat uit 3 glazen bollen B, C en D. De twee onderste C en D staan met elkaar in open verbinding en doen als spatkolf dienst. De horizontaal bevestigde buis A loopt uit in een glazen bolletje E ter verdeeling van de koolzuurhoudende lucht, waardoor deze in aanraking komt met de kaliloog, die zich in den ontvanger bevindt. De bovenste bol B doet eventueel dienst bij de volumetrische koolzuurbepaling. Tijdens het gebruik is de kraan afgesloten. In de horizontaal bevestigde buis A stroomt de lucht binnen en wordt via G weder afgevoerd. Ook de waschflesschen worden in het waterbad geplaatst.

#### IX. DE REGISTRATIE.

Door Benedict<sup>(131)</sup> werden bij de bepaling van de stofwisseling van dieren de bewegingen van het dier op de beroeten trommel vastgelegd. Hesse<sup>(565)</sup> registreerde alleen het zuurstofverbruik en las uit deze kurve de bewegingen van het dier af. Ook Knipping<sup>(678a)</sup> registreert bij het respiratietoestel voor kleinere dieren alleen het zuurstofverbruik. De spirometer, die Knipping<sup>(678a)</sup> hiervoor gebruikt, is tevens respiratiekamertje. Het nadeel van dit systeem is, dat een groot gedeelte van den spirometer en

dus ook het respiratiekamertje niet op een constante temperatuur gehouden wordt.

Voor de registratie (zie fig. 1) van de bewegingen gebruikte ik de pneumograaf en registreerde op dezelfde trommel het zuurstofverbruik. Het kymographion wordt electrisch aangedreven, systeem Boullitte. In vier en een half uur draait de trommel éénmaal rond. Een tijdsignaalgever (ts) geeft den tijd aan. Door een kraan (Kr) kan de tambour met de buitenlucht in verbinding worden gebracht.

#### X. DE SPIROMETER.

De spirometer (Sp) met een volume van 2000ccm is zoo veel mogelijk uitgebalanceerd. De spirometer is geijkt.

In de toevoerleiding van den spirometer kan een veiligheidsventiel geplaatst worden. Een over- en onderdruk kan door dit ventiel gecompenseerd worden. De werking laat zich uit de teekening afleiden (Zie fig. 1).

Ook bevindt zich in de toevoerleiding naar den spirometer nog een driewegkraan, welke den spirometer met de buitenlucht resp. zuurstof-cylinder in verbinding stellen kan. Om de lucht in den spirometer met waterdamp te verzadigen, wordt in de zuurstofleiding een waschfleschje ( $W_2$ ) ingeschakeld.

#### C. METING VAN DE KOOLZUURAFGIFTE.

De koolzuurafgifte kan op verschillende manieren worden gemeten. Een gebruikelijke methode is de gewichtsvermeerdering van de absorptie-flesch voor koolzuur te meten, nadat de lucht met het te bepalen koolzuurgas gedurende een bepaalden tijd er door heen gestroomd is. Het bezwaar van de droging van de lucht vóór en achter de absorptie-flesch ligt in het nadeel van deze methode.

Een andere methode, die Knipping<sup>(678)</sup> gebruikte, is de volumetrische bepaling. Wordt koolzuur bijv. aan kaliloog geabsorbeerd, dan ontstaat een karbonaat, dat in een sterk zuur milieu gesplitst wordt en er komt koolzuurgas vrij. Het volume van dit koolzuurgas kan met behulp van een spirometer gemeten worden.

Aanvankelijk gebruikte ik deze methode.

Laten we na de beëindiging van een proef overmaat van zuur bij de loog vloeien, dan komt het opgenomen koolzuur vrij, waarvan het volume gemeten kan worden. Te dien einde vult men den bovensten bol van de waschflesch met zuur, sluit G. en A. af en verbindt B. met den spirometer. De kraan wordt geopend, het zuur doet het koolzuur ontwijken en aan den spirometer is de volume-vermeerdering af te lezen. Bij het afloopen van het zuur naar het reservoir zou een vacuum kunnen ontstaan, waardoor het afloopen bemoeilijkt wordt. Daarom werd de bovenste bol met de beide anderen in verbinding gesteld.

Bij ontwikkeling van het koolzuurgas komt veel warmte vrij. De flesch wordt daarom in een bak koud water geplaatst. Men leest den spirometer pas af, wanneer de flesch weer tot op kamertemperatuur is afgekoeld.

Men verricht eerst een zoogenaamde blinde proef, om daardoor de hoeveelheid koolzuur te leeren kennen, die de loog reeds bevat, voordat met een proef begonnen werd.

Doelmatiger en sneller uit te voeren is de titratie methode, die ook door Hesse (565) en Knipping (674) werden gebruikt.

Hesse bezigde daartoe een gewijzigde methode, door Winkler (1389a) reeds aangegeven.

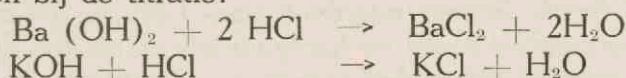
In principe komt deze methode hierop neer: de geabsorbeerde koolzuur is in de kaliloog gebonden als kalium-carbonaat. Hierdoor daalt de sterkte van de loog en deze kan door titratie worden bepaald. Is het alkali-gehalte, voordat de absorptie heeft plaats gehad, ook bekend, dan kan uit het verschil in alkaliniteit van beiden de geabsorbeerde hoeveelheid koolzuur worden berekend. Het gevormde carbonaat reageert met het ter neutralisatie toegevoerde zuur onder vorming van koolzuur, waardoor onjuiste uitkomsten verkregen zouden worden. Om dit te voorkomen wordt het koolzuur aan barium gebonden, dat als onoplosbaar barium-carbonaat wordt neergeslagen. Wordt getitreerd met zuur van hooge normaliteit, dan reageert het barium-carbonaat hiermede, waarbij weer vrij  $\text{CO}_2$  zou kunnen ontwijken. De titratie vindt om deze redenen dan ook plaats met zuur van geringe normaliteit. Als indicator wordt phenolphthaleïne gebruikt.

De voor absorptie gebezigde kaliloog wordt, voordat de titratie een aanvang neemt, aanzienlijk verdund, en enkele ccm hiervan genomen, waarvan dan de alkaliniteit wordt bepaald.

Bij de toevoeging van barium spelen zich de volgende reacties af:



en bij de titratie:



De oplosbaarheid van barium-hydroxyd is maar zeer matig. Daarom is het noodzakelijk een overmaat van de barium-chloride oplossing toe te voegen, waardoor het gevormde barium-hydroxyde in oplossing blijft. Wij gebruiken een 5% oplossing van barium-chloride.

Heeft men  $x$  ccm  $\frac{1}{10}$  n HCl nodig ter neutralisatie van de kaliloog, (waarin de uit de lucht geabsorbeerde  $\text{CO}_2$  dus ook verdisconteerd is) vóórdat de uitgedemde  $\text{CO}_2$  hierin geabsorbeerd is, en gebruikt men  $y$  cc  $\frac{1}{10}$  n HCl ter neutralisatie van de kaliloog, nadat de geëxpireerde  $\text{CO}_2$  hierin is opgelost, waaruit dus  $\text{K}_2\text{CO}_3$  is gevormd, dan komen  $(x-y)$  cc  $\frac{1}{10}$  n HCl overeen met  $(x-y)$  cc  $\frac{1}{10}$  n  $\text{K}_2\text{CO}_3$  oplossing, waarin de uitgedemde  $\text{CO}_2$  dus is vastgelegd.

Volgens de definitie van de normaliteit komen nu 2 grammol. HCl. overeen met 1 grammol.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en is 1000 cc  $\frac{1}{10}$  n HCl. aequivalent met  $\frac{1}{10}$  grammol. HCl en met  $\frac{1}{20}$  grammol.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Een grammol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  is 138.2 gr.;  $\frac{1}{20}$  grammol.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  is dus  $\frac{1}{20} \times 138.2$  gr.  $\text{K}_2\text{CO}_3 = 6.91$  gr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . 1000 cc  $\frac{1}{10}$  n HCl komt dus overeen met 6.91 gr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . 1 cc  $\frac{1}{10}$  n HCl komt dus overeen met 0.00691 gr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . 0.00691 gr.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bevat 0,0022 gr.  $\text{CO}_2 = 1.1196$  cc  $\text{CO}_2$  bij  $0^\circ$  C en 76 cm Hg.

Voor de  $\text{CO}_2$  absorptie gebruikten wij 50 cc kaliloog. Ter bepaling van deze geabsorbeerde koolzuur hebben wij de kaliloog tot 1000 cc verdund. Hiervan namen wij 5 cc, dus moet bovenstaande uitkomst nog met 200 vermenigvuldigd worden, zoodat wij dan vinden voor elke cc  $\frac{1}{10}$

n HCl, die na de koolzuurabsorptie minder noodig is ter neutralisatie  $200 \times 1,1196 \text{ cc CO}_2 = \underline{\underline{223,92 \text{ cc CO}_2}}$  bij  $0^\circ \text{ C}$  en  $76 \text{ cm Hg}$ .

Een koolzuurbepaling geschiedt nu als volgt:

Om de koolzuur in het respiratietoestel te absorbeeren, wordt 50 of 75 cc nauwkeurig afgemeten kaliloog van 47% in de waschflesch gedaan en het toestel ingeschakeld. Na een bepaalden tijd, gedurende welken tijdsduur wij de koolzuurafgifte van het dier willen meten, wordt de inhoud van de waschflesch in een maatkolf van 1000 cc overgegoten en met gedestilleerd of koolzuurvrij water tot de deelstreep aangevuld. Van deze verdunning brengen wij 5 cc nauwkeurig gepipetteerd over in een Erlemeyer kolfje van  $\pm 150 \text{ cc}$  inhoud. Hieraan voegen wij nu 30 cc van een 5% barium-chloride oplossing toe, waardoor een neerslag van barium-carbonaat ontstaat. Met phenolphthaleïne als indicator wordt nu getitreeerd met  $\frac{1}{10} \text{ n}$  HCl totdat de roode kleur juist zal verdwijnen. De zoutzuuroplossing laat men heel langzaam toevloeien. In een tweede maatkolf van 1000 cc brengen wij nauwkeurig afgemeten 50 resp. 75 cc van de voorraad-oplossing van kaliloog en vullen weer aan met water tot de deelstreep. We pipetteeren hier weer 5 cc vanaf, brengen dit in de Erlemeyer kolf van 150 cc, voegen weer de barium-chloride oplossing toe en titreeren weer als boven.

Het verschil in cc van beide titraties, vermenigvuldigd met 223.92, geeft nu aan hoeveel cc  $\text{CO}_2$  ( $0^\circ \text{ C}$  en  $76 \text{ cm Hg}$ ) in den bepaalden tijd zijn afgegeven.

#### D. DE VOCHTIGHEID VAN DE LUCHT.

Nog enkele moeilijkheden baarde de vochtigheid van de lucht. Voor dierproeven wordt meestal de lucht met waterdamp verzadigd, waardoor variaties in het gasvolume, door wisseling van de waterdampspanning veroorzaakt, zooveel mogelijk worden uitgeschakeld.

Het voordeel, de lucht met waterdamp te verzadigen, weegt echter niet geheel op tegen de nadeelen, hieraan verbonden.

Het blijkt nl., dat bij hogere temperatuur ( $30\text{-}35^\circ \text{ C}$ ) de

respiratorische stofwisseling grooter is, indien het vochtigheidsgehalte van de lucht zeer groot is. *Murschauer* en *Hidding* <sup>(937)</sup> gingen dit na bij cavia's en vonden, dat bij hoogere temperatuur, als de physische warmte regulatie in werking is, de stofwisseling in vochtige lucht grooter is dan in droge lucht. *Borchard* <sup>(182)</sup> vond in vochtige omgeving bij een temperatuur van 33° C. een vertraagde reactie van de grondstofwisseling op de voeding. Zie ook *Wolpert* <sup>(1401)</sup>.

De neutrale zone moet dus veranderen, als de lucht maximaal met waterdamp verzadigd is en om deze moeilijkheid te vermijden, verzadigde ik in latere experimenten de lucht niet meer met waterdamp. De insteltijd, die noodig is om van een constant verloop van de grondstofwisseling verzekerd te zijn en temperatuurwisselingen zooveel mogelijk te compenseeren, bedroeg meestal slechts 10-15 minuten, in plaats van ongeveer één uur, wat *Hesse* hiervoor noodig heeft.

De *spdw.* heb ik gemeten zoowel in lucht, maximaal met waterdamp verzadigd, als in een omgeving, waarvan de vochtigheid lager was. Duidelijke verschillen heb ik niet gevonden. Later bepaalde ik de *spdw.* uitsluitend in lucht met een normale vochtigheid. De neutrale zone kan nu constant blijven en de insteltijd is daardoor nog meer verkort.

Weliswaar is hier de correctie voor vochtige lucht, tot droge lucht gereduceerd, zeer moeilijk te berekenen, echter maakt dit slechts een fractie van nauwelijks 1% uit, redenen waarom bij de berekening van het zuurstofverbruik, tot 0° C en 76 cm Hg gereduceerd, deze factor verwaarloosd werd.

## E. CONTROLEPROEVEN.

Voordat met een eerste proef kan worden begonnen, moet eerst het toestel op de dichtheid worden gecontroleerd, om aldus fouten, die aan lekken zouden te wijten zijn, uit te sluiten.

Men kan dit vooruit het best controleeren, door het systeem met een kwik- of watermanometer in verbinding te brengen en vervolgens den druk te verhoogen. Op voor-



waarde dat de temperatuur constant blijft, mag de manometer niet van stand veranderen. Daalt deze niet, dan is het uitgesloten, dat groote lekken aanwezig zijn.

Het waterbad wordt nu op de gewenschte temperatuur gebracht en de pomp in werking gesteld. Ook de spirometer, die was uitgeschakeld, wordt weer verbonden om veranderingen van het volume te registreeren op de beroeten trommel.

Is de temperatuur nog niet constant, dan neemt het volume belangrijk af. Moet de lucht bovendien nog met waterdamp verzadigd worden, dan neemt dit ook nog eenigen tijd in beslag. Spoedig echter treedt een evenwicht in en blijft de spirometer onveranderlijk staan, als geen lekken in het toestel aanwezig zijn.

De pomp liet ik nu eenigen tijd werken en nadat de spirometer een half uur op dezelfde hoogte was blijven staan, kon ik er verzekerd van zijn, dat geen lekken aanwezig waren. De registratielijijn op de trommel verloopt dan zuiver horizontaal.

In den spirometer wordt nu een juist afgemeten hoeveelheid koolzuurgas gebracht. De spirometer stijgt. Men stelt de respiratiekamer er mee in verbinding en laat het toestel functioneeren. Na verloop van eenigen tijd is de spirometer op zijn ouden stand terug gekomen en is het koolzuur in de waschflesch vastgelegd.

Bij de titratie, zooals boven omschreven, moet dezelfde hoeveelheid koolzuur weer teruggevonden worden. Klop-pen twee à drie testproeven, dan is men er van overtuigd, dat de koolzuurabsorptie en de titratie zuivere uitkomsten leveren.

Worden de verwarmings-elementen uitgeschakeld, waardoor het waterbad een enkelen graad in temperatuur daalt, dan wordt dit door den spirometer nauwkeurig opgeteekend.

Werkt het apparaat normaal, dan kan, terwijl van een proefdier de normale grondstofwisseling bepaald wordt, het systeem op een verminderden luchtdruk worden gecontroleerd. De spirometerleiding wordt met een slangklem afgesloten, terwijl wij het toestel matig, bijv. 15 minuten, door laten werken. Het uitgeademde koolzuur wordt geab-

sorbeerd en aangezien het volume niet kan veranderen, ontstaat een vermindering van den luchtdruk. Geen buitenlucht mag nu door lekken naar binnen stroomen. Wordt na 15 minuten de verbinding met den spirometer weer hersteld, dan moet deze opnieuw het zuurstofverbruik gaan aanwijzen en behoort het verdere verloop van de curve precies in het verlengde te liggen van de curve, voordat de spirometer afgesloten werd.

Men kan gedurende de werking van het toestel den spirometer met gewichten bezwaren. Worden nu later de gewichten weggenomen dan moet de spirometer weer nauwkeurig het verloop van de curve volgen. Bij een lek zal dit niet meer het geval zijn.

Dat het toestel aan alle verwachtingen beantwoordde, bleek tenslotte uit de ijking van het apparaat door middel van alcoholverbranding.

De alcoholverbranding, als ijkmethode voor de respiratiecalorimeter gebezigd, werd het eerste door Benedict (130) toegepast en later ook door Noyons (963) gevolgd.

De methode is zeer eenvoudig. Een alcoholbrander, gevuld met 95% alcohol, brandt gedurende een bepaalden tijd in het toestel. Uit het gewichtsverlies van den brander kan berekend worden hoeveel alcohol is verbrand. De waarden van het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte moeten na meting nauwkeurig kloppen met de theoretisch af te lezen waarden uit de bekende hoeveelheid verbrande alcohol. Van belang is, dat het vlammetje van den brander met een kleine en constante vlam brandt. Als voorbeeld moge dienen:

In den brander bevindt zich 95% aethylalkohol.

Gewicht brander voor de proef: 235.830 gr.

Gewicht brander na de proef: 234.733 gr.

Verbrande alcohol: 1.097 gr. alcohol van 95% = 1.042 gr. aethylalkohol van 100%.

De brander heeft 15 minuten in het toestel gebrand, waarvan gedurende 11 minuten het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte werden gemeten.

In deze 11 minuten wees de spirometer een zuurstofverbruik aan van 1210 cc bij een temperatuur van 18° C. en een barom. stand van 765 mm, hetgeen overeenkomt met

$0.925 \times 1210 \text{ cc O}_2 = 1119.3 \text{ cc O}_2$  (0.925 = reductiefactor: zie Carpenter (257)).

Daar 1 gr. alcohol van 100% bij verbranding 1458 cc  $\text{O}_2$  verbruikt, levert 1.042 gr. 100% alcohol 1519.23 cc  $\text{O}_2$ . Het  $\text{O}_2$  verbruik werd 11 minuten geregistreerd; er moeten in 11 minuten theoretisch  $\frac{11}{15} \times 1519.25 \text{ cc} = 1113,6 \text{ cc}$  zuurstof worden gebruikt.

Er werd een verbruik gevonden van 1119.3 cc. Bij de bepaling van de koolzuurproductie bleek, dat 3,20 cc van een 0.105 n HCl oplossing overeenkwamen met het geproduceerde koolzuur. In cc uitgedrukt wordt dit:

$$\frac{105}{100} \times 3.2 \times 223.92 \text{ cc koolzuur} = 752.4 \text{ cc koolzuur.}$$

1 gr. alcohol van 100% produceert 972 cc koolzuur. 1.042 gr. alcohol werden verbrand in 15 minuten. In 11 minuten moet theoretisch geproduceerd worden:

$$\frac{11}{15} \times 1012.8 \text{ cc koolzuur} = 423,8 \text{ cc koolzuur.}$$

Het gevonden respiratorisch quotient is dus:

$$\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2} = \frac{752.4}{1119.3} = 0.673$$

Het theoretisch berekende respiratorisch quotient bedraagt:

$$\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2} = \frac{742.3}{1113.6} = 0.6665$$

## F. HET VERLOOP VAN EEN STOFWISSELINGS-BEPALING.

Als proefdieren gebruikte ik, ook voor de eerste proefneming, katten. Om met het toestel meer vertrouwd te raken, bepaalde ik op verschillende dagen steeds de grondstofwisseling van een en hetzelfde dier. Om nu vergelijkbare waarden te verkrijgen, gaf ik de dieren steeds hetzelfde voedsel, ten einde de grondstofwisseling zooveel mogelijk constant te houden.

De gang van een bepaling met ons toestel is nu als volgt: Het waterbad wordt op de vereischte temperatuur ge-

bracht. De stroom van het relais wordt gesloten, eveneens die van de twee verwarmings-elementen. De trommel van het kymographion wordt van een registreerpapier voorzien en beroet. De spirometerschrijver wordt op zijn laagsten stand ingesteld.

De twee waschflesschen worden elk met 50 resp. 75 cc kaliloog van 47% gevuld. Deze hoeveelheid is ruim voldoende voor een proef van anderhalf à twee uur. Ook dan is de koolzuurabsorptie nog volledig. Een waschflesch met barietwater gevuld en achter de loogwaschflesch ingeschakeld blijft helder nadat het toestel reeds zoolang gewerkt heeft. De waschflesch voor de verzadiging van de lucht met waterdamp wordt gevuld met  $\pm 70$  cc van een 2% wijnsteenzuuroplossing.

Het is gewenscht de waschflesschen vooraf op temperatuur te brengen of vóór het gebruik de flesschen reeds in het waterbad te plaatsen. De insteltijd wordt er door verkort.

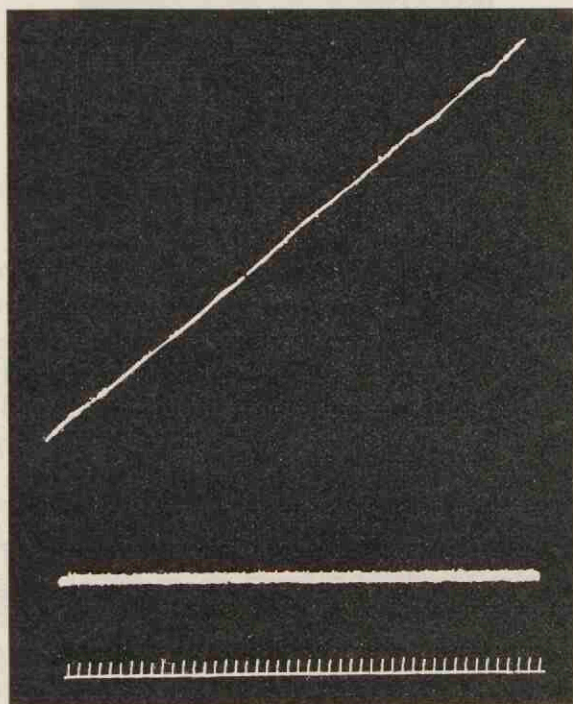


FIG. 6

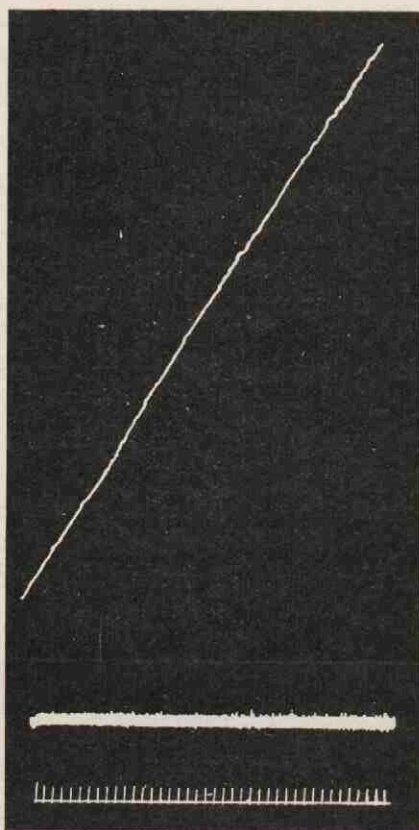


FIG. 7

Het kooitje met de kat wordt in het gaskamertje gescho-  
ven en aan de pneumograaf opgehangen. De veer van de  
pneumograaf wordt gespannen, zoodat het kooitje geheel  
vrij hangt. Het gaskamertje wordt met het deksel luchtdicht  
afgesloten en de pomp nu ingeschakeld. De spirometer  
wordt met zuurstof gevuld. De tamboer van Marey, die  
in verbinding staat met de pneumograaf en het tijdsignaal,  
worden op de beroeten trommel ingesteld. De schrijver van  
den spirometer wordt ook tegen de trommel aangezet. De  
lijn, die de spirometer opteekent, toont aan, dat in den be-  
ginne temperatuur en vochtigheid nog geen evenwichts-  
toestand hebben bereikt, daar deze lijn een gebogen verloop  
heeft. (zie fig. 6 en 7).

Verloopt de curve van het  $O_2$ -verbruik in een rechte lijn, dan wordt de tweede waschflesch ingeschakeld, nadat, zoo noodig tevoren, de spirometer nog met  $O_2$  is bijgevuld. De stand van den spirometer wordt opgeteekend en met den tijdschrijver het begin van de proef vastgesteld. Na twintig minuten wordt de stand van den spirometer weer afgelezen en het verschil in volume wijst het  $O_2$ -verbruik aan: na verloop van weer twintig minuten wordt nog eens den spirometerstand afgelezen.

De temperatuur van het waterbad wordt elk kwartier gemeten en ook de kamertemperatuur teekent men op. De barometerstand wordt eveneens zorgvuldig genoteerd. Intusschen wordt een derde waschflesch gereed gehouden.

Na het einde van veertig of zestig minuten wordt weer op de eerste flesch overgeschakeld en de tweede waschflesch door de derde vervangen. De spirometer wordt met  $O_2$  bijgevuld en de zeswegkraan op de nieuwe waschflesch overgeschakeld, de stand van den spirometer weer afgelezen en in het verloop van deze volgende veertig minuten herhaalt zich alles. Men blijft zoo registreeren, totdat voldoende waarden verkregen zijn. Telkens bij het verwisselen van de waschflesschen wordt ook een  $CO_2$ -bepaling verricht, zooals reeds boven werd uiteengezet.

Het  $O_2$  verbruik kan uit het verloop van de curve grafisch worden berekend.

## G. HET RESPIRATORISCH QUOTIENT.

Bij de verbranding van de verschillende voedingsstoffen met dezelfde calorische waarde komt niet steeds evenveel koolzuur vrij. Omgekeerd echter is de verbruikte hoeveelheid zuurstof bij dezelfde verbrandingswaarden zeer constant.

Tusschen de koolzuurproductie en het zuurstofverbruik bestaat echter een zekere betrekking, afhankelijk van den aard der verbrande stof. De verhouding van de koolzuurafgifte tot het zuurstofverbruik noemt men het respiratorisch quotient; het wordt door de breuk  $\frac{CO_2}{O_2}$  uitgedrukt. Pflüger heeft deze benaming ingevoerd.

Bij de verbranding van de verschillende voedingsstoffen zal dus ook deze waarde veranderen. Worden alleen koolhydraten verbrand, waarbij evenveel zuurstof wordt verbruikt als koolzuur geproduceerd, dan zal het R.Q. <sup>1)</sup> gelijk moeten zijn aan 1. Worden echter vetten verbrand, dan is er veel meer zuurstof noodig, daar ook een deel van deze zuurstof verbruikt wordt om de oxydatie van de waterstofmoleculen mogelijk te maken.

De verschillende vetten hebben echter een tamelijk wisselende samenstelling en het is begrijpelijk, dat daarmede ook het R.Q. veranderen zal. Bij benadering echter hebben de vetten een R.Q. van  $\pm 0.71$ .

Nog meer ingewikkeld is het, wanneer uitsluitend eiwitstoffen worden verbrand; ook deze hebben een zeer wisselende samenstelling en hier is men eveneens op een schatting aangewezen.

De eiwitstoffen worden in het lichaam niet volledig verbrand; er blijven in de faeces en in de urine verbindingen over, die nog een zekere verbrandingswaarde vertegenwoordigen.

Naar schatting is bij de verbranding van uitsluitend eiwitten een R.Q. te verwachten van 0,81.

Daar bij de normale voeding deze drie voedingsstoffen in wisselende verhouding worden verbrand, is het duidelijk, dat daardoor het R.Q. ook wijzigingen ondergaat. Uit de grootte van het R.Q. zou men dus betrekkelijk nauwkeurig kunnen nagaan, welke voedingsstof bij de verbranding op den voorgrond treedt.

Proefondervindelijk heeft men kunnen aantoonen, dat na de toediening van bepaalde voedingsstoffen deze dan in de daaropvolgende periode inderdaad worden verbrand. Boyd c.s. (205), Bornstein en Holm (184), Jahn (620), Zuntz en Von Mering (1425), Magnus-Levy (834) en Gouréwitsch (487), om enkele voorbeelden te noemen, zagen allen na koolhydraatvoeding het R.Q. stijgen, terwijl De Bruin (220) een sterk wisselend R.Q. vond.

Niet goed te begrijpen is het, dat McClellan (876) en

<sup>1)</sup> In het vervolg zullen wij het respiratorisch quotient afkorten tot R.Q.

Goldblatt<sup>(318)</sup> het R.Q. nauwelijks door koolhydraat-toediening zagen stijgen. Oppenheimer<sup>(983)</sup> meende dit paradoxe gedrag te moeten verklaren, doordat in de anoxybiotische fase een relative retentie van warmte plaats vindt en in de oxydatieve fase een overmatige warmte-afgifte tot stand komt.

Dannen en Chambers<sup>(318)</sup> bemerkten alleen bij langdurig vastende honden, dat het R.Q. slechts weinig veranderde.

Wierzuchowsky<sup>(1364)</sup> vond zelfs na koolhydraattoediening bij een varken een verhooging van het R.Q. tot 1.58; de grootste tot nu toe bekende waarde. Waarschijnlijk worden hier uit de koolhydraten vetten gevormd, bij welke synthese zuurstofmeleculen overblijven en zal er derhalve minder zuurstof worden opgenomen. Bowen en Griffith<sup>(204)</sup> constateerden eveneens na toediening van vet aan vetzucht-patienten een grooter worden van het R.Q.

Een normale grootte van het R.Q. is niet goed op te geven, daar het R.Q. zoowel van chemische als physische oorzaken afhankelijk is. Al te veel conclusies aangaande de verbranding van een bepaalde voedingsstof mogen dan ook niet getrokken worden. Zoo kan een hyperventilatie het R.Q. doen stijgen: Serejski,<sup>(1200)</sup> evenals bij bepaalde toestanden, wanneer de alkali-reserve daalt, het R.Q. omhoog gaat, zooals wij dit bij zwaren spierarbeid kunnen aanschouwen. (Noyons,<sup>(965)</sup> Gigon<sup>(475)</sup>).

Bovendien schijnt ook het R.Q. in zekere betrekking te staan tot de grondstofwisseling. Hoe hooger het zuurstofverbruik is, des te lager is het R.Q. en daalt het koolzuurbindend vermogen van het bloed. Haggard en Greenberg<sup>(530)</sup> meenden, dat ook het hongergevoel een zekeren invloed had op de grootte van het R.Q. Hawley<sup>(547)</sup> en Amar<sup>(34)</sup> stelden nog onafhankelijk van elkaar vast, dat een lage omgevingstemperatuur het R.Q. doet dalen.

Natuurlijk hangt de grootte van het R.Q. ook af van de voorafgaande voeding, ofschoon toch na een bepaalde vastentijd het R.Q. dan vrij constant blijft, zooals Rolly<sup>(1113)</sup> dit ons heeft aangetoond, zulks in strijd met de be-



vindingen van Schloszmann en Murschhausen (1175), die meenden, dat ook na meerdere hongerdagen het R.Q. nog afhankelijk was van de voorafgaande voeding.

Onder pathologische omstandigheden kan het R.Q. eveneens veranderen in die gevallen, waarbij de verbranding niet normaal ten einde loopt. Zoo worden bij diabetes mellitus gravis uit vet en eiwit koolhydraten gevormd, die een hooger zuurstofpercentage hebben dan de andere voedingsstoffen. Er moet dus meer zuurstof worden aangevoerd dan voor de verbranding noodzakelijk is, waardoor het R.Q. ook kleiner wordt. Deze verschillende invloeden kunnen in niet onaanzienlijke mate de waarde van het R.Q. beperken, waar wij dit willen gebruiken om een beeld te verkrijgen van den aard der verbranding in het organisme ter waardeering van de spdw. Nochtans kunnen wij enkele invloeden min of meer beperken, waardoor wij eerder een inzicht kunnen verkrijgen omtrent de verhoudingen, waaronder de verbranding van de verschillende voedingsstoffen plaats vindt.

## H. BEREKENING VAN HET ZUURSTOFVERBRUIK.

De waarde, die van den spirometer wordt afgelezen, geeft, herleid tot 0° C. en 760 mm. Hg., het juisté O<sub>2</sub>-verbruik aan. Wordt op den spirometer een O<sub>2</sub>-verbruik van 500 cc afgelezen en is de temperatuur 15° C. en de barometerstand 765 mm., dan wordt het O<sub>2</sub>-verbruik gereduceerd tot 0° C en 760 mm Hg:

$$V_{0_{76}} = \frac{V_t}{1 + \alpha t} \times \frac{h}{76} \text{ waarin}$$

$V_{0_{76}}$  = het O<sub>2</sub>-volume bij 0° C. en 760 mm/Hg.

$V_t$  het volume van de O<sub>2</sub> bij t° C.

$\alpha$  de uitzettings-coëfficiënt van O<sub>2</sub>;

$t$ . de kamertemperatuur in graden Celcius.

$h$ . de afgelezen barometerstand.

Gesubsitueerd krijgen wij:

$$V_{O_{76}} = \frac{500}{1 + 15} \times \frac{76.5}{76} = 473.93 \times 1.0065 = 476.98 \text{ ccO}_2.$$

$$V_{O_{76}} = 476.98 \text{ ccO}_2.$$

Bovenstaande berekening geldt voor droge lucht.

Een kleine correctie voor de vochtigheid moet nog worden aangebracht, wanneer de  $O_2$  met waterdamp verzadigd is. De barometerstand voor 76.5 cm is in werkelijkheid  $h - e$  cm, waarin  $h$  de afgelezen barometerstand is en  $e$  de spanning van den verzadigden waterdamp bij  $t^\circ$ .

Bovenstaande formule wordt dan:

$$V_{O_{76}} = \frac{V_t}{1 + at} \times \frac{h - e}{76}$$

De reductietabellen van Carpenter <sup>(257)</sup> vergemakkelijken de berekening aanzienlijk. In deze tabellen kan de factor:

$$\frac{1}{1 + at} \times \frac{h - e}{76} \quad \text{worden opgezocht, die dan met het}$$

gevonden volume moet worden vermenigvuldigd. Op deze wijze vinden wij als uitkomst de hoeveelheid verbruikte  $O_2$  per tijdseenheid tot  $0^\circ \text{ C.}$  en 76 cm. Hg gereduceerd.

Verandert de  $CO_2$  productie, dan zal de  $CO_2$  concentratie in het kamertje zeer weinig veranderen. Bij veranderde concentratie wordt dus bij elke  $CO_2$  bepaling een, zij het ook geringe fout gemaakt, die relatief kleiner wordt, naarmate de tijd, waarin de  $CO_2$  bepaling loopt, langer is.

Deze fout is echter van weinig beteekenis, waarom zij dan ook verwaarloosd werd.

„De kracht van het voedsel is afhankelijk van de individualiteit”

HIPPOCRATES  
(Over de voeding)

## HOOFDSTUK XII.

### EXPERIMENTEEL ONDERZOEK BIJ KATTEN.

#### A. DE GANG VAN HET ONDERZOEK.

Voor het onderzoek naar de spd.w. bij dieren gebruikte ik uitsluitend katten. Daartoe had ik een bijzondere reden. De spd.w. bij deze dieren nl. was nog weinig onderzocht. In de literatuur zijn slechts sporadisch enkele onderzoekingen vermeld. Pflüger<sup>(1021)</sup> is, zoover ik kon nagaan, de eerste, die er zich mee bezig gehouden heeft. Daarna hebben Aubc.s.<sup>(67)</sup> en later nog Lundsgaard<sup>(811)</sup> met katten proeven verricht omtrent de spd.w. der voedingsstoffen. Deze gingen de stofwisseling echter na in narkose, waardoor de verkregen waarden niet natuurgetrouw zijn.

Dat de kat zoo weinig werd gebruikt om er de spd.w. bij te bepalen vindt hierin zijn oorzaak: een conditio sine qua non voor de bepaling is de noodzakelijke rust. Het is nu juist een groote moeilijkheid om deze dieren rustig te houden, vooral uren aan een stuk, zoolang de spd.w. blijft bestaan. Honden zouden gemakkelijker te dresseeren zijn om rustig te blijven en zich aan te passen aan hun omgeving. Doch ook bij katten viel het op den duur wel mee om ze heel rustig te houden, zelfs vóórdat ze in het kooitje werden gebracht.

Steeds nam ik de dieren, voordat de proef begon, wat op mijn arm en streelde ze wat. Zij voelden zich spoedig op hun gemak. Daarna lieten zij zich gemakkelijk in het kooitje plaatsen en zich meestal zonder den minsten weerstand opsluiten. Ook wanneer het kooitje in het respiratiekamertje

geschoven wordt, blijven zij kalm liggen. Door de warmte aangetrokken, gingen ze meestal spoedig slapen; het rustige spinnen van de dieren verraadt, dat zij zich op hun gemak bevinden. Het geluid van het draaien van de roerri-richting schijnt ze heel weinig te hinderen.

Wanneer na verloop van eenige uren de proef beëindigd was en het kamertje werd geopend, waren zij soms moeilijk van hun warm plaatsje vandaan te krijgen en moest ik ze er zelf uithalen. Evenwel moest de keuze der proefdieren met zorg geschieden om de meest geschikte te vinden.

Eerst bepaalde ik voornamelijk de grondstofwisseling en nadat gebleken was, dat deze vrijwel constant bleef, ging ik over tot de bepaling van de spdw.

Slechts de meest rustige katten gebruikte ik; merkwaardigerwijze waren deze alle van dezelfde kleur: zwart met witte borst. Ook enkele roodbruin gevlekte katten bleven heel kalm en schikten zich heel gemakkelijk in hun lot. Cyperische katten waren, op een enkele uitzondering na, voor dit doel ongeschikt. Katers kon ik in het geheel niet gebruiken.

#### I. FREQUENTIE VAN HET ONDERZOEK.

Hetzelfde proefdier werd meestal niet twee dagen achter elkaar gebruikt, tenzij dit voor een proef noodzakelijk was; er werd zorg gedragen, dat de grondstofwisseling zoo constant mogelijk bewaard bleef. Om invloeden van vorige maaltijden uit te schakelen, moest het dier gevestigd hebben. Vooral bij de nauwkeurige bepaling van de spdw. was dit van belang. Daarom liet ik de dieren meestal 36 uur vasten. Het is niet noodig, dat de dieren gedurende veertien dagen, voorafgaande aan de eigenlijke bepaling, een speciaal eiwitarm dieet krijgen, zooals K r a u s <sup>(702)</sup> dit noodzakelijk acht. Afgezien van de groote moeilijkheden, die dit voorschrift zou geven, is het in de practijk niet noodig gebleken, zoo langen tijd een N.-arm dieet te laten gebruiken.

Voor een te korte tusschenperiode waarschuwt ook M u l e r t <sup>(925)</sup>. Volgden twee proeven zeer snel op elkaar, dan bleek de spdw. den tweeden keer bijna geheel uit te blijven.

De meeningen omtrent den duur van het vasten loopen

nogal uiteen. Le Breton <sup>(214)</sup> meende, dat de dieren minstens 48 uur nuchter moesten blijven, wilde men er van verzekerd zijn, dat de invloed van den vorigen maaltijd zeker zou zijn afgelopen. Anderen daarentegen, zooals bijv. Sachs, <sup>(1144)</sup> vonden een vastenperiode van 18 uur rijkelijk voldoende. Een vastentijd van gemiddeld 36 uur, soms iets korter, bleek mij echter ruim voldoende om steeds eenzelfde grondstofwisseling te behouden.

Een groote moeilijkheid leverde de duur van het onderzoek op. Het is overduidelijk, dat een enkele bepaling van het zuurstofverbruik, op een vastgestelden tijd na de voedselopname verricht, ons niet voldoende in kan lichten omtrent de grootte van de *spdw.*, ofschoon Kestner <sup>(654)</sup>, Goldzieher <sup>(481)</sup> en May <sup>(870)</sup> hiermede tevreden zijn. Wij zullen later zien, dat bij de verschillende katten de maximum verhooging van de stofwisseling niet steeds op een bepaalden tijd na den voedseltoevoer optreedt.

Sommigen bepalen de stofwisseling slechts 2 en 4 uur na de toediening van het proefdieet. Een vertraagde *spdw.* kan echter haar maximum soms vertoonen meer dan vier uur na den proefmaaltijd, zoodat ook twee bepalingen niet altijd een betrouwbare uitkomst geven. Grafe <sup>(501)</sup> en Gessler c.s. <sup>(464)</sup> wijzen deze proeven dan ook van de hand; ik kan mij hiermede volkomen vereenigen. Velen bepalen tot zes à acht uur na de voedselopname om het uur met het toestel van Knipping de *spdw.* Elk uur wordt dan een steekproef verricht en de stofwisseling bepaald. Door op deze vastgestelde, opeenvolgende tijden telkens de stofwisseling te bepalen nadat een maaltijd genuttigd is, zal men deze bevindingen wel in een curve kunnen uitzetten en aldus het verloop van de stofwisseling kunnen overzien. Wij weten hierdoor echter niet of in een interval de stofwisseling niet nog hooger is geweest en daarna weer spoedig daalde. Volgen deze tijden, waarop men het zuurstofverbruik bepaalt, sneller op elkaar, dan zal natuurlijk het juiste beloop beter worden benaderd. Absolute waarden verkrijgt men eerst, als het zuurstofverbruik en de koolzuurafgifte doorlopend worden bepaald en geregistreerd. Deze laatste methode werd door mij gevolgd, ofschoon er enkele nadeelen aan verbonden waren. De langdurige rust,

die bij deze doorlopende bepaling een eerste, gebiedende eisch is, stelt beperkte grenzen aan den tijd, gedurende welke men de stofwisseling bepalen wil.

Het bleek mij onmogelijk de dieren langer dan vier of vijf uur rustig te houden. Na dezen tijd werden zij onrustig, waardoor de grondstofwisseling sterk werd gewijzigd. Ook een bepaling van tien of vijftien minuten op de achtereenvolgende uren na den maaltijd verricht, bracht niet veel verbetering. De insteltijd en de noodzakelijke langere rust, die aan de bepaling zelf weer moesten voorafgaan, deden het voordeel van een tien minuten bepaling weer wegvallen. *Grafe* (501) en *Klein* (670) hebben eveneens deze moeilijkheden ondervonden, als zij de stofwisseling na de voedselopname ononderbroken wilden bepalen. Daarbij moet ik erkennen, dat ik bij de bepaling der stofwisseling niet steeds kon blijven doorgaan tot deze weer de minimum waarde had bereikt.

*Serejski* en *Jislin* (1200), evenals *Bernhardt*, (143) hadden dezelfde ervaring, dat de eisch van een te lange rust groote moeilijkheden gaf. *Falta* (1200) trachtte dit te omzeilen door op verschillende dagen telkens op een ander uur na den proefmaaltijd de *spdw.* te bepalen. Door telkens gedurende een korten tijd de stofwisseling na den maaltijd te bepalen, totdat de grondstofwisseling van vóór de voedselopname weer is bereikt, krijgt men een goeden indruk omtrent het beloop ervan. Meestentijds bepaalde ik de stofwisseling zoolang, totdat het dier onrustig begon te worden, of totdat de oorspronkelijke basale stofwisseling weer was bereikt.

## II. BEREKENING VAN DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

De berekening van de *spdw.* kan op verschillende wijzen geschieden. De groote verscheidenheid hierin heeft de beoordeeling van de *spdw.* niet eenvoudiger gemaakt. Naast de groote afwisseling in de tijdsruimte, gedurende welke men de bepaling van de grondstofwisseling verrichtte en waardoor zoo gemakkelijk misvattingen konden ontstaan, heeft insgelijks de calculatie veel begripsverwarring voortgebracht.

Men kan in de eerste plaats het  $O_2$ -verbruik in nuchteren toestand en het maximum  $O_2$ -verbruik na den maaltijd vergelijken, waaruit men dan de verhooging, in procenten uitgedrukt, kan berekenen. Nauwkeuriger kan men echter de warmteproductie in calorieën uitdrukken en de hoogste calorieën-afgifte procentueel in vergelijking brengen met de calorieën-productie in rust.

De spdw. uitgedrukt in procenten mééerverbruik van  $O_2$  ten opzichte van het  $O_2$  verbruik in rust, of hetzelfde in calorieën omgerekend, zegt ons slechts zeer weinig. Een verhooging van 10% beteekent op zich zelf niets, wanneer de grondstofwisseling, waar dit getal van afgeleid is, niet bekend wordt gemaakt.

Het volgende voorbeeld, aan Kraus<sup>(701)</sup> ontleend, demonstreert het een en ander duidelijk. Bij een spdw. van 10% en een grondstofwisseling van 1200 cal./24 uur is de extra-calorieën-productie 120 cal. Is de grondstofwisseling daarentegen echter 2000 cal./24 uur, dan is de extra-calorieënproductie 200 cal. Bij dezelfde procentueele verhooging van de grondstofwisseling kunnen dus de absolute waarden verschillend zijn. Duurt de proef nu bijv. 10 uur en is de grondstofwisseling 1200 cal. en de spdw. 10%, dan komen als extra calorieën vrij: 
$$\frac{1200 \times 10 \times 10}{100 \times 24} = 50 \text{ extra calorieën.}$$

Is de proeftijd integendeel slechts 6 uur, dan bedraagt de productie slechts 30 calorieën.

Bedraagt de spdw. 10% van het basaalmetabolisme, dan is ons van de absolute waarde van de spdw. nog niets bekend, nl. hoeveel calorieën het organisme na voedselopname in totaal meer heeft afgegeven resp. meer zuurstof heeft verbruikt (Gessler<sup>(464)</sup>).

Hàri<sup>(534)</sup> heeft op dezelfde wijze beredeneerd aange-toond, dat de gemiddelde spdw. onnauwkeuriger wordt, naarmate de verhooging van de stofwisseling na voedselopname kleiner is. Absolute waarden laten minder speling toe, zijn ook onafhankelijk van de grondstofwisseling en den tijdsduur.

Voor Rubner<sup>(1137)</sup> was de procentueele vermeerdering van de calorieënproductie ten opzichte van de toegevoerde calorieën de spdw. en geldt deze betrekking zoowel

voor de eiwitstoffen, de koolhydraten en de vetten. L u s k <sup>(830)</sup> kwam hier echter tegen op, daar volgens zijn oordeel alleen de in het lichaam verbrande voedingsstoffen voor de spdw. verantwoordelijk zouden zijn. Voor de eiwitstoffen kan men gemakkelijk uit de uitgescheiden hoeveelheid stikstof in de urine berekenen, welk gedeelte van de opgenomen eiwitstoffen is verbrand. Van de koolhydraten en vetten is de berekening, welk gedeelte hiervan is verbrand en welk quantum in het organisme wordt gedeponneerd of het lichaam weer verlaat, veel moeilijker. Evenwel staat hij op het standpunt, dat de spdw. van de verbranding van de opgenomen voedingsstoffen uit zou gaan; een veronderstelling, die alsnog op een afdoend bewijs wacht.

Wij kunnen ook, zooals H à r i <sup>(534)</sup>, van de toegevoerde eiwitstoffen, waarom het vooral gaat, alleen de physiologische verbrandingswaarde in rekening brengen. Daar niet al het toegevoerde eiwit wordt verbrand, doch slechts een gedeelte als N. in de urine wordt uitgescheiden, kan men natuurlijk ook, bij de waardeering van de hoeveelheid verbrande eiwitstoffen, van het gehalte aan N. in de urine uitgaan.

L u s k <sup>(830)</sup> trekt verder van de hoeveelheid uitgescheiden N. in de urine nog die hoeveelheid N. af, die normaliter ook in de urine wordt uitgescheiden, als geen vleesch wordt toegediend. Het vereischt geen bijzondere kennis om te begrijpen, dat door deze laatste oogenschijnlijk kleine wijzigingen toch de spdw. buitengewoon sterk kan veranderen. H à r i <sup>(534)</sup> toonde aan, dat in al deze methoden van berekening toch bij een grootere hoeveelheid vleesch ook de spdw. steeds hooger is dan bij een kleinere.

Daar men bij het experimenteele onderzoek naar de spdw. dikwijls van aminozuren gebruik heeft gemaakt, wordt de spdw. van deze stoffen veelal uitgedrukt in het aantal geproduceerde calorieën per milli-mol. toegediende of gedesamineerde aminozuren, zooals Wilhelm j en B o l l m a n n <sup>(1380)</sup> de spdw. berekenden. G r a f e <sup>(500)</sup> betrok het aantal geproduceerde extra calorieën na de voedselopname op de toegevoerde hoeveelheid N.

Vanzelfsprekend kan men de verhoogde stofwisseling ook in een absolute toename van het zuurstofverbruik uitdruk-



ken en deze dan betrekken op het zuurstofverbruik in nuchteren toestand gedurende 24 uur, of alleen gedurende den tijd, dat de verhooging van de stofwisseling aanhoudt. In die gevallen, waar om bepaalde redenen slechts het  $O_2$ -verbruik kan worden bepaald zal men zijn toevlucht moeten nemen tot deze methode. In alle andere gevallen verdient de methode, die *Rubner* <sup>(1137)</sup> reeds in groote lijnen aangaf, verreweg de voorkeur. Nog andere varianten op boven beschreven bewerkingen zijn gepubliceerd. *Lauter* <sup>(741)</sup> bepaalde de spdw. uit het extra  $O_2$  verbruik en het  $O_2$  verbruik in rust gedurende 24 uur; *Krzywanek* <sup>(715)</sup> en *Honda* <sup>(591)</sup> in procenten extra calorieënproductie ten opzichte van de calorieënproductie in rust en in nuchteren toestand. *Aub* <sup>(67)</sup>, *Aubel* <sup>(70)</sup>, *Boothby* <sup>(178)</sup>, *Feuling* <sup>(389)</sup>, *Klein* <sup>(670)</sup>, *Rubner* <sup>(1137)</sup> e.a. gevan de spdw. weer in procenten extra calorieën-productie t.o.v. de toegevoerde hoeveelheid calorieën. *Capstick* <sup>(250)</sup> vond nog logaritmische betrekkingen, die verder van weinig belang geacht kunnen worden. *Kriss* <sup>(712)</sup> bracht correcties aan voor de gespaarde eiwitstoffen, waardoor een hoogere waarde werd verkregen. Bijkans onuitputtelijk zijn de methoden om de grootte van de spdw. uit te drukken.

De absolute waarden van de spdw., waarbij dus de totale calorieën méérproductie wordt bedoeld, zeggen ons niets omtrent het beloop van de spdw. zelf, nl. of de stofwisseling na de voedselopname snel, dan wel langzaam stijgt, of de stofwisselingsverhooging kort maar zeer aanzienlijk is, dan wel een slechts langzame en langdurige, geringe stijging van de stofwisseling uit de voedselopname voortspuit.

Het heeft dus ook zijn groote voordeel, in het beloop van de stofwisselingsverhooging telkens het zuurstofverbruik en de koolzuuropname te kunnen meten en de daaruit berekende calorieënproductie in een curve uit te zetten, waaruit men af kan leiden: de duur van de spdw., de grootte en het meer of minder steile verloop ervan. Een ideale eisch voor de bepaling van de absolute waarde van de spdw. is, dat de stofwisseling wordt bepaald totdat deze weer de nuchter-waarde heeft bereikt; dit was mij, mede ten gevolge van

de optredende onrust der proefdieren, niet steeds mogelijk. Slechts in enkele gevallen is het mij gelukt de stofwisseling tot het einde van de dynamische werking te bepalen. In andere gevallen moest ik mijn toevlucht nemen tot een schatting en ik kon dus slechts bij benadering de waarde bepalen.

Zooveel mogelijk bepaalde ik steeds:

1. het zuurstofverbruik per 20'
2. de koolzuurproductie per 20'
3. de calorieënproductie per 20'
4. het zuurstofverbruik per K.G. minuut.
5. procentueele stijging van het O<sub>2</sub> verbruik
6. procentueele stijging van de calorieënproductie
7. absolute spd<sub>w</sub>.
8. spd<sub>w</sub>. in % van den calorieëntoevoer.
9. gemiddelde stijging van de grondstofwisseling gedurende de proef.

### III. NEUTRALE TEMPERATUUR-ZONE.

De temperatuur van het respiratiekamertje speelt, zoals we reeds zagen, eveneens een belangrijke rol. De chemische warmteregulatie moet volledig worden uitgeschakeld, wil men de spd<sub>w</sub>. in zijn geheel leeren kennen.

Het is belangwekkend hier op te merken, dat sommige onderzoekers aan de temperatuur weinig aandacht schenken en toch bij bepaalde dieren een normale spd<sub>w</sub>. verkrijgen, terwijl anderen slechts met uitschakeling van de chemische warmteregulatie deze resultaten konden verkrijgen. Strang<sup>(1263)</sup> kan bij den mensch in het geheel geen temperatuurinvloed waarnemen. K e s t n e r<sup>(656)</sup> vond ook maar weinig verandering in spd<sub>w</sub>. bij wisseling van de temperatuur.

Honden hebben een neutrale zone bij  $\pm 28^{\circ}$  C. en bij deze temperatuur heeft men ze ook meestal onderzocht, alhoewel bv. M e y e r<sup>(894)</sup> dit niet noodig vond en zijn honden onderzocht in een omgevingstemperatuur van  $18^{\circ}$  C. Wel kan natuurlijk de pels van de dieren de chemische warmteregulatie bij een lagere temperatuur uitschakelen, doch M e y e r<sup>(894)</sup> verstrekt hierover geen gegevens.

De neutrale zone bij ratten werd door B e n e d i c t<sup>(131)</sup> vastgesteld op  $28^{\circ}$  C. evenals door V e r z á r<sup>(1332)</sup> en von

Arvay<sup>(50)</sup>. Bij konijnen is de chemische warmteregulatie bij  $\pm 29^{\circ}$  C. uitgeschakeld: Laufberger<sup>(737)</sup>. Bij vogels bestaan eveneens afwijkende verhoudingen. Men heeft vogels met goede en met slechte chemische warmteregulatie. Tot de eerste groep behoort o.a. de duif; de spdw. treedt op bij hoge en lage temperaturen, zooals wij dit ook zien bij de koudbloedige dieren: Bonnet<sup>(173)</sup> en Groebels<sup>(523)</sup>.

Uit de literatuur is mij niet bekend, bij welke temperatuur de chemische warmteregulatie van katten uitgeschakeld is. Pflüger<sup>(1021)</sup> onderzocht de spdw. van katten zonder zich te bekommeren om dezen storenden factor, alhoewel in zijn tijd toch reeds bekend was, welk een grooten invloed de chemische warmte-regulatie op de spdw. vertoonen kon: Zuntzen von Mering<sup>(1426)</sup> en Loewy<sup>(783)</sup>.

Uit het door mij verrichtte onderzoek kon ik vaststellen, dat voor de kat de critische temperatuur gelegen is tusschen  $29^{\circ}$  en  $33^{\circ}$  C.

Nu zou het eenvoudig zijn er zorg voor te dragen, dat de thermostaat steeds een temperatuur heeft in het traject van  $29$  tot  $33^{\circ}$  C., waardoor we dus verzekerd zouden zijn, dat de chemische warmteregulatie geen rol meer spelen kon. Door Giaja en Males<sup>(467)</sup> werd echter bewezen, dat de temperatuurgraad van de thermische neutraliteit mede afhankelijk is van den graad van de spdw. Na eiwitrijke voeding stijgt de stofwisseling en wordt daardoor natuurlijk ook de chemische warmteregulatie bij een lagere temperatuur reeds uitgeschakeld. Giaja<sup>(467)</sup> zag bij de eend na een eiwitrijken maaltijd de critische temperatuur dalen van  $29.5^{\circ}$  tot  $24^{\circ}$  C. Bij de kat heb ik dit om bepaalde redenen niet nauwkeurig kunnen nagaan. Daar ik kon verwachten, dat de spdw. steeds onder verschillende omstandigheden zou wisselen, varieert daarmee ook de chemische warmteregulatie. Om deze redenen stelde ik de thermostaat in op  $\pm 28.5^{\circ}$  C., zijnde de laagste temperatuur, waarop onder normale omstandigheden in nuchteren toestand de chemische warmteregulatie nog juist niet ingeschakeld is. Daalt door eiwitvoeding de critische zone enkele graden, dan valt de door mij gekozen temperatuur van  $28.5^{\circ}$  C nog binnen dit traject.

## IV. REGISTRATIE VAN DE BEWEGINGEN.

Het zuurstofverbruik en de bewegingen van het proefdier werden geregistreerd.

De registratie van het  $O_2$  verbruik alleen is niet voldoende, zooals Hesse<sup>(565)</sup> meent. Bewegingen van het dier kunnen echter meestal wèl ook aan het onregelmatige zuurstofverbruik worden waargenomen.

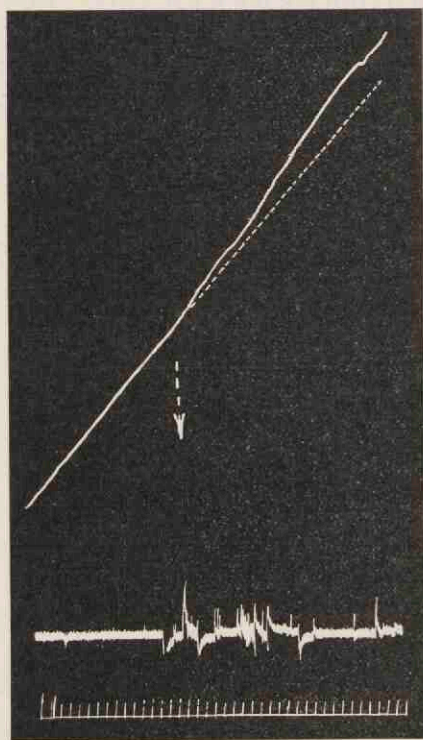


FIG. 8

Fig. 8 laat zien, hoe het vermeerderd zuurstofverbruik samenvalt met de bewegingen van het dier. Naarmate de bewegingen grooter en frequenter worden, verloopt de  $O_2$  curve ook steiler.

In de bewegingscurve heeft men dus een goede maat voor de meer of mindere rust van het dier.

## B. DE NORMALE GRONDSTOFWISSELING.

Ter inleiding van de bespreking over de spdw. bij de kat moet vooraf nog iets gezegd worden over de normale grondstofwisseling, door mij bij onze katten verkregen.

De gevonden waarden van de grondstofwisseling komen goed overeen met de getallen, die andere onderzoekers gevonden hebben. Slechts zeer weinig gegevens stonden mij ten dienste. Ter vergelijking nam ik de uitkomsten van het onderzoek van *Lundsgaard* (811). Het overzicht, dat *Pflüger* (1021) geeft van de grondstofwisseling bij katten kon ik niet gebruiken, daar hij de stofwisseling bij veel lagere temperatuur onderzocht, waardoor hij ook hogere getallen verkrijgt. Ook *Aub, Evereth en Fine* (67) vermeldden geen omgevingstemperatuur, waardoor vergelijkingen moeilijk te maken zijn.

Bij eenzelfde kat bleef de grondstofwisseling, over een grotere tijdsruimte nagegaan, zelden geheel constant, doch

TABEL 6

| Proef-<br>dier<br>No. | Zuurstof-<br>verbruik<br>in cc<br>per 20'<br>0°C en 760<br>mm Hg | Koolzuur-<br>productie<br>in cc<br>per 20'<br>0°C en 760<br>mm Hg | Resp.<br><br>Quot. | Caloriëen<br>productie<br>per 20' | Zuurstof-<br>verbruik<br>in cc<br>per<br>K.G./min.<br>0°C en 760<br>mm Hg | Gewicht<br>in<br>K. G. | Temp.<br>°C |
|-----------------------|--|---|--------------------|-----------------------------------|---|------------------------|-------------|
| I                     | 462  | 382   | 0.825              | 2.228                             | 7.20  | 3.21                   | 28°         |
| II                    | 518  | 423   | 0.810              | 2.490                             | 7.83  | 3.31                   | 28°         |
| III                   | 421  | 345   | 0.820              | 2.033                             | 7.98  | 2.64                   | 28°         |
| IV                    | 350  | 268   | 0.765              | 1.665                             | 8.18  | 2.14                   | 28°         |
| VI                    | 360  | 292   | 0.808              | 1.731                             | 7.58  | 2.37                   | 28°         |
| VII                   | 551  | 459   | 0.834              | 2.582                             | 8.06  | 3.42                   | 28°         |
| VIII                  | 430  | 359   | 0.835              | 2.079                             | 7.19  | 3.09                   | 28°         |
| IX                    | 357  | 272   | 0.761              | 1.696                             | 6.33  | 2.82                   | 28°         |
| XII                   | 519  | 420   | 0.810              | 2.493                             | 7.63  | 3.40                   | 28°         |
| XVIII                 | 457  | 382   | 0.836              | 2.216                             | 7.51  | 3.04                   | 28°         |
| XX                    | 578  | 494   | 0.855              | 2.809                             | 7.81  | 3.70                   | 28°         |
| XXII                  | 391  | 316   | 0.809              | 1.869                             | 6.41  | 3.05                   | 28°         |
| XXIII                 | 425  | 356   | 0.838              | 2.071                             | 6.91  | 3.07                   | 28°         |
| XXV                   | 392  | 319   | 0.814              | 1.862                             | 6.67  | 2.94                   | 28°         |
| gemid-<br>delde:      | 443  | 364   | 0.822              | 2.131                             | 7.02  | 3.15                   | 28°         |

was aan meer of minder groote schommelingen onderhevig, die ik niet geheel verklaren kon. Nochtans loopt de stofwisseling bij de katten onderling zeer sterk uiteen, ook wanneer het zuurstofverbruik per K.G. lichaamsgewicht wordt aangegeven.

In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de gemiddelde grondstofwisseling, bepaald bij elk mijner proefdieren met de daaruit berekende gemiddelde waarde voor de kat.

Het zuurstofverbruik en de koolzuurproductie wisselen binnen zeer wijde grenzen, nl. van + 30.3% tot - 21% O<sub>2</sub> en van + 35.7% tot - 26.4% CO<sub>2</sub>.

Betrekken wij onze waarden echter op het zuurstofverbruik per K.G. min., dan loopen de verschillen niet zoo sterk uiteen, nl. van + 15.4% tot 9.9% van het gemiddelde zuurstofverbruik per K.G. minuut.

Ter vergelijking met de waarden, die Aub (67) c.s., Lundsgaard (811) en Pflüger (1021) vonden bij de bepaling van de grondstofwisseling en spd.w. bij katten, laat ik hieronder een staatje (Tabel 7) met de gemiddelde grootten volgen. Pflüger vindt een hogere grondstofwisseling, hetgeen duidelijk is, gezien de betrekkelijk lage temperatuur, waarbij hij zijn proefdieren onderzocht. Lundsgaard (811) vindt veel kleinere getallen, die ongeveer 20% lager

TABEL 7

| Onderzoek           | Zuurstofverbruik in cc per 20' 0° C en 760 mm Hg | Koolzuurproductie in cc per 20' 0° C en 760 mm Hg | Resp. Quot. | Caloriëen productie per 20' | Zuurstofverbruik in cc per K.G./min. 0° C en 760 mm Hg | Gewicht in K.G. | Temp. °C |
|---------------------|--|---|-------------|-----------------------------|--|-----------------|----------|
| Aub. Evereth & Fine | 516.6  | 380.12  | 0.737       | 2.544                       | 8.72   | 2.96            | ?        |
| Lundsgaard          | 358.2  | —   | —           | —                           | 5.57   | 3.22            | 30°      |
| Pflüger             | 497.0  | —   | —           | —                           | 8.80.0   | 2.82            | 16.6°    |
| Lips                | 443.0  | 364   | 0.822       | 2.131                       | 7.02   | 3.15            | 28.5°    |

zijn dan de door mij gevonden grootheden, terwijl de getallen van A u b c.s. (67) de waarden van P f l ü g e r (1021) meer benaderen. De proefdieren van L u n d s g a a r d werden genarcotiseerd of wel door curare verlamd, waardoor de grondstofwisseling kon worden beïnvloed, ofschoon A u b c.s. hun dieren gedurende het onderzoek van het basaal-metabolisme eveneens narcotiseerden, maar een hooge grondstofwisseling verkregen.

L u n d s g a a r d gebruikte chloralose. A u b daarentegen urethaan of paraldehyde. Verdere conclusies omtrent de oorzaak van het zoo uiteenlopend verschil konden niet worden gemaakt. Ook bij eenzelfde kat was de grondstofwisseling niet steeds dezelfde.

Uit tabel 8 volgt duidelijk, dat de stofwisseling binnen een

TABEL 8  
GRONDSTOFWISSELING VAN PROEFDIER XXII IN HET  
BELOOP VAN HET ONDERZOEK.

| Nr. | Protocol<br>Nr. | Datum      | Zuurstof<br>verbruik<br>in cc<br>per 20'<br>0° C en 760<br>mm Hg | Koolzuur<br>productie<br>in cc<br>per 20'<br>0° C en 760<br>mm Hg | Resp.<br>Q <sub>10</sub> t. | Calorieën<br>productie<br>per 20' | Zuurstof<br>verbruik<br>in cc per<br>K.G./min.<br>0° C en 760<br>mm Hg | Gewicht<br>in<br>K.G. |
|-----|-----------------|------------|--|---|-----------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|
| 1   | 155             | 29-I-'35   | 367  | 318   | 0.865                       | 1.790                             | 6.11   | 3.00                  |
| 2   | 173             | 13-III-'35 | 335  | 285   | 0.85                        | 1.625                             | 6.44   | 2.60                  |
| 3   | 189             | 15-IV-'35  | 392  | 302   | 0.77                        | 1.865                             | 6.32   | 3.10                  |
| 4   | 194             | 28-IV-'35  | 408  | —   | —                           | —                                 | 6.54   | 3.12                  |
| 5   | 197             | 2-V-'35    | 389  | —   | —                           | —                                 | 6.37   | 3.05                  |
| 6   | 208             | 24-V-'35   | 387  | 315   | 0.815                       | 1.865                             | 6.24   | 3.10                  |
| 7   | 213             | 5-VI-'35   | 399  | —   | —                           | —                                 | 6.54   | 3.05                  |
| 8   | 215             | 12-VI-'35  | 411  | —   | —                           | —                                 | 6.84   | 3.00                  |
| 9   | 220             | 17-VI-'35  | 402  | —   | —                           | —                                 | 6.48   | 3.10                  |
| 10  | 223             | 26-VI-'35  | 399  | 333   | 0.835                       | 1.935                             | 6.44   | 3.10                  |
| 11  | 226             | 3-VII-'35  | 407  | 340   | 0.835                       | 1.975                             | 6.56   | 3.10                  |
| 12  | 229             | 5-VII-'35  | 390  | 317   | 0.815                       | 1.880                             | 6.29   | 3.10                  |
| 13  | 234             | 9-VII-'35  | 388  | 318   | 0.820                       | 1.870                             | 6.06   | 3.20                  |
| 14  | 235             | 11-VII-'35 | 396  | 322   | 0.810                       | 1.905                             | 6.39   | 3.10                  |
| 15  | 238             | 15-VII-'35 | 386  | 312   | 0.810                       | 1.856                             | 6.33   | 3.05                  |
| 16  | 242             | 17-VII-'35 | 396  | 311   | 0.785                       | 1.892                             | 6.40   | 3.08                  |
| 17  | 246             | 19-VII-'35 | 402  | 330   | 0.820                       | 1.939                             | 6.59   | 3.05                  |
| 18  | 275             | 26-VII-'35 | 391  | 314   | 0.805                       | 1.880                             | 6.46   | 3.05                  |

betrekkelijk groote breedte nog kan veranderen. Het gemiddelde zuurstofverbruik van No. XXII bedroeg 391 cc per 20'. De grondstofwisseling ging hier maximaal 5.1% boven en kwam er hoogstens 14.3% onder. Berekent men echter het zuurstofverbruik per K.G. min., dan schommelt de zuurstofopname tusschen + 6.8% en — 5.5% van de gemiddelde zuurstofopname.

L u n d s g a a r d vond zoo bijvoorbeeld bij proeven met honden, dat in een kleinere tijdsperiode van ongeveer één maand de grondstofwisseling niet meer dan 6% varieerde. In grootere tijdsafstanden kon de stofwisseling wel 20% wisselen. Een verklaring gaf hij hiervan niet en ik zelf kon evenmin achterhalen, waar de oorzaak moest gevonden worden, daar noch het jaargetijde, noch de temperatuur of de voedingstoestand hiervoor aansprakelijk konden worden gesteld. De dagelijksche fluctuaties waren echter niet van dien aard, dat daardoor een belangrijke verandering in de spdw. kon worden verwacht.

## C. DE NORMALE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

### I. DE SPEC. DYN. WERKING NA VLEESCHTOEVOER.

Ter bepaling van de spdw. na vleeschtoevoer nam ik een standaardmaaltijd aan. Daardoor kon gemakkelijker een vergelijking worden gemaakt. De maaltijd werd aan het lichaamsgewicht aangepast.

In den beginne gaf ik biefstuk, vermengd met beschuit en wat melk. De eetlust van de dieren werd daardoor schijnbaar niet gewekt; zij lieten het voedsel meestal staan. D ü r r <sup>(347)</sup> waarschuwt ervoor, de spdw. na een gemengd dieet van vleesch en brood te beoordeelen, zooals L i e b e s n y <sup>(768)</sup> en B e r n h a r d t <sup>(140)</sup> doen. Een interferentie van de curven van de spdw. van koolhydraten en van eiwitstoffen zou het gevolg ervan kunnen zijn. De toevoeging van brood aan het vleesch kan de maagontlediging ook bevorderen, waardoor weer andere verhoudingen kunnen ontstaan. Om deze redenen bepaalde ik mij ertoe, in het verdere verloop van de proeven alleen gehakt of gemalen paar-



denbiefstuk te gebruiken. Vleesch in den vorm van gehakt, waarin vet werd verwerkt, bleef dikwijls onaangeroerd liggen, ook al hadden de dieren één of twee dagen gehongerd.

Betrouwbare gegevens omtrent de spd.w. van vleesch bij katten kon ik niet verkrijgen. Wel bepaalde Pflüger (1021) de spd.w. bij deze diersoort, doch daar hij de chemische warmteregulatie buiten beschouwing liet, kon ik zijn waarden niet gebruiken.

Bij veertien katten bepaalde ik de spd.w. en bij alle op dezelfde wijze.

Tabel 10 diene als voorbeeld, hoe ik bij elke kat de gevonden gegevens opteekende.

De grondstofwisseling werd meestal gedurende 40 minuten bepaald en daarvan een gemiddelde genomen, vooropgesteld, dat het dier rustig bleef. Het zuurstofverbruik, de koolzuurafgifte en de calorieënproductie werden steeds per twintig minuten berekend. De bepaling van de koolzuurafgifte ter vaststelling van het R.Q., werd meestal elke veertig of zestig minuten verricht.

Uit het zuurstofverbruik en het R.Q. werd op de bekende wijze vlg.s. Zuntz de calorieënproductie berekend. De physiologische verbrandingswaarde van 100 gr. magere paardenbiefstuk werd berekend op 115 calorieën, ontleend aan de voedseltabellen van Schall (1157a). De calorieënvermeerdering tijdens de proef kon gemakkelijk worden berekend. Aangenomen werd, dat de calorieënproductie gedurende het omwisselen van de waschflesschen, (in dezen tijd kon de calorieënproductie niet berekend worden) dezelfde was als in de voorafgaande periode. Daar de spd.w. niet in zijn geheel bepaald kon worden, kon de totale calorieënvermeerdering na vleeschtoevoer slechts bij benadering uit het verloop van de curve van de calorieënproductie becijferd worden.

Behalve de procentueele stijging van het maximale zuurstofverbruik en van de maximale calorieënvermeerdering werd ook nog de gemiddelde verhooging van de grondstofwisseling gedurende de proef berekend, uitgedrukt in calorieën, zooals o.a. Kraus deze methode aangaf. Verdere verklaringen behoeven aan deze tabel m.i. niet te worden toegevoegd.

TABEL 10.

## PROEFDIER XXII.

Datum: 29-1-35.

Temp. kamer: 17.5° C.

Protoc. No. 155.

Temp. calorimeter: 28.8° C.

Barometer: 756 Hg.

Gewicht: 3.00 K.G.

| Tijd na<br>vleeschoedening | O <sub>2</sub> -verbruik in cc.<br>0°C en 760 mm Hg<br>per 20' | CO <sub>2</sub> -afgifte in cc.<br>0°C en 760 mm Hg<br>per 20' | R. Q. | Calorieën productie<br>per 2.' | O <sub>2</sub> -verbruik in cc bij<br>0°C en 760 mm Hg<br>per K.G./min. | Spdw<br>Procentueele stijging           |                                   | Opmerkingen               |
|----------------------------|--|--|-------|--------------------------------|---|---|-----------------------------------|---------------------------|
|                            |  |  |       |                                |   | van het<br>O <sub>2</sub> -<br>verbruik | van de<br>calorieën-<br>productie |                           |
|                            | 367  | 318  | 0.865 | 1.79                           | 6.11  |   |                                   | nuchter<br>60 gr. vleesch |
| 25'                        | 470  |  |       | 2.29                           | 7.84  | +28.05                                  | +28.0                             |                           |
| 45'                        | 451  | 783  | 0.850 | 2.19                           | 7.51  | +23.0                                   | +22.35                            |                           |
| 1.09'                      | 432  |  |       | 2.11                           | 7.20  | +17.8                                   | +17.95                            |                           |
| 1.29'                      | 446  | 767  | 0.875 | 2.18                           | 7.43  | +21.5                                   | +21.85                            |                           |
| 1.55'                      | 452  |  |       | 2.19                           | 7.54  | +23.2                                   | +22.35                            |                           |
| 2.15'                      | 462  | 763  | 0.835 | 2.24                           | 7.70  | +26.0                                   | +25.15                            |                           |
| 2.40'                      | 431  |  |       | 2.07                           | 7.18  | +17.25                                  | +15.75                            |                           |
| 3.02'                      | 422  | —  | —     | 2.03                           | 7.04  | +15.05                                  | +13.5                             |                           |

## SPEC. DYN. WERKING:

1. Absoluut ..... : 5.99 calorieën
2. In % van den toevoer ..... : 8.7%
3. Gemiddelde stijging van de stofwisseling gedurende de proef ..... : 18.1%
4. Max. procentueele stijging van het O<sub>2</sub>-verbruik : 28.05%
5. Procentueele stijging van de calorieënproductie : 28%

Toegediend 60 gram vleesch = 69 calorieën.

In tabel 9 en in Fig. 9-14 worden de verschillende gegevens en uitkomsten betreffende de normale spd.w. van vleesch van de veertien katten weergegeven. Wegens gebrek aan plaatsruimte is niet van elke kat afzonderlijk hier een tabel opgenomen. De aangegeven curven spreken voor zichzelf, waarin zoowel het verloop van de calorieënproductie als het R.Q. zijn uitgedrukt. Op de absis is de tijd in uren genoteerd; op de ordinatlijn de calorieënproductie per 20 minuten en het R.Q.

Bij een nadere beschouwing van de verkregen curven van het verloop van de spd.w. valt ons reeds direct op, dat de heterogene vorm van de krommen de spd.w. bij de kat kenmerkt.

Zonder eenige regelmaat constateeren we de meest grillige vormen. De maximale warmteproductie ontstaat niet steeds op een bepaalden tijd na de voedselopname en evenmin is deze bij de verschillende proefdieren steeds even hoog. Een maximale verhooging van de calorieënproductie werd reeds in het eerste uur bereikt bij de proefdieren: VI XX en XXII (Zie Fig. 9 en 10).

Andere dieren daarentegen vertoonen eerst veel later de hoogste calorieënproductie: Proefdier I en IX (Fig. 11), XXV en VIII (Fig. 10), en VII (Fig. 29).

In Fig. 12, 13 en 14 zijn de curven afgebeeld van de spd.w. van kat VI, VII en VIII na vleeschtoediening, zooals ik op de beroeten trommel verkreeg.

In de literatuur wordt de tijd, gedurende welke de warmteproductie na de voedselopname het meest intensief zou zijn, zeer verschillend opgegeven. *Carmena* <sup>(252)</sup> geeft het derde of vierde uur na den maaltijd als tijdstip aan, dat de verbranding het grootste is. *Hilsinger* <sup>(572)</sup> en *Hertz* <sup>(559)</sup> eveneens het derde of vierde uur. *Dürr* <sup>(374)</sup> zag, dat tot 6 uur na de voedselopname de verbranding nog toenam. Onnoodig te zeggen, dat de aard van het voedsel en de passage door de maag van grooten invloed zijn. *Hilsinger* zag zelfs verschil in werking tuschen rauw en gekookt rundvleesch. De spd.w. van gekookt vleesch trad vroeger op en was sterker dan die van rauw vleesch. Bij ons aantal katten werd in geen enkel geval een negatieve phase der spd.w. ontdekt, zooals *Bernhardt* <sup>(137)</sup> en *Mark*

TABEL 9

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7   | 8              | 9                            | 10     | 11                  | 12     | 13                              | 14                         | 15  | 16    | 17                        | 18    | 19          |    |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|---|----------------|------------------------------|--------|---------------------|--------|---------------------------------|----------------------------|---|-------|---------------------------|-------|-------------|----|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Proefmaaltijd   |                | Specifiek dynamische werking |        |                     |        |                                 |                            |   | R. Q. | Temp. van den calorimeter | Fig.  | Opmerkingen |    |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg |   | Toegediend  | In calorieën   | Calorieën vermeerdering      |        |                     |        | Maximale procentueele stijging  |                            | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |       |                           |       |             |    |
|              |         |                         |                            |   |   |   |                | Absoluut                     |        | In % van de toevoer |        | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |   |       |                           |       |             |    |
|              |         |                         |                            |   |   |   |                | tijdens proef                | totaal | tijdens proef       | totaal |                                 |                            |   |       |                           |       |             |    |
| 38           | I       | 3.2                     | 2.34                       | 488   | 7.62  | + 100 gr. beschuit<br>50 gr. vleesch<br>+ 50 gr. melk | 134            | 3.42                         | 4.1    | 2.7                 | 3.0    | 26.05                           | 27.2                       |   | 17.6  | 0.8                       | -0.87 | 27.8        | 11 |
| 41           | II      | 3.3                     | 2.51                       | 518   | 7.83  |   | 50 gr. vleesch | 57.5                         | 1.62   | 2.67                | 2.9    | 3.6                             | 12.5                       | 12.0  | 8.0   | 0.81                      | -0.83 | 27.6        | 11 |
| 42           | III     | 2.51                    | 1.91                       | 395   | 7.86  | 50 " "  | 57.5           | 2.84                         | 6.38   | 4.9                 | 11.0   | 28.0                            | 28.3                       | 17.5  | 0.83  | -0.845                    | 27.8  | 9           |    |
| 62           | V       | 2.15                    | 1.725                      | 357   | 8.30  | 50 " "  | 57.5           | 4.45                         | 6.47   | 7.6                 | 11.2   | 37.7                            | 37.7                       | 26.7  | 0.83  | -0.815                    | 28.0  | 9           |    |
| 63           | VI      | 2.4                     | 1.775                      | 369   | 7.69  | 50 " "  | 57.5           | 3.55                         | 5.95   | 6.1                 | 10.2   | 34.05                           | 34.7                       | 25  | 0.81  | -0.81                     | 28.0  | 9           |    |
| 64           | VII     | 3.65                    | 2.94                       | 596   | 8.16  | 50 " "  | 57.5           | 4.84                         | 8.34   | 8.4                 | 14.6   | 19.9                            | 18.4                       | 29  | 0.88  | -0.88                     | 28.1  | 29          |    |
| 71           | VIII    | 3.08                    | 2.108                      | 435   | 7.05  | 50 " "  | 57.5           | 3.96                         | 4.51   | 6.9                 | 7.8    | 36.35                           | 36.45                      | 23.6  | 0.84  | -0.863                    | 28.1  | 10          |    |
| 75           | IX      | 3.3                     | 2.08                       | 436   | 6.61  | 70 " "  | 80.5           | 6.07                         | 10.87  | 7.55                | 13.5   | 36.9                            | 37.5                       | 29.4  | 0.79  | -0.811                    | 29.3  | 10          |    |
| 84           | XII     | 3.48                    | 2.19                       | 452   | 6.49  | 60 " "  | 69             | 3.32                         | 7.82   | 4.8                 | 11.3   | 26.95                           | 27.3                       | 18.4  | 0.83  | -0.833                    | 29.6  | 9           |    |
| 91           | IX      | 2.58                    | 1.48                       | 315   | 6.11  | 50 " "  | 57.5           | 2.08                         | 3.56   | 3.6                 | 6.2    | 29.2                            | 29.9                       | 25.6  | 0.71  | -0.74                     | 29.6  | 11          |    |
| 131          | XXIII   | 2.95                    | 1.96                       | 401   | 6.80  | 70 " "  | 80.5           | 1.79                         | 2.79   | 2.2                 | 3.5    | 20.45                           | 19.0                       | 17.8  | 0.87  | -0.87                     | 28.8  | 11          |    |
| 128          | XX      | 3.7                     | 2.56                       | 526   | 7.10  | 40 " "  | 46             | 2.93                         | 3.68   | 6.37                | 8.0    | 28.5                            | 26.55                      | 10.4  | 0.85  | -0.817                    | 28.8  | 10          |    |
| 134          | XVIII   | 2.98                    | 2.32                       | 484   | 8.13  | 80 " "  | 92             | 1.74                         | 2.28   | 1.9                 | 2.5    | 17.5                            | 17.2                       | 11.6  | 0.79  | -0.782                    | 28.8  | 9           |    |
| 155          | XXII    | 3.00                    | 1.79                       | 367   | 6.11  | 60 " "  | 69             | 5.09                         | 5.99   | 7.38                | 8.7    | 28.05                           | 28.0                       | 18.1  | 0.865 | -0.82                     | 28.8  | 10          |    |
| 161          | XXV     | 2.60                    | 1.745                      | 359   | 6.9   | 70 " "  | 80.5           | 6.90                         | 9.20   | 8.6                 | 11.4   | 38.9                            | 37.3                       | 26.5  | 0.87  | -0.85                     | 28.8  | 10          |    |

(859) dit gevonden hebben. Wel is waar bestond de onmogelijkheid om de stofwisseling lang genoeg voort te zetten, waardoor natuurlijk gemakkelijk een negatieve spd.w. over het hoofd gezien kan worden, doch B e r n h a r d t vond ook gevallen, waarbij reeds spoedig na de voedselopname de grondstofwisseling onder de nuchter waarde daalde. M a g n u s - L e v y (837), W i l d e r (1374) en K o m m e r e l l (688) konden evenmin een negatief verloop van de spd.w. constateeren. Wij zullen ons verder niet meer met deze kwestie bezighouden, gezien ook het feit, dat de bewijzen, door B e r n h a r d t en M a r k aangevoerd, niet geheel steek-

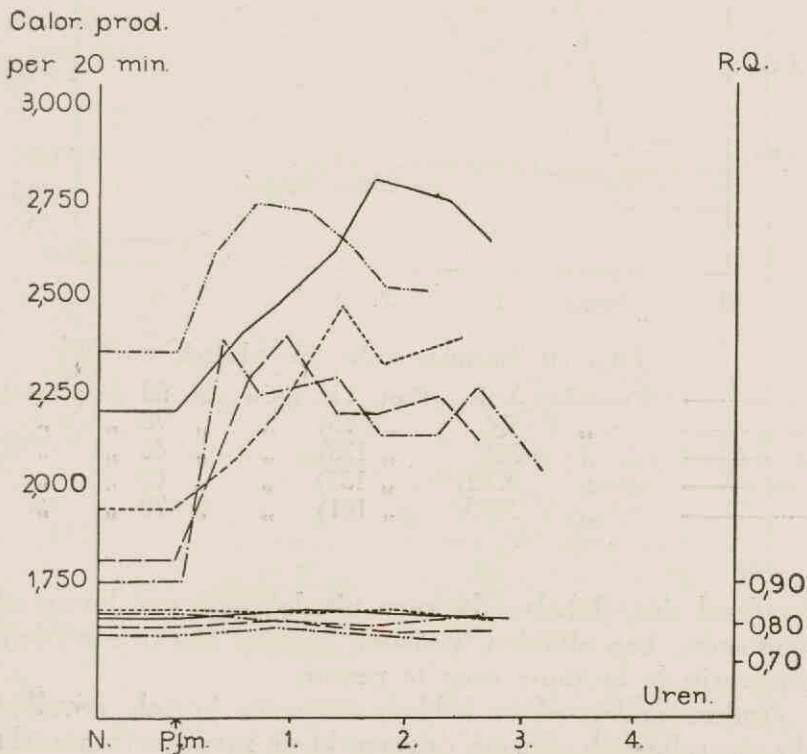


FIG. 9. Norm. spd.w. van vleesch.

| Line Style | Proefdier | Prot.  | spd.w. van | gr. vleesch |
|------------|-----------|--------|------------|-------------|
| .....      | III       | (42)   | 50         | 50          |
| -----      | V         | " 62)  | " "        | " "         |
| ————       | VI        | " 63)  | " "        | " "         |
| -----      | XII       | " 84)  | " "        | 60          |
| — · — · —  | XVIII     | " 134) | " "        | 80          |

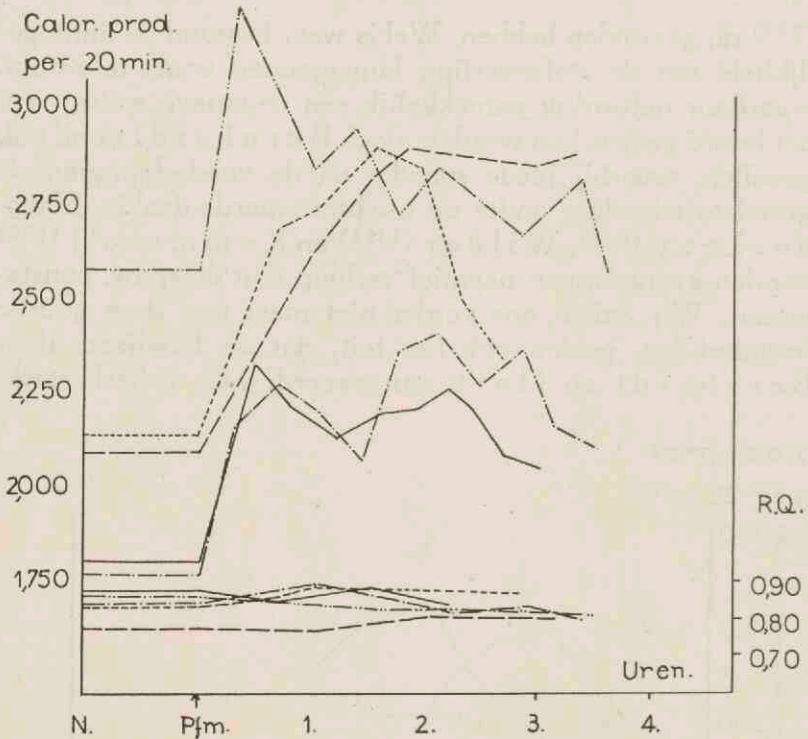


FIG. 10. Normale spdw. van vleesch.

|       |                |            |                          |
|-------|----------------|------------|--------------------------|
| ----- | Proefdier VIII | (Prot. 71) | spdw. van 50 gr. vleesch |
| ----- | IX             | " 75)      | " " 70 " "               |
| ----- | XX             | " 128)     | " " 40 " "               |
| ----- | XXII           | " 155)     | " " 60 " "               |
| ----- | XXV            | " 161)     | " " 70 " "               |

houdend zijn. Behalve dat men uit de curve een hooge of lage spdw. kan afleiden, zijn ook meestal één of meerdere toppen in de kromme waar te nemen.

Andere onderzoekers hebben eveneens in vele gevallen dit meerphasisch verloop opgemerkt en men heeft getracht hier bevredigende verklaringen voor te geven, helaas zonder resultaat.

Jahn<sup>(618, 621)</sup> meende bij vleeschtoediening steeds een „hormonale”- en een „zuur”-phase te moeten onderscheiden. Bij een overzicht van de weergegeven curven blijkt niets hiervan. Soms werd geen duidelijke top waargeno-

men, doch een plateau. In andere gevallen verliep de spdw. in twee of meerdere fasen. Men kan niet uitmaken, waar de oorzaak gelegen is. Ook de toediening van vleesch alleen, zonder bijvoeging van koolhydraten, geeft soms een curve van de spdw., die uit meerdere toppen bestaat, hetgeen ook in tegenstelling is met de meening van Frank<sup>(417)</sup>, die slechts bij de toediening van vleesch en brood een tweefasische curve zag ontstaan. Pollitzer<sup>(1037)</sup> zag daarentegen, dat de stofwisselingsreactie van eiwit een tweefasisch verloop had. Een eerste top treedt reeds in het eerste uur op. Daarna treedt een aanzienlijke negatieve fase in

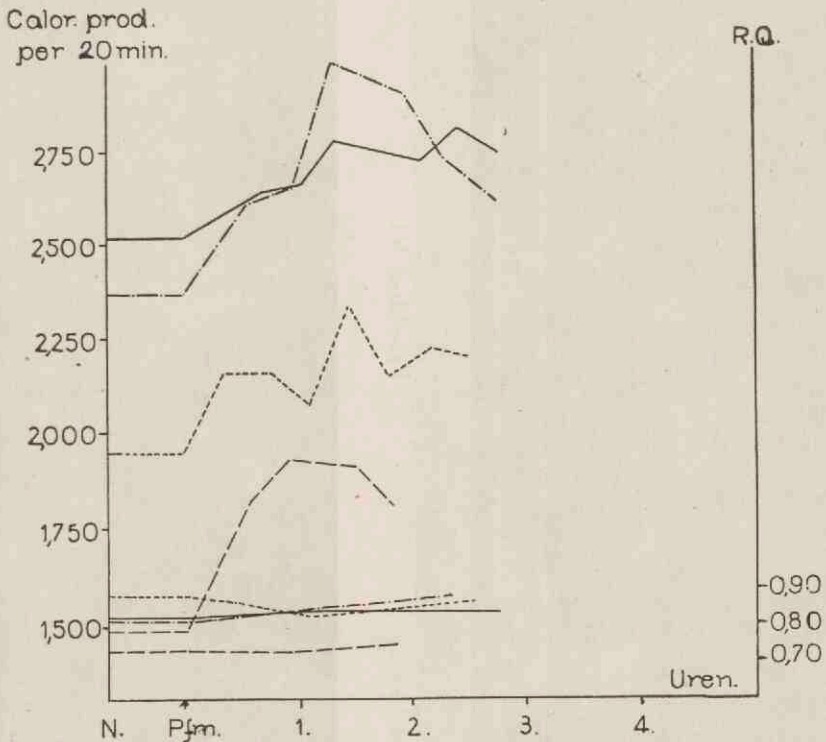
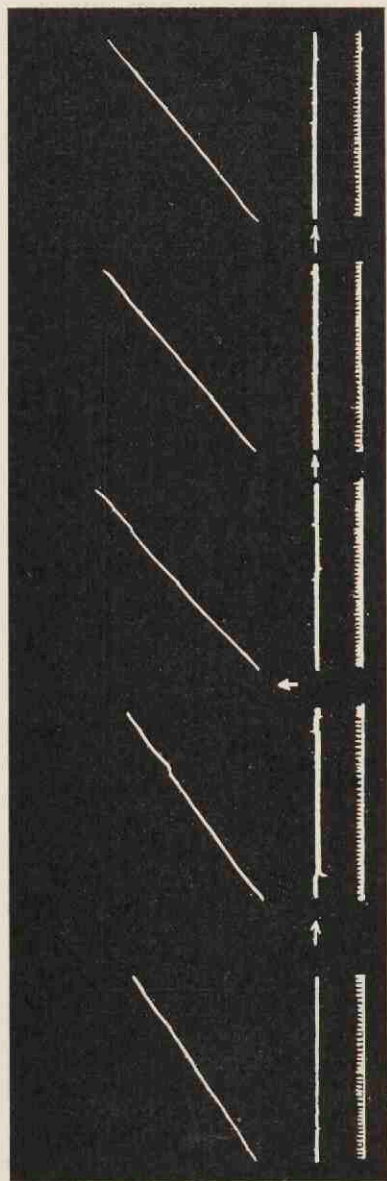


FIG. 11. Normale spdw. van vleesch.

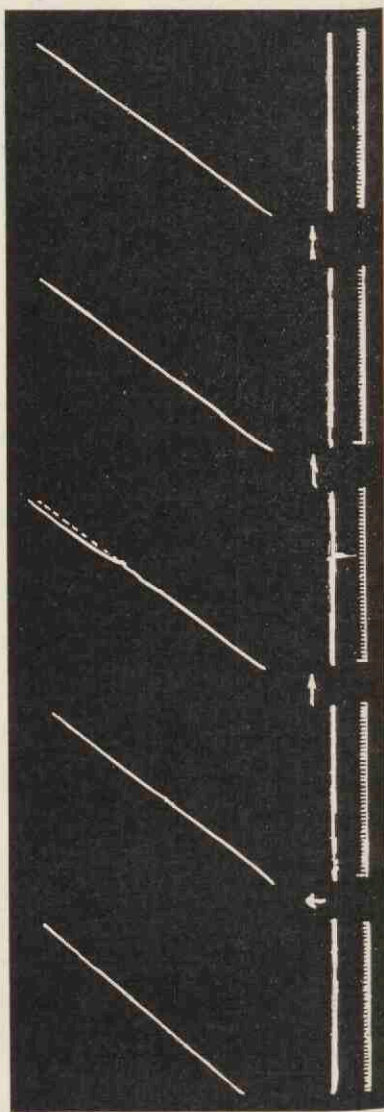
|       |             |            |                          |   |                  |
|-------|-------------|------------|--------------------------|---|------------------|
| ————— | Proefdier I | (Prot. 38) | spdw. van 50 gr. vleesch |   |                  |
| ————— | „           | II         | „ 41)                    | „ | „ 50 gr. vleesch |
| ————— | „           | IX         | „ 91)                    | „ | „ 50 „ „         |
| ————— | „           | XXIII      | „ 131)                   | „ | „ 70 „ „         |



Norm. spdw.  
na vleeschoedening

FIG. 12  
Proefdier VI

Bij ↑ toediening van  
50 gr. vleesch

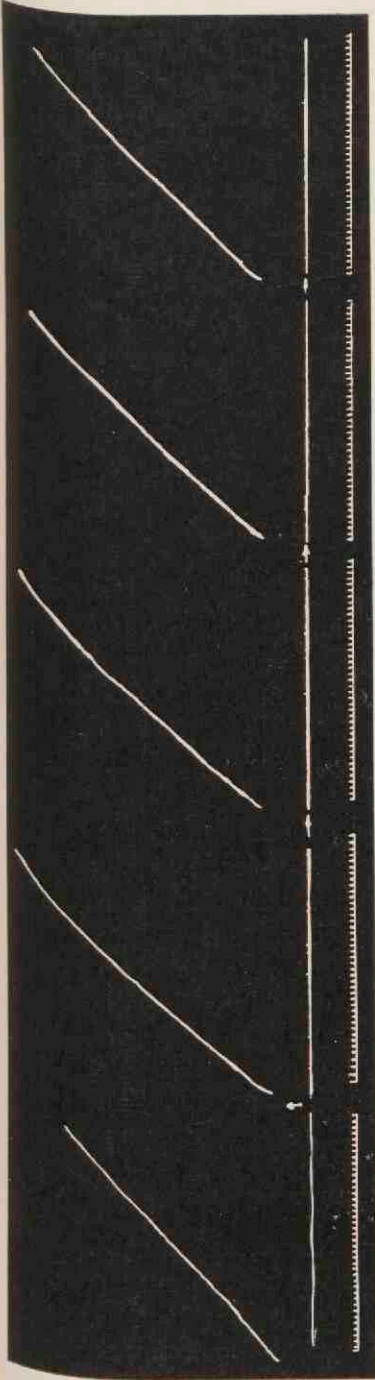


Norm. spdw.  
na vleeschoedening

FIG. 13  
Proefdier VII

Bij ↑ proefmaaktijd van  
50 gr. vleesch

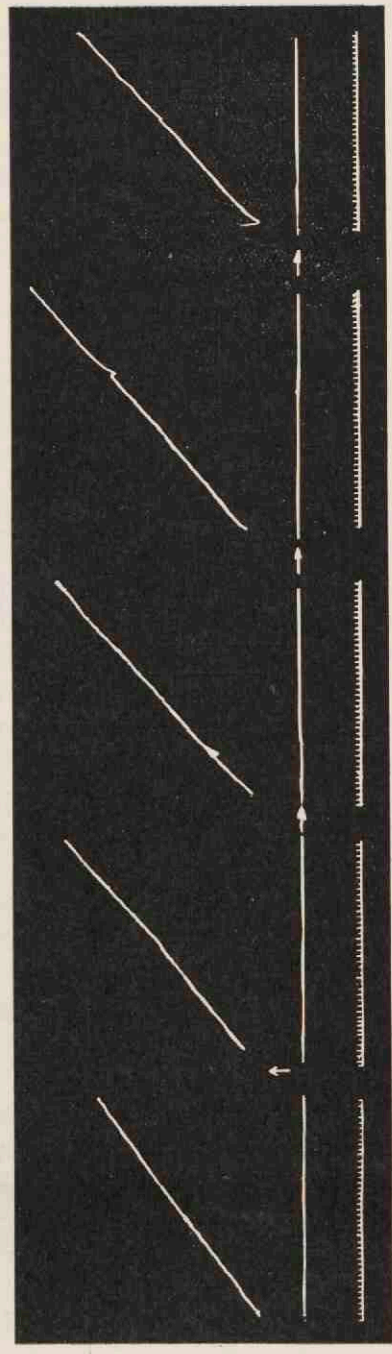




Norm. spdw.  
na vleeschoediening

FIG. 14  
Proefdier VIII

Bij ↑ proefmaaltijd van  
50 gr. vleesch



Spdw. na toediening van  
10 gr. Liebig's extract

FIG. 28 (zie blz. 233)  
Proefdier XXV

Bij ↑ toediening van  
het extract

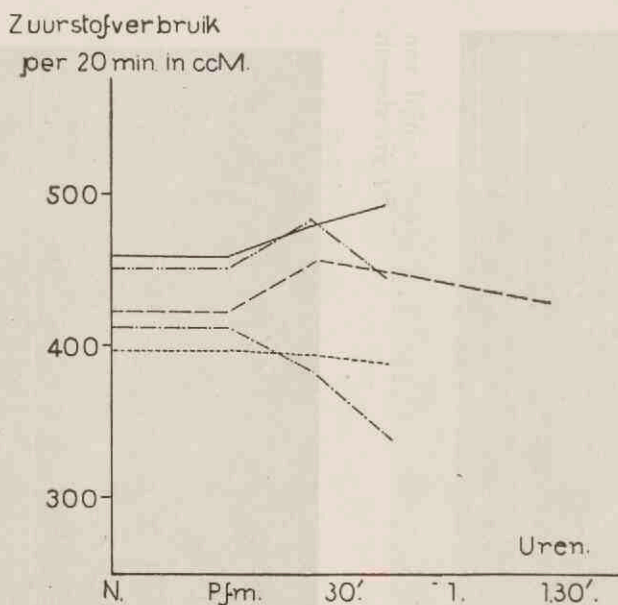


FIG. 15. Toediening van 7 gr. glykokol per os.

|           |           |       |             |
|-----------|-----------|-------|-------------|
| — · — · — | Proefdier | XXIII | (Prot. 209) |
| — — — —   | "         | XXV   | " 211)      |
| — — — —   | "         | XXV   | " 212)      |
| - - - - - | "         | XXII  | " 213)      |

het tweede uur op, die gevolgd werd door een maximale stijging van de stofwisseling in het derde tot vierde uur.

Verder zien we op tabel 9, dat de spdw. zeer sterk kan variëren. Wordt de calorieën-vermeerdering berekend in % van de toegevoerde calorieën, dan varieert de spdw. van 2.5% (Proefd. XVIII Prot. 134) tot 14.6% (Proefd. VII, Prot. 64). De procentueele stijging van de calorieën-productie varieert echter van 12% (Proefd. II Prot. 41) tot 39.8% (Proefd. XXIII Prot. 131), en de gemiddelde verhoging van de grondstofwisseling gedurende de proef wisselt van 8% (Proefdier II Prot. 41) tot 29.4% (Proefd. IX Prot. 75). Daarbij blijkt tevens, dat de minimum waarden van de spdw., op deze verschillende methoden berekend, niet steeds bij dezelfde kat gevonden worden. Ook wanneer wij slechts de waarden vergelijken, verkregen door toediening van dezelfde hoeveelheid vleesch van 50 gr., blijkt

TABEL 11

| Proef-<br>dier<br>No. | Lich Gew.<br>kat<br>in K.G. | Calorieën<br>productie<br>in rust<br>per 20' | Proef-<br>maaltijd<br>van<br>vleesch | Calorieën<br>vermeerdering in<br>% v.d. toevoer |        | Procen-<br>tueele<br>stijging<br>van de<br>calorieën<br>productie | Gemiddelde<br>verhoging<br>van de<br>grondstof-<br>wisseling<br>gedurende<br>de proef<br>in % |
|-----------------------|-----------------------------|--|--------------------------------------|---|--------|---|---|
|                       |                             |  |                                      | tijdens<br>de<br>proef                          | totaal |   |   |
| I                     | 3.2                         | 2.34   | 50 gr.                               | 2.7   | 3      | 27.2  | 17.6  |
| II                    | 3.3                         | 2.51   | 50 „                                 | 2.9   | 3.6    | 12.0  | 8.0   |
| III                   | 2.51                        | 1.91   | 50 „                                 | 4.9   | 11     | 28.3  | 17.1  |
| V                     | 2.15                        | 1.725  | 50 „                                 | 7.6   | 11.2   | 37.3  | 26.7  |
| VI                    | 2.04                        | 1.775  | 50 „                                 | 6.1   | 10.2   | 34.7  | 25.0  |
| VII                   | 3.65                        | 2.94   | 50 „                                 | 8.4   | 14.6   | 18.4  | 29.0  |
| VIII                  | 3.08                        | 2.108  | 50 „                                 | 6.9   | 7.8    | 36.45   | 23.6  |
| IX                    | 2.58                        | 1.48   | 50 „                                 | 3.6   | 6.2    | 27.9  | 25.6  |

geen samenhang te bestaan: Tabel 11. Verder volgt uit dit tabelletje nog, dat de extreme waarden vooral gevonden werden bij de proefdieren, die het hoogste lichaamsgewicht hadden. Het is dan ook duidelijk, dat het eenvoudig weergeven van de spd.w. in procenten zonder verdere aanduiding zeer misleidend werken kan. Men diene dus steeds de wijze van berekening mede te vermelden. Van de verschillende berekeningen is de methode, die de calorieën-vermeerdering in procenten van den toevoer uitdrukt, verreweg boven de andere te verkiezen. De spd.w. toch is een stofwisselingsreactie en willen wij deze nauwkeurig leeren kennen, dan is de eenig juiste methode, de uitwerking van deze prikkel te vergelijken met de prikkel zelf, of wel de opgenomen hoeveelheid calorieën te vergelijken met het daarvoor afgestane quantum, procentsgewijze uitgedrukt. Een nadeel moet men in acht nemen: nl. deze methode zegt ons niets omtrent het beloop van de spd.w. zelf, redenen, waarom de procentueele stijging van de calorieën-productie t.o.v. de grondstofwisseling werd gebezigd. Natuurlijk kan men ook de proc. stijging van het zuurstofverbruik vastleggen. De nauwkeurigheid van berekening is echter iets minder groot.

Van een samenhang tusschen de spd.w. en de basale stofwisseling blijkt niet veel. May (870), Pollitzer (1041), Herzfeld (563) en Montmollin (915) trachtten

aannemelijk te maken, dat met een hooge grondstofwisseling een lage spdw. gepaard zou gaan. En dit zou niet alleen gelden voor normale dieren en menschen, doch zou ook duidelijker voor den dag komen bij een pathologisch veranderde stofwisseling. Proefdier VII (Prot. 64) heeft een grondstofwisseling van 2.94 cal. /20 min. en een calorieën vermeerdering van  $\pm 14.6\%$  t.o.v. den toevoer. Proefdier IX (Fig. 11) daarentegen heeft een basaal metabolisme van 1.48 cal./20 min. en een spdw. van slechts 6.2% t.o.v. den toevoer. Berekent men echter de spdw. in de procentueele stijging t.o.v. de grondstofwisseling, dan vindt men bij een hooge grondstofwisseling een lage spdw. en omgekeerd. Dus juist het tegenovergestelde van de vorige berekening.

May<sup>(870)</sup> bepaalde echter de stofwisseling na den proefmaaltijd slechts één enkele maal, terwijl Pollitzer<sup>(1041)</sup> eveneens bij zijn opgaven de toegepaste methodiek vermeldt en slechts enkele keeren de stofwisseling na den maaltijd bepaalt.

Verder blijkt ook uit tabel 9, dat noch het lichaamsge-  
wicht, noch de grootte van de stofwisseling de spdw. be-  
palen, daar deze waarden zeer sterk wisselen.

Szakall<sup>(1279)</sup> opperde de meening, dat het verloop van de spdw. meer afhankelijk zou zijn van de potentie van het lichaam om op den voedseltoevoer met een stofwisselingsverhooging te reageeren, dan van de hoeveelheid toegevoerde voedingsstoffen. Bij grootere schommelingen in het dagelijksch verloop van de grondstofwisseling zou de spdw. ook grooter zijn. Bij kleinere variaties zou een geringere spdw. aanwezig zijn. Bij mijn proefdieren kon ik een dergelijke samenhang niet constateeren, al is het weinig beschikbare materiaal natuurlijk niet voldoende, om een juist oordeel hieromtrent te vormen. De grondstofwisseling bij proefdier IX varieerde nogal. Daarbij bleek, dat de spdw. bij deze kat gemiddeld  $\pm 10\%$  bedroeg. De basale stofwisseling van kat XXII was merkwaardig constant. De spdw. was hier laag te noemen.

Bij toediening van grootere hoeveelheden vleesch steeg ook de spdw. naar verhouding. Proefdier IX had na toediening van 50 gr. vleesch een spdw. van 6.2% t.o.v. de toegevoerde calorieën. Na de toediening van 50 gr. vleesch bedroeg de spdw. 13.5 cal. (t.o.v. de cal. toevoer).

In veel gevallen zien we het R.Q. stijgen, ofschoon lang niet altijd. Bij proefdier V (Fig. 9) en XX, (Fig. 10) die een betrekkelijk hoge spdw. hadden, daalde het R.Q. zelfs eenigszins. Blijkbaar heeft de eiwitafbraak in het organisme zelf hier de overhand, terwijl bij andere katten, waarbij het R.Q. stijgt, de koolhydraatverbranding op den voorgrond treedt.

Zooals bekend, hangt het R.Q. bovendien nog van andere factoren af, zoodat men dit quotient met eenig voorbehoud beschouwen moet. Volgens *Magnus-Levy* <sup>(834)</sup> zou het R.Q. echter na vleeschtoediening weinig veranderen, zooals door *Gaebler* <sup>(447)</sup> eveneens gevonden werd. *Bialaszewicz* <sup>(148)</sup> en *Benedict* <sup>(128)</sup> zagen het R.Q. na vleeschtoediening echter stijgen.

## II. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING VAN DE AMINOZUREN.

De spdw. van de aminozuren werd bij de kat aan een uitvoerig en nauwkeurig onderzoek onderworpen.

Van de talrijke aminozuren, ter bepaling van de spdw. gebezigd, zijn echter twee aminozuren uitgekozen, die wat hun werking op de grondstofwisseling betreft, van elkaar verschillen: het glykokol, dat bijna steeds een duidelijke verhooging van de grondstofwisseling veroorzaakt en glutaminezuur, dat in tegenstelling hiermede, niet steeds die prompte reactie op de grondstofwisseling veroorzaakt. Van beide aminozuren werd, zoowel bij perorale als parenterale toediening, de invloed op het basaal-metabolisme nagegaan. Beperken wij ons eerst tot den peroralen toevoer.

### 1. ENTERALE TOEDIENING.

De gebruikte aminozuren glykokol puriss. en d-glutaminezuur waren van *Schuchardt*. Het glykokol kon gemakkelijk in water opgelost worden. Het d-glutaminezuur werd in oplossing gebracht door middel van natrium-carbonaat. Deze aminozuren hebben een typische, zoetige smaak en worden door de proefdieren niet spontaan gedronken. Daarom moesten de dieren met een dunne sonde worden gevoed. Zonder veel moeite werd meestal deze sonde ingevoerd, waaraan een injectie-spuut verbonden was.

Van de katten zelf kwam geen tegenstand, hetgeen een zeer groot voordeel bleek te zijn; de grondstofwisseling werd hierdoor zeer weinig beïnvloed en spoedig na de opname kon met de registratie van het zuurstofverbruik worden begonnen.

#### a. De invloed van glykokol.

Bij de toediening van een betrekkelijk groote hoeveelheid glykokol ondervond ik groote moeilijkheden. Zonder uitzondering werd door de verschillende katten de aminozuur-oplossing uitgebraakt, zoodra meer dan 5 gr. werd gegeven. In sommige gevallen bleek 5 gr. glykokol reeds teveel en mislukten de proeven ten gevolge van het braken. Er was verder geen aanknoopingspunt, waaruit zou kunnen blijken, hoeveel glykokol kan worden gegeven. *Lundsgaard* <sup>(811)</sup> gaf bij katten dit aminozuur slechts langs intraveneusen weg. Aan konijnen gaf hij enteraal gemiddeld twee gr. glykokol per K.G. lichaamsgewicht, welke dosis door de kat niet kon worden verdragen. Bij een kleinere hoeveelheid bleven de dieren rustig en waren er geen symptomen te bespeuren, die op een mogelijke vergiftiging zouden kunnen wijzen.

Uit tabel 12 en Fig. 15 kunnen we zien, dat de toediening van meer dan 5 gr. glykokol ook inderdaad geen vergelijkbare resultaten aan kan wijzen. Merkwaardig is, dat bij nagenoeg alle dieren, die deze groote hoeveelheid glykokol te drinken kregen, op denzelfden tijd na den toevoer (na  $\pm$  40 min.) deze braakneigingen, als heftige bewegingen op de beroeten trommel opgeteekend, ontstonden.

Behalve deze braakneiging werden betrekkelijk weinig andere symptomen gevonden, die op een intoxicatie konden wijzen. Proefdier X XII en XXV vertoonden na de glykokol-toediening een daling van de stofwisseling. Bij proefdier XXII daalde het zuurstofverbruik tot hoogstens 8,52%, terwijl bij proefdier XXV de zuurstofopname nog aanzienlijk meer daalde. De vraag doet zich voor, in hoeverre deze vermindering van het aminozuur zelf dan wel aan een vergiftiging te danken is. In de literatuur vond ik, dat ook *Grafe* <sup>(500)</sup> bij de toediening van alanine aan konijnen en wel van 13 gr. voor een dier van  $\pm$  2.1 K.G., de verbranding in de eer-

TABEL 12

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7  | 8                            | 9                       | 10     | 11                             | 12     | 13  | 14                              | 15    | 16                        | 17   | 18          | 19                              |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|--|------------------------------|-------------------------|--------|--------------------------------|--------|---|---------------------------------|-------|---------------------------|------|-------------|---------------------------------|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   | Proefmaaltijd   |  | Specifiek dynamische werking |                         |        |                                |        |   |                                 | R. Q. | Temp. van den calorimeter | Fig. | Opmerkingen |                                 |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Toegediend   | In calorieën                 | Calorieën vermeerdering |        | Maximale procentueele stijging |        | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |       |                           |      |             |                                 |
|              |         |                         |                            |   |   |  |                              | Absoluut                |        | In % van de toevoer            |        |   | van het O <sub>2</sub> verbruik |       |                           |      |             | van de calorieën productie      |
|              |         |                         |                            |   |   |  |                              | tijdens proef           | totaal | tijdens proef                  | totaal |   |                                 |       |                           |      |             |                                 |
| 223          | XXII    | 3.1                     | 1.935                      | 399   | 6.44  | 5 gr. glykokol per os                                  | 15.55                        | 0.58                    | 0.58   | 3.7                            | 3.7    | + 8.2   | + 7.55                          | +4.6  | 0.835—0.825               | 28.8 | 16          |                                 |
| 226          | XXII    | 3.1                     | 1.975                      | 407   | 6.56  | 2.5 " " " "  | 7.8                          | 0.77                    | 0.77   | 9.9                            | 9.9    | +10.2   | + 9.9                           | +3.9  | 0.835—0.843               | 28.8 | 16          |                                 |
| 235          | XXII    | 3.1                     | 1.905                      | 396   | 6.39  | 0.5 " " " "  | 1.55                         | 0.41                    | 0.41   | 26.4                           | 26.4   | + 4.1   | + 3.85                          | +9.4  | 0.812—0.83                | 28.8 | 16          |                                 |
| 208          | XXII    | 3.1                     | 1.865                      | 387   | 6.24  | 5 " " " "  | 15.55                        | 1.03                    | 1.04   | 6.7                            | 6.7    | + 9.2   | +10.0                           | +5.8  | 0.815—0.81                | 28.8 | 16          |                                 |
| 209          | XXIII   | 3.15                    | —                          | 451   | 7.15  | 7 " " " "  | 21.80                        | —                       | —      | —                              | —      | + 7.4   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 15          | toxische verschijnselen, braken |
| 213          | XXII    | 3.05                    | —                          | 399   | 6.54  | 7 " " " "  | 21.80                        | —                       | —      | —                              | —      | - 8.5   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 15          |                                 |
| 211          | XXV     | 2.8                     | —                          | 423   | 7.56  | 7 " " " "  | 21.80                        | —                       | —      | —                              | —      | + 8.2   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 15          | braken, sterke salivatie        |
| 212          | XXV     | 2.75                    | —                          | 411   | 7.47  | 7 " " " "  | 21.80                        | —                       | —      | —                              | —      | -16.3   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 15          | braken                          |
| 214          | XXIII   | 2.95                    | —                          | 457   | 7.74  | 7 " " " "  | 21.80                        | —                       | —      | —                              | —      | + 8.25  | —                               | —     | —                         | 28.8 | 15          | braken                          |
| 232          | XVIII   | 2.88                    | 2.14                       | 441   | 7.65  | 2.5 " " " "  | 7.8                          | —                       | —      | —                              | —      | - 9.4   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 19          |                                 |
| 231          | XXIII   | 3.1                     | 2.11                       | 436   | 7.03  | 2.5 " " " "  | 7.8                          | 1.15                    | 1.15   | 14.7                           | 14.8   | + 8.8   | + 8.00                          | 5.9   | 0.83—0.84                 | 28.8 | 19          |                                 |
| 237          | XXV     | 3.1                     | 1.81                       | 378   | 6.09  | 0.5 " " " "  | 1.55                         | —                       | —      | —                              | —      | + 5.25  | —                               | —     | —                         | 28.8 | 17          |                                 |
| 217          | XXV     | 2.8                     | —                          | 395   | 7.05  | 0.5 " " " "  | 1.55                         | —                       | —      | —                              | —      | + 6.5   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 17          |                                 |
| 225          | XXV     | 2.9                     | —                          | 421   | 7.26  | 2.5 " " " "  | 7.8                          | —                       | —      | —                              | —      | + 3.7   | —                               | —     | —                         | 28.8 | 17          |                                 |
| 215          | XXII    | 3                       | —                          | 411   | 6.84  | 5 " " " "  | 15.55                        | —                       | —      | —                              | —      | +11.28  | —                               | —     | —                         | 28.8 | 18          |                                 |
| 220          | XXII    | 3.10                    | —                          | 402   | 6.48  | 5 " " " "  | 27.55                        | —                       | —      | —                              | —      | +11.35  | —                               | —     | —                         | 28.8 | 18          |                                 |
| 314          | XXV     | 3.10                    | 1.848                      | 383   | 6.175   | + 5 gr. Liebig's extract<br>3 gr. glutaminezuur per os | 11.1                         | —                       | —      | —                              | —      | +2.65   | + 1.85                          | —     | 0.822—0.83                | 28.8 | 20          |                                 |
| 313          | XXIII   | 3.20                    | 2.147                      | 445   | 6.95  | 3 " " " "  | 11.1                         | 0.46                    | 0.46   | 4.1                            | 4.1    | +5.75   | + 5.8                           | 4.1   | 0.83—0.845                | 28.8 | 20          |                                 |

ste uren 16% zag dalen, zonder dat later een noemenswaardige verhooging van de stofwisseling volgde. Hierbij braakten de dieren echter niet. Daar Grafe ook deze vergiftigingsverschijnselen waarnam bij de toediening van physiologische keukenzoutoplossing, meende hij de opgetreden shock-verschijnselen aan de sonden-voeding te moeten toeschrijven. Gaf hij echter „Riba” (een vischeiwit-praeparaat), eveneens per sonde, dan trad deze shocktoestand niet op. Het ontbreken van de braakneigingen bij het konijn, waardoor de toegediende aminozuren hun volle werking kunnen doen gelden, is oorzaak, dat de werking van de aminozuren daardoor ook anders kan verlopen. Het is niet alleen Grafe<sup>(500)</sup> opgevallen, dat de aminozuren een toxische werking kunnen hebben. Zeer vele anderen hebben dezelfde verschijnselen waargenomen, zij het dan niet steeds in denzelfden vorm. Wilhelmj<sup>(1377)</sup> zag braak-

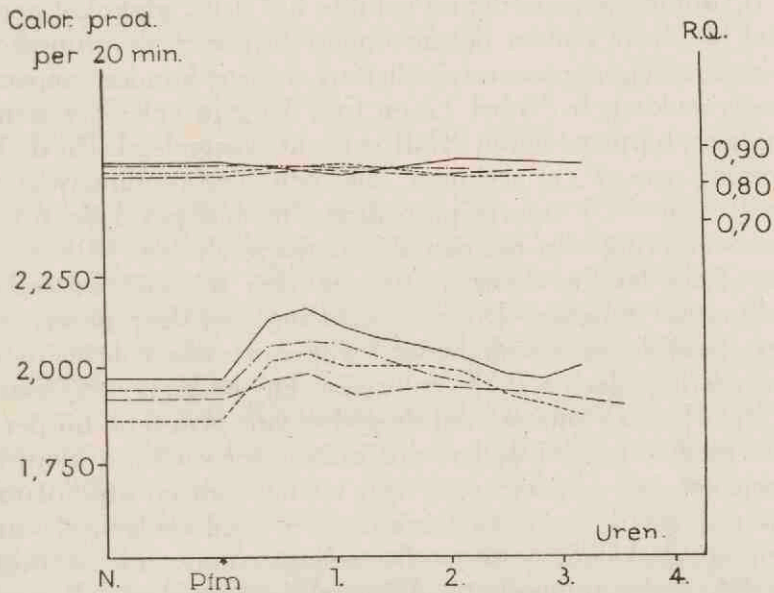


FIG. 16. Toediening van glykokol per os aan proefdier XXII.

| Line Style | Prot. | Toediening van | 5 gr. glykokol per os |
|------------|-------|----------------|-----------------------|
| —          | 223   | "              | "                     |
| - - -      | 208   | "              | "                     |
| — — —      | 226   | "              | "                     |
| - · - · -  | 235   | "              | "                     |



verschijnselen optreden, wanneer hij glykokol gaf, terwijl alanine deze symptomen niet verwekte. De toxische werking was vooral aanwezig bij dieren, die ondervoed waren. Werd 0.2 gr. glykokol per K.G. lichaamsgewicht bij honden intraveneus gegeven, dan zag Ré<sup>(1075)</sup> geen intoxicatieverschijnselen, wel wanneer 1 gr. per K.G. lichaamsgewicht gegeven werd. Er trad een somnolenten toestand op en een daling van den bloeddruk; de polsfrequentie steeg aanvankelijk, om daarna in een bradycardie over te gaan. Ook de respiratiefrequentie daalde in niet onbelangrijke mate. Bij den mensch nam M u l e r t<sup>(925)</sup> paraesthesieën waar, die vooral in de oorstreek, keel en gezicht het meest hinderlijk waren. L e s c h k e<sup>(766)</sup> zag een op anaphylactische shock gelijkende werking op het bloedbeeld. L e w i s<sup>(757)</sup> constateerde ook convulsies na glykokoltoediening bij ratten, evenals B o r n s t e i n<sup>(186)</sup> krampen bij honden waarnam. Zie ook G r e i s h e i m e r<sup>(520)</sup>.

Bij sommige proefdieren gelukte het 5 gr. glykokol peroraal te geven, zonder dat nevenverschijnselen de grondstofwisseling voor zoover wij dit ten minste konden nagaan, beïnvloedden. In Tabel 12 en Fig. 16 zijn enkele waarnemingen, bij proefdieren XXII verricht, vastgelegd. Bij de invoering van 5 gr. glykokol, die een verbrandingswaarde heeft van 15.5 calorieën, bedroeg in één geval de totale vermeerdering van het aantal calorieën slechts 1.04 calorieën, zoodat, berekend in % van den toevoer, de spdw. slechts 6,7% beliep. Bij een herhaling van deze proef, onder dezelfde omstandigheden, was de totale calorieënvermeerdering slechts 0.58 calorieën en bedroeg de spdw. 3.7%. Het valt ons op, dat de spdw. van glykokol, bij perorale toediening, bij de kat dus buiten verwachting klein is, doch ook bij de toediening van kleinere giften aminozuur, waarbij wij de toxische werking zoo goed als geheel kunnen uitschakelen, is de stofwisselingverhoogende werking slechts zeer miniem. Aan hetzelfde proefdier XII werd achtereenvolgens nog 2.5 gr. en 0.5 gr. glykokol peroraal gegeven, waarbij bleek, dat de spdw. in % van de calorieën berekend, bij een kleinere dosis glykokol aanzienlijker is dan bij een grooter quantum, ofschoon de totale vermeerderde calorieënproductie bij een kleinere hoeveelheid gly-

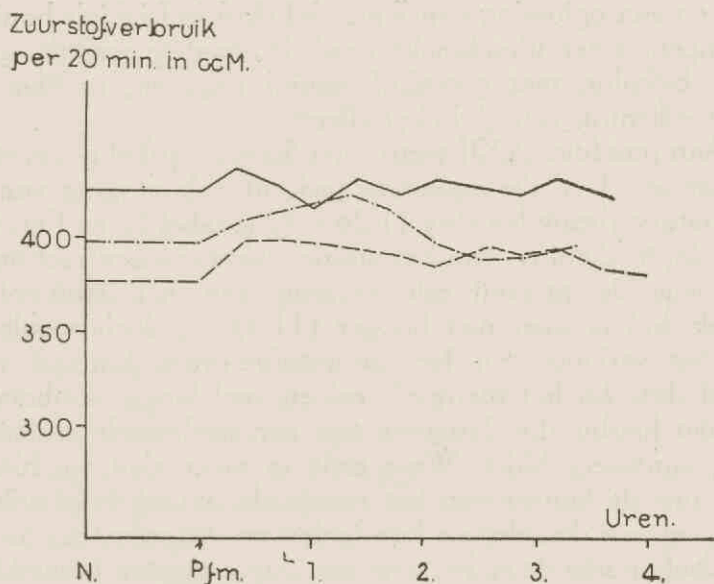


FIG. 17. Toediening van glykokol per os aan proefdier XXV.

|           |           |  |
|-----------|-----------|--|
| —————     | Prot. 225 | Toediening van 2.5 gr. glykokol per os |
| - - - - - | " 237     | " " 0.5 " " " "                        |
| - · - · - | " 217     | " " 0.5 " " " "                        |

kokol nochtans minder is. (fig. 16). Vergelijken wij hiermede ook de procentueele stijging van het zuurstofverbruik en de calorieën-productie, dan bemerken wij, dat het zuurstofverbruik resp. de calorieënproductie met de hoeveelheid toegediende glykokol ook toe- of afneemt, althans voor kleinere hoeveelheden.

Voor proefdier XXV ging dit echter niet geheel op. De procentueele verhooging van het zuurstofverbruik was bij de toediening van 2.5 gr. glykokol slechts 3.7%. Toen echter een vijf keer kleinere dosis gegeven werd, was het zuurstofverbruik 6.5% toegenomen. (zie Fig. 17). Om de toxische werking van de verschillende aminozuren te verminderen, voegde Lusk<sup>(830)</sup> aan de glykokoloplossing Liebig's vleeschextract toe, zonder dat door dit vleeschextract de stofwisseling nog meer werd beïnvloed. Zelf had ik echter de ervaring, dat ook het Liebig's vleeschextract de vergiftigende werking van de aminozuren niet kon ophef-

fen en een oplossing van 7 gr. glykokol in Liebig's bouillon eveneens weer uitgebraakt werd. Bovendien was de spdw. van bouillon met glykokol samen gegeven, grooter dan na toediening van glykokol alleen.

Aan proefdier XXII werd eerst 5 gr. glykokol gegeven, in water opgelost. De maximale procentueele stijging van het zuurstofverbruik bedroeg 11.28% (Zie tabel 12 en Fig. 18). Na de toediening van het aminozuur-vleeschextract-mengsel was de procentueele stijging van het zuurstofverbruik wel is waar niet hoger (11.35%), doch zooals we uit het verloop van het zuurstofverbruik kunnen zien, bleef deze bij het mengsel veel en veel langer aanhouden, zoodat hierbij dus langeren tijd een verhoogde stofwisseling aanwezig blijft. Weer eens te meer zien we hierbij, hoe ons de kennis van het maximale zuurstofverbruik alleen op een dwaalspoor kan leiden en wij minstens ter beoordeeling van de spdw. over een curve moeten beschikken,

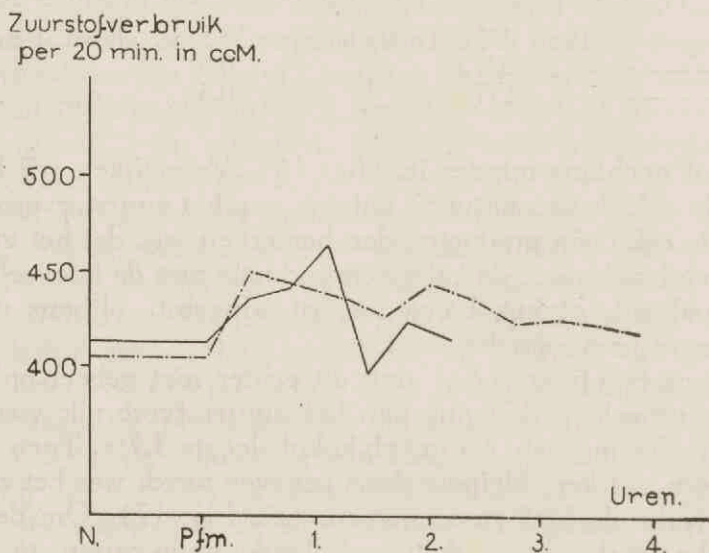


FIG. 18. Toediening van glykokol, resp. glykokol + Liebig's vleeschextract aan Proefdier XXII.

————— Prot. 215 Toediening van 5 gr. glykokol per os  
 - - - - - " 220 " " 5 " " + 5 gr.  
 Liebig's vleeschextract.

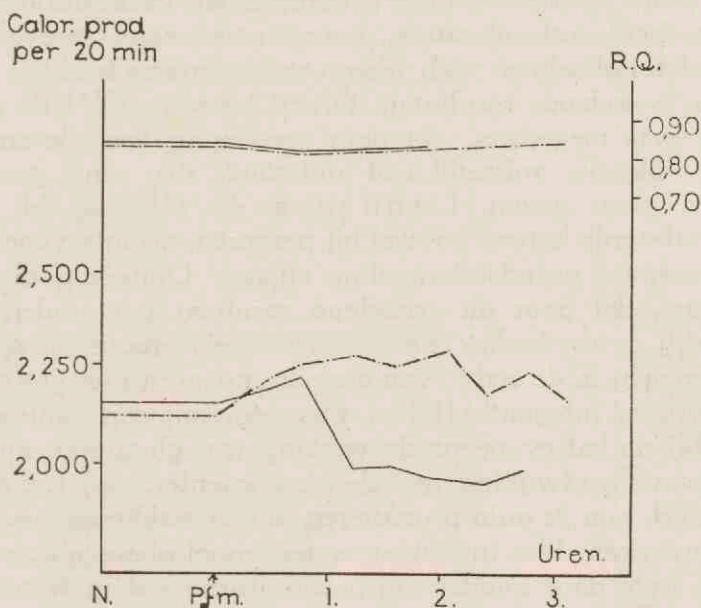


FIG. 19. Toediening van 2.5 gr. glykokol per os.

— Proefdier XVIII (Prot. 232)  
 - - - - - „ XXIII „ 231)

die het geheele verloop van de stofwisseling weergeeft. Ook proefdier XXIII gaf ik peroraal 2.5 gr. glykokol. De meerdere calorieënproductie boven de grondstofwisseling bedroeg in totaal 1.16 calorieën, zoodat de spd<sub>w.</sub>, berekend in procenten van den toevoer, 14,8% bedroeg. (Fig. 19). Het verschil met proefdier XXII waarbij 2.5 gr. glykokol per os een vermeerderde calorieënproductie gaf van slechts 9.9% van de toevoer, is evident.

#### b. De invloed van glutaminezuur.

Er heerscht nog altijd een strijdvraag omtrent het al dan niet aanwezig zijn van een spd<sub>w.</sub> van glutaminezuur. Zooals reeds werd opgemerkt, konden L u s k <sup>(830)</sup> en zijn school o.a. A u b c.s. <sup>(67)</sup> bij de toediening van glutaminezuur, peroraal noch parenteraal een verhooging van de grondstofwisseling waarnemen. Grafe <sup>(500)</sup> en later Barbato <sup>(95)</sup>, Rapport <sup>(1068)</sup> en Johannson <sup>(633)</sup>

zijn echter tot de conclusie gekomen, dat dit dicarbon-zuur, hetzij per os of subcutaan, hetzij intraveneus gegeven, de grondstofwisseling toch doet stijgen. Szakall (1279) kreeg wisselende resultaten, terwijl Lewis (756) de meening was toegedaan, dat door toediening van glutaminezuur dikwijls misselijkheid ontstond, die een „pseudospdw.” zou geven. Lundsgaard (811) zag bij genarcotiseerde katten, zoowel bij peroralen als intraveneusen toevoer, de grondstofwisseling stijgen. Onnoodig te vermelden, dat door dit wisselend resultaat van onderzoek, waarbij de methodiek zonder twijfel een groote rol speelt, ons inzicht in de spdw. van deze aminozuren niet grooter is geworden. Integendeel! Het was voor mij een aanleiding, om bij de kat eveneens de werking van glutaminezuur na te gaan. In afwijking met de experimenten van Lundsgaard, kon ik mijn proefdieren in een wakkeren toestand onderzoeken. Het in zuiver water onoplosbare glutaminezuur werd door middel van natriumcarbonaat in water opgelost. Toen bleek mij, dat de dieren voor glutaminezuur nog gevoeliger waren dan voor glykokol; de toediening van 5 gr. glutaminezuur, door middel van de sonde, verwekte reeds spoedig braakneigingen. Met een kleinere dosis echter, vanaf ongeveer 3 gr., bleven de dieren zeer rustig. Voor het onderzoek gebruikte ik de katten No. XXV en XXIII. Proefdier XXV kreeg 3 gr. glutaminezuur, een verbrandingswaarde vertegenwoordigende van 11.1 calorieën. Jammer genoeg kon bij dit dier het R.Q. niet berekend worden. De procentueele stijging van het zuurstofverbruik bedroeg slechts 2.65%, de calorieënvermeerdering slechts 1.85%. Fig. 20 toont ons verder aan, dat de calorieënproductie drie uur na den maaltijd nauwelijks hooger is dan in nuchteren toestand. Ditzelfde zien wij bij kat No. XXIII. Ook hier komt de calorieënproductie na den toevoer van het glutaminezuur amper boven de nuchterwaarde uit, zoodat wij eigenlijk niet eens van een spdw. mogen spreken. Bij een opname van 11.1 calorieën aan brandstof wordt hiervoor slechts 0.46 calorieën ofwel 4.1% van den calorieëntoevoer als spdw. teruggevonden. (Fig. 20). De procentueele stijging van het zuurstofverbruik was in dit geval 5.75%. Overzien wij deze resultaten, dan mo-

gen wij uit deze waarnemingen wel de conclusie trekken, dat de perorale toediening van glutaminezuur bij katten geen noemenswaardige verhooging van de grondstofwisseling geeft. Zie ook tabel 12.

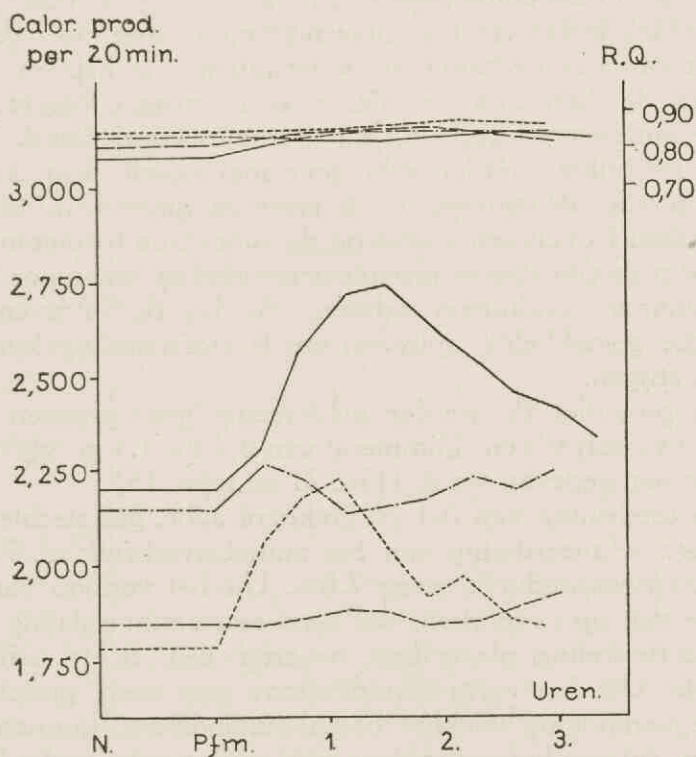


FIG. 20. Toediening van glutaminezuur.

A. Peroraal

- Proefdier XXIII (Prot. 313) Toediening van 3 gr. glutaminezuur per os  
 ————— „ XXV „ 314) Toediening van 3 gr. glutaminezuur per os

B. Parenteraal

- Proefdier XXV (Prot. 316) Toediening van 2,5 gr. glutaminezuur subcut.  
 ————— „ XXIII „ 315) Toediening van 1 gr. glutaminezuur subcut.

## 2. PARENTERALE TOEDIENING.

## a. Glykokol.

Van de methoden om parenteraal stoffen in het lichaam in te voeren, kan ik, goed beschouwd, slechts twee gebruiken. Namelijk de subcutane- en intramusculaire toediening. Van de intraveneuse moest ik afzien, daar ik door deze vooral bij de kat vrij moeilijke ingreep, er niet meer geheel zeker van was de basale stofwisseling nog te hebben, aangezien de dieren na de injectie zeer onrustig bleven. De twee aminozuren glykokol en glutaminezuur, die ik hiervoor gebruikte, werden subcutaan ingespoten, daar de hypertonische oplossingen, in de spier geïnjecteerd, infiltraten vormden. Bovendien wordt bij de subcutane toediening de aminozuuroplossing langzaam geresorbeerd, waardoor koude rillingen voorkomen worden, die bij de intraveneuse injectie gemakkelijk optreden en de stofwisseling kunnen doen stijgen.

Bij proefdier IV werden achtereenvolgens proeven verricht, waarbij telkens klimmend van 0.4 tot 1.5 gr. glykokol subcutaan gegeven werd. (Fig. 21 en tabel 13).

De toediening van 0.4 gr. glykokol subc. gaf slechts een geringe vermeerdering van het zuurstofverbruik nl. 7.1%. De calorieuropductie steeg 7.8%. Uit het verloop van de curve valt op te merken, dat eerst een geringe daling van de stofwisseling plaats had, waarna een lichte stijging volgde. Uit den vorm van de curve zou men, gezien de korte verhooging van het basaal-metabolisme, kunnen afleiden, dat een beweging deze piek veroorzaakt heeft. Deze bewegingen zijn echter niet door het dier gemaakt, gezien het vlakke verloop van de „bewegingslijn” op de beroeten trommel. Bij de toediening van 1.1 gr. glykokol is de vermeerdering van de stofwisseling veel grooter. De calorische waarde van het geïnjecteerde aminozuur was 3.42 cal., waarvoor echter door het organisme 5.33 calorieën werden afgestaan, een spdw. dus van 156%! , terwijl de maximale zuurstofproductie 30.6% boven de nuchter-waarde lag en de hoogste calorieuropductie 35.5% boven de norm. Bij een gift van 1.5 gr. glykokol, subcutaan toegediend, werden slechts 3 calorieën in totaal afgegeven; voor de 4.66 cal.

die in 1.5 gr. glykokol aanwezig zijn, een spd.w. dus van 64.5%.

Kat III kreeg eveneens 0.4 gr. glykokol subcut., waarbij de procentueele stijging van het zuurstofverbruik en de calorieën-productie resp. 9.55 en 9.9% beliepen (Fig. 21). Bij bezichtiging van deze curve zien wij juist het tegenovergestelde van wat wij bij proefdier IV zagen, nl. bij kat No. III: in den beginne een lichte vermeerdering van de stof-

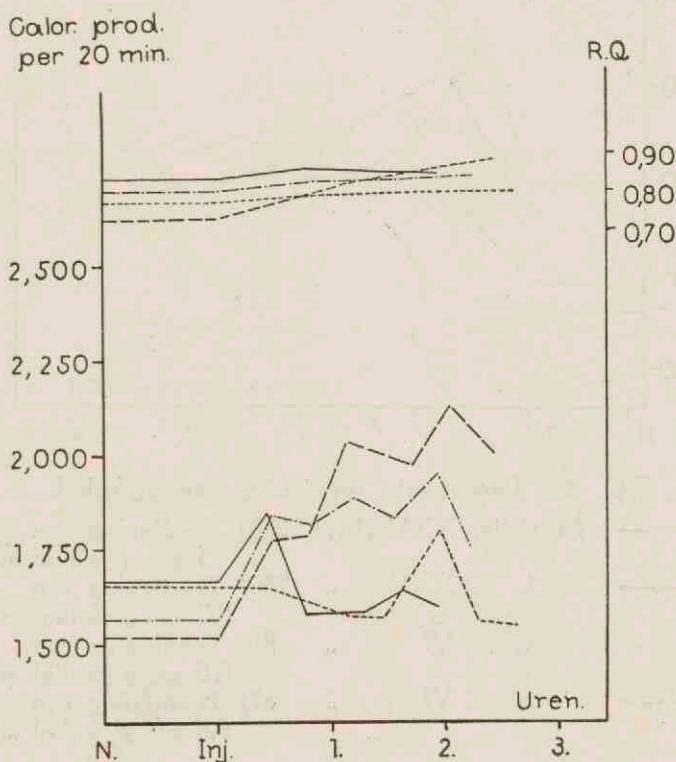


FIG. 21. Parenterale toediening van glykokol.

|       |                         |                        |                  |
|-------|-------------------------|------------------------|------------------|
| ————— | Proefdier IV (Prot. 52) | Subcut. toediening van | 1.5 gr. glykokol |
| ----- | „ IV „ 51)              | „ toediening van       | 1.1 gr. glykokol |
| ..... | „ IV „ 50)              | „ toediening van       | 0.4 gr. glykokol |
| ————— | „ III „ 47)             | „ toediening van       | 0.4 gr. glykokol |



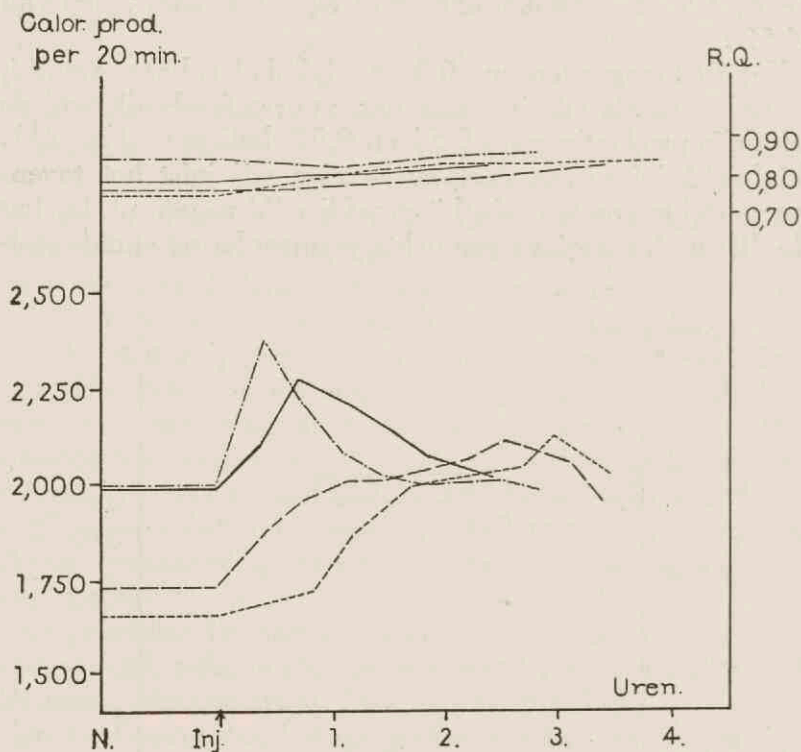


FIG. 22. Parenterale toediening van glykokol.

|       |                           |   |
|-------|---------------------------|---|
| ————— | Proefdier XXV (Prot. 228) | Toediening van 1 gr. glykokol subcut.   |
| ————— | „ XXV „ 250)              | Toediening van 0.3 gr. glykokol subcut. |
| ————— | „ VI „ 86)                | Toediening van 0.5 gr. glykokol subcut. |
| ————— | „ VI „ 87)                | Toediening van 0.6 gr. glykokol subcut. |

wisseling, waarna de calorieën-productie tot onder de nuchterwaarde daalde.

Proefdier XXV gaven wij 0.3 gr. glykokol subc. Fig. 22.

Ofschoon de vermeerdeerde calorieënafgifte hooger was dan de opgenomen hoeveelheid (0.933 cal.), was bij dit proefobject de spdw. van 0.3 gr. toch belangrijker lager dan de spdw. van dezelfde hoeveelheid, aan kat No. XXII gegeven. (226%!) Fig. 23.

TABEL 13

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7                                   | 8            | 9                            | 10     | 11                             | 12     | 13  | 14                              | 15                         | 16          | 17                        | 18   | 19          |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|-------------------------------------|--------------|------------------------------|--------|--------------------------------|--------|---|---------------------------------|----------------------------|-------------|---------------------------|------|-------------|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Proefmaaltijd                       |              | Specifiek dynamische werking |        |                                |        |   |                                 |                            | R. Q.       | Temp. van den calorimeter | Fig. | Opmerkingen |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg |   | Subcutane toediening van aminozuren | In calorieën | Calorieën vermeerdering      |        | Maximale procentueele stijging |        | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |                            |             |                           |      |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                                     |              | Absoluut                     |        | In % van de toevoer            |        |   | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |             |                           |      |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                                     |              | tijdens proef                | totaal | tijdens proef                  | totaal |   |                                 |                            |             |                           |      |             |
| 238          | XXII    | 3.05                    | 1.856                      | 386   | 6.33  | 0.3 gr. glykokol                    | 0.933        | 2.11                         | 2.11   | 226                            | 226    | +25.05  | +26.2                           | 9.66                       | 0.80 —0.86  | 28.8                      | 23   |             |
| 242          | XXII    | 3.08                    | 1.89                       | 396   | 6.40  | 1 " "                               | 3.11         | 3.02                         | 3.32   | 97                             | 107    | +25.7   | +26.6                           | 7.50                       | 0.785—0.840 | 28.8                      | 23   |             |
| 229          | XXII    | 3.10                    | 1.88                       | 390   | 6.29  | 2 " "                               | 6.22         | 2.54                         | 2.56   | 40.8                           | 41.3   | +32.2   | +33                             | 14.2                       | 0.815—0.840 | 28.8                      | 23   |             |
| 50           | IV      | 2.19                    | 1.67                       | 350   | 7.99  | 0.4 " "                             | 1.24         | —                            | —      | —                              | —      | + 7.1   | + 7.8                           | —                          | 0.781—0.80  | 28                        | 21   |             |
| 51           | IV      | 2.2                     | 1.51                       | 324   | 7.37  | 1.1 " "                             | 3.42         | 3.08                         | 5.33   | 90                             | 156    | +30.6   | +35.5                           | 28.7                       | 0.69 —0.86  | 28                        | 21   |             |
| 52           | IV      | 2.2                     | 1.57                       | 326   | 7.41  | 1.5 " "                             | 4.66         | 1.98                         | 3.00   | 42.5                           | 64.5   | +23.2   | +24.15                          | 18.5                       | 0.80 —0.840 | 28                        | 21   |             |
| 86           | VI      | 2.38                    | 1.725                      | 361   | 7.38  | 0.5 " "                             | 1.50         | 3.26                         | 4.61   | 217                            | 307    | +24.8   | +21.85                          | 18.5                       | 0.78 —0.826 | 29.6                      | 22   |             |
| 87           | VI      | 2.36                    | 1.665                      | 351   | 7.43  | 0.6 " "                             | 1.87         | 3.16                         | 5.56   | 169                            | 298    | +24.9   | +27.25                          | 16.4                       | 0.76 —0.829 | 29.5                      | 22   |             |
| 250          | XXV     | 3.20                    | 1.985                      | 413   | 6.45  | 0.3 " "                             | 0.933        | 1.00                         | 1.01   | 107                            | 107    | +14.65  | +14.9                           | 7.00                       | 0.805—0.830 | 28.8                      | 22   |             |
| 228          | XXV     | 2.98                    | 1.985                      | 408   | 6.84  | 1 " "                               | 3.11         | 0.86                         | 0.86   | 27.6                           | 27.6   | +20.1   | +19.9                           | 5.10                       | 0.853—0.87  | 28.8                      | 22   |             |
| 47           | III     | 2.48                    | 1.655                      | 342   | 6.89  | 0.4 " "                             | 1.24         | —                            | —      | —                              | —      | + 9.55  | + 9.9                           | —                          | 0.83 —0.846 | 28                        | 21   |             |
| 315          | XXIII   | 3.18                    | 2.20                       | 460   | 7.225   | 1 gr. glutaminezuur                 | 3.96         | 3.25                         | 3.55   | 88                             | 96.4   | +23.95  | +28                             | 14.8                       | 0.785—0.830 | 28.8                      | 20   |             |
| 316          | XXV     | 3.12                    | 3.12                       | 369   | 5.91  | 2.5 " "                             | 9.22         | 1.90                         | 1.92   | 20.6                           | 20.7   | +23.75  | +24.3                           | 12.1                       | 0.83 —0.865 | 28.8                      | 20   |             |

Ook de procentueele stijging van het zuurstofverbruik is bij kat No. XXV veel lager. Na de injectie van 1 gr. glykokol steeg de calorieën-productie bij proefdier XXV 27.6% t.o.v. de toegevoerde hoeveelheid calorieën; bij proefdier XXII gaf dezelfde hoeveelheid glykokol een spdw. van 107%, op dezelfde manier berekend.

Bij kat XXII trad een verhooging van de stofwisseling op van 226% en 107% (berekend in % van de calorieën-toevoer) resp. na 0.3 en 1 gr. glykokol subcutaan. Toen dit proefdier echter 2 gr. glykokol werd gegeven, was de spdw. nog slechts 41.3%.

Berekend in procentueele stijging van het  $O_2$ -verbruik zien we echter, dat dan de verhooging van de stofwisseling

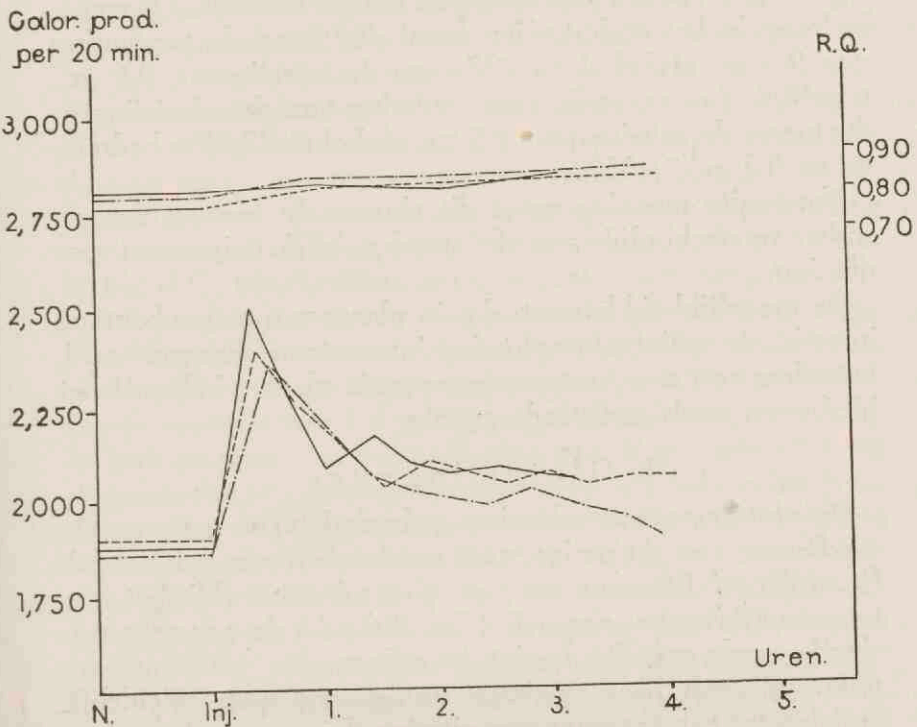


FIG. 23. Parenterale toediening van glykokol bij Proefdier XXII.

| Line Style | Prot. | Toediening van | 2 gr. glykokol subcut. |
|------------|-------|----------------|------------------------|
| —          | 229   | "              | "                      |
| - - -      | 242   | "              | "                      |
| - · -      | 238   | "              | "                      |

bij de toediening van 0.3 gr., 1.00 gr. en 2.00 gr. glykokol resp. 25,05%, 25,7% en 32,2% bedraagt. (Zie Fig. 23).

Telkens ontmoeten wij weer voorbeelden, waaruit overduidelijk blijkt, dat de berekening van de spd.w. in procenten van het vermeerderd O<sub>2</sub>-verbruik ons een valsch beeld geeft van het werkelijk gedrag van de spd.w. Over de betekenis van de stofwisselingsverhooging van 226% en 101%, die als een toxische werking moet worden beschouwd, zal later nog uitvoeriger gesproken worden.

Nog moet de aandacht worden gevestigd op de vondsten, die ik verkreeg bij proefdier VI (Fig. 22). Hierbij werd een keer 0.5 gr. glykokol subcutaan gegeven, een tweede keer 0.6 gr. glykokol. Uit het curven-verloop valt ons dadelijk op, dat de maximale vermeerdering van de calorieënproductie eerst veel en veel later valt dan gewoonlijk. De spd.w. bedroeg in het onderhavige geval 307% na de toediening van 0.5 gr. glykokol en 298% na de injectie van 0.6 gr., terwijl de procentueele vermeerdering van de calorieënproductie na de injectie van 0.6 gr. glykokol 27.25% bedroeg en na 0.5 gr. 21,85%.

Naar mijn meening moet dit abnormale verloop van de spd.w. waarschijnlijk gezocht worden in de wijze van toediening.

De mogelijkheid bestaat, dat in plaats van een subcutane injectie, de aminozuuroplossing intracutaan gegeven werd, waardoor een zeer vertraagde resorptie plaats vindt met het hierboven reeds genoemde gevolg.

#### b. Glutaminezuur.

De glutaminezuur-oplossing, gebezigd bij de parenterale toediening van dit aminozuur, werd subcutaan geïnjecteerd. Proefdier XXIII gaven wij 1 gr. glutaminezuur. Uit het verloop van de spd.w. zien wij (Fig. 20), dat de calorieënproductie reeds spoedig begint te stijgen. Na  $\pm$  45 min. bereikte zij reeds haar maximum om daarna weer geleidelijk te dalen tot aan het punt van uitgang. Eén gram glutaminezuur, overeenkomende met een calorische waarde van 3.69 cal. gaf na de injectie hiervoor 3.55 cal. terug, een spd.w. dus van 96,4%. In vergelijking met de subcutane toediening van 1 gr. glykokol bij proefdier XXII waarbij dit ami-

nozuur een spdw. vertoende van 107% valt ons op, dat de spdw. van 1 gr. glutaminezuur hiervan niet veel afwijkt, waarbij wij verder nog op moeten merken, dat de procentuele stijging van het  $O_2$ -verbruik en de calorieënproductie bij beide proeven eveneens dezelfde waarden bereiken. Zie ook tabel 13.

Proefdier XXV werd daarna 2.5 gr. glutaminezuur onderhuids ingespoten. Evenals bij de injectie van glykokol, constateeren wij hier, dat een grootere dosis glutaminezuur wederom een kleinere spdw. vertoont, ofschoon de procentuele verhooging van het  $O_2$ -verbruik en calorieënproductie weer nagenoeg dezelfde blijven. (Zie fig. 20).

In zooverre wijken de bevindingen, omtrent den invloed van glutaminezuur en glykokol op de stofwisseling, weinig van elkaar af. Bij beschouwing van de curven van de glutaminezuur-injectie zien wij ook, dat de uitwerking van 2.5 gr. glutaminezuur minder groot en in vergelijking met de perorale toediening het verschil in spdw. frappant is.

Het verloop van het R.Q. bij de perorale en enterale toediening vraagt nog onze aandacht. Daarbij moeten wij direct al onderscheid maken tusschen de perorale en subcutane toediening van de beide gebruikte aminozuren. Voor zoover ik het R.Q. kon bepalen, is bij de orale toediening van glykokol nauwelijks sprake van een stijging van het R.Q. Proefdier XXII vertoont alleen een duidelijke verhooging van het R.Q. na de toediening van slechts 0.5 gr. glykokol. Na de opname van 2.5 gr. bij hetzelfde dier stijgt het R.Q. in geringe mate. Na de toediening van 5 gr. glykokol, op de grens dus van de toxische dosis, zien wij telkens het R.Q. dalen (Fig. 16). Jammer, dat ik niet meer in staat was, nog bij andere proefdieren het R.Q. te bepalen bij een hooge dosis glykokol. Ook kon ik nog bij proefdier XXIII na 2.5 gr. glykokol per os een lichte stijging van het R.Q. waarnemen. Bij de perorale glutaminezuur-toediening verandert het R.Q. insgelijks nauwelijks. Na 3 gr. stijgt het R.Q. slechts zeer weinig, zoodat uit deze geringe veranderingen geen conclusies getrokken mogen worden.

Bij de parenterale injectie valt het ons aanstonds reeds op, dat deze twee aminozuren ook op het R.Q. van invloed zijn. Bij een nadere bestudeering constateeren wij, dat zoo-

wel na de toediening van glykokol als na glutaminezuurtoevoer het R.Q. gaat stijgen.

Bij proefdier IV stijgt het R.Q. van 0.69 tot 0.89, het maximum wat ik gevonden heb na de injectie van 1.1 gr. glykokol. Het R.Q. van 0.69 in nuchteren toestand, dat als de eenigste lage waarde gevonden werd, kan ik niet verklaren, tenzij een fout in de bepaling er de oorzaak van is. Bij proefdier III zien we slechts een geringe stijging optreden na de injectie van 0.4 gr. glykokol. Toch is er geen regelmaat te bespeuren in het hooger worden van het R.Q. Na een kleine dosis glykokol zien wij eveneens een aanzienlijke verhooging, zooals proefdier XXII (zie Fig. 22) ons na de toediening van slechts 0.3 gr. glykokol laat zien.

Eensluidend zijn de resultaten na de injectie van glutaminezuur. Zoowel na een kleine als groote dosis neemt het R.Q. toe. Bij een kleine dosis is er zelfs een nog grotere toename. (Zie Fig. 20).

Na het dalen van de stofwisseling heeft het R.Q. nog niet zijn punt van uitgang bereikt. Overeenkomstig mijn onderzoek bij de parenterale toediening van aminozuren blijkt, dat ook andere onderzoekers dezelfde uitkomsten verkregen hebben. Zoo vermeldt *Wilhelmj* (1380) ons, dat na de injectie van aminozuren (alanine, glykokol en phenylalanine) spoedig het R.Q. begint te stijgen. *Boothby* (178) zag ook na glykokolopname het R.Q. stijgen van 0.722 tot 0.808. Bij het onderzoek van *Krzywanek* (715) werden zelfs waarden tot 0.94 gevonden en *Aub* (67) constateert insgelijks een toename.

Wij moeten ons nu afvragen, welke beteekenis aan deze verhooging van het R.Q. moet worden toegekend. Het eenvoudigste is de verklaring, dat dit hooge R.Q. te danken zou zijn aan de verbranding van koolhydraten, die bij de desamineering van de aminozuren zouden ontstaan of verbruikt worden. Het is echter de vraag, of het hooge R.Q. dat reeds spoedig na de injectie van het aminozuur optreedt, bij de desamineering zijn oorsprong vindt. Bij de bespreking van de aminozuur- en ureumcurven in het bloed, die ons omtrent de desamineering nader inlichten, zullen wij nog op dit vraagstuk terugkomen. *Abelin* (19) meende, dat een prikkeling van het vegetatieve zenuwstelsel in de

lever een glykogenolyse zou veroorzaken, tengevolge waarvan meer koolhydraten zouden worden verbrand. A u b (67) echter nam eveneens een verhooging van het R.Q. waar, wanneer bij de intraveneuse injectie van aminozuren bij genarcotiseerde katten geen spd.w. optrad. Ook de meening van A b e l i n, dat de ingespoten aminozuren een glykogenolyse veroorzaken; zullen wij nog later van meer nabij moeten beschouwen. Vergelijken wij tevens de spd.w. na de perorale toediening van de aminozuren met die van de parenterale toediening, dan lijdt het geen twijfel, of de spd.w. van de aminozuren bij de opname via maag-darmkanaal is zeer veel kleiner dan bij parenterale injectie.

Vooral den laatsten tijd bestaat er verschil van meening omtrent de vraag, wanneer de spd.w. het grootste is.

G r a f e (500) constateerde nog, dat de subcutane toediening een grooteren invloed op de stofwisseling heeft, zooals A u b (67) na intraveneuse injectie de calorieën-productie zag toenemen, geheel in overeenstemming met onze bevindingen.

Wij hebben geen onderscheid kunnen maken tusschen de snelle en langzame injectie van het aminozuur, waar W i l h e l m j (1383) nog eens op gewezen heeft. J o h n s t o n (633) en L e w i s (757) zagen geen verschil tusschen de perorale en parenterale injectie, ja, L e s c h k e (750) vond zelfs de spd.w. van diverse aminozuren grooter, wanneer deze via het maag-darmkanaal werden opgenomen en hij meende, dat daardoor stofwisselings-reflexen zouden worden verwekt, waarbij W e i s z en R a p p o r t (1349) zich volkomen aansluiten. Worden de aminozuren slechts zeer langzaam geresorbeerd, doordat deze in de huid in plaats van er onder worden gegeven, dan is de spd.w. ook aanzienlijk lager (M u l e r t (925)).

Moge het na deze kleine uitwijding duidelijk zijn, dat de spd.w. bij deze uiteenlopende wijze van toediening uitermate sterk kan wisselen, zeer opvallend echter en in de literatuur nog niet beschreven bleek het extreme verschil tusschen beide methoden van aanwending bij de kat. Weliswaar zag L i e b e s c h ü t z (765) alleen bij de enterale toediening een spd.w. en bleef deze nagenoeg uit, wanneer glykokol intraveneus gegeven werd (mits geen koude rillingen

optraden) en zag *Lewis* (757) bij de toediening van grotere hoeveelheden glykokol (2 gr. /K.G. lichaamsgewicht) de spdw. uitblijven; toch vonden deze proeven geen bevestiging, gezien ook het feit, dat dergelijke waarnemingen op den hond verricht, temidden van een enorm groot hondenmateriaal, vrij alleen staan.

De soort van het dier schijnt echter een groote rol te spelen. *Zummo* (1417) en *Stassi* (1246) ondervonden dit bij de duif. Grootere hoeveelheden glykokol, tot 15 gr. toe, waren, peroraal toegediend, niet in staat een verhooging van de stofwisseling te geven, ook niet na langen tijd. Integendeel hiermede vond *Barbato* (95), dat bij de duif glutaminezuur wel de stofwisseling deed verhoogden. Dit polypeptide verhoudt zich dus heel anders dan de eenvoudige aminozuren. *Grafe* (500) meende, dat het negatieve resultaat van *Lusk* (830) te wijten was aan de onoplosbaarheid van het glutaminezuur in water; *Lusk* gaf nl. het vrije aminozuur in plaats van een zijner zouten.

Evenwel bleek het glutaminezuur volgens de bevindingen van *Lusk* toch gedesamineerd te worden, waarmede dus het bezwaar van *Grafe* komt te vervallen.

In tegenspraak met de door mij gevonden uitkomsten zijn die van *Lundsgaard* (811). Wel zien we, dat de intraveneuse injectie van glykokol een normale reactie op de stofwisseling veroorzaakt, doch de perorale toediening van glutamine- en asparaginezuur (3.5 gr. glutaminezuur per os) riep bij hen eveneens een aanzienlijke verhooging van de stofwisseling te voorschijn, zonder dat wij een dergelijke reactie hebben kunnen gadeslaan. Een vergelijking is echter moeilijk te treffen, daar *Lundsgaard* zijn proefdieren narcotiseerde.

Door de opname van glutaminezuur, vooral in grotere hoeveelheden, is de kans om verschijnselen van misselijkheid te krijgen zeer groot, al is het niet noodig, dat braken hierop volgt. Volgens de meening van *Hatcher* en *Weis* (544) zou deze misselijkheid een afsluiting van de pylorus geven, benevens een vertraagde resorptie. Moeten wij de oorzaak van de geringe spdw. van aminozuren, bij de kat per os gegeven, zoeken in deze verschijnselen, te meer daar grotere hoeveelheden van glykokol bijv. naar



verhouding het geringste effect op de stofwisseling hebben? De waarschijnlijkheid is groot, dat door narcose de bestaande pyloruskramp kan worden opgeheven, afgezien dan nog van den invloed der narcose zelf op de grondstofwisseling.

Zoo kan de krop van de duif ook een voorloopige stapelplaats worden van het opgenomen aminozuur, wanneer de uitgang afgesloten blijft of slechts telkens kleine quanta worden doorgelaten.

De aandacht, besteed aan de passage door het maag-darmkanaal, is buiten verwachting gering. Het schijnt, dat juist bij bepaalde diersoorten het maag-darmkanaal de orale aminozuurtoediening groote hinderpalen in den weg legt. Straks zullen wij nog hebben na te gaan of van een werkelijk blokkeeren sprake is. Ofschoon *G r a f e* <sup>(500)</sup> er weinig aandacht aan besteedt, zien wij bij hem moeilijkheden, bij het konijn ondervonden. Behalve de reeds eerder genoemde verlaging van de grondstofwisseling na toediening van zeer groote hoeveelheden glykokol bij het konijn, die hij aan shockwerking toeschreef, zag hij toch bij het konijn nooit een hoogere spd.w. van glykokol dan 10%. Daarentegen gaf „Riba” een enorme verhooging nl. 53% van de toegevoerde calorieën, en asparaginezuur een maximale verhooging van 20%. Konijnen schijnen dus evenmin sterk op glykokol te reageeren.

Nog meerdere voorbeelden zijn bekend, waar glykokol en alanine zulk een geringe werkzaamheid ontplooiën. Dit bemerkte *J a h n* <sup>(622)</sup> insgelijks, die zelfs na een intraveneuse injectie van 10 cc 10% glykokol-oplossing het  $O_2$ -verbruik zag dalen; de  $CO_2$ -uitscheiding was hooger, derhalve bestond er ook een hoog R.Q. Bij perorale toediening zag hij juist het omgekeerde geschieden. De daling van het  $O_2$  verbruik mag niet zoo maar als een prikkelwerking worden beschouwd, zooals *J a h n* dit zonder voldoende argumentatie veronderstelt. Bij het onderzoek naar de spd.w. van weefselcoupes zijn ook abnormale reacties voor den dag gekomen. *R e i n w e i n* <sup>(1084)</sup> onderzocht weefselcoupes en constateerde, dat glykokol niet steeds een verhooging gaf, glutaminezuur daarentegen wel. *L u s a n n a* <sup>(816)</sup> zag evenmin een verandering in  $CO_2$ -productie en  $O_2$ -verbruik

bij de doorstrooming van lever met glykokol. Hetzelfde zag Freise (420). Tenslotte vinden wij bij Kisch (666) opgegeven, dat verschillende aminozuren, wat betreft hun specifiek dynamisch vermogen, een zeker orgaanspecificiteit bezitten. Zoo geeft bijv. glutaminezuur in nierweefsel van hond en cavia geen vermeerderd O<sub>2</sub> verbruik, daarentegen wel in het weefsel van konijn en varken. De variabiliteit, zoo kenmerkend voor het levende organisme, uit zich ook hier in ongerepten vorm.

Afwijkende verschijnselen en gedragingen, bij een bepaalde diergroep gevonden, niet passend in den vorm, zooals wij dien gaarne zouden wenschen, moeten er ons echter voor behoeden, een bepaald symptoom, voor een enkele diergroep zeker geldend, in een algemeenen vorm te gieten. Elk organisme, elk orgaanverband heeft zijn eigen voorgescreven wet te volgen.

Zoo moeten wij ook voorzichtig zijn, eenige algemeene conclusies te trekken uit hetgeen wij boven gevonden hebben. Later zullen wij nog gelegenheid hebben, de verkregen uitkomsten te interpreteren, verrijkt met gegevens, die het verdere onderzoek ons nog hebben opgeleverd.

### III. DE INVLOED VAN BOUILLON, WATER, ETC. OP DE STOFWISSELING.

Behalve den invloed van koolhydraten, vetten en eiwitstoffen op de stofwisseling, heeft men ook de werking van zouten, extracten etc. bestudeerd, om daardoor vooral de oorzaak van de spdw. beter te leeren kennen. In vorige hoofdstukken zijn deze invloeden reeds besproken.

Ter voorkoming van braakneigingen na de opname van aminozuren, merkt Lusk op, dat deze achterwege bleven, indien hij de aminozuren in een bouillon van vleeschextract oploste. De invloed van deze bouillon (bereid uit Liebig's vleeschextract) op de grondstofwisseling was nauwelijks aantoonbaar. De proeven werden op den hond verricht.

Dit werd o.a. nog bevestigd door Mann (842), Lusk (830), Benedict en Carpenter (113), Rubner (1137), Pflüger (1021) en Lundsgaard (811).

Ofschoon Pflüger (1021) ook bij de kat geen spdw. van vleeschextract kon aantoonen, wat hierdoor te verkla-

ren is, dat Pflüger nl. de chemische warmteregulatie niet uitschakelde, ging ik nog eens na of ook Liebig's vleeschextract in het geheel geen werking vertoonde. Lusk<sup>(829)</sup> vond alleen een verhooging van de stofwisseling, wanneer het extract in veel water opgelost werd. Daarom loste ik voor elken maaltijd 10 gr. Liebig's vleeschextract in  $\pm$  40 à 50 gr. water op. Soms gebruikte ik 5 gr. van het extract. De vloeistof werd met de sonde gegeven.

Reeds gedurende de eerste proef bleek, dat het extract een zeer duidelijke werking vertoonde. Tabel 14. Proefdier XXII kreeg een vermeerderde calorieën-productie, die 60% van de hoeveelheid opgenomen calorieën uitmaakte. Het O<sub>2</sub>-verbruik werd met 21.7% vermeerderd (Fig. 24). Na drie uur was de stofwisseling nog niet tot de nuchterwaarde gedaald. Met de andere proefdieren ging het evenzoo, ofschoon de stofwisseling niet steeds evenveel steeg. Proefdier XVIII (Fig. 24) en proefdier XXIII (Fig. 25) vertoo-

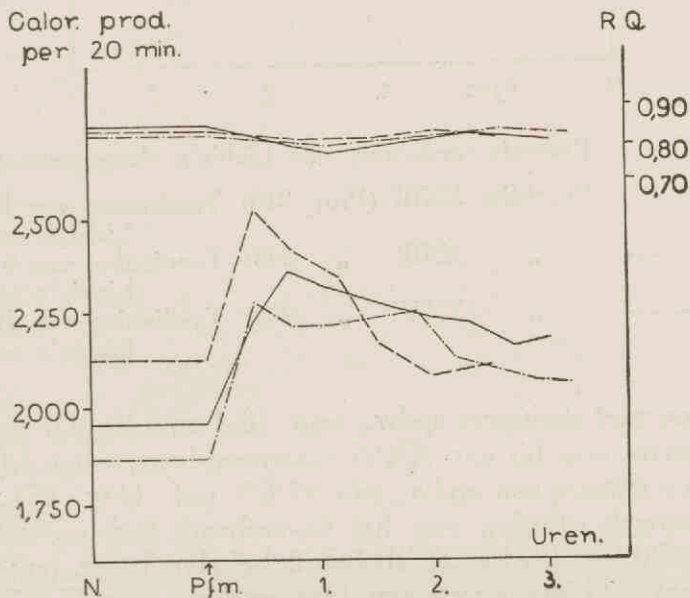


FIG. 24. Perorale toediening van Liebig's vleeschextract (10 gr.)

|   |                |             |
|---|----------------|-------------|
| — | Proefdier XXII | (Prot. 234) |
| — | „ XXV          | „ 239)      |
| — | „ XVIII        | „ 243)      |

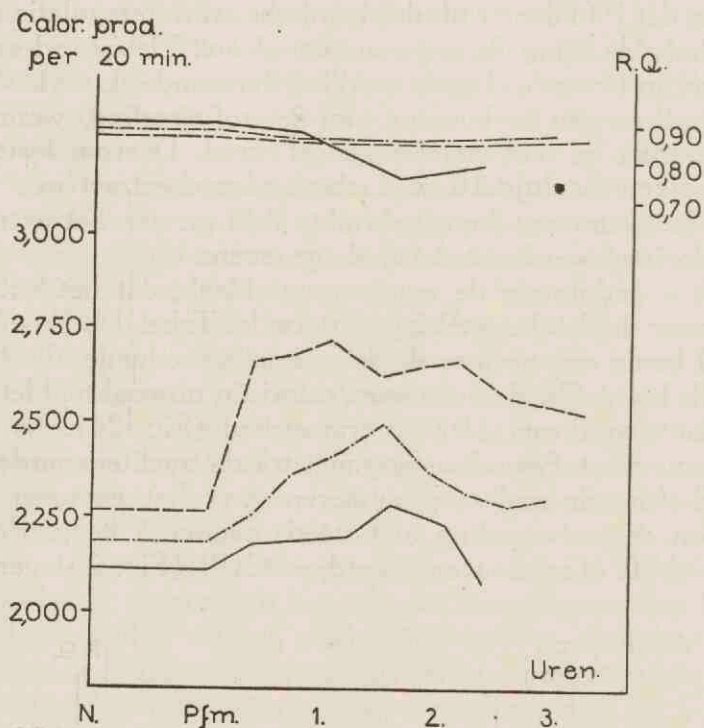


FIG. 25. Perorale toediening van Liebig's vleeschextract.

|       |                             |                       |
|-------|-----------------------------|-----------------------|
| ----- | Proefdier XXIII (Prot. 218) | Toediening van 10 gr. |
| ----- | „ XXIII „ 248)              | Toediening van 5 gr.  |
| ----- | „ XXVI „ 260)               | Toediening van 10 gr. |
|       |                             | Liebig's extract      |

nen een veel geringere spd<sub>w.</sub>, resp. 18.4 en 32%. De grootste reactie was bij kat XXVI waarneembaar, waar 10 gr. Liebig's extract een spd<sub>w.</sub> van 91.6% gaf. (Fig. 25). De procentueele stijging van het O<sub>2</sub>-verbruik bedroeg echter slechts 20.6%. Bij kat XXIII heb ik behalve 10 gr. ook nog 5 gr. extract hiervan gegeven. Het resultaat is op Fig. 25 af te lezen. Uit tabel 14 kunnen wij zien, dat 10 gr. Liebig twee maal zooveel calorieën afgeeft als 5 gr. De procentueele calorieënvermeerdering t.o.v. den toevoer blijft nagenoeg dezelfde, althans deze neemt niet in gelijke mate toe. Het

TABEL 14

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7                             | 8            | 9                            | 10     | 11                  | 12     | 13                              | 14                         | 15  | 16            | 17                        | 18              | 19  |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|-------------------------------|--------------|------------------------------|--------|---------------------|--------|---------------------------------|----------------------------|---|---------------|---------------------------|-----------------|---|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Proefmaaltijd                 |              | Specifiek dynamische werking |        |                     |        |                                 |                            |   | R. Q.         | Temp. van den calorimeter | Fig.            | Opmerkingen   |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg |   | Toediening van                | In calorieën | Calorieën vermeerdering      |        |                     |        | Maximale procentueele stijging  |                            | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |               |                           |                 |   |
|              |         |                         |                            |   |   |                               |              | Absoluut                     |        | In % van de toevoer |        | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |   |               |                           |                 |   |
|              |         |                         |                            |   |   |                               |              | tijdens proef                | totaal | tijdens proef       | totaal |                                 |                            |   |               |                           |                 |   |
| 234          | XXII    | 3.20                    | 1.87                       | 388   | 6.06  | 10 gr. Liebigs vleeschextract | 5.72         | 3.03                         | 3.43   | 53                  | 60     | +21.7                           | +20.3                      |   | 16.9          | 0.82 — 0.83               | 28.8            | 24  |
| 239          | XXV     | 2.85                    | 1.96                       | 403   | 7.07  | 10 " " "                      | 5.72         | 2.66                         | 3.36   | 46.4                | 58.6   | +23.0                           | +21.0                      | 14.7  | 0.85 — 0.815  | 28.8                      | 24              |   |
| 243          | XVIII   | 3.20                    | 2.13                       | 439   | 6.84  | 10 " " "                      | 5.72         | 1.05                         | 1.05   | 1.05                | 1.05   | +19.6                           | +18.7                      | 5.0   | 0.805 — 0.820 | 28.8                      | 24              |   |
| 260          | XXVI    | 2.90                    | 2.26                       | 467   | 8.045   | 10 " " "                      | 5.72         | 3.44                         | 5.24   | 3.44                | 5.24   | +20.6                           | +20.15                     | 15.0  | 0.85 — 0.855  | 28.8                      | 25              |   |
| 248          | XXIII   | 2.96                    | 2.11                       | 429   | 7.25  | 5 " " "                       | 2.86         | 0.68                         | 0.68   | 0.68                | 0.68   | +12.55                          | + 8.5                      | 4.45  | 0.89 — 0.79   | 28.8                      | 25              |   |
| 218          | XXIII   | 3.00                    | 2.18                       | 448   | 7.46  | 10 " " "                      | 5.72         | 1.53                         | 1.83   | 1.53                | 1.83   | +13.9                           | +14.2                      | 8.0   | 0.86 — 0.873  | 28.8                      | 25              |   |
| 305          | XXIII   | 3.20                    | 2.10                       | 438   | 6.84  | 40 cc water per os.           | —            | —                            | —      | —                   | —      | — 3.0                           | — 2.4                      | —   | 0.805 — 0.820 | 28.8                      | 27              |   |
| 307          | XXV     | 3.05                    | 1.88                       | 392   | 6.42  | 40 " " "                      | —            | 0.49                         | 0.49   | —                   | —      | + 7.3                           | + 8.0                      | 2.6   | 0.795 — 0.82  | 28.8                      | 27              |   |
| 249          | XXV     | 3.20                    | 1.925                      | 397   | 6.20  | 50 cc 0.9% NaCl aq. " "       | —            | —                            | —      | —                   | —      | — 9.55                          | — 9.1                      | —   | 0.84 — 0.85   | 28.8                      | 26              |   |
| 246          | XXII    | 3.05                    | 1.940                      | 402   | 6.59  | 50 " " " " "                  | —            | —                            | —      | —                   | —      | — 12.7                          | — 9.4                      | —   | 0.82 — 0.823  | 28.8                      | 26              |   |
| 245          | XXIII   | 3.20                    | 2.200                      | 452   | 7.06  | 50 " " " " "                  | —            | —                            | —      | —                   | —      | — 11.75                         | — 12.1                     | —   | 0.855 — 0.84  | 28.8                      | 26              |   |
| 311          | XXV     | 3.70                    | 1.79                       | 372   | 6.00  | 3 gr. amm. chloride per os.   | —            | 7.15                         | 10.65  | —                   | —      | +58.35                          | +59.0                      | 26.0  | 0.805 — 0.836 | 28.8                      | 28 <sup>a</sup> |   |
| 312          | XXIII   | 3.18                    | 2.11                       | 440   | 6.92  | 2 " " " " "                   | —            | 0.79                         | 0.79   | —                   | —      | +11.8                           | +11.8                      | 2.7   | 0.80 — 0.795  | 28.8                      | 28 <sup>a</sup> |   |
| 42           | III     | 2.51                    | 1.91                       | 395   | 7.86  | 50 gr. vleesch                | 57.5         | 2.84                         | 6.38   | 4.9                 | 11.0   | 28.0                            | 28.3                       | 17.5  | 0.83 — 0.845  | 27.8                      | 30              | Norm spdw.  |
| 78           | III     | 2.9                     | 2.47                       | 518   | 8.94  | 50 " " "                      | 57.5         | 5.34                         | —      | 9.1                 | —      | 29.5                            | 30.3                       | 21.6  | 0.83 — 0.858  | 29.0                      | 30              | Hieraan voorafgaand ged. 3 dagen 0.3 cc Thyroxine subcut. per dag.  |
| 64           | VII     | 3.65                    | 2.94                       | 596   | 8.10  | 50 " " "                      | 57.5         | 4.84                         | 8.34   | 8.4                 | 14.6   | 19.9                            | 18.4                       | 29  | 0.88 — 0.88   | 28.1                      | 29              | Norm. spdw.   |
| 76           | VII     | 3.48                    | 3.15                       | 648   | 9.31  | 60 " " "                      | 69           | 6.02                         | +11.0  | 8.8                 | 16.0   | 34.35                           | 33.7                       | 20.4  | 0.85 — 0.83   | 29.1                      | 29              | Hieraan voorafgaand ged. 2 dagen 0.3 cc Thyroxine subcut. per dag.  |
| 79           | VII     | 3.43                    | 3.140                      | 652   | 9.51  | 0.8 gr. glykokol subcut.      | 2.48         | 4.76                         | —      | 200                 | —      | 26.6                            | 26.2                       | 19.8  | 0.83 — 0.862  | 29.1                      | 29              | Hieraan voorafgaand ged. 4 dagen 0.3 cc. Thyroxine subcut. per dag. |
| 84           | XII     | 3.3                     | 2.08                       | 452   | 6.49  | 60 gr. vleesch                | 69           | 3.32                         | 7.82   | 4.8                 | 11.3   | 26.95                           | 27.3                       | 18.4  | 0.83 — 0.833  | 29.6                      | 30              | Norm spdw.  |
| 93           | XII     | 3.45                    | 2.66                       | 533   | 7.72  | 60 " " "                      | 69           | 4.03                         | 5.03   | 5.9                 | 7.2    | 21.1                            | 21                         | 13.4  | 0.971 — 0.98  | 29.9                      | 30              | Hieraan voorafgaand ged. 2 dagen 0.3 cc Thyroxine subcut. per dag   |

R.Q. licht ons niet in omtrent den aard van de verbranding. Naast daling van het R.Q. komen ook verhoogingen voor. Wij zullen ons wachten hiervoor een wankele verklaring te geven.

Op fig. 28 is het zuurstofverbruik van Proefdier XXV op de beroeten trommel weergegeven (Zie blz. 207).

Welke oorzaken mogen hier aanwezig zijn, die deze onverwachte reacties bij de kat te voorschijn roepen? Een analyse van het extract, door de Liebig Mij. voor mij verricht, waarvoor ik hierbij deze firma dank zeg, vermeldt, dat albumosen en gelatine samen slechts voor 12% aanwezig zijn en verder 1.5% aminostikstof.

In vergelijking met de uitkomsten, verkregen na de toediening van glykokol per os, is het waarschijnlijk, dat de oorzaak in de aanwezige aminozuren gezocht moet worden, waarbij nog verondersteld wordt, dat slechts het glykokol in het vleeschextract aanwezig is.

Nu is het aan P a w l o w <sup>(830)</sup> gebleken, dat door toediening van vleeschextract de maag tot een zeer sterke secretie wordt aangezet. Het is wel voldoende bewezen, (zie boven) dat deze sterke afscheiding van maagsap niet tot een dergelijke verhooging van de grondstofwisseling aanleiding kan geven. De mogelijkheid bestaat nu nog, dat andere zouten, extractiefstoffen, of de toegediende hoeveelheid water een dergelijke reactie hebben teweeg gebracht. In dezen zin werden daarom onderstaande proeven verricht.

Allereerst werd aan de dieren een isotonische oplossing van keukenzout gegeven. Daarvan gaf ik telkens 50 cc. De spdw. laat zich natuurlijk hier op de gewone wijze niet uitdrukken, daar een keukenzoutoplossing physiologisch geen calorische waarde vertegenwoordigt. Evenwel kan men toch nauwkeurig de reactie van het organisme hierbij nagaan. Buiten verwachting daalde het zuurstofverbruik reeds, spoedig nadat deze keukenzoutoplossing was ingebracht. Dit werd niet slechts bij één proefdier waargenomen, doch alle dieren, die ik daartoe gebruikte, vertoonden dezelfde daling in het O<sub>2</sub>-verbruik en de CO<sub>2</sub>-productie. Het R.Q. veranderde daarbij slechts weinig en hieruit konden geen conclusies getrokken worden. (Zie Fig. 26). G r a f e <sup>(500)</sup> zag iets dergelijks bij konijnen. Na toevoer per sonde

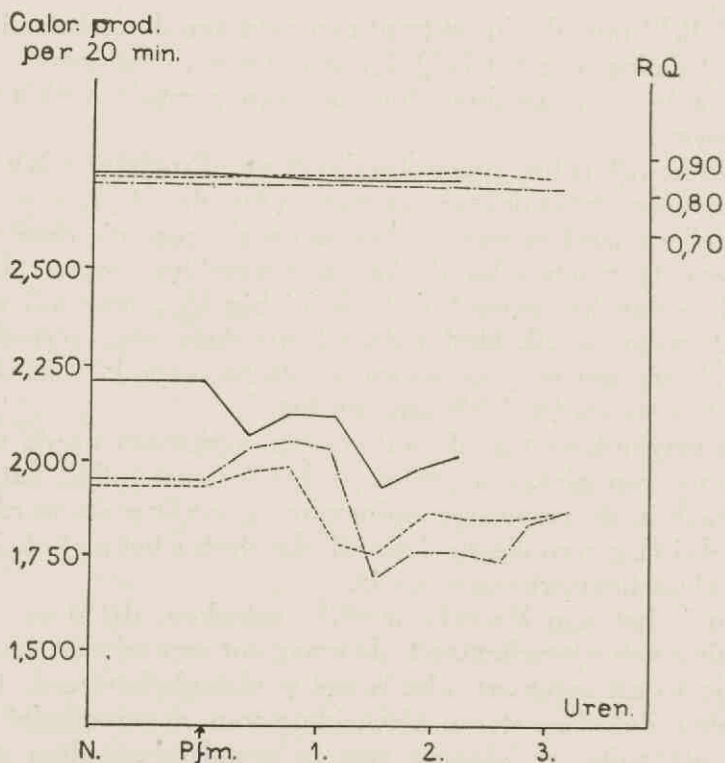


FIG. 26. Toediening van een physiologische keukenzout-oplossing per os. (50 cc).

|           |                 |             |
|-----------|-----------------|-------------|
| —————     | Proefdier XXIII | (Prot. 245) |
| - - - - - | „ XXV           | „ 249)      |
| - · - · - | „ XXII          | „ 246)      |

van een physiologische keukenzoutoplossing daalde het  $O_2$ -verbruik eveneens. Grafe meende, dit verminderd  $O_2$ -verbruik toe te moeten schrijven aan een shock-werking ten gevolge van de sonde voeding, ofschoon hij zelf toegeeft, dat de toediening van „Riba” door middel van de sonde, steeds een hooge spdw. gaf. Naar mijn meening veroorzaakt de sonde deze shockwerking in het geheel niet, tenzij dat de daling van de grondstofwisseling het eenige uitwendige teeken hiervan is. Bovendien vertoonde het per sonde ingebrachte Liebig's extract een aanzienlijke spdw. Tot slot gaf ik daarom proefdier XXV en XXIII 40 cc. zuiver water door de sonde. De calorieën-productie daar-

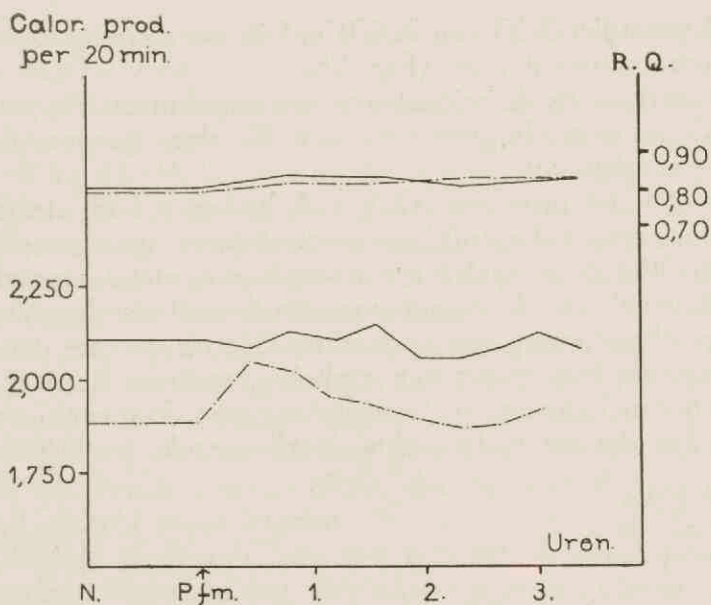


FIG. 27. Toediening van 40 cc water per os.

— Proefdier XXV (Prot. 305)  
 — „ XXIII „ 307)

na bepaald, vertoonde in het geheel niet deze werking. Bij proefdier XXIII daalde na de water-opname de stofwisseling 3%, terwijl bij proefdier XXV het  $O_2$ -verbruik zelfs 7.3% toenam (Fig. 27), waardoor de veronderstelling, dat de sonde de uiteindelijke oorzaak van de stofwisselingsdaling zou zijn, alle waarheid wordt ontzegd.

Toch hebben maar weinigen insgelijks een verandering van de stofwisseling na het drinken van een physiologische zoutoplossing gevonden. Wilhelmj (1383) zag, dat een zoutoplossing, isotonisch met een glykokol-oplossing, een spdw. gaf, 30-50% van de spdw. der aminozuren. Glucose had zelfs nog minder effect. Waldbott (1343) vindt eveneens een vermeerderd  $O_2$ -verbruik, waarmede de bevindingen van Verzár (1335), Tangl (1293) en Steck (1252) kloppen, waartegenover echter Loewy (783) en Mann (842) geen invloed opmerken. Een stofwisselingsverhoogende werking van water werd niet gezien, o.a. door Mann (842), Loewy (783) en Heilner (551).



Bij proefdier XXV en XXIII gaf ik per os resp. 3 en 2 gr. ammoniumchloride. (Fig. 28a).

De werking op de beide dieren liep nogal uiteen. Typische vergiftigingsverschijnselen werden bij deze hoeveelheden niet waargenomen.

Zonder dat proefdier XXV zich bewogen had, steeg de stofwisseling belangrijk, in vergelijking met proefdier XXIII. Wat de oorzaak hiervan was kon ik niet achterhalen. In elk geval was de verhooging van de stofwisseling na de perorale toediening van ammoniumchloride grooter dan bij de perorale toediening van glykokol, waaruit ik meen te mogen concluderen, in tegenstelling met de meening van Grafe, dat de stofwisselings-verhoogende werking van

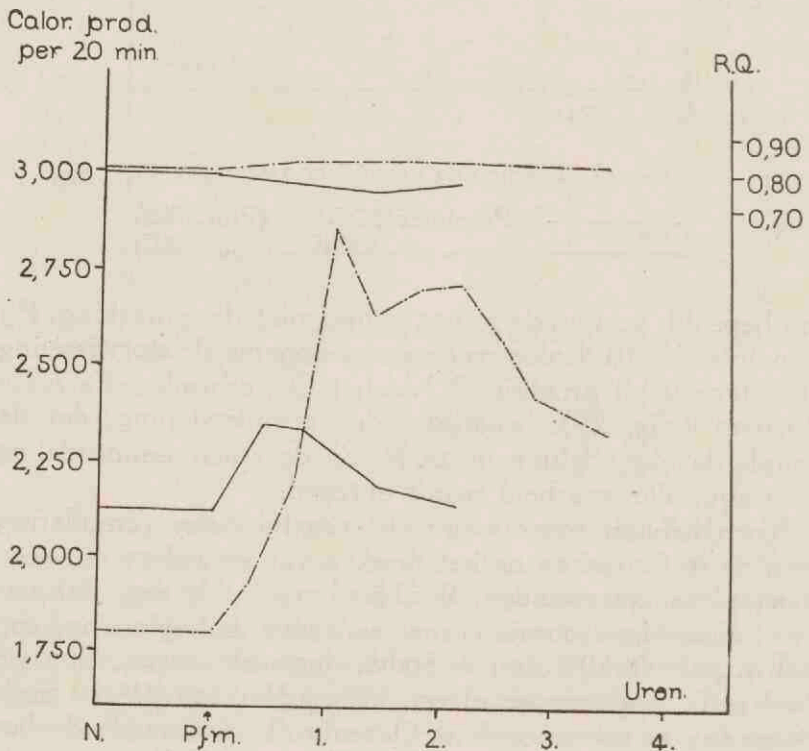


FIG. 28a. Spec. dyn. werking van ammonium-chloride.

- Proefdier XXIII. (Prot. 310). Toediening van 2 gr. amm. chloride per os.  
 - - - - - „ XXV. (Prot. 311). Toediening van 3 gr. amm. chloride per os.

het ammoniumzout niet alleen berust op de aanwezigheid van de NH. groep.

De werking van een zoutoplossing op de stofwisseling heeft men op verschillende wijzen nog trachten te verklaren. T a n g l <sup>(1293)</sup> meende, dat een verhoogde werkzaamheid van de nier er het gevolg van was. Doch na nierextirpatie trad nog een verhooging van het O<sub>2</sub>-verbruik op. Men heeft gemeend, dat een bloeddrukverhoging, waardoor vermeerdering der hartswerking ontstaat, bij de intraveneuse injectie van keukenzout de oorzaak was, maar zelf vond ik bij perorale toediening een verlaging van de stofwisseling. C z e r n a <sup>(306)</sup> schakelde door evisceratie ook de lever uit en nóg werd de stofwisseling door een keukenzouttoediening beïnvloed, waaruit blijkt, dat de oorzaak niet in de lever gezocht moet worden.

Door de toediening van een bepaalde hoeveelheid keukenzout kunnen in het electrolyten-systeem fysisch-chemische evenwichten in een bepaalde richting worden verschoven. Men denke aan de rol, die het keukenzout in de waterhuishouding speelt, welke zelf weer een zeer belangrijke functie in het electrolyten-systeem te vervullen heeft. Daar dit electrolyten-systeem nauw verband houdt met de stofwisseling, kan door de keukenzouttoediening daarmee natuurlijk ook de stofwisseling veranderen.

#### IV. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN THYROXINE.

Ofschoon de opzet van de proeven niet bestond in het nagaan van den invloed van thyroxine op de spd<sub>w.</sub>, onderzocht ik bij twee proefdieren, hoe de werking van thyroxine op de stofwisseling was, voor en na de voedseltoediening. (Tabel 14 en Fig. 29 en 30).

Bij kat No. III zien wij, dat de injectie van thyroxine gedurende drie achtereenvolgende dagen de stofwisseling niet alleen verhoogt, maar eveneens de spd<sub>w.</sub> doet stijgen, met dien verstande, dat de maximale calorieënproductie t.o.v. de grondstofwisseling echter niet grooter is, maar de spd<sub>w.</sub> langer blijft bestaan (Fig. 30).

Bij kat VII werd eveneens gedurende enkele dagen thy-

roxine gegeven. De stofwisseling in rust stijgt. Wordt na de thyroxine-injectie weer een proefmaaltijd gegeven, dan zien wij wederom, hoe het thyroxine de spdw. beïnvloedt. De injectie van glykokol, nadat nogmaals gedurende vier dagen thyroxine was gegeven, (0.3 cc thyroxine per dag), vertoont weer een aanzienlijke verhooging van de calorieënproductie; evenwel heb ik niet nagegaan hoe het dier voor de thyroxine-injecties reageerde op de glykokol-injectie. (Fig. 29).

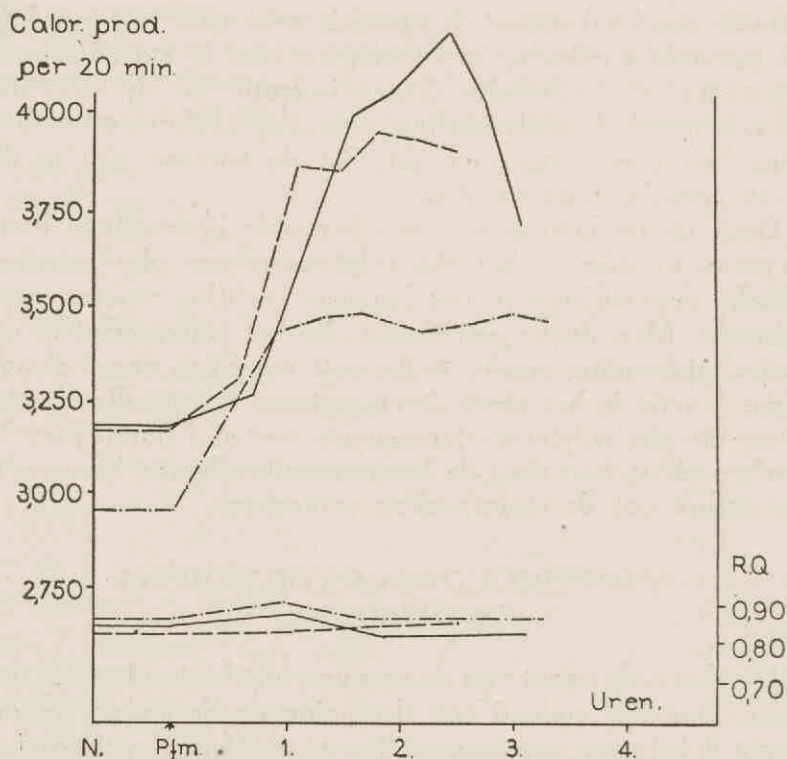


FIG. 29. Spdw. van vleesch na de toediening van thyroxine. (subcutaan) bij Proefdier VII.

- = (Prot. 64) Norm. spdw. na toediening van 50 gr. vleesch.  
 - - - - - = (Prot. 76) spdw. na de toediening van 60 gr. vleesch (ged. 2 dagen hiervoor 0.3 cc. thyroxine p.d. subcut. gegeven).  
 - · - · - = (Prot. 79) spdw. na de injectie van 0.8 gr. glykokol. (ged. 4 dagen hiervoor 0.3 cc. thyroxine p. d. subcut. gegeven).

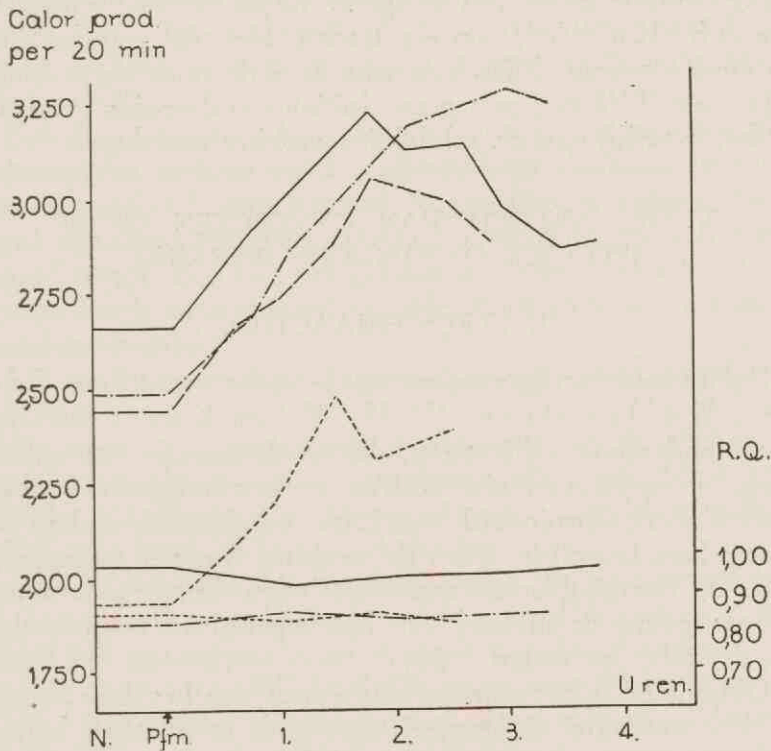


FIG. 30. Spdw. van vleesch na de toediening van thyroxine.

- = (Prot. 42). Proefdier III. Norm spdw. na toediening van 50 gr. vleesch.
- = (Prot. 78). Proefdier III. Spdw. na de toediening van 50 gr. vleesch (ged. 3 dagen hiervoor 0.3 cc. thyroxine subcut. p. d.)
- · - · - · - = (Prot. 84). Proefdier XII. Norm. spdw. na de toediening van 60 gr. vleesch.
- = (Prot. 93). Proefdier XII. Spdw. na de toediening van 50 gr. vleesch (ged. 2 dagen hiervoor 0.3 cc. thyroxine subcut. p. d.)

Tenslotte bepaalde ik ook nog bij proefdier No. XII de spdw. vóór en na thyroxine-injecties.

Bij dit dier blijft de reactie op vleeschtoediening dezelfde, de spdw. trekt er zich weinig van aan, alhoewel de grondstofwisseling na de thyroxine-injecties toch gaat stijgen. (Fig. 30).

Uit deze enkele proeven blijkt echter, dat de karakteris-

tieke veranderingen van de spdw., na de thyroxine injectie, die Abelin<sup>(10, 14)</sup> op zag treden, hier niet zoo duidelijk te vinden waren. Misschien was de serie injecties te klein. Meyer<sup>(894)</sup> zag ook geen initiale verhooging van de spdw. wat hij aan de schildklier-werking toeschreef.

## V. DE INVLOED VAN GYNERGEEN OP DE SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING.

### 1. VLEESCHMAALTIJD.

De invloed van gynergeen op de spdw. werd door Ederer, Wallenstein<sup>(352, 353, 354)</sup> en Kerti<sup>(648)</sup> het eerst onderzocht. Zij zagen, dat na de injectie van gynergeen de spdw van eiwitstoffen en koolhydraten verdwenen of sterk verminderd was. Later vonden ook andere onderzoekers hetzelfde. Door de werking van het gynergeen, dat de sympathische zenuwuiteinden zou verlammen, wordt tevens de invloed van het vegetatieve zenuwstelsel op de spdw. bevestigd.

Gynergeen is het wijnsteenzure zout van het door Stoll<sup>(1261<sup>b</sup>)</sup> ontdekte ergotamine en wordt synthetisch bereid. Het gynergeen heeft een negatief sympathicotrope werking en is in staat verschillende werkingen van adrenaline op te heffen. Zoo wordt de door adrenaline verkregen contractie van de bloedvaten door gynergeen volkomen opgeheven. Ook kan zij door gynergeen worden geremd: Youmans<sup>(1432)</sup> en Rothlin<sup>(1126<sup>a</sup>)</sup>. In dit opzicht is dus het gynergeen de antagonist van het adrenaline. Een zoo constante en tevens gelijkmatige werking als het adrenaline schijnt het gynergeen echter niet te hebben.

Ook op het hart heeft het gynergeen een uitgesproken negatief sympathicotrope werking; gynergeen kan de adrenaline-werking op het hart beïnvloeden. De polsfrequentie daalt aanzienlijk (Gauter). De voornaamste toepassing heeft het gynergeen gevonden in de verloskunde en gynaecologie. Gynergeen wordt hier gebruikt om zijn electieve werking op de contractie van den uterus, echter alleen te gebruiken in het nageboorte tijdperk, daar de contractie tetanisch verloopt. Gynergeen heeft daarenboven de

eigenschap de lichaamstemperatuur te doen dalen, (Rigler (1097)), het verhoogt den tonus van den darm (Salent (1148)) en doet soms het bloedsuikergehalte dalen. (Rigo (1098)).

Behalve deze werkingen vertoont het gynergeen ook een remmenden invloed op de verhoogde prikkelbaarheid van het sympathisch zenuwstelsel, vooral bij die ziekten, waar een algemeen sympathicotonisch overwicht op den voorgrond treedt. Zoo kan het glaukoom, onder invloed van het sympathisch zenuwstelsel staande, door gynergeen gunstig worden beïnvloed.

De werking van ergotamine-tartraat op hyperthyreoïdie is treffend.

De tremor, slapeloosheid, hartkloppingen, de algemeene nervositeit kunnen door gynergeen alle meer of minder worden opgeheven. De objectieve symptomen kunnen daarbij tevens negatief beïnvloed worden.

De exophthalmus, de hartfrequentie, het heftige zweeten kunnen sterk verminderd worden. Adlersberg (28) heeft het gynergeen in de therapie van M. Basedow ingevoerd. Noyons (968) heeft dit experimenteel bevestigd.

Het schijnt, dat gynergeen niet alleen verlammend werkt op de sympathisch prikkelende eindvezels, maar eveneens op de sympathisch remmende eindorganen. De werking van gynergeen op het vegetatieve zenuwstelsel schijnt wisselend te zijn, ofschoon niet alle onderzoekers steeds denzelfden invloed kunnen waarnemen. Goldmann (480) meende op grond van zijn waarnemingen te mogen besluiten, dat het gynergeen niet den sympathicus verlamt, doch dat, zooals Rothschild (1128) meent, het ergotamine een meer amphotrope werking bezit.

Het gynergeen vertoont ook een specifieke werking op de stofwisseling. Toch is ook hier die invloed niet zoo groot als die van zijn antagonist, het adrenaline.

Edereren Wallenstein (352, 353, 354) gingen ook de werking van gynergeen na op de spd.w. en onder den invloed van het ergotamine zagen zij dan ook de spd.w. nauwelijks tot uiting komen. Niet alleen verdween de spd.w. na eiwitvoeding, maar ook zagen zij, dat de intraveneuse injectie van glucose na gynergeen toediening zonder in-

vloed bleef. Kerti (648, 651) en Capo (248) vermeldden dezelfde uitkomsten. Volgens Ederer en Wallenstein (352, 353, 354) is de grootte van de spdw. afhankelijk van de prikkelbaarheid van het sympathisch zenuwstelsel. Bij de hier volgende dierproeven ging ik nu na, in hoeverre het gynergeen als sympathicus verlamrende stof ook invloed had op de spdw. bij de kat. (Zie Tab. 15). Verschillende variaties waren daarbij mogelijk. Ik ging eerst de werking na wanneer het gynergeen 4-6 minuten voor de voedselopname werd toegediend, waarbij ik de toegediende dosis nog varieerde. Daarna onderzocht ik ook de werking

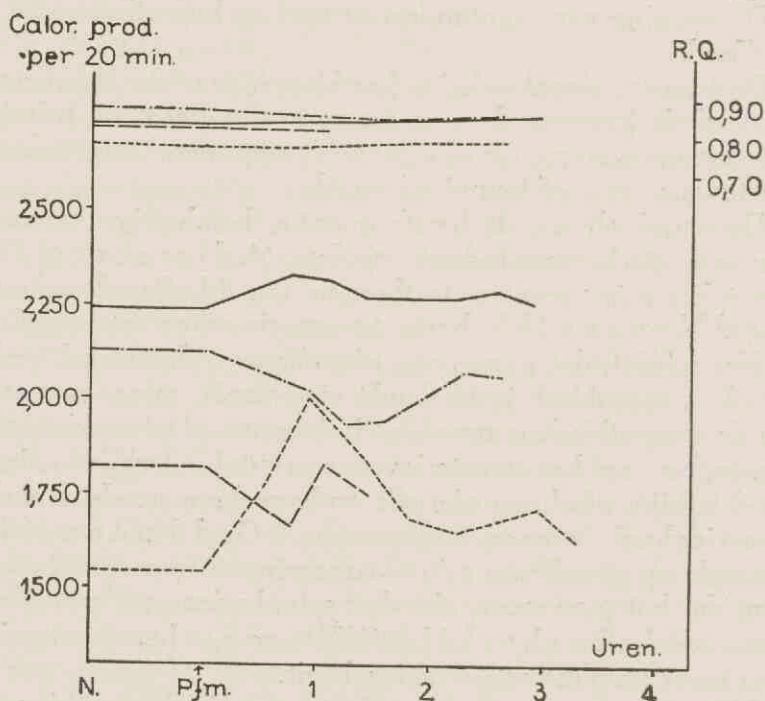


FIG. 31. Spdw. van vleesch na toediening van gynergeen-subcut.

|       |             |            |   |
|-------|-------------|------------|---|
| ————— | Proefdier I | (Prot. 39) | Toediening van 0.2 cc gynergeen + 50 gr. vleesch  |
| ————— | „ I         | „ 40)      | Toediening van 0.15 cc gynergeen + 50 gr. vleesch |
| ————— | „ VI        | „ 65)      | Toediening van 0.15 cc gynergeen + 50 gr. vleesch |
| ————— | „ IX        | „ 92)      | Toediening van 0.15 cc gynergeen + 50 gr. vleesch |

TABEL 15

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7                             | 8  | 9            | 10                           | 11     | 12  | 13     | 14  | 15                              | 16                         | 17    | 18                        | 19                 |             |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|-------------------------------|--|--------------|------------------------------|--------|---|--------|---|---------------------------------|----------------------------|-------|---------------------------|--------------------|-------------|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   |   | Proefmaaltijd                 | Gynergeen inj. s.c. gevolgd door proefmaaltijd | In calorieën | Specifiek dynamische werking |        |   |        |   |                                 |                            | R. Q. | Temp. van den calorimeter | Fig.               | Opmerkingen |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg |                               |  |              | Calorieën vermeerdering      |        | Maximale procentueele stijging (+) resp. daling (-) |        | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |                            |       |                           |                    |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                               |  |              | Absoluut                     |        | In % van de toevoer                                 |        |   | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |       |                           |                    |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                               |  |              | tijdens proef                | totaal | tijdens proef                                       | totaal |   |                                 |                            |       |                           |                    |             |
| 43           | III     | 2,53                    | 1,945                      | 403   | 7,96  | 0,3 cc. gyn. + 60 gr. vleesch | 69   | 0,76         | 0,76                         | 1,1    | 1,1   | +19,0  | +18,7   | 1,6                             | 0,82 — 0,825               | 27,8  | 32                        | Braken en diarrhee |             |
| 44           | III     | 2,52                    | 1,90                       | 391   | 7,75  | 0,1 „ „ + 50 „ „              | 57,5   | 0,95         | 0,95                         | 1,7    | 1,7   | +10,8  | + 8,35  | 1,5                             | 0,85 — 0,851               | 27,8  | 32                        |                    |             |
| 45           | III     | 2,65                    | 2,002                      | 420   | 8,02  | 0,05 „ „ + 50 „ „             | 57,5   | 0,93         | 0,93                         | 1,6    | 1,6   | +20,7  | +21,7   | 4,5                             | 0,783 — 0,816              | 28,1  | 32                        |                    |             |
| 65           | VI      | 2,45                    | 1,80                       | 373   | 7,62  | 0,15 „ „ + 50 „ „             | 57,5   | —            | —                            | —      | —   | — 6,45 | — 6,4   | —                               | 0,82 — 0,816               | 28,6  | 31                        | Beweging           |             |
| 92           | IX      | 2,58                    | 1,53                       | 321   | 6,23  | 0,2 „ „ + 50 „ „              | 57,5   | 2,19         | 2,20                         | 3,8    | 3,8   | +30,15 | +30,75  | 14,5                            | 0,77 — 0,79                | 29,8  | 31                        |                    |             |
| 40           | I       | 3,24                    | 2,081                      | 427,5                                       | 6,59  | 0,25 „ „ + 50 „ „             | 57,5   | —            | —                            | —      | —   | — 7,8  | — 8,1   | —                               | 0,86 — 0,86                | 28,4  | 31                        |                    |             |
| 39           | I       | 3,20                    | 2,24                       | 465   | 7,20  | 0,2 „ „ + 50 „ „              | 57,5   | 0,53         | 0,53                         | 0,92   | 0,92  | + 4,1  | + 4,3   | 3,7                             | 0,82 — 0,86 <sup>s</sup>   | 28,3  | 31                        | Beweging           |             |
| 143          | XVIII   | 3,12                    | 2,27                       | 464   | 7,44  | 0,15 „ „ + 100 „ „            | 115  | 1,22         | 1,22                         | 1,06   | 1,06  | +14,3  | +15,1   | 6,02                            | 0,88 — 0,856               | 28,8  | 33                        |                    |             |
| 144          | XXIII   | 3,10                    | 3,10                       | 376   | 6,06  | 0,1 „ „ + 100 „ „             | 115  | 0,18         | 0,18                         | 0,16   | 0,16  | +16,4  | +16,05  | 7,8                             | 0,81 — 0,81                | 28,8  | 33                        |                    |             |
| 173          | XXII    | 2,60                    | 2,60                       | 335   | 6,44  | 0,3 „ „ + 100 „ „             | 115  | —            | —                            | —      | —   | + 4,75 | + 5,5   | —                               | 0,850 — 0,83               | 28,8  | 33                        |                    |             |



van gynergeen, enkele uren voor de voeding toegediend.

De invloed van het gynergeen op de grondstofwisseling zelf moest eveneens bekeken worden. Immers het zou mogelijk kunnen zijn, dat de spd.w. schijnbaar niet voor den dag kwam, doordat het gynergeen niet de spd.w. zelf uitschakelde, maar alleen de grondstofwisseling verlaagde, zoodat de werkelijk bestaande spd.w. door de verminderde stofwisseling werd genivelleerd: Steller (1255).

Het onderzoek naar den invloed van gynergeen op de spd.w. wees nu het volgende uit:

Bij proefdier I gaf vleeschvoeding een spd.w. van 3% t.o.v. de toegevoerde calorieën. Bij de injectie van 0.2 cc. gynergeen, dat enkele minuten voor den maaltijd werd gegeven, bleef een merkbare verhooging van de stofwisseling volledig uit. (Fig. 31). Bij een volgende proef met hetzelfde dier gaf de injectie van 0.25 cc. gynergeen, bij dezelfde hoeveelheid vleesch, een verlaging van de stofwisseling. Er trad een verlaging van het  $O_2$ -verbruik op van 7.8%. Uit de curve op fig. 31 zien wij, dat deze daling weer spoedig verdwijnt en het  $O_2$ -verbruik daarna weer tot op het normale niveau stijgt.

Bij een slanke magere kat (No. IX) boden de bepalingen moeilijkheden, want het dier was eenigszins onrustig. Uit de curve (Fig. 31) valt op te maken, dat de verhoogde calorieënproductie plotseling ontstaan is, om weer bijna even snel te dalen. De procentueele stijging van het zuurstofmeerverbruik is 30.15% terwijl de procentueele calorieënvermeerdering t.o.v. den toevoer slechts 3.8% bedraagt.

De normale spd.w. bij deze kat na voeding met 50 gr. vleesch bedroeg 6.2%. Tabel 9.

Daar de werking van 0.2 cc. gynergeen niet constant was, het gewicht van het dier in aanmerking nemende, ging ik na, welke minimale hoeveelheid noodzakelijk was, om de spd.w. volledig te onderdrukken.

Bij No. III gaf ik 0.05 cc. gynergeen en direct daarna 50 gr. vleesch. De spd.w. bleef bestaan en was in dit geval 1.6% t.o.v. den calorieën-toevoer, met een 20.7% verhoogd  $O_2$ -verbruik. (Fig. 32). Bij de injectie van 0.1 cc. gynergeen en dezelfde hoeveelheid vleesch bedroeg bij hetzelfde dier de spd.w. 1.7% t.o.v. den calorieën-toevoer en een verhoogd

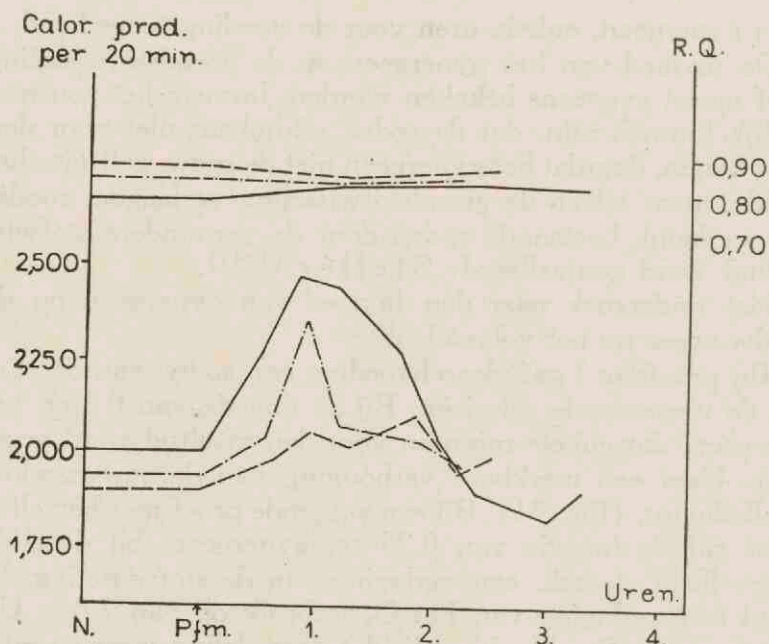


FIG. 32. Spdw. van vleesch na toediening van gynergeen-subcut.

|           |                          |  |
|-----------|--------------------------|--|
| —————     | Proefdier III (Prot. 43) | Toediening van 0.3 cc gynergeen s.c. + 60 gr. vleesch      |
| -----     | „ IV „                   | 44) Toediening van 0.1 cc gynergeen s.c. + 50 gr. vleesch  |
| - - - - - | „ III „                  | 45) Toediening van 0.05 cc gynergeen s.c. + 50 gr. vleesch |

O<sub>2</sub>-verbruik van 10.8%. (Fig. 32). Daarna gaf ik 0.3 cc. gynergeen en tien minuten later een proefmaaltijd, bestaande uit 60 gr. vleesch. (Fig. 32).

Deze hoeveelheid gynergeen werd door het dier niet verdragen. Spoedig trad braken op en ontstond een flinke diarree. Schakelt men de topwaarde uit, ontstaan ten gevolge van het braken en de defaectatie, dan stijgt de stofwisseling nog iets, om tenslotte toch weer geheel normaal te worden. Er trad geen hyperpnoe op, waardoor ook de stofwisseling sterk verhoogd kon worden. Deze verschijnselen duiden naar alle waarschijnlijkheid echter op een shocktoestand.

Na het beëindigen van de proef waren aan het dier geen vergiftigingssymptomen meer waar te nemen. Jammer, dat door de bijverschijnselen de waarde van deze proef verminderd is.

Bij een rood-bruine kat (No. VI) was 0.15 cc. gynergeen echter reeds voldoende om de spd.w. te doen verdwijnen. (Fig. 31).

Bij drie proefdieren gaf ik nu meer vleesch, benieuwd als ik was, of ook het gynergeen de spd.w. hier kon onderdrukken. Bij proefdier XVIII en XXIII waren de resultaten verschillend.

No. XVIII reageerde slechts matig op de gynergeen-injectie (0.15 cc.) . Uit de curve valt op te maken, dat de spd.w. nagenoeg onveranderd aanwezig is. (Fig. 33). De normale spd.w. bij deze kat na 80 gr. vleesch was 2.5% t.o.v. den calorieëntoevoer resp. een maximale stijging van het O<sub>2</sub>-verbruik van 17.5%. (Tabel 9).

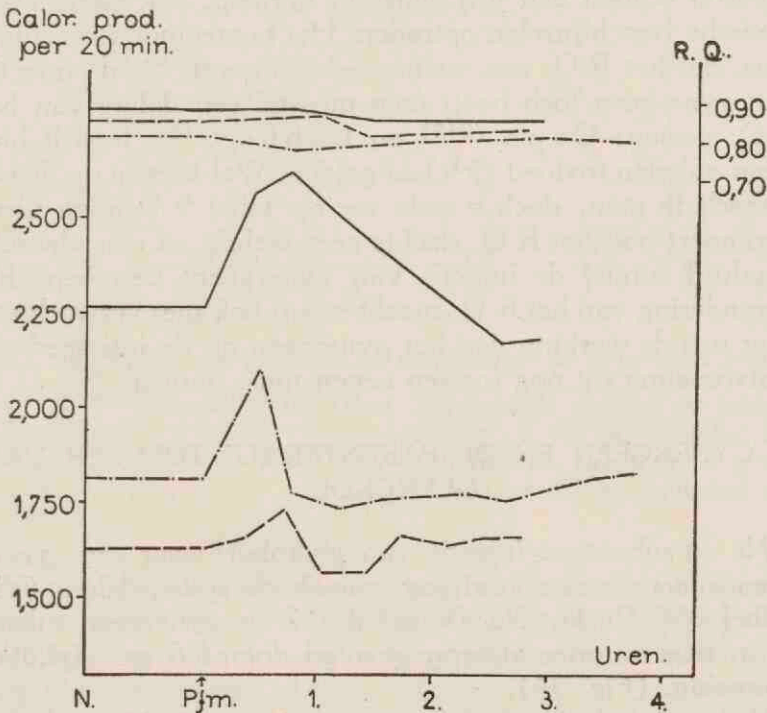


FIG. 33. Spdw. van vleesch na toediening van gynergeen-subcut.

- Proefdier XVIII (Prot. 143) Toediening van 0.15 cc gynergeen s.c. + 100 gr. vleesch
- " XXIII " 144) Toediening van 0.1 cc gynergeen s.c. + 100 gr. vleesch
- · - · - " XXII " 173) Toediening van 0.3 cc gynergeen s.c. + 100 gr. vleesch

Na de gynergeen injectie was de spdw. na 100 gr. vleesch 1.06% t.o.v. den calorieëntoevoer resp. 14.3% vermeerderd  $O_2$ -verbruik (Fig. 33).

Behalve eenige onrust, die de top in de curve veroorzaakte, bleef bij No. XXIII de spdw. van 100 gr. vleesch nagevoeg weg na de toediening van 0.1 cc. gynergeen, zoodat van een verhooging van de grondstofwisseling na de vleeschoediening hier nauwelijks meer sprake is. (Fig. 33).

Nog bij een derde proefdier gaf ik 100 gr. vleesch, waarop een injectie van 0.3 cc. gynergeen volgde. Bij deze kat trad een maximale stijging van het zuurstofverbruik op van 4.75%. (Fig. 33).

Uit het gedrag van het R.Q. valt weinig op te maken. Meestal bestaat een vrij constant verloop, ook daar, waar toxische verschijnselen optraden. Het bevreemdt ons eenigszins, dat het R.Q. zoo weinig te zien geeft. Na de injectie van gynergeen toch heeft men meestal een daling van het R.Q. gezien: *Capo* <sup>(248)</sup> en *Labbé* <sup>(719)</sup>, terwijl hier geen enkelen invloed zich laat gelden. Wel kregen de dieren vleesch te eten, doch zooals we op tabel 9 kunnen zien, verandert ook het R.Q. slechts zeer weinig na een vleeschmaaltijd zonder de injectie van gynergeen. Een bepaalde verandering van het R.Q. mochten wij ook niet verwachten, daar ons de werking van het gynergeen op de intermediaire stofwisseling tot nog toe ten eenen male ontgaat.

## 2. GYNERGEEN EN DE PARENTERALE TOEVOER VAN GLYKOKOL.

Na de subcutane injectie van glykokol, waar een gynergeen-injectie aan voorafging, zag ik de spdw. dalen. (Zie Tabel 16). Bij kat No. IV gaf ik 0.2 cc. gynergeen subcutaan, tien minuten daarop gevolgd door 0.6 gr. glykokol oplossing. (Fig. 34).

Nadat de calorieën-productie iets was gedaald na de injectie van de glykokol-oplossing, was na drie kwartier de calorieën-productie weer dezelfde als voor de injecties.

In enkele gevallen gaf ik meer dan 0.2 cc. gynergeen. Bij proefdier VII gaf ik 0.3 cc. gynergeen, ongeveer 40 minuten hierna gaf ik 0.9 gr. glykokol subcut. Na ongeveer

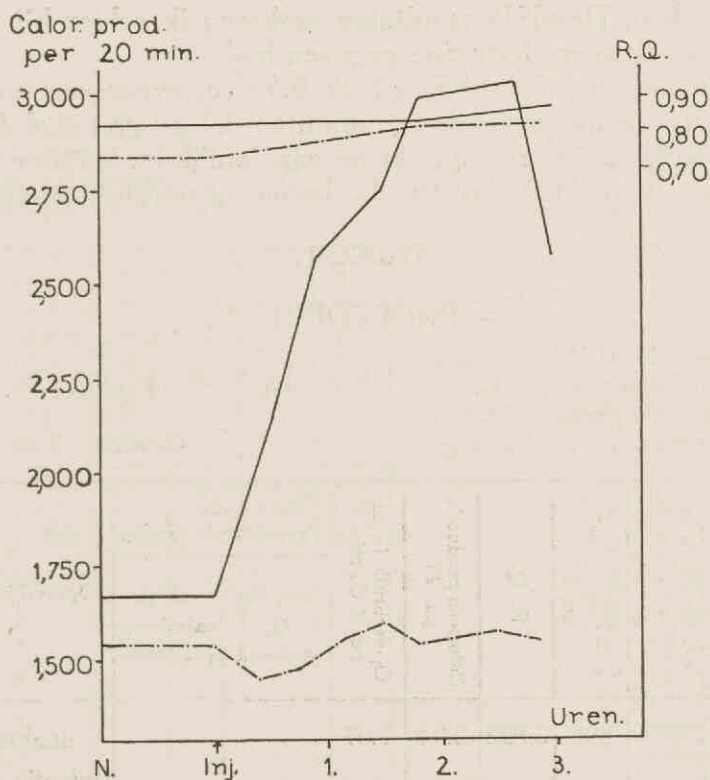


FIG. 34. Spdw. van glykokol na de injectie van gynergeen subcut.

— Proefdier IV (Prot. 53) Injectie van 0.2 cc gynergeen s.c. + 0.6 gr. glykokol s.c.  
 - - - - - „ VI „ 90) Injectie van 0.35 cc gynergeen s.c. + 0.7 gr. glykokol s.c.

één uur was de stofwisseling nog iets gedaald, om daarna snel te stijgen tot een calorieën-productie van 4.71 cal./20', 108% boven het punt van uitgang, 3 uur en 16 min. na de glykokoltoediening. (Tabel 17).

Het dier werd uit het gaskamertje genomen en aan zich zelf overgelaten. Er was een sterke hyperpnoe opgetreden, die na eenige uren weer was verdwenen. Ook de calorieën-productie daalde weer. Daar ik eenige weken hiervoor dit proefdier met thyroxine behandeld had, meende ik dat een geprotraheerde thyroxine werking de hyperpnoe veroor-

zaakt had. Dezelfde resultaten verkreeg ik echter bij een kat, die ik geen thyroxine gegeven had.

Dit proefdier (No. VI) gaf ik 0.35 cc. gynergeen en na een tusschenpoos van eenige minuten 0.7 gr. glykokol. Ook hier steeg de calorieënproductie aanzienlijk en bereikte een hoogte van 80% boven de basale grondstofwisselings-

TABEL 17

## PROEFDIER VII.

Datum: 18/II-'31.

Temp. kamer: 20.1° C.

Protocol N<sup>o</sup>. 80.

Temp. calorimeter: 29.2° C

Barometer: 76.18 cm. Hg.

Gewicht: 3.43 Kg.

| Tijd na de injectie van gynergeen | O <sub>2</sub> -verbruik in cc bij 0° C en 76 cm Hg per 20' | CO <sub>2</sub> -afgifte in cc bij 0° C en 76 cm Hg per 20' | R. Q. | Calorieënproductie per 20' | O <sub>2</sub> -verbruik in cc per K. G./min. | Spdw. Procentueele stijging     |                           | Opmerkingen   |
|-----------------------------------|---|---|-------|----------------------------|---|---------------------------------|---------------------------|---|
|                                   |   |   |       |                            |   | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieënproductie |   |
|                                   | 485   | 398   | 0.822 | 2.34                       | 7.07  |                                 |                           | nuchter   |
|                                   |   |   |       |                            |   |                                 |                           | Injectie van 0.3 cc. gynergeen subcut. na 40 min. injectie van 0.9 gr. glykokol |
| 1.16'                             | 472   |   |       | 2.29                       | 6.88  | -2.7                            | -2.1                      |   |
| 1.36'                             | 613   | 923   | 0.85  | 2.98                       | 8.94  | +6.2                            | +27.4                     |   |
| 2.01'                             | 730   |   |       | 3.57                       | 10.625  | +50.5                           | +52.5                     |   |
| 2.21'                             | 685   | 1235  | 0.87  | 3.35                       | 9.98  | +41.1                           | +43.1                     |   |
| 2.56'                             | 798   |   |       | 3.95                       | 11.62   | +64.5                           | +68.9                     |   |
| 3.16'                             | 952   | 1616  | 0.92  | 4.71                       | 13.87   | +96.0                           | +108.0                    |   |
| 4.57'                             | 610   | 555   | 0.91  | 2.99                       | 8.89  | +25.8                           | +25.6                     | Hyperpnoe, wijde pupillen   |

Zie ook tabel 16. bl. 251.

TABEL 18.

## PROEFDIER III.

Datum: 20/II-'31.

Temp. kamer: 19.2° C.

Temp. calorimeter: 29.6° C.

Barometer: 76.15 cm. Hg.

Protocol No. 83.

Gewicht: 2.71 Kg.

| Tijd na de injectie van gynergeen | O <sub>2</sub> -verbruik in cc bij 0°C en 76cm Hg per 20' | CO <sub>2</sub> -afgifte in cc bij 0°C en 76cm Hg per 20' | R. Q. | Calorieën productie per 20' | O <sub>2</sub> -verbruik in cc per K.G./min. | Spdw. Procentueele stijging     |                            | Opmerkingen  |
|-----------------------------------|---|---|-------|-----------------------------|--|---------------------------------|----------------------------|--|
|                                   |   |   |       |                             |  | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën-productie |  |
|                                   | 431<br>446  | 730   | 0.830 | 2.08<br>2.16                | 7.95<br>8.23                                 |                                 |                            | nuchter  |
|                                   |   |   |       |                             |  |                                 |                            | Injectie van 0.35 cc. gynergeen subcut. na 15' injectie van 0.7 gr. glykokol subcut. |
| 35'                               | 524   |   |       | 2.62                        | 9.67   | +19.8                           | +23.7                      |  |
| 55'                               | 601   | 930   | 0.827 | 2.91                        | 11.10  | +37.3                           | +37.8                      |  |
| 1.19'                             | 657   |   |       | 3.22                        | 12.12  | +50.0                           | +51.9                      |  |
| 1.39'                             | 671   | 1178  | 0.890 | 3.29                        | 12.39  | +53.2                           | +55.1                      |  |
| 2.11'                             | 708   |   |       | 3.47                        | 13.07  | +61.9                           | +63.6                      |  |
| 2.35'                             | 812   | 1358  | 0.890 | 3.98                        | 15.00  | +85.5                           | +87.9                      |  |

Zie ook tabel 16. bl. 251.

waarde. Deze kat braakte niet, er trad geen defaecatie op en bewegingen werden niet geregistreerd. (Fig. 34).

Bij kat No. III gaf ik 0.3 cc. gynergeen. De stofwisseling bleef eerst vrij normaal, steeg later zelfs iets. Na een klein uur gaf ik 0.7 gr. glykokol, waarna de stofwisseling wederom begon te stijgen zoodat na 2 uur en 20' de calorieën-productie 85.5% boven de grondstofwisseling gestegen was. (Tabel 18).

De dyspnoe, bij de andere dieren sterk uitgesproken, was hier niet zoo groot. De werking van het gynergeen is in deze gevallen juist het tegenovergestelde en de toxische verschijnselen, die hier optraden, wijzen er op, dat de aanwezigheid van gynergeen, samen met glykokol, een zeer sterk giftige werking uitoefent. Een dergelijk verschijnsel gaf ook de combinatie van gynergeen met thyroxine, alhoewel in veel mindere mate.

Bij de injectie van 0.25 cc. gynergeen gevolgd door een gift van 0.45 cc. thyroxine, een kwartier hierna, werd het O<sub>2</sub>-verbruik van 546.9 cc opgevoerd tot 773 cc per uur, een vermeerdering dus van 41.3%. Ook hier wijst deze onverwachte verhooging op een vergiftiging.

De gelijktijdige injectie van glykokol en gynergeen op het organisme is dus van zoodanigen invloed, dat zij elkaars werking belangrijk versterken, met het gevolg, dat het gynergeen in de hoeveelheden van 0.2-0.3 cc. in combinatie met glykokol de stofwisseling sterk aanzet, waardoor o.a. een sterke hyperpnoe ontstaat. Dit is waarschijnlijk dan de meening, dat de sterke hyperpnoe de hooge stofwisseling zou hebben veroorzaakt. Bij enkele katten, die ik niet kon gebruiken, steeg de stofwisseling door willekeurige spierbewegingen nimmer boven 80% van de grondstofwisseling. Wij zien bovendien over het algemeen het R.Q. aanzienlijk stijgen, niet het minst, waar ook de stofwisseling het meeste stijgt, zóó sterk zelfs als ik in geen enkel ander geval waarnam.

Toch konden wij bemerken, dat deze werkingen van glykokol en gynergeen niet steeds zoo heftig waren.

Proefdier XXIII en XXV kregen een dosis gynergeen van resp. 0,2 en 0,3 cc., gevolgd door hoeveelheden glykokol, die grooter waren dan ik bij mijn eerste proeven in combinatie met gynergeen gaf. Het maximale O<sub>2</sub>-verbruik was matig te noemen, wat wij ook uit de curven kunnen afleiden. (Fig. 35).

De verhooging van de stofwisseling bij kat XXII na de toediening van 1 gr. glykokol + 0.30 cc. gynergeen was weer evident. Een enorme stijging van de grondstofwisselin was er het gevolg van, die daarna toch weer vrij spoedig daalde en na 3 uur nagenoeg de normale basale waarde had



TABEL 16

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7                          | 8  | 9            | 10                      | 11     | 12  | 13      | 14  | 15                              | 16                         | 17    | 18                        | 19                               |             |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|----------------------------|--|--------------|-------------------------|--------|---|---------|---|---------------------------------|----------------------------|-------|---------------------------|----------------------------------|-------------|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   |   | Proefmaaltijd              | Specifiek dynamische werking                       |              |                         |        |   |         |   |                                 |                            | R. Q. | Temp. van den calorimeter | Fig.                             | Opmerkingen |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg |                            | Gynergeen inj. s c, gevolgd door glykokol inj s.c. | In calorieën | Calorieën vermeerdering |        | Maximale procentueele stijging (+) resp. daling (—) |         | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |                            |       |                           |                                  |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                            |  |              | Absoluut                |        | In % van de toevoer                                 |         |   | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |       |                           |                                  |             |
|              |         |                         |                            |   |   |                            |  |              | tijdens proef           | totaal | tijdens proef                                       | totaal  |   |                                 |                            |       |                           |                                  |             |
| 270          | XXIII   | 3.22                    | 2.088                      | 436   | 6.77  | 0.2 cc. gyn. + 1 gr. glyk. | 3.11   | 0.53         | 0.53                    | 17     | 17  | + 6.2   | + 7   | 25                              | 0.79 — 0.833               | 28.8  | 35                        |                                  |             |
| 274          | XXV     | 3.24                    | 1.975                      | 408   | 6.29  | 0.3 " " + 1 " "            | 3.11   | 1.44         | 1.44                    | 46.3   | 46.3  | + 11.75 | + 11.35   | 5.4                             | 0.83 — 0.865               | 28.8  | 35                        |                                  |             |
| 275          | XXII    | 3.02                    | 1.88                       | 391   | 6.46  | 0.3 " " + 1 " "            | 3.11   | 4.27         | 4.57                    | 137    | 147   | + 46.6  | + 47.9  | 25.9                            | 0.805 — 0.89               | 28.8  | 35                        |                                  |             |
| 90           | VI      | 2.37                    | 1.685                      | 351   | 7.40  | 0.35 " " + 0.7 " "         | 2.18   | 9.57         | —                       | 439    | —   | + 77.7  | + 80  | 63.0                            | 0.802 — 0.861              | 29.7  | 34                        | Sterke hyperpnoe, wijde pupillen |             |
| 53           | IV      | 2.20                    | 1.545                      | 327   | 7.43  | 0.2 " " + 0.6 " "          | 1.87   | —            | —                       | —      | —   | — 6.5   | — 5.6   | —                               | 0.74 — 0.812               | 28.0  | 34                        |                                  |             |
| 80           | VII     | 3.43                    | 2.34                       | 485   | 7.07  | 0.3 " " + 0.9 " "          | 2.80   | 8.82         | —                       | 318    | —   | + 109.6 | + 108   | 25.2                            | 0.822 — 0.91               | 29.2  | —                         | Sterke hyperpnoe, wijde pupillen |             |
| 83           | III     | 2.71                    | 2.12                       | 438   | 8.09  | 0.3 " " + 0.7 " "          | 2.18   | 8.55         | —                       | 255    | —   | + 85.5  | + 87.9  | 53.0                            | 0.830 — 0.89               | 29.6  | —                         | Sterke hyperpnoe, wijde pupillen |             |

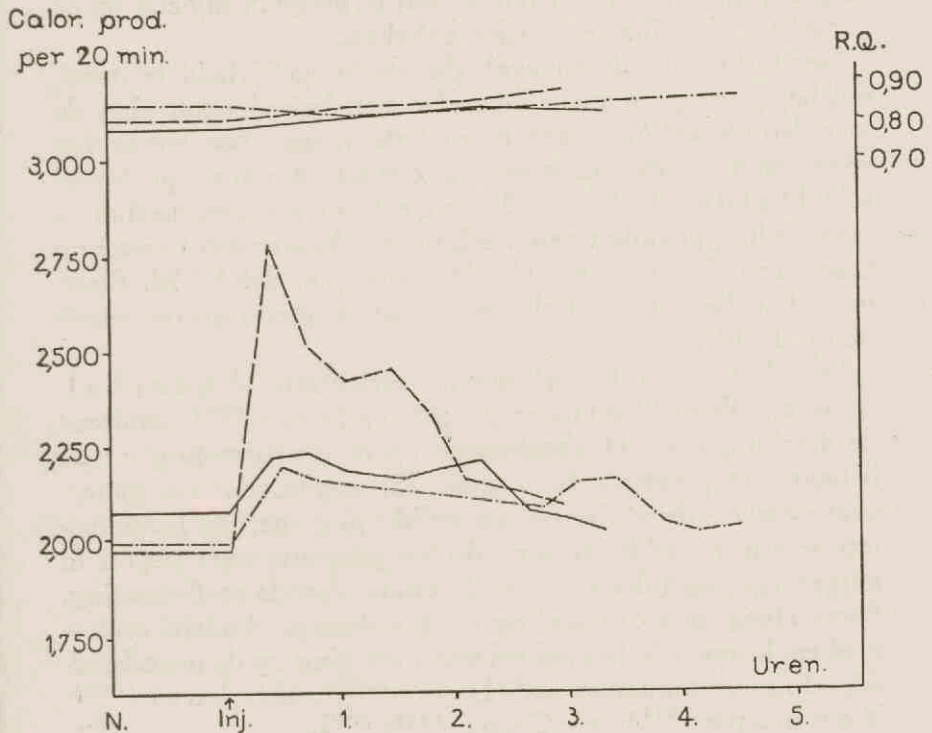


FIG. 35. Spdw. na de injectie van gynergeen en glykokol.

|             |                             |  |
|-------------|-----------------------------|--|
| —————       | Proefdier XXIII (Prot. 270) | Injectie van 0.2 cc gynergeen s.c. + 1 gr. glykokol s.c.       |
| -----       | „ XXV „                     | 274) Injectie van 0.3 cc gynergeen s.c. + 1 gr. glykokol s.c.  |
| - . - . - . | „ XXII „                    | 275) Injectie van 0.35 cc gynergeen s.c. + 1 gr. glykokol s.c. |

bereikt. Ook dit geval demonstreert weer overduidelijk, dat de toegediende hoeveelheden het cardinale punt vormen, waarvan af zal hangen of een bepaalde reactie positief of negatief verlopen zal. Verdere proefnemingen hierover moesten helaas achterwege blijven, daar deze niet meer in de lijn van mijn vraagstelling lagen.

### 3. GYNERGEEN EN GRONDSTOFWISSELING.

Alvorens den invloed van gynergeen, enkele uren voor den proefmaaltijd toegediend, in verband met de spdw. na

te gaan, dient eerst de invloed van gynergeen-injectie op de grondstofwisseling te worden bekeken.

Reeds heb ik uiteengezet, dat de mogelijkheid bestond, dat het gynergeen meer de spdw. zou beïnvloeden dan de grondstofwisseling. Daarom rijst de vraag: hoe werkt het gynergeen op de stofwisseling zonder opname van voedsel? Halder <sup>(530a)</sup> en Merke <sup>(882)</sup> konden slechts in zeer weinig gevallen een werking op de grondstofwisseling bespeuren. Noyons <sup>(968, 969)</sup> vond o.a. dat bij M. Baselow het basaal-metabolisme na gynergeen-injectie regelmatig daalde.

Uitgebreide onderzoeken verrichtten Abderhalden en Wertheimer <sup>(2)</sup>; Rigler <sup>(1097)</sup> omtrent de werking van het ergotamine op de stofwisseling en de lichaamstemperatuur bij ratten. Zij zagen, dat na gynergeen-injectie de stofwisseling gelijktijdig met de lichaamstemperatuur daalde, waarna de temperatuur weer begon te stijgen, gevolgd door een verhooging van de stofwisseling. Soms steeg de stofwisseling slechts weinig. Andere onderzoekers konden in het geheel geen werking op de grondstofwisseling aantoonen, zoals Lami <sup>(725)</sup>, Michael <sup>(899)</sup>, Youmans <sup>(1435)</sup> en Capo <sup>(248, 249)</sup>.

De resultaten, die ik verkreeg, stemmen niet geheel overeen met de bevindingen, door andere auteurs opgedaan. (Zie Tabel 19).

Bij proefdier IV gaf ik allereerst 0.05 cc. gynergeen subcutaan. Direct na de injectie daalde de stofwisseling in geringe mate. Ten gevolge van eenige onrust der kat werd het verdere beeld verduisterd. Ik had het dier voor een andere proef, eenige dagen van te voren telkens 0.3 cc. thyroxine per dag gegeven. (Fig. 36).

Abderhalden zag, dat het ergotamine in staat was, de stofwisselingverhoogende werking van het thyroxine op te heffen. Hierdoor is het te verklaren, dat het gynergeen geen werking uitoefende. Een verhoogde stofwisseling, ontstaan door het thyroxine, werd door gynergeen niet meer beïnvloed. Den volgenden dag gaf ik 0.2 cc. gynergeen. De spdw. daalde 6%. Ook de grondstofwisseling was in vergelijking met den vorigen dag iets gedaald. (Fig. 36).

Bij een ander proefdier No. V gaf de injectie van 0.1 cc.

TABEL 21

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7                              | 8                             | 9                   | 10                              | 11     | 12  | 13     | 14  | 15                              | 16          | 17                        | 18   | 19                            |                            |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------|---|--------|---|---------------------------------|-------------|---------------------------|------|-------------------------------|----------------------------|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   |   | Proefmaaltijd                  | Specifiek dynamische werking  |                     |                                 |        |   |        |   |                                 | R. Q.       | Temp. van den calorimeter | Fig. | Opmerkingen                   |                            |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg |                                | Toegediend na splanchnectomie |                     | Calorieën vermeerdering         |        | Maximale procentueele stijging (+) resp. daling (—) |        | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |             |                           |      |                               |                            |
|              |         |                         |                            |   |   |                                | In calorieën                  | In % van de toevoer | van het O <sub>2</sub> verbruik |        | van de calorieën productie                          |        |   |                                 |             |                           |      |                               |                            |
|              |         |                         |                            |   |   |                                |                               |                     | tijdens proef                   | totaal | tijdens proef                                       | totaal |   | van het O <sub>2</sub> verbruik |             |                           |      |                               | van de calorieën productie |
| 77           | II      | 3,32                    | 2,360                      | 493   | 7,38  | 60 gr. vleesch                 | 69                            | 2,08                | 4,5                             | 3,0    | 5,3   | +17,0  | +15,0   | —                               | 0,79 —0,802 | 29,1                      | —    | Rechtszijdige splanchnectomie |                            |
| 106          | VII     | 3,20                    | 2,410                      | 499   | 7,80  | 0,6 „ glykokol subcut.         | 1,87                          | 0,93                | 0,93                            | 49,7   | 49,7  | + 6,7  | + 6,2   | 3,0                             | 0,821—0,810 | 30,0                      | 43   |                               |                            |
| 107          | VII     | 3,36                    | 2,580                      | 533   | 7,94  | 0,8 „ „ subcut.                | 2,49                          | —                   | —                               | —      | —   | — 2,7  | — 2,4   | —                               | 0,83 —0,827 | 30,0                      | 43   |                               |                            |
| 142          | XX      | 3,72                    | 2,840                      | 588   | 7,91  | 0,3 cc. gyn. + 100 gr. vleesch | 115                           | —                   | —                               | —      | —   | — 8,55 | — 9,05  | —                               | 0,83 —0,795 | 30,0                      | 46   |                               |                            |
| 140          | XX      | 3,70                    | 3,030                      | 617   | 8,34  | 100 gr. vleesch                | 115                           | —                   | —                               | —      | —   | — 9,00 | — 9,5   | —                               | 0,89 —0,86  | 28,8                      | 46   |                               |                            |
| 108          | V       | 2,71                    | 2,340                      | 492   | 9,08  | 45 „ „                         | 51,8                          | 0,83                | 0,85                            | 1,6    | 1,6   | + 7,8  | + 8,15  | 3,17                            | 0,77 —0,82  | 30,0                      | 45   |                               |                            |
| 109          | V       | 2,70                    | 2,280                      | 473   | 8,76  | 45 „ „                         | 51,8                          | 1,51                | 1,54                            | 2,9    | 3,0   | +11,75 | +10,9   | 7,8                             | 0,81 —0,822 | 30,0                      | 45   |                               |                            |
| 110          | V       | 2,77                    | 2,470                      | 512   | 9,24  | 50 „ „                         | 57,5                          | —                   | —                               | —      | —   | — 2,0  | — 1,1   | —                               | 0,82 —0,831 | 29,9                      | 45   |                               |                            |
| 101          | XII     | 3,28                    | 2,620                      | 538   | 8,19  | 60 „ „                         | 69                            | 0,72                | 0,73                            | 1,04   | 1,06  | +14,3  | +14,9   | 2,9                             | 0,86 —0,87  | 30,0                      | 44   |                               | Geurineerd                 |
| 102          | XII     | 3,34                    | 2,430                      | 516   | 7,72  | 50 „ „                         | 57,5                          | —                   | —                               | —      | —   | — 7,75 | — 7,00  | —                               | 0,73 —0,76  | 30,0                      | 44   |                               |                            |
| 103          | XII     | 3,32                    | 2,520                      | 530   | 7,98  | 50 „ „                         | 57,5                          | 1,56                | 1,56                            | 2,7    | 2,7   | +19,00 | +19,40  | 5,9                             | 0,76 —0,77  | 30,0                      | 44   |                               |                            |
| 104          | VII     | 3,27                    | 2,520                      | 526   | 8,03  | 50 „ „                         | 57,5                          | 0,21                | 0,22                            | 0,37   | 0,37  | + 2,3  | + 3,15  | 0,8                             | 0,80 —0,78  | 30,0                      | 42   |                               |                            |
| 97           | VII     | 3,36                    | 2,560                      | 538   | 8,01  | 60 „ „                         | 69                            | —                   | —                               | —      | —   | —10,2  | — 9,0   | —                               | 0,767—0,826 | 30,0                      | 42   |                               |                            |
| 100          | VII     | 3,27                    | 2,71                       | 550   | 8,49  | 75 „ „                         | 86,2                          | —                   | —                               | —      | —   | — 8,0  | — 8,5   | —                               | 0,866—0,887 | 30,0                      | 42   |                               |                            |

TABEL 19.

| 1            | 2       | 3                      | 4                          | 5                | 6   | 7                               | 8   | 9                          | 10            | 11                        | 12   | 13  |
|--------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------|---|---------------------------------|---|----------------------------|---------------|---------------------------|------|---|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |                  | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Gynergieen inj. toegediend s.c. | Maximale procentueele stijging (+) resp. daling (-) |                            | R. Q.         | Temp. van den calorimeter | Fig. | Opmerkingen                                     |
|              |         |                        | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik |   |                                 | van het O <sub>2</sub> verbruik                     | van de calorieën productie |               |                           |      |   |
| 177          | XXV     | 2,7                    | —                          | 376              | 6,96  | 0,3 cc.                         | -14,4   | —                          | —             | 28,8                      | 38   |   |
| 192          | XXV     | 2,72                   | 1,695                      | 348              | 6,40  | 0,1                             | -15   | -13                        | 0,86 — 0,83   | 28,8                      | 38   |   |
| 199          | XXV     | 2,73                   | —                          | 405              | 7,42  | 0,05                            | -6,4  | —                          | —             | 28,8                      | 38   |   |
| 190          | XXIII   | 2,90                   | —                          | 382              | 6,58  | 0,5                             | +9,5  | —                          | —             | 28,8                      | 39   | Dier is onnatig, speekselsvloed pupilverwijding |
| 193          | XXIII   | 3,00                   | —                          | 383              | 6,38  | 0,2                             | -3,2  | —                          | —             | 28,8                      | 39   | Aanvankelijk lichte beweging                    |
| 207          | XXIII   | 2,90                   | —                          | 416              | 7,17  | 0,15                            | -1,2  | —                          | —             | 28,8                      | 39   | Beweging, speekselsvloed                        |
| 198          | XXIII   | 2,95                   | 1,83                       | 377              | 6,39  | 0,05                            | 2,15  | -2,2                       | 0,85 — 0,84   | 28,8                      | 39   |   |
| 194          | XXII    | 3,12                   | —                          | 408              | 6,54  | 0,2                             | +16,35  | —                          | —             | 28,8                      | 40   | Lichte beweging, speekselsvloed.                |
| 197          | XXII    | 3,05                   | —                          | 389              | 6,37  | 0,15                            | +17,25  | —                          | —             | 28,8                      | 40   | Speekselsvloed.                                 |
| 189          | XXII    | 3,10                   | 1,865                      | 392              | 6,32  | 0,3                             | -2,8  | -2,45                      | 0,77 — 0,775  | 28,8                      | 40   |   |
| 88           | VI      | 2,36                   | 1,705                      | 358              | 7,58  | 0,6                             | +37,2   | —                          | 0,783 — 0,701 | 29,7                      | 37   |   |
| 98           | VI      | 2,31                   | 1,79                       | 371              | 8,03  | 0,2                             | -20,8   | —                          | 0,82 — 0,842  | 30,0                      | 37   |   |
| 73           | VIII    | 3,1                    | 2,05                       | 425              | 6,85  | 0,25                            | -1,2  | 1,1                        | 0,83 — 0,806  | 28,1                      | 37   |   |
| 96           | XII     | 3,4                    | 2,66                       | 548              | 8,06  | 0,40                            | -10,8   | -10,9                      | 0,85 — 0,86   | 30,0                      | 37   |   |
| 72           | VII     | 3,5                    | 3,01                       | 619              | 8,84  | 0,3                             | 14,08   | -14,3                      | 0,85 — 0,981  | 29,0                      | 36   |   |
| 61           | V       | 2,2                    | 1,92                       | 395              | 8,98  | 0,1                             | -3,5  | -3,9                       | 0,85 — 0,84   | 28,1                      | 36   | Beweging  |
| 58           | IV      | 2,05                   | 1,905                      | 400              | 9,75  | 0,05                            | -2,75   | 2,9                        | 0,77 — 0,76   | 28,0                      | 36   |   |
| 60           | IV      | 2,00                   | 1,80                       | 375              | 9,38  | 0,2                             | -6,4  | -6,1                       | 0,80 — 0,82   | 28,0                      | 36   |   |

gynergeen evenmin duidelijke uitkomsten. Door lichte bewegingen verliep de stofwisseling niet regelmatig, zoodat deze proef tot geen resultaat leidde. Ook bij No. VIII kon ik geen verlaging van de stofwisseling waarnemen, ofschoon bewegingen in het geheel niet waren aan te toonen. (Fig. 37).

Bij een groote kat No. VII, die heel rustig was, gaf de in-

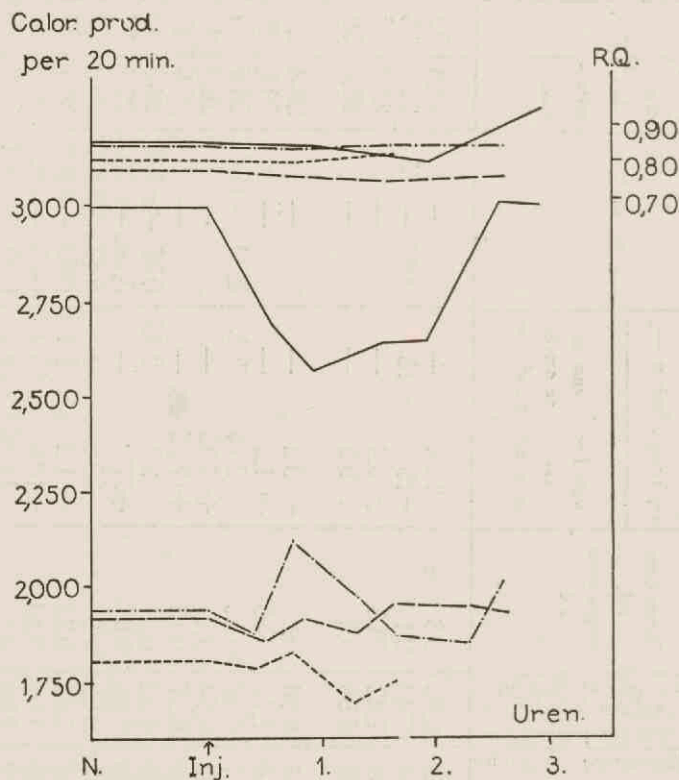


FIG. 36. Bepaling van de grondstofwisseling na de injectie van gynergeen.

|       |                         |                      |                |
|-------|-------------------------|----------------------|----------------|
| ————— | Proefdier IV (Prot. 58) | Injectie van 0.05 cc | gynergeen s.c. |
| ————— | „ V „ 61)               | Injectie van 0.1 cc  | gynergeen s.c. |
| ----- | „ IV „ 60)              | Injectie van 0.2 cc  | gynergeen s.c. |
| ————— | „ VII „ 72)             | Injectie van 0.3 cc  | gynergeen s.c. |

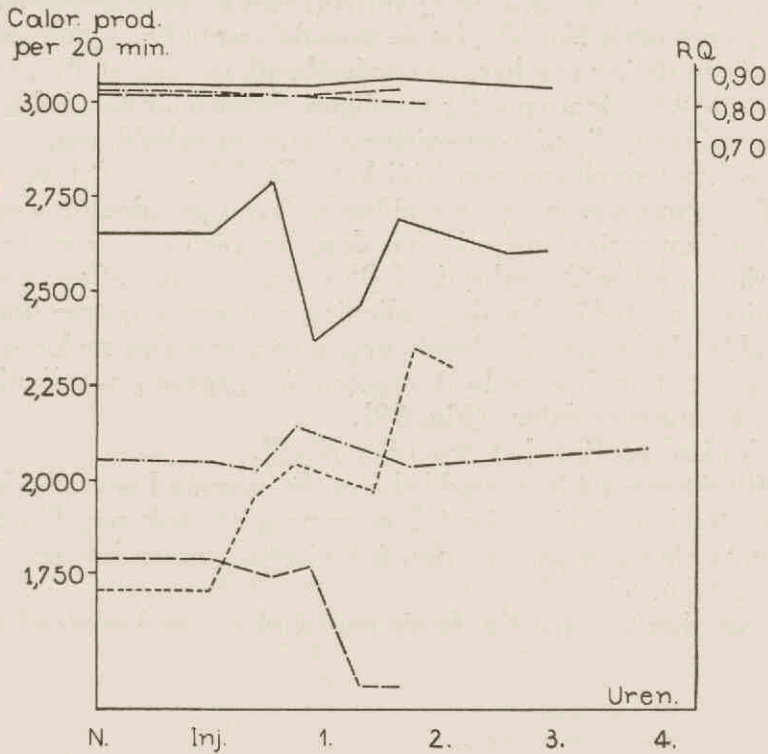


FIG. 37. Bepaling van de grondstofwisseling na de injectie van gynergeen.

|           |                           |                               |
|-----------|---------------------------|-------------------------------|
| —————     | Proefdier VIII (Prot. 73) | Injectie v. 0.25 cc gynergeen |
| - - - - - | " VI " 88)                | " " 0.6 " "                   |
| —————     | " XII " 96)               | " " 0.4 " "                   |
| —————     | " V " 98)                 | " " 0.2 " "                   |

jectie van 0.3 cc. ergotaminetartraat een verlaging tot 16% van het  $O_2$ -verbruik. Na drie uur was de stofwisseling nog niet tot het punt van uitgang teruggekeerd. (Fig. 36). Bij een ander proefdier No. VI gaf ik ineens 0.6 cc gynergeen. De stofwisseling steeg 23%, zonder dat eigenlijk waarneembare intoxicatie-verschijnselen optraden. (Fig. 37). Na enkele weken gaf ik deze kat weer gynergeen, maar nu slechts 0.2 cc. De stofwisseling begon na deze injectie te dalen tot 20.5% onder het normale  $O_2$ -verbruik. Deze daling werd eerst goed zichtbaar in het verloop van het tweede uur.

(Fig. 37). Een eigenaardig verloop van de grondstofwisseling vertoonde No. XII. Na de injectie van 0.4 cc gynergeen trad een daling van het zuurstofverbruik op van 10.8%, om daarna weer zeer spoedig te stijgen. Waarschijnlijk hebben bewegingen, die niet geregistreerd zijn, er schuld aan.

Achtereenvolgens werd bij kat XXV 0.3 cc, 0.1 cc en 0.05 cc gynergeen op verschillende dagen geïnjecteerd. Zonder uitzondering gaf elk van deze hoeveelheden een verlaging van het  $O_2$ -verbruik; 0.05 cc gynergeen gaf een verlaging van 6,4%. Na de toediening van een grootere dosis daalde dit zuurstofverbruik nog meer, om dan nadat een nog grootere hoeveelheid ergotamine gegeven werd, niet verder meer te dalen. (Fig. 38).

Anders verging het proefdier XXIII.

Bij dit proefobject werd behalve de kleinere hoeveelheden van 0.05 cc, 0.15 cc en 0.2 cc gynergeen, ook nog 0.3 cc. ergotamine ingespoten. Een intoxicatie was er het gevolg van. (Fig. 39).

Het dier is onrustig, heeft een flinken speekselvloed en

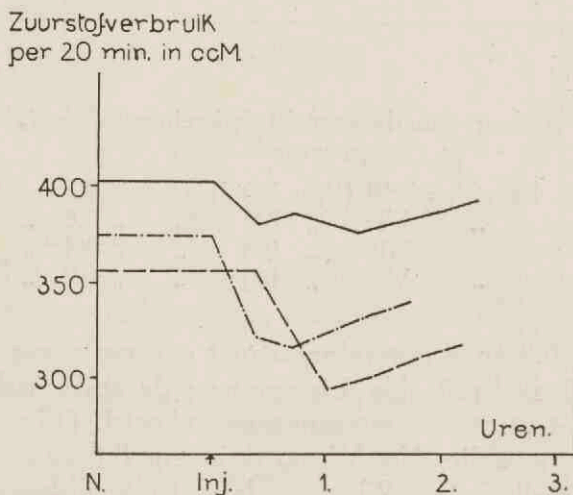


FIG. 38. Bepaling van de grondstofwisseling na de injectie van gynergeen aan proefdier XXV:

|           |             |                               |
|-----------|-------------|-------------------------------|
| —————     | (Prot. 177) | Injectie van 0.3 cc gynergeen |
| - - - - - | " 192)      | " " 0.1 " "                   |
| - · - · - | " 199)      | " " 0.05 " "                  |



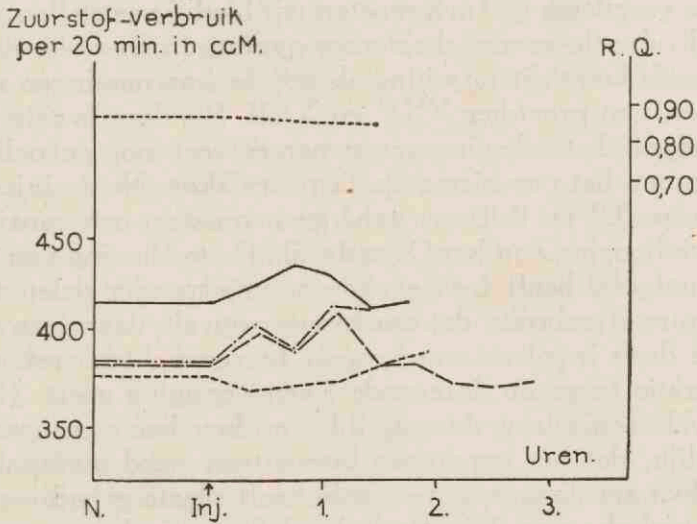


FIG. 39. Bepaling van de grondstofwisseling, na de injectie van gynergeen, bij proefdier XXIII.

|           |             |                               |
|-----------|-------------|-------------------------------|
| -----     | (Prot. 190) | Injectie van 0.3 cc gynergeen |
| -----     | " 193)      | " " 0.2 " "                   |
| - · - · - | " 198)      | " " 0.05 " "                  |
| -----     | " 207)      | " " 0.15 " "                  |

braakneigingen. Het is moeilijk te zeggen, waaraan de verhooging van het zuurstofverbruik moet worden toegeschreven, hetzij aan de injectie van het gynergeen, dat rechtstreeks de stofwisseling prikkelde, hetzij aan de optredende bewegingen en de intoxicatie-verschijnselen. In de literatuur is daaromtrent slechts weinig te vinden. Zonder vergiftigingsverschijnselen zijn geen verhoogingen van de stofwisseling vastgesteld. Bij de toediening van de kleinere dosis gynergeen merken wij op, dat ook bij deze kleine quanta een geringe verhooging van de stofwisseling valt waar te nemen, waarschijnlijk eveneens ontstaan door een lichte intoxicatie, vooral waarneembaar aan het optreden van lichten speekselvloed en geringe bewegingen. (Fig. 39). Uit de krommen kunnen wij echter tevens afleiden, dat een tendenz tot daling bestaat, nadat ook de lichte vergiftigingsverschijnselen verdwenen zijn. Hieruit zou men kunnen besluiten, dat de verhooging van de stofwisseling het gevolg is

van de vergiftiging. Toch moeten wij hierbij vaststellen, dat de individueele gevoeligheid voor gynergeen zeer wisselend is. Vooral komt dit tot uiting als wij de waarnemingen vergelijken van proefdier XXV en XXII. Bij deze laatste kat zien wij na de toediening van gynergeen een nog gevoeliger reactie van het organisme op dit pharmakon. Na de injectie van resp. 0.2 en 0.15 cc. gynergeen ontstaat een aanzienlijke verhooging van het  $O_2$ -verbruik. De toediening van 0.3 cc gynergeen heeft tot gevolg een vrij spoedig dalen van het zuurstofverbruik, dat ons te meer opvalt, daar deze vrij hoge dosis in plaats van, zooals te verwachten was, een intoxicatie te geven, integendeel een verlaging geeft. (Fig. 40). Als eenigste verklaring lijkt mij hier het meest waarschijnlijk, dat het gynergeen intracutaan werd ingespoten, waardoor een langzame resorptie heeft plaats gehad.

De toxische verschijnselen, die ik bij mijn katten waarnam, komen goed overeen met waarnemingen van F a r r a r

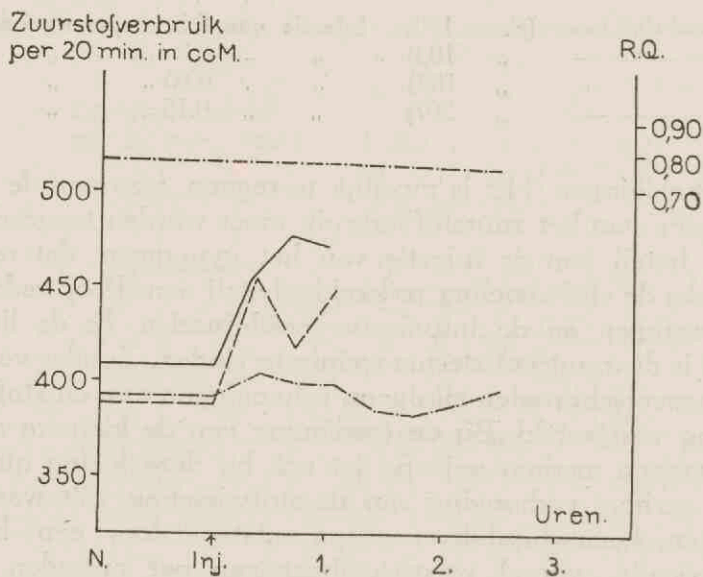


FIG. 40. Bepaling van de grondstofwisseling, na de injectie van gynergeen, bij proefdier XXII.

|       |             |                                    |
|-------|-------------|------------------------------------|
| —     | (Prot. 189) | Injectie van 0.3 cc gynergeen s.c. |
| - - - | " 194)      | " " 0.2 " " "                      |
| - · - | " 197)      | " " 0.15 " " "                     |

(383), Lawrence (743) en anderen. Bij honden vonden zij na de toediening van een grootere hoeveelheid ergotamine speekselvloed, braakneigingen, pupilverwijding en polsversnelling.

Betreffende het R.Q. werden geen typische veranderingen waargenomen. Noch na het optreden van intoxicatie verschijnselen, noch na het dalen van het O<sub>2</sub>-verbruik zien wij karakteristieke veranderingen, zooals Capo (248) en Labbé (719) hebben gevonden. Veel meer lijkt het mij waarschijnlijk, dat door een bepaalde toediening van gynergeen de verbranding niet op een bepaalde wijze wordt beïnvloed, maar dat nog andere onbekende factoren er bij betrokken zijn, mede afhankelijk van den voedingstoestand en den aard van de voorafgaande voeding.

Resumeerende moet ik uit deze enkele gevallen, waarbij alleen gynergeen werd toegediend, besluiten, dat de stofwisseling weliswaar de neiging heeft om te dalen, echter niet in die mate, dat een verlaging van de stofwisseling na gynergeen-injectie steeds te verwachten zou zijn, waardoor tevens de verhooging van de stofwisseling als gevolg van de voedselopname zou worden genivelleerd.

#### 4. DE INVLOED VAN DE INJECTIE VAN GYNERGEEN, ENKELE UREN VOOR DE VOEDSELTOEDIENING, OP DE STOFWISSELING.

Bij de toediening van den proefmaaltijd binnen een half uur na het geven van gynergeen, bleek de stofwisseling niet verhoogd te zijn en de spdw. dus geheel onderdrukt te worden. In verdere proeven onderzocht ik derhalve de werking van gynergeen, wanneer dit reeds enkele uren vóór de voedselopname werd ingespoten. (Zie Tabel 20 en Fig. 41).

Bij kat No. VIII werd 0.2 cc gynergeen ingespoten. Anderhalf uur later werd 50 gr. vleesch gegeven, waarna de stofwisseling 15' later begon te stijgen. Een verandering in het beloop van de spdw. was niet aantoonbaar, daar deze normaal ook binnen betrekkelijk wijde grenzen reeds veranderlijk is.

Drie dagen daarna herhaalde ik bij dezelfde kat nog eens deze proef met dit verschil echter, dat ik nu 's morgens reeds 0.3 cc gynergeen inspoot. 's Middags had de bepaling

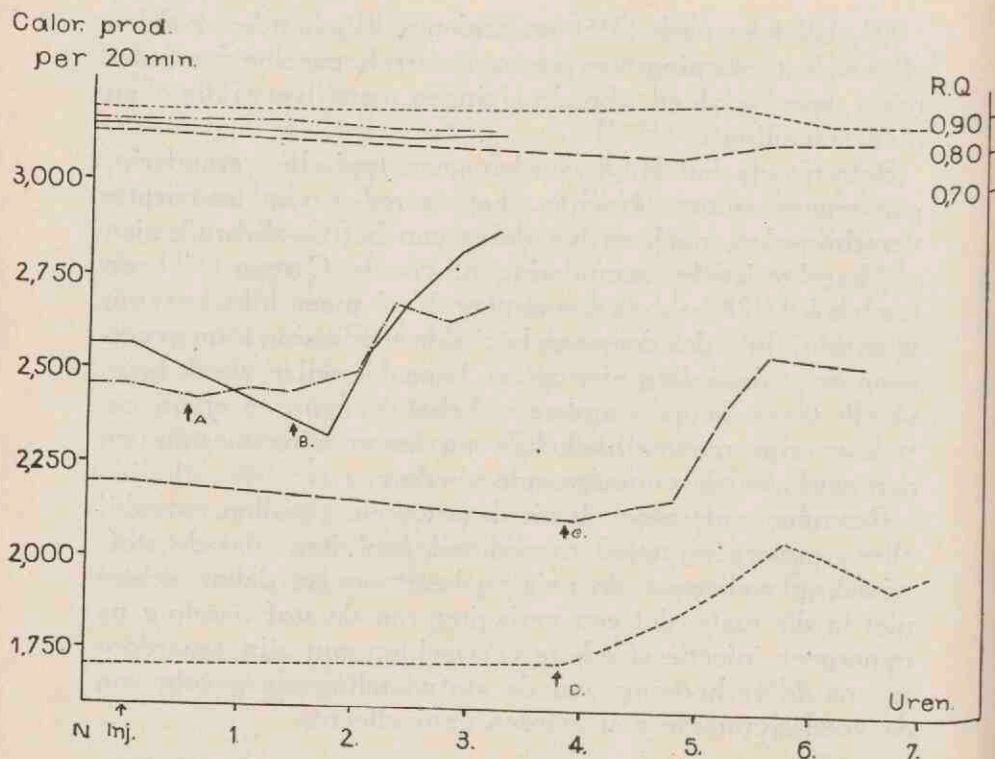


FIG. 41. Spec. dyn. werking na toediening van gynergeen en vleesch.

- Proefdier VII (Prot. 67) Toediening van 0.2 cc gynergeen s.c. (↑) + 50 gr. vleesch (↑A)
- - - " VII (Prot. 69) Toediening van 0.3 cc gynergeen s.c. (↑) + 70 gr. vleesch (↑C)
- " XII (Prot. 94) Toediening van 0.2 cc gynergeen s.c. (↑) + 60 gr. vleesch (↑B)
- - - " VI (Prot. 95) Toediening van 0.2 cc gynergeen s.c. (↑) + 40 gr. vleesch (↑D)

van de stofwisseling en van de spdw. wederom plaats. De calorieën-productie, met 3% na de injectie gedaald, vertoonde in het verloop van 40' na den proefmaaltijd, bestaande uit 70 gr. vleesch, nog verdere daling. De calorieën-productie begon daarna te stijgen, totdat zij 16.85% boven de basale waarde was gekomen, waarna de stofwisseling weer langzaam begon te dalen.

Bij de katten No. XII en VI viel hetzelfde waar te nemen.

Bij kat No. XII was tusschen de gynergeen-injectie en den proefmaaltijd een tijdsruimte gelaten van 80 minuten. Vrij spoedig begon na den proefmaaltijd van 60 gr. vleesch de stofwisseling weer te stijgen. De calorieën-productie boven de normale grondstofwisselingswaarde bedroeg slechts 13%.

Bij No. VI gaf ik 's morgens 0.2 cc gynergeen en na 3 uur 18' kreeg het proefdier 40 gr. vleesch, waarna de stofwisseling opnieuw begon te stijgen en na 1½ uur reeds haar hoogtepunt had bereikt. De spd.w. bedroeg hier gedurende de proef 4.7% t.o.v. de toegevoerde hoeveelheid, terwijl de normale spd.w. zonder injectie 6.1% was. De verhooging van de calorieën-productie t.o.v. de basale waarde beliep na de gynergeen injectie en na den proefmaaltijd 18.45%, terwijl de verhooging van de calorieën-productie na een proefmaaltijd zonder injectie 34.7% bedroeg. De spd.w. was in het eerste geval niet bijzonder groot, zoodat men zeker mag aannemen, dat het gynergeen zijn invloed gelden liet.

Het merkwaardige bij eenige dezer vier proeven is juist hierin gelegen, dat de verhooging van de stofwisseling eerst geruimen tijd na de injectie en na den proefmaaltijd plaats vond. Het gynergeen tracht als het ware het tot stand komen van de spd.w. te beletten en wanneer het gynergeen enkele uren na de injectie zijn uitwerking gaat verliezen, dan is het voedsel blijkbaar nog in staat om de stofwisseling daarna te verhoogen.

## VI. SPECIFIEK DYNAMISCHE WERKING EN DE EXTIRPATIE VAN DE N.N. SPLANCHNICI.

De invloed van de opgeheven darm-innervatie of van de doorsnijding van de beide Nn. splanchnici op de spd.w. werd door Liebeschütz, Plaut, Schadow<sup>(765)</sup> en Nakayama<sup>(939a)</sup> reeds eerder onderzocht. Daarnaast werd door Aub, Everett, Fine<sup>(67)</sup>, Wolf<sup>(1397)</sup> en Lundsgaard<sup>(811)</sup> de invloed van de doorsnijding van het halsmerg of van de decerebratie op de spd.w. van het voedsel onderzocht. Liebeschütz, Plaut en Schadow hebben geen bepaalden invloed van de doorsnijding der darmzenuwen op de spd.w. kunnen waarnemen. Zij verrichtten de proeven bij een hond, die reeds een half jaar tevoren was geopereerd. De hond leed aan diarrhee en was

slechts door een zeer rijkelijke voeding voor een toenemende vermagering te behoeden. Bij den intraduodenalen toevoer van aminozuren kreeg de hond een collaps, waarbij de temperatuur en het  $O_2$ -verbruik daalden. Nadat de hond weer beter voedsel kreeg, nam hij sterk in gewicht toe en hield de diarrhee op. Toevoer van 7 gr. alanine veroorzaakte vervolgens weer een verhooging van de stofwisseling, terwijl direct na de opname van het aminozuur de stofwisseling daalde. De maximale verhooging van het  $O_2$ -verbruik beliep 32%. De voeding met vleesch gaf een maximaal verhoogd  $O_2$ -verbruik van 12%. Ofschoon zij meenden, dat na den toevoer van eiwitstoffen de curve van de spdw. vlakker verliep, twijfelden zij niet aan de aanwezigheid van de spdw.

Nakayama (1939<sup>a</sup>) gebruikte twee honden voor zijn proeven. Eén hond kreeg na de operatie een peritonitis. Bij den tweeden hond verliep de operatie, die in twee keer werd verricht, goed. Na de operatie was de spdw. van vleesch zoowel als van glucose aanzienlijk toegenomen. Het vermeerderde  $O_2$ -verbruik na vleeschtoediening en vóór de operatie bedroeg 21.8%, dat na de operatie steeg tot 39.74%. De grondstofwisseling bleef onveranderd.

De invloed van de doorsnijding van het halsmerg op de spdw. is wisselend. Lunds-gard (1911) constateerde, dat de doorsnijding van het halsmerg bij konijnen de spdw. van glykokol zeer sterk deed dalen. De intraveneuse injectie van glykokol bij gedecerebreerde katten vertoonde geen spdw., evenmin de injectie van glutaminezuur. Anders daarentegen bij honden. Wolf en Hale (1937) zagen, dat na de decerebratie van honden de spdw. van koolhydraten en eiwitstoffen dezelfde was als bij het intacte dier. Op de toediening van kleine hoeveelheden aminozuren reageerde het dier met een onmiddellijke en zeer aanzienlijke stijging van de grondstofwisseling.

Met de diersoort varieert dus ook aanzienlijk de reactie van het organisme op bepaalde voedingsstoffen.

Bij de katten, die ik bij de voorgenomen proeven gebruikte, was tevoren ook de spdw. nagegaan.

De splanchnectomie werd steeds volgens de methode van Sherrington verricht. De N. splanchnicus werd bereikt

vanuit de rugzijde. De zenuw is daar betrekkelijk gemakkelijk te benaderen en werd vlak onder de laatste rib doorsneden, terwijl een stukje van  $\pm 0.5$  cM. ervan werd afgeknipt. De beide zenuwen, zoowel links als rechts, werden in één operatie aldus behandeld. Voor elke zenuw werd afzonderlijk een incisie gemaakt. De katten werden met aether genarcotiseerd. Wanneer de toestand van het dier dit toeliet, werd de spd.w. reeds den volgenden dag of twee dagen erna bepaald. (Zie Tabel 21).

Bij de eerste geopereerde kat was aanvankelijk slechts op de rechterzijde splanchnectomie verricht. Reeds den eersten dag na de operatie werd bij deze kat de spd.w. bepaald. De calorieën-productie steeg 5.3% t.o.v. de toegediende hoeveelheid calorieën. In vergelijking met de spd.w. van deze kat voor de operatie zag men zelfs een vermeerderde toename nl. van 3.6% tot 5.3%.

De maximale verhooging van de calorieën-productie bedroeg voor de operatie 12%, terwijl deze na de wegname van den N. splanchnicus 15% bedroeg.

Ofschoon deze kat een weinig onrustig was, geloof ik toch niet, dat dit de oorzaak is geweest van de verhooging der stofwisseling na de vleeschoediening.

Bij vier andere katten bepaalde ik zoowel vóór als na de doorsnijding van de Nn. splanchnici de spd.w. Bij dit viertal werd beiderzijdsche splanchnectomie verricht. De bepalingen vonden zoo spoedig mogelijk na de operatie plaats. Eén dag voor de operatie kregen de dieren geen eten meer.

Alle dieren verkeerden na de operatie in een uitstekenden staat. Wel hadden zij veel last van diarrhee, een teeken, dat de extirpatie van de Nn. splanchnici goed was gelukt en de buikingewanden door de N. vagus hoofdzakelijk werden beheerscht. Door krachtige voeding kon een te verwachten sterke vermagering worden voorkomen.

Verdere verschijnselen ten gevolge van de splanchnectomie traden niet op. Andere vagotonische reacties dan diarrhee werden evenmin gezien.

C a n n o n <sup>(243)</sup> nam bij katten, waarbij de geheele sympathische grensstreng was weggenomen, geen diarrheeën waar, zooals ik deze constateerde, ofschoon hij met dezelfde diersoort experimenteerde.

Merkwaardig, dat Alvaray (33) bij konijnen slechts een dun vloeibare ontlasting zag optreden na doorsnijding van de N. vagi, gepaard gaande met heftige darmperistaltiek.

Vervolgens werd No. VII geopereerd. De dag na de operatie werd de spdw. bepaald. De grondstofwisseling was, in vergelijking met de laatste bepaling, gestegen. Op 19/2'31 bedroeg de calorieën-productie 2.33 cal./20', en het lichaamsgewicht 3.43 K.G. Den 5en Maart '31 werd de kat geopereerd en bedroeg toen de calorieën-productie 2.56 cal./20', waarna weer een lichte verhooging intrad, die echter na deze voedselopname daalde de stofwisseling tot 2.33 cal./10', waarna weer een lichte verhooging intrad, die echter niet veel boven de grondstofwisseling van vóór den maaltijd uitkwam. Ongeveer 4 uur en 40' na de voedselopname was de stofwisseling nog onder het basaal-metabolisme. Op

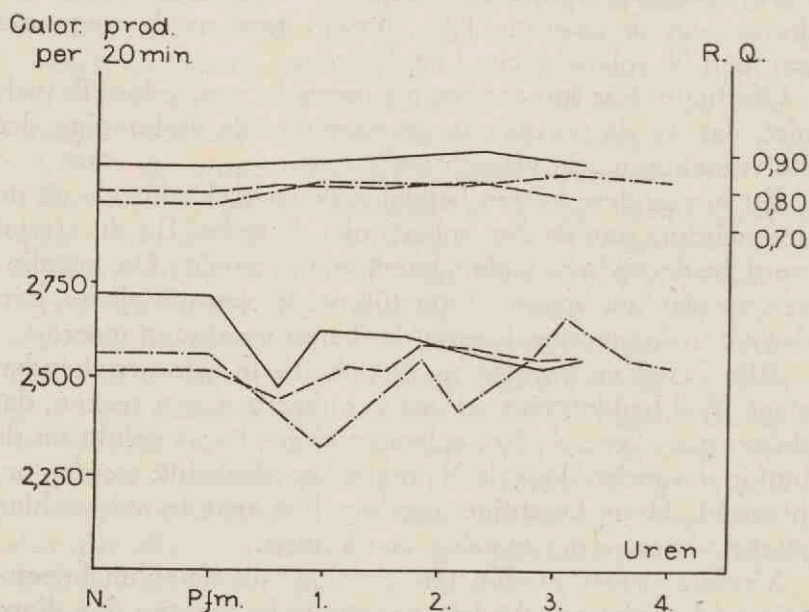


FIG. 42. Spec. dyn. werking na splanchnectomie bij proefdier VII.

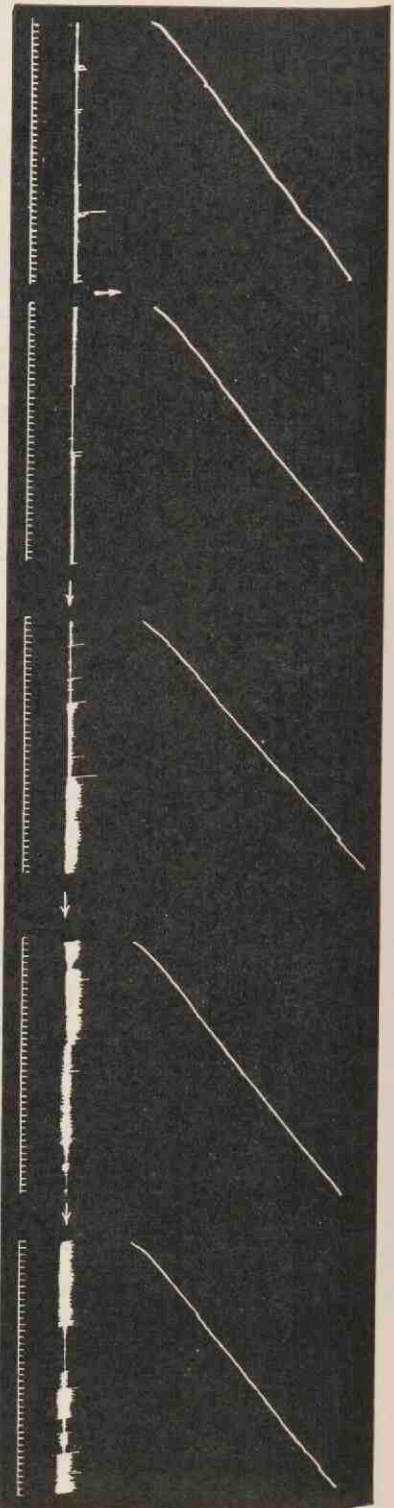
|   |            |                               |
|---|------------|-------------------------------|
| — | (Prot. 97) | Toediening van 60 gr. vleesch |
| — | " 100)     | " " 75 " "                    |
| — | " 104)     | " " 50 " "                    |



9 Maart d.a.v. werd de grondstofwisseling andermaal bepaald. Zij bedroeg nu 2.64 cal./20'. Het gewicht was 3.36 K.G. Den volgenden dag werd opnieuw de spdw. bepaald. Nu werd 75 gr. vleesch gegeven. Merkwaardig was, dat na de voedselopname wederom een duidelijke verlaging van de grondstofwisseling intrad. Daarna steeg de stofwisseling weer, hoewel het basaal-metabolisme niet meer het uitgangspunt van voor de voedselopname bereikte. Inmiddels bleef het lichaamsgewicht dalen. (Fig. 42 en 48). Nog éénmaal werd de spdw. bepaald. Nu werd echter maar 50 gr. paardenvleesch gegeven. Wederom daalde de calorieën-productie na den maaltijd van 2.52 cal./20' tot op 2.46 cal./20'. In vergelijking met de vorige bepalingen was deze verlaging echter zeer klein. De stofwisseling steeg daarna weer en kwam zelfs boven de normale waarde uit. Het lichaamsgewicht daalde nog tot 3.27 K.G., (Fig. 42). Na een tuschenpoos van drie dagen onderzocht ik bij deze kat nog eens den invloed van de injectie van glykokol. Ik diende 0.6 gr. glykokol subcutaan toe. De calorieën-productie steeg 6.2% t.o.v. de grondstofwisseling, terwijl de spdw. nog 49.7% van de opgenomen hoeveelheid calorieën uitmaakte, ofschoon toch een veel geringere spdw. werd geconstateerd dan de injectie van eenzelfde hoeveelheid bij het intacte dier. (Fig. 47). Het lichaamsgewicht bedroeg 3.2 K.G. (Fig. 43). Nog een tweeden keer bepaalde ik de stofwisseling na de injectie van glykokol. Dezen keer gaf ik 0.8 gr. glykokol subcut. De kat was heel rustig en het resultaat was dan ook, dat na de injectie van de glykokol-oplossing de stofwisseling niet steeg, maar een regelmatig gelijk verloop had. Het gewicht begon weer te stijgen en de diarheeën, die eerst zoo hardnekkig schenen, bleven nu uit. (Fig. 43).

De volgende kat, waarbij splanchnectomie werd verricht, was No. XII. Dit was een groote, schuwe, cypersche kat, maar die toch steeds zeer rustig bleef gedurende de proeven. Voor de operatie bedroeg de grondstofwisseling 2.18 cal./20'.

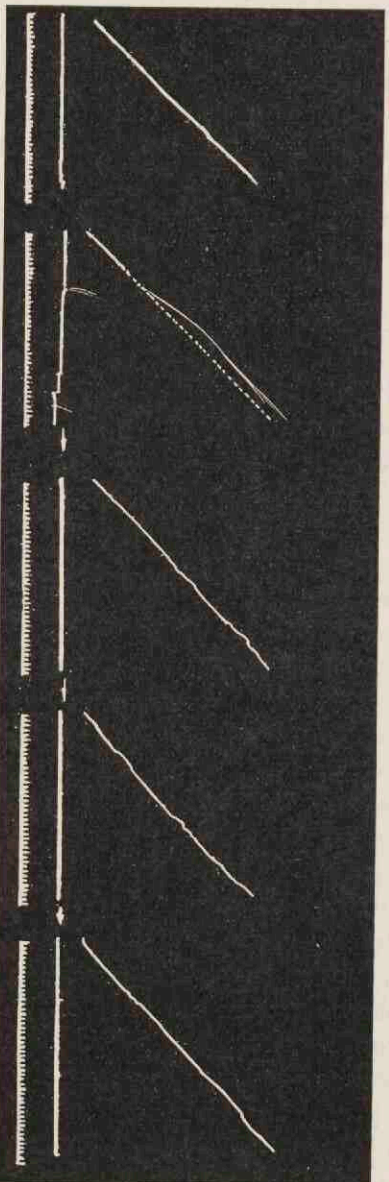
Den dag, nadat de operatie verricht was, werd de stofwisseling voor en na de voedselopname bepaald. De bepaling van de spdw. na 60 gr. vleesch werd in het begin bemoeilijkt door bewegingen van de kat. Deze hielden echter spoe-



Spdw. na de inj. van 0.6 gr. glykokol subcut.  
(na splanchnectomie)

FIG. 47  
Proefdier VIII

Bij ↑ injectie van de  
glykokol oplossing



Spdw. na de toediening van 75 gr. vleesch  
(na splanchnectomie)

FIG. 48  
Proefdier VII

Bij ↑ proefmaaltijd

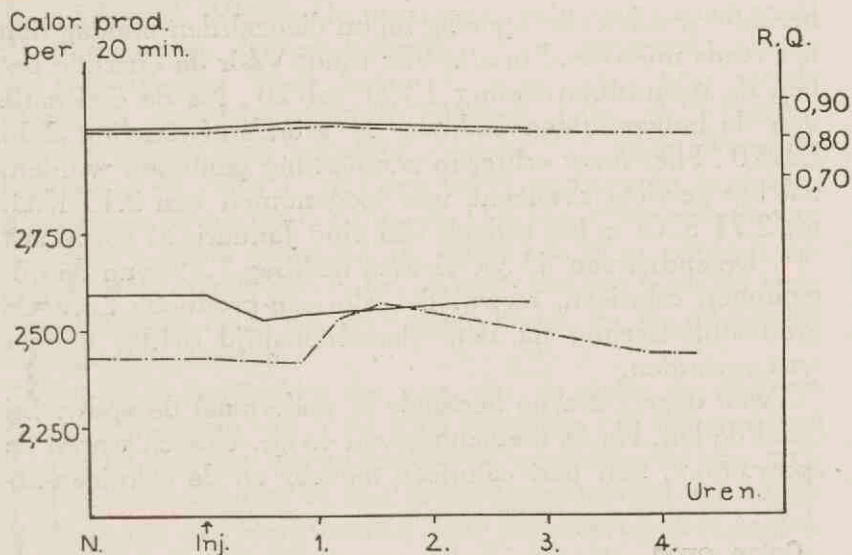


FIG. 43. Spec. dyn. werking na splachnectomie bij proefdier VII.

— (Prot. 106) Toediening van 0,6 gr. glykokol s.c.  
 — (Prot. 107) " " 0,8 " " "

dig op. Naderhand bleek het dier geurineerd te hebben. De procentueele stijging van de calorieënproductie bleek 14,9% te zijn t.o.v. de basale waarde, terwijl de spd.w. zelf 1,06% bedroeg van de toegediende hoeveelheid calorieën, waar deze vroeger 7,82% was. Het gewicht daalde insgelijks weer aanmerkelijk. (Fig. 44). Daarna werd nog een keer de spd.w. nagegaan van 50 gr. vleesch. Wederom daalde de calorieënproductie hier tot 7% onder de grondstofwisseling, waarna de calorieënproductie weer begon te stijgen, opnieuw door een tweede daling gevolgd. (Prot. 102).

Nog een derden keer werd de stofwisselingsverhooging na voedselopname bepaald. Ook nu gaf ik 50 gr. vleesch. Ten gevolge van een optredende defaecatie steeg de calorieënproductie weer, waarna echter de stofwisseling opnieuw de neiging tot dalen vertoonde en zelfs nog onder de grondstofwisseling kwam. (Fig. 44).

Bij de vierde kat No. V wees de calorieënproductie vóór de operatie aan, dat de stofwisseling hoog was. Ook werd een spd.w. gevonden, die aan den hoogen kant was. Na de

operatie was het dier spoedig bij en dienzelfden middag liep het reeds miauwend in zijn hok rond. Vóór de operatie beliep de grondstofwisseling 1.725 cal/20'. Na de extirpatie van de buikzenuwen bedroeg de grondstofwisseling 2.34 cal/20'. Hier moet echter in aanmerking genomen worden, dat het gewicht eveneens was toegenomen van 2.15 K.G. tot 2.71 K.G. in het tijdvak van eind Januari '31 tot Maart '31. De spd.w. van 45 gr. vleesch bedroeg 1.6% van de opgenomen calorieën, terwijl de calorieën-productie t.o.v. de grondstofwisseling na den vleeschmaaltijd 8.15% hooger was geworden.

Twee dagen daarna bepaalde ik andermaal de spd.w. bij dezelfde kat. Na de toediening van 45 gr. vleesch waren de spd.w. t.o.v. van den calorieën-toevoer en de calorieën-af-

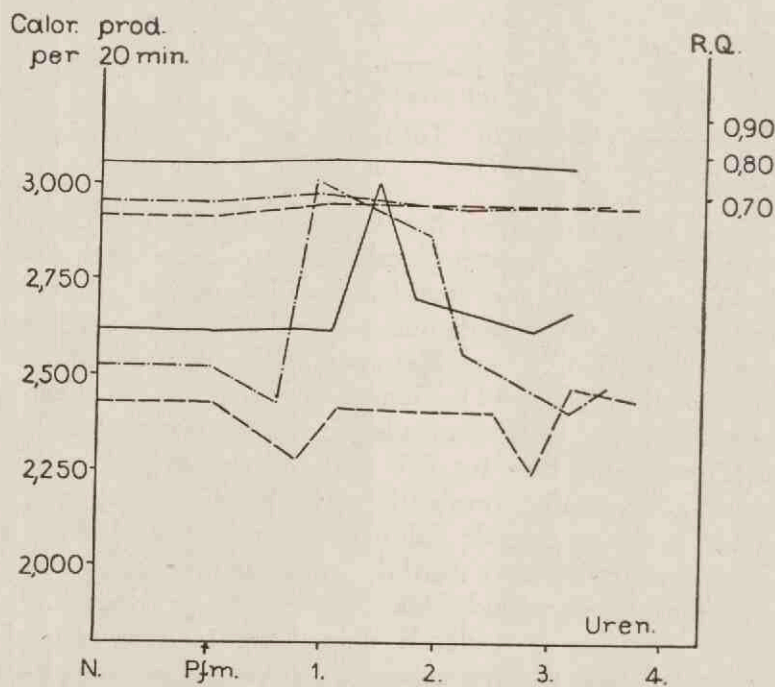


FIG. 44. Spec. dyn. werking na splanchnectomie aan proefdier XII.

|       |             |                               |
|-------|-------------|-------------------------------|
| —     | (Prot. 101) | Toediening van 60 gr. vleesch |
| - - - | " 102)      | " " 50 " "                    |
| - · - | " 103)      | " " 50 " "                    |

gifte 3% resp. 10.9%. De maximale verhooging werd reeds 25 minuten na den vleeschmaaltijd geregistreerd, waarna de stofwisseling weer begon te dalen, nochtans steeds boven de grondstofwisseling blijvend. (Fig. 45). Daarna werd wederom een bepaling verricht. De nuchter-waarde bedroeg 2.47 cal/20', dus een lichte verhooging in vergelijking met de vorige bepalingen. De calorieënproductie zag ik dezen keer na den maaltijd, welke uit 50 gr. vleesch bestond, eerst enkele procenten stijgen. Daarna bleef de stofwisseling vrij laag, om niet meer boven de grondstofwisseling uit te komen.

Wat er de aanleiding toe was, dat de spd.w. in de twee eerste bepalingen vrij hoog was, terwijl in het laatste geval de reactie van het organisme op de voedseltoediening weinig beteekende, durf ik niet direct te beantwoorden. In elk geval is het een merkwaardig feit, dat ook bij deze laatste kat de spd.w. naderhand niet meer optrad. Nog een typisch beloop van de spd.w. vond ik bij het proefdier No. XX.

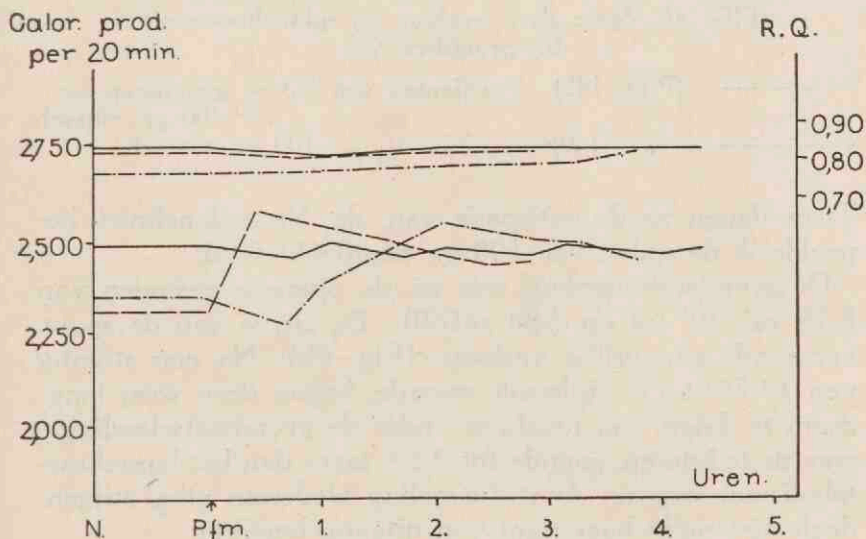


FIG. 45. Spec. dyn. werking na splanchnectomie bij proefdier V.

|           |             |                               |
|-----------|-------------|-------------------------------|
| — — — — — | (Prot. 108) | Toediening van 45 gr. vleesch |
| — — — — — | " 109)      | " " 50 " "                    |
| — — — — — | " 110)      | " " 45 " "                    |

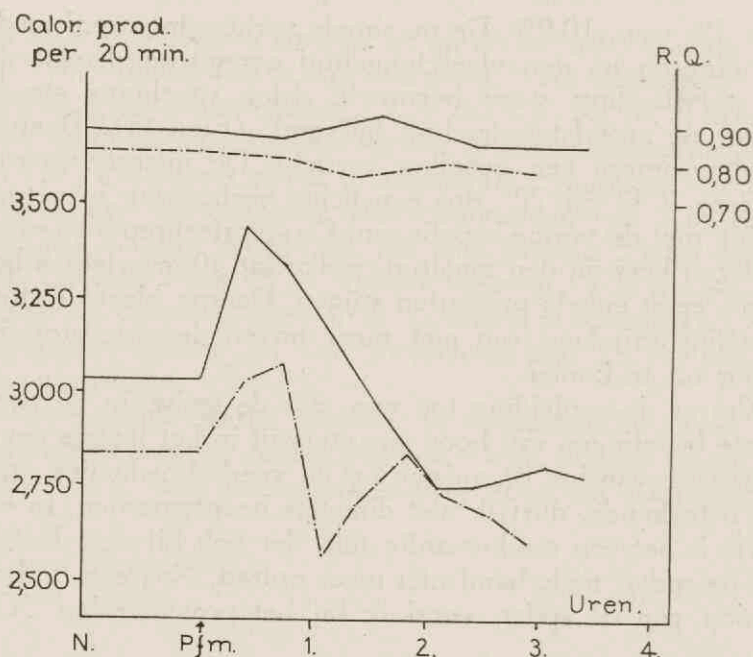


FIG. 46. Spec. dyn. werking na splachnectomie bij proefdier XX.

— (Prot. 142) Toediening van 0.3 cc gynergeen s.c.  
 + 100 gr vleesch  
 - - - " 140) " " 100 gr. vleesch

Twee dagen na de extirpatie van de Nn splachnici bepaalde ik de spd.w. van 100 gr. paardenbiefstuk.

De grondstofwisseling was na de operatie gestegen van 2.56 cal/20' tot op 2.84 cal/20'. De curve van de spd.w. vertoonde een grillig verloop. (Fig. 46). Na een stijging van 13.5% t.o.v. de basale waarde, begon deze weer langzaam te dalen, om tenslotte onder de grondstofwisselingswaarde te komen, gaande tot 9.5% lager dan het basaal-metabolisme, waarna de stofwisseling wederom ging stijgen, doch niet meer haar punt van uitgang bereikte.

Nog een tweede bepaling verrichtte ik bij No. XX, doch nu gaf ik tevens 0.3 cc. gynergeen subcutaan. Bij een nader beschouwing van de opgeteekende curve blijkt, dat aan het beloop van de spd.w. twee fasen te onderkennen zijn. (Fig. 46). Nadat de stofwisseling direct na den

TABEL 20

| 1            | 2       | 3                       | 4                          | 5   | 6   | 7  |              | 8                            | 9      | 10                             | 11     | 12  | 13                              | 14                         | 15    | 16                        |      | 17          | 18 | 19                              |  |
|--------------|---------|-------------------------|----------------------------|---|---|--|--------------|------------------------------|--------|--------------------------------|--------|---|---------------------------------|----------------------------|-------|---------------------------|------|-------------|----|---------------------------------|--|
| Protocol Nr. | Kat Nr. | Lichaamsgewicht in K.G. | Grondstofwisseling per 20' |   | Zuurstofverbruik per K.G./min. nuchter in cc bij 0°C en 760 mm Hg | Proefmaaltijd  |              | Specifiek dynamische werking |        |                                |        |   |                                 |                            | R. Q. | Temp. van den calorimeter | Fig. | Opmerkingen |    |                                 |  |
|              |         |                         | Calorieënproductie         | Zuurstofverbruik in cc bij 0°C en 760 mm Hg |   | Gynergeen injectie s.c. na eenigen tijd gevolgd door vleeschtoediening<br>Zie opm. | In calorieën | Calorieën vermeerdering      |        | Maximale procentueele stijging |        | Gemiddelde verhooging van de calorieën productie ged. de proef in % |                                 |                            |       |                           |      |             |    |                                 |  |
|              |         |                         |                            |   |   |  |              | Absoluut                     |        | In % van de toevoer            |        |   | van het O <sub>2</sub> verbruik | van de calorieën productie |       |                           |      |             |    |                                 |  |
|              |         |                         |                            |   |   |  |              | tijdens proef                | totaal | tijdens proef                  | totaal |   |                                 |                            |       |                           |      |             |    |                                 |  |
| 67           | VII     | 3,6                     | 2,45                       | 505   | 7,02  | 0.2 cc. gyn. + 50 gr. vleesch  |              | 57.5                         | 0,66   | —                              | 1,15   | —   | + 9,05                          | + 9,0                      | 3,4   | 0,84 — 0,832              |      | 28,0        | 41 | 1.30' na gynergeen inj. proefm. |  |
| 69           | VII     | 3,5                     | 2,19                       | 455   | 6,50  | 0.3 „ „ +70 „ „  |              | 80.5                         | 1,61   | —                              | 2,00   | —   | +16,95                          | +16,85                     | 10,9  | 0,81 — 0,834              |      | 28,0        | 41 | 3.10' na gynergeen inj. proefm. |  |
| 94           | XV      | 3,37                    | 2,55                       | 528   | 7,84  | 0.2 „ „ +60 „ „  |              | 69,0                         | 1,04   | —                              | 1,50   | —   | +13,00                          | +13,00                     | 17,9  | 0,831 — 0,820             |      | 30,0        | 41 | 1.23' na gynergeen inj. proefm. |  |
| 95           | VI      | 2,33                    | 1,71                       | 348   | 7,48  | 0.2 „ „ +40 „ „  |              | 46,0                         | 2,17   | —                              | 4,70   | —   | +18,70                          | +18,45                     | 8,85  | 0,89 — 0,873              |      | 29,9        | 41 | 48' na gynergeen inj. proefm.   |  |

vleeschmaaltijd begint te stijgen tot 8.3% boven de basale calorieën-productie, daalt deze weer vrij plotseling tot 9% onder de grondstofwisseling om dan voor den tweeden keer een top te vormen, die aan de basale stofwisseling rijkt. Daarna gaat de calorieën-productie weer afnemen. De eerste indruk van het verloop der kromme doet ons denken aan een bepaalde schommeling om een evenwichtstoestand. Welke rol hier het gynergeen heeft gespeeld is echter moeilijk te zeggen. Zie ook Farber <sup>(382)</sup>.

Als een bijzonderheid moet ik hier nog vermelden, dat deze kat No. XX reeds spoedig na de operatie zeer sterk in gewicht toenam en zelfs na ongeveer twee maanden niet meer in het kooitje van het respiratiekamertje geplaatst kon worden. Iets dergelijks nam ook B e z n a k <sup>(147)</sup> waar, die zag, dat de doorsnijding van den N. splanchnicus tot een vermeerdering van het vetweefsel, vooral in het perirenale gebied, aanleiding gaf.

Het gedrag van het R.Q. is wisselend. Bij No. XX trad telkens een verlaging op, zooals dit eveneens het geval was bij twee proefnemingen met No. VII. Men krijgt den indruk, dat bij een daling of uitblijven van de spd.w. het R.Q. de neiging heeft eveneens kleiner te worden, alsof de koolhydraatverbranding moet wijken voor een overheerschende oxydatie van vet. Waar van een uitblijven van de spd.w. geen sprake is, blijft ook het R.Q. constant of stijgt zelfs iets.

In het geheel onderzocht ik dus bij vier katten de spd.w. na beiderzijdsche splanchnectomie, terwijl bij één kat de stofwisselingsverhooging na den maaltijd werd onderzocht bij éénzijdige splanchnicus-doorsnijding. Na doorsnijding van den N. Splanchnicus is de spd.w. blijkbaar onderdrukt.



# DE INVLOED VAN DE VOEDINGS- STOFFEN OP DE SAMENSTELLING VAN HET BLOED

„Ratio et observatio.”

BALIVI (1668—1707)

## HOOFDSTUK XIII.

### METHODIEK.

Het bloedonderzoek werd hoofdzakelijk bij honden verricht, daar bij deze dieren venapuncties gemakkelijk en zonder vrees te verwekken konden worden verricht. Wel kon ik daardoor geen vergelijkingen maken met de spdw. van deze dieren. Ik was echter in de gelegenheid bij katten het bloedonderzoek naar het gehalte van ureum en aminozuren bij de spdw. te toetsen. Later hoop ik deze onderzoekingen nog voort te zetten.

Een korte beschrijving van de door mij toegepaste methodiek moge hier eerst volgen.

Het oorspronkelijke voornemen, om ook het lipoiëdgehalte te bepalen, moest ik laten varen. Bij het meerendeel van de proeven werd bovendien het cholesterine-gehalte, zoowel het vrije als gebundene, onderzocht, doch in deze studie zal ik mij beperken tot het onderzoek naar het bloedsuiker-, ureum- en aminozuur-gehalte.

#### A. BLOEDSUIKER BEPALING.

Het bloedsuikergehalte werd bepaald volgens de methode van Folin-Wu. (402<sup>a</sup>). Het is mij een betrouwbare methode gebleken, welke voor andere methoden, zooals die van Ha-

gedorn-Jensen (259<sup>a</sup>), Somogyi (1232<sup>a</sup>), Schaffer en Hartmann niet aan nauwkeurigheid heeft onder te doen, vooropgesteld dat men eenige routine heeft. In het kort komt de methodiek hierop neer, dat na het onteiwitten van 't bloed (0.3 cc) het filtraat wordt samengebracht met een oplossing van kopersulfaat. Door verwarming wordt het kopersulfaat gereduceerd tot cuproxyde, dat met een phosphormolybdeen-zuur-oplossing in cupri-oxyde wordt omgezet en een blauwe kleur doet ontstaan, die colorimetrisch met een standaard-oplossing vergeleken wordt.

Zowel in duplo-bepalingen, als bij de bepaling van de hoeveelheid suiker van bekende oplossing waren de uitkomsten steeds behoorlijk met elkaar in overeenstemming.

De eenvoud van de methode, vooral als micro-bepaling, lijkt mij een groot voordeel. Voor een beschrijving verwijs ik naar Muller (926).

Velen ontkennen de nauwkeurigheid van deze methode, vooral omdat de kleur langs een subjectieve weg met een standaardoplossing vergeleken wordt. Deze meening berust echter op een vooroordeel. Bij grotere ervaring en vooral wanneer men de kleur enkele keeren afleest worden deze bezwaren geheel ondervangen. Trouwens andere methoden (Shaffer en v. Slijke) geven een hoogere bloed-suikerwaarde, daar andere stoffen storend werken. Norris (955) verkreeg uitstekende overeenkomsten met de methode Folin-Wu, in vergelijking met andere micromethoden, en Pinelli (1024) bereikte ermee meer gelijkmatige resultaten dan met de methode van Hagedorn-Jensen.

Mijn ervaring is dan ook, dat de methode van Folin-Wu uitstekende resultaten geeft en ook voor serie onderzoek gemakkelijk uitvoerbaar is.

## B. AMINOZUUR BEPALING.

Grootere moeilijkheden levert de bepaling van het aminozuur gehalte op.

Hier toch hebben wij niet te maken met één afzonderlijke chemische stof, doch met een bepaalde groep van stoffen, die alle gemeen hebben, dat zij minstens één NH<sub>2</sub>-groep

in het molecule hebben. Door *A b d e r h a l d e n* zijn bijna alle bekende aminozuren in het bloed aangetoond.

Tot op heden is nog geen enkele reactie bekend, die deze geheele groep omvat. Wij stuiten dan ook op groote moeilijkheden bij de bekende methoden, daar wij niet nauwkeurig kunnen nagaan, welke aminozuren worden bepaald.

Absolute waarden kunnen dus tot nu toe moeilijk verkregen worden. Wij moeten ons derhalve tevreden stellen met een globale meting en kunnen op deze wijze vergelijkbare waarden verkrijgen, die ons inlichten omtrent veranderingen in de aminozuur-concentratie van het bloed.

Drie methoden hebben zich voor de bepaling van de aminozuren kunnen handhaven:

I. Formoltitratie volgens *S ö r e n s e n* (1233<sup>a</sup>) o.a. verbeterd door *Z i r m* (1413) en *G r a s s m a n n* (516).

II. *B a n g* (90<sup>a</sup>) bepaalt door extractie de aminozuren; deze methode geeft ons een benadering.

III. *v a n S l i j k e* (1226) meet manometrisch de hoeveelheid N., die vrij komt, wanneer salpeterigzuur op de aminozuren inwerkt.

IV. *F o l i n* voerde een colorimetrische methode in.

Door  $\beta$ -naphtochinonsulfozure natron worden de vrije aminozuren gecondenseerd, waardoor een gele kleur ontstaat, die in tegenstelling met de gele kleur van het  $\beta$ -naphtochinonsulfozuur na de toediening van een thiosulfaat-oplossing niet verdwijnt. De gele kleur wordt met een standaard oplossing vergeleken.

Deze methode, het eenvoudigste uit te voeren en naar gebleken is met betrouwbare resultaten, werd door mij toegepast.

Daartoe gebruikte ik een mikro-methode, door *R a p p a p o r t* (1061<sup>a</sup>) beschreven, waarbij ik, inplaats van gebruik te maken van de gewone colorimeter, de spectrophotometer van Zeiss gebruikte. In 't kort wordt de bepaling als volgt uitgevoerd:

#### Reagentia:

1. 20% trichloorazijnzuur.
2.  $\frac{1}{2}$  n NaOH oplossing
3. 0.2% alcoholische phenolphthaleïne-oplossing

4. natriumcarbonaat-oplossing 1.25%.
5. 0.25% oplossing van  $\beta$ -naphtochinonsulfozuren natron, die steeds versch gebruikt moet worden.
6. Standaard glykokol-oplossing:  
0,375% opl. van glykokol in water, waar 20 cc 0.1 n. HCl aan toegevoegd is per 100 cc oplossing.  
Vóór het gebruik wordt 10 cc van deze oplossing toegevoegd aan 40 cc van de 20% oplossing van trichloorazijnzuur en tot op 100 cc met water verdund.
7. natriumthiosulfaat-oplossing van 4%.
8. natriumacetaat-oplossing van 2.5%, waar 25 cc ijsazijn aan toegevoegd is.

#### Uitvoering.

0.2 cc bloed wordt met 1 cc water en 0.8 cc van de trichloorazijnzuur oplossing gemengd, 1 cc heldere vloeistof afgepipetteerd en overgebracht in een reageerbuis met deelstreep bij 10 cc. In een zelfde buisje komt 1 cc van de standaardoplossing.

Na toevoegen van 1 druppel van de phenolphthaleïne-oplossing tot zwak rose, wordt geneutraliseerd met de Na OH oplossing (2) en daarna door één druppel  $2/3$  n zwavelzuuroplossing weer aangezuurd. Dan wordt met de sodaoplossing (4) de vloeistof weer zwak alkalisch gemaakt, totdat de rose kleur blijft bestaan. Nu 0.8 cc van het reagens toevoegen (5) en 24 uur in het donker op een koele plaats laten staan. Vervolgens wordt 0.5 cc van de thiosulfaat-oplossing (7) toegevoegd en 0.5 cc van de acetaat-oplossing. Met water wordt aangevuld tot aan de deelstreep en met den spectrophotometer wordt nu de concentratie bepaald.

De wet van Beer gaat voor deze kleurstof op, zoodat de betrekking geldt,  $E_1 : E_2 = C_1 : C_2$ .

waarin:

$E_1$  = de extinctie-coëfficiënt van de standaardoplossing.

$E_2$  = de extinctie-coëfficiënt van de onbekende oplossing.

$C_1$  = de concentratie van de standaard oplossing =  
0.007 mgr. N.

$C_2$  = de concentratie van de onbekende, zoodat

$C_2 = \frac{E_2 \cdot C_1}{E_1} = \dots$  mgr. amino-N. per 0.1 cc bloed,

of  $1000 \times \dots$  mgr. amino-N. =  $\dots$  mgr. % amino-N.

Als filter gebruikte ik S. 47 van Zeiss. Simonelli (1212) bepaalt aminozuren op dezelfde wijze.

De standaard en de onbekende worden vergeleken t.o.v. de oplossing van het reagens (5), (0.8 cc) waaraan 0.5 cc van de thiosulfaat- (7) en 0.5 cc van de acetaat-oplossing (8) zijn toegevoegd en in een reageerbuisje tot deelstreep bij 10 cc met water zijn aangevuld.

Na het toevoegen van de thiosulfaat- en acetaatoplossing blijft de kleur minstens 15' constant.

Bij dubbelbepalingen en bij contrôleproeven blijkt, dat de nauwkeurigheid groot is.

Tegen deze methode van Folin (402) zijn vele bezwaren ingebracht. Volgens Ré (1080) zouden de aminozuren niet quantitatief worden bepaald. Slechts bij een gehalte van  $\pm 5$  mgr. % zouden de resultaten bevredigend genoemd kunnen worden. De graad van onnauwkeurigheid zou met de concentratie toenemen. De methode van het onteiwitten zou ook van groot belang zijn (1079). Trichloorazijnzuur geeft hogere waarden dan wanneer met phosphorwolframzuur onteiwit wordt. Simon (1211) meent, dat door een meer of minder sterke haemolyse van het bloed het aminozuurgehalte van het serum tevens veranderen zou. Om deze redenen ging ik uit van totaal-bloed. De meening van Daniels (315), dat alleen goede uitkomsten verkregen worden in niet gehaemolyseerd bloed kan ik niet geheel onderschrijven. Er treden n.l. geen veranderingen in de uitkomsten op, wanneer de analyses met totaal bloed worden verricht. Om dezelfde reden, vermoed ik, zag Wolf (1398) het aminozuur gehalte stijgen als hij niet spoedig het serum afscheidde. Uit de erythrocyten, die de meeste aminozuren bevatten, treden deze dan uit. Bovendien kunnen gekoppelde aminozuren vrij komen. Een voorzorg, die nog van belang schijnt te zijn, is, bij het neutraliseeren niet te veel loog te gebruiken, waardoor hogere waarden van het aminozuurgehalte verkregen kunnen worden. (Edgar (355)).

### C. DE UREUMBEPALING.

De bepaling van ureum in zeer kleine hoeveelheden bloed bleek mij als een groote hinderpaal in den weg te staan. Het

bestaan van een groot aantal methoden en het groote aantal variaties hiervan bewijst, dat een goede, eenvoudige en betrouwbare methode nog niet bestaat.

De bepaling van ureum in het bloed kan op 7 verschillende wijzen geschieden:

- a. Broomloog methode
- b. Ureum bepaling nà hydrolyse
- c. Sublimaat methode
- d. Furfurol methode
- e. Diazo methode
- f. Xanthhydrol methode
- g. Urease methode
- h. Extractie methode

a. **Broomloog methode:** Deze is door Hüfner ingevoerd: alkalische hypobromiet-oplossing maakt uit ureum  $N_2$  en  $CO_2$  vrij. Zoowel de  $N_2$  als de  $CO_2$  kunnen gasometrisch of volumetrisch worden gemeten.

De reactie is niet geheel specifiek en heeft daarom vele nadeelen (Margosches <sup>(850 en 851)</sup>).

b. **Hydrolyse.** Bij een temperatuur van  $150-200^\circ C$ . treedt hydrolyse van ureum op onder vorming van ammonium-carbonaat, dat colorimetrisch kan worden bepaald: Folin-Wu <sup>(398a)</sup>, Clark en Collip <sup>(278)</sup>, Cavalcanti <sup>(265)</sup>.

c. **Sublimaat methode.** Deze methode is evenmin specifiek: zij berust op de reactie, dat ureum in alkalische omgeving een witte complexe verbinding geeft: Hensch <sup>(558)</sup> en Friedländer <sup>(431)</sup>.

d. Nakashima en Maruoka <sup>(938)</sup> hebben de reactie van Schiff toegepast: door toediening van zoutzuur en furfurol aan ureum ontstaat een purperroode verkleuring, waarvan de concentratie colorimetrisch wordt bepaald.

e. Het reagens van Ehrlich geeft met ureum een groen-gele kleur, deze reactie is door Burghardt, Weltmann en Barrenscheen aangegeven.

f. De xanthhydrol methode werd door mij toegepast, om de nog nader te noemen ureasemethode voor serie-bepalingen aan haar bruikbaarheid te toetsen. Door Fosse <sup>(412)</sup> ingevoerd, kreeg zij vooral in Frankrijk een goede re-

putatie. Ureum wordt door een xanthidroplossing in methylalkohol neergeslagen als dixanthylureum. Na gewaschen en gedroogd te zijn, wordt het neerslag gewogen en ureum aldus bepaald: Nicloux en Welter (947, 948). Men kan het dixanthyl-ureum nephelometrisch bepalen: Auguste (77) en Vernes (1331). Beattie en Yoshimatsu (1407<sup>a</sup>) hebben colorimetrisch het dixanthyl-ureum bepaald.

De xanthidrol-methode wordt als de nauwkeurigste geroemd, maar zij vereist veel routine en ervaring om bruikbare resultaten te verkrijgen. Bovendien vraagt de methode veel werk, veel tijd en is kostbaar, zoodat zij voor klinisch gebruik weinig ingang heeft gevonden en ik haar voor serieonderzoek niet gebruiken kon.

g. Urease methode. Al de hierboven genoemde methoden zijn den laatsten tijd verdrongen door de urease-methode, die in Amerika vooral ingang heeft gevonden.

In principe komt de methode hierop neer, dat het enzyme urease het ureum splitst in ammoniak en koolzuur, die vervolgens ammoniumcarbonaat vormen, dat op verschillende wijzen gemeten kan worden. Takeuchi (1287) heeft het enzyme ontdekt. Het komt voor in sojaboonen en in de Johannes-boontjes. Voor uitvoerige bestudeering verwijs ik naar Wester (1357 en 1358), Pin Yin Yi (1023) en Armstrong.

Het is belangrijk, dat urease slechts ureum ontleedt en geen andere N. houdende stoffen doet veranderen. Van Slijke en Cullen (1224<sup>a</sup>) konden het urease uit Johannes-boonen extraheeren en verkregen het als droog poeder. De optimale werking is bij 55° C. en in een milieu, waarvan de pH 7.0 is.

Daar door de vorming van ammoniumcarbonaat de oplossing alkalisch zou worden en de reactie vertraagd, wordt door een juist gekozen buffermengsel de optimale pH van 7.0 gewaarborgd: Howell, (602), Jacoby (616) en Lövgren (800).

Bij de omzetting van het ureum in ammonium carbonaat ontstaat waarschijnlijk carbaminezuur: Mack en Villars (832). Volgens anderen echter cyaanzuur (Fearon (385, 384)).

Een urease oplossing kan gemakkelijk „vergiftigd” worden door verschillende metalen en zouten: *Wester* (1358), *Rockwood* (1105), *Rona* (1117). Sublimaat en zilvernitraat inactiveren de urease reeds in zeer kleine hoeveelheden: *Schmidt* (1179) en *Wester* (1358, 1357). Bij de urease-methode kan het ureum op verschillende wijzen berekend worden:

1. Nadat urease op serum of plasma, dat onteiwit is, heeft ingewerkt, wordt door destillatie het gevormde ammoniak in een zuur opgevangen en daarna kan door titratie of colorimetrisch uit het ontstane ammoniak het ureumgehalte worden berekend: *Folin-Wu* (398a), *Watson* (1348).

Deze methode geeft geen betrouwbare uitkomsten. Bij de destillatie wordt uit urease ammoniak afgesplitst. Ook na oneiwitting blijft het euvel bestaan. In duplo-bepalingen waren de uitkomsten niet steeds dezelfde.

*Van Slijke en Cullen* (1224), *Hindmarsch* (574), *Slosse* (1217) hebben het door urease gesplitste ureum bepaald door na alkalisch maken, door de analysevloeistof lucht te leiden, die ammoniakhoudend, in zuur werd opgevangen en waarna colorimetrisch of titrimetrisch het ammoniak-gehalte bepaald werd. *Meuwisse* (888, 889) en *Bahlmann* (81) maakten er een mikromethode van. Lekken en langzaam werken maken de methode niet gemakkelijker.

*Van Slijke* (1225, 1226, 1227, 1229) liet urease op onteiwit bloed inwerken. Het CO<sub>2</sub>, dat daarbij vrijkomt, bepaalde hij gasometrisch, met modificaties van *Torri* (1318), *Aszodi* (59, 60) en *Partos* (999).

*Grigaut en Guérin* (522) lieten urease inwerken op onstolbaar gemaakt bloed. Daarna werd onteiwit, waarna het gevormde ammoniak zonder destillatie met *Nessler's* reagens direct colorimetrisch werd bepaald.

Zeer veel publicaties zijn hierover verschenen. *Keller* (646), *Karr, Shapiro* (1206), *Tauber* (1297, 1298), *Gruskin* (524), *Woodward* (1402), *Kleiner* (672), *Taylor* (1299) en *Eveleth* (373). Vooral micro-modificaties zijn door *Steinfield* (124) en *Strohmann* (1272) gepubliceerd.

Uitgaande van de gedachte, dat vooral voor een mikro-



bepaling de eenvoudigste methode ook de beste resultaten op kan leveren, besloot ik een anderen weg in te slaan.

Conway en Byrne<sup>(290)</sup> publiceerden een mikro-ureum methode, die berustte op isotherme destillatie. In principe komt deze methode hierop neer:

Het ureum uit het bloed wordt door urease in ammoniumcarbonaat omgezet. Door een verzadigde oplossing van kaliumcarbonaat wordt ammoniak afgesplitst en uit zijn oplossing verdreven. Door isotherme destillatie wordt de ammoniak in een zuur opgevangen en door middel van titratie of colorimetrie bepaald.

Het principe van deze methode hebben wij te danken aan Schloesing<sup>(1171)</sup>. Neubauer<sup>(1171)</sup> paste deze voor 't eerste toe bij de bepaling van ammoniak in urine. De bepaling duurde  $2 \times 24$  uur. Gedurende dezen langen tijd werd uit ureum eveneens ammoniak afgesplitst.

Conway<sup>(290)</sup> heeft deze methode weer beschreven en uitvoerig medegedeeld, welke factoren bij de isotherme destillatie een rol spelen.

Conway gebruikte een petrischaaltje, waarin een kleiner concentrisch glazen ringetje geperst was, waarvan de bovenrand iets lager is dan van het grootere schaal-tje. De bovenrand van het petrischaaltje is geslepen en het schaal-tje kan met een glazen plaatje worden afgesloten door middel van een beetje vet.

Gibbs<sup>(471)</sup> ging ook uit van deze methode, maar gebruikte een schaal-tje van anderen vorm. Linderstrom<sup>(773, 774)</sup> en Collip<sup>(287)</sup> maakten ook van dit principe gebruik. Fleury<sup>(935)</sup> gebruikt deze werkwijze ter bepaling van ammoniak in urine en Rappaport<sup>(1061)</sup> maakt gebruik van de kolfjes van Widmark<sup>(1360)</sup> (alkoholbepaling in bloed) om het ureum in bloed te bepalen.

Een bezwaar van deze modificaties is, dat de destillatie nog geruimen tijd in beslag neemt.

Een nadeel van het schaal-tje van Conway is de niet zeer betrouwbare afsluiting. Bij toevoegen van de carbonaatoplossing kan gemakkelijk  $\text{NH}_3$  ontwijken. Verder kan het zuur moeilijk worden overgespoeld, zonder daarbij te morsen. Titratie in het schaal-tje zelf heeft bezwaren. Met dit schaal-tje kan geen destillatie plaats vinden bij hogere temperatuur, daar dan de dampspanning in het schaal-tje het dekseltje oplicht.

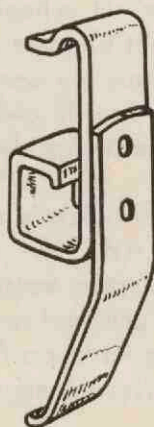
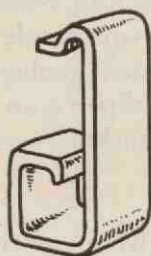
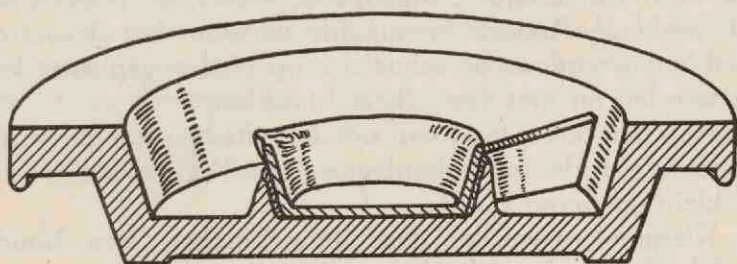
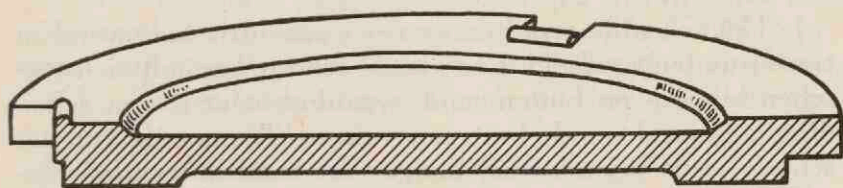


FIG. 49.

Om deze redenen heb ik in het schaalte eenige wijzigingen aangebracht: Fig. 49.

1. Het schaalte wordt door een concentrischen wand in twee ruimten verdeeld. Een glazen schotje bevindt zich tusschen binnen- en buitenwand, waardoor tevens een scheiding is gemaakt in de buitenste ruimte. Ter hoogte van het schotje is de binnenwand hooger dan aan de tegenovergestelde zijde.

2. De bovenrand van het schaalte is sterk verbreed en geslepen.

3. Het schaalte wordt door een glazen deksel afgesloten. Dit deksel heeft een overstaanden rand. In dezen rand zijn drie nokjes aangebracht, onderling hoeken van  $120^\circ$  makend. Aan de bovenzijde vertoont het deksel een inzinking, waardoor de schaaltes op elkaar geplaatst kunnen worden en niet van elkaar afglijden.

4. Aan den bovenrand van het dekseltje ter hoogte van de nokjes en aan den onderkant van het schaalte bevindt zich een klein opstaand randje.

5. Klemmetjes worden daar aangebracht. Deze houden het dekseltje op het schaalte gefixeerd en bij hoogere temperatuur kan de spanning in het schaalte het dekseltje er niet van af lichten.

Aan één klemmetje is een draaibaar steuntje bevestigd, waardoor het schaalte schuin geplaatst kan worden.

6. In het kleinste schaalte, door het opstaande randje gevormd, kan los een glazen bakje worden geplaatst, waarin het zuur wordt gedaan. Na het beëindigen van een proef kan gemakkelijk het zuur in een maatkolf worden overgespoeld.

De methodiek is nu als volgt:

Benodigde reagentia: 1. Men gebruikt N.-vrij water. Urease extract: 5 gr. Jackbean meel wordt 15 minuten geschud met 48 cc water en 16 cc alcohol van 96%. Centrifugeeren en filtreren.

2. Bufferoplossing: 69 gr. biphosphas natricus ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) en

179 gr. phosphas natricus ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  12aq) oplossen in 800 cc  $\text{CO}_2$ -vrij water en aanvullen in maatkolf van 1 L. tot de deelstreep. Enkele druppels toluol worden toegevoegd ter afsluiting van de buitenlucht.

3. Verzadigde oplossing van kaliumcarbonaat.
4. Nessler's reagens. Zie Muller <sup>(926)</sup>.
5. Standaard oplossing van ammonium-sulfaat. 0.4716 gr. ammoniumsulfaat pro analyse worden in aq. dest. opgelost. Tot 1 L. aanvullen in maatkolf en 1 cc 0.1 n. zoutzuur toevoegen.

6. 0,1 n. zoutzuur of zwavelzuur (N. vrij!).

**Uitvoering:** In het glazen inzetbakje doet men 1 cc 0,1 N zoutzuur en plaatst onder 't schaalteje een klemmetje, het schotje komt het laagst te staan. Aan de eene zijde van het schotje brengt men 2 cc van de kaliumcarbonaat-oplossing <sup>(3)</sup>. Aan de andere zijde komt 0.5 cc van de urease-oplossing <sup>(1)</sup>. Hierin met pipet 0.1 cc bloed uit vinger brengen en pipet doorspoelen, één druppel opl. buffer <sup>(2)</sup> toevoegen. Schaalteje en deksel invetten en afsluiten en schaalteje in scheeven stand laten staan.

In broedstroof of in waterbad van  $\pm 50^{\circ}$  C. 5 min. de urease laten inwerken. Dan mengen van carbonaatoplossing

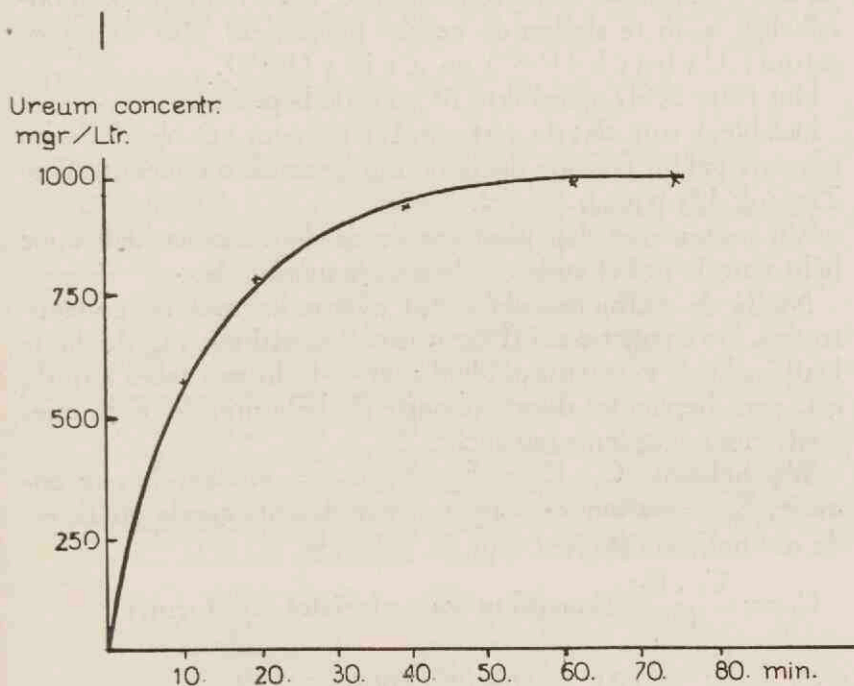


FIG. 50.

met urease-bloed-oplossing; schaalte in broedstoof of waterbad horizontaal plaatsen en hierin vijf kwartier laten staan bij 37° C. Bij kamertemperatuur ongeveer twee uur of langer laten staan. In Fig. 50 is een curve weergegeven, die den tijd aangeeft, wanneer de destillatie geheel beëindigd is. (Bij 37° C.)

Na den vereischten tijd te hebben gestaan, deksel afnemen en glazen bakje overspoelen in maatkolf van 50 cc, 3 cc van het Nessler'sche reagens toevoegen, met water aanvullen tot deelstreep en in den colorimeter met standaard oplossing vergelijken. (5 cc van den standaard tot 50 cc verdunnen).

Berekening: De intensiteit van de kleur werd bepaald met den spectrophotometer van Pulfrich-Zeiss.

Wegens gebrek aan plaatsruimte kan ik op deze colorimetrische bepaling niet ingaan. In 't kort dient ervan gezegd te worden, dat het meten met dezen photometer practisch onafhankelijk is van de subjectieve individueele factor van de meer of mindere kleurenblindheid, daar het slechts noodzakelijk is, in te stellen op gelijke helderheid. Zie voor literatuur: Urbach (1326<sup>b</sup>) en Zeiss (1410<sup>a</sup>).

Het filter S. 47 gebruikte ik voor de bepaling.

Het bleek mij, dat de wet van Beer voor het Nessler'sche reagens geldig is voor de door mij gebruikte concentraties. Zie ook Urbach (1326<sup>a</sup>).

Wij meten met den photometer de doorlaatbaarheid voor licht van de onbekende en de standaardwaarde.

Nu is de extinctie-coëfficiënt evenredig met de concentraties. De extinctie-coëfficiënt is de logaritmme van de doorlaatbaarheid, vermenigvuldigd met  $-1$ . In een tabel kan de bij een bepaalde doorlaatbaarheid behorende extinctie-coëfficiënt worden opgezocht.

Wij hebben:  $C_1 : C_2 = E_1 : E_2$ .  $C_1 =$  onbekende concentratie,  $E_1 =$  extinctie-coëfficiënt van de onbekende en  $E_2 =$  de extinctie-coëfficiënt van de bekende.

$$C_1 = \frac{C_2 \cdot E_1}{E_2} \quad (\text{laagdikte van vloeistof} = 1 \text{ cm.})$$

$$C_1 = \frac{E_1}{E_2} \times 0.01 \times 1000 \times 1000 \times 2.14 =$$

.... mgr. ureum/L.

In plaats van dezen photometer kan men ook gebruik maken van de cylinders van H e h n e r of van den colorimeter van K o w a r s k i, waarin de kleuren van den standaard en van de onbekende bij kijken van boven, resp. bij doorzicht worden vergeleken. De colorimeter van A u t e n r i e t h wordt gebruikt zonder telkens te bereiden standaard oplossing. In de „wig” gebruiken wij met voordeel een oplossing van citroengeel (1%). Kaliumbichromaat- of ferrichloride oplossingen zijn niet geschikt. (K l e i n e r <sup>(671)</sup>).

De door mij aangewende methode werd getoetst aan de xanthydrobepaling. Het met xanthydrobepaling neergeslagen ureum werd met een zilverbichromaat oplossing geoxydeerd. Kaliumbichromaat, door C o r d e b a r d <sup>(293)</sup>, B o i v i n <sup>(168, 167)</sup> A l l e n <sup>(31)</sup>, F i o r e n t i n o <sup>(392)</sup> gebezigd, was niet geschikt, evenmin oxydatie met kaliumpermanganaat: L u c k <sup>(807)</sup> of met jodaat: C u n y <sup>(303)</sup>.

De oxydatie met zilverbichromaat had plaats bij 126° C. gedurende 20'. Hieraan moet men zich beslist houden. De nog overgebleven zilverbichromaat werd met joodkalium en thiosulfaat teruggetitreerd. N o y o n s e n M e u w i s s e <sup>(970)</sup>.

De vergelijkings-analysen waren nu als volgt:

TABEL 22.

| Concentratie:<br>mgr Ureum/L. | „Schaaltjes” methode<br>teruggevonden:<br>Duplo |      | % Verschil van<br>bepaling met standaard: |     |
|-------------------------------|---|------|---|-----|
|                               | I   | II   | I   | II  |
| 250                           | 251   | 252  | 0.4                                       | 0.8 |
| 750                           | 750   | 746  | —   | 0.5 |
| 1250                          | 1253  | 1249 | 0.24                                      | 0.2 |

TABEL 23.

| Ureum in Bloed in mgr/L. |      |                    |
|--------------------------|------|--------------------|
| „Schaaltjes” methode:    |      | xanthydrobepaling: |
| I                        | II   |                    |
| 300                      | 301  | 306                |
| 402                      | 403  | 405                |
| 530                      | 536  | 521                |
| 795                      | 795  | 788                |
| 1071                     | 1073 | 1076               |
| 1320                     | 1320 | 1321               |

TABEL 24.

| Ureum bloed<br>mgr/L. | Ingewogen<br>mgr/L. | Totaal<br>mgr/L. | Terugggevonden<br>mgr/L. |
|-----------------------|---------------------|------------------|--------------------------|
| 358                   | 250                 | 608              | 606                      |
| 358                   | 500                 | 858              | 860                      |
| 269                   | 750                 | 1019             | 1028                     |
| 269                   | 1000                | 1269             | 1288                     |
| 321                   | 1251                | 1571             | 1586                     |

Tenslotte mogen nog eenige bijzonderheden volgen:

1. Urease oplossing: Urease, bereid vlg. *Revoltella* (1092, 1093), urease tabletten van *Holborn en Jackson* urease gaven dezelfde resultaten.

De verschillen, die *Behre* (112) en *Deist* (321) voor de onderscheidene soorten vonden, heb ik niet kunnen constateren.

De verschillende urease soorten zijn niet vrij van ammoniak te krijgen, ook niet met *Permutil*. Van tijd tot tijd moet daarom een blanco bepaling worden verricht, indien men nauwkeurige resultaten verlangt.

Tegenwoordig heeft men geconcentreerde oplossingen, die ruim één jaar goed blijven: *Koch* (684).

De ammoniak, die in bloed aanwezig is, wordt mede overgedestilleerd. De fout bedraagt  $\pm 0.3\%$ .

2. *Nessler's reagens*: Bij bovenomschreven methode is geen troebeling te vreezen, daar geen destillatie producten mee overdestilleeren. Het reagens moet men snel bij de analyse oplossing brengen.

Goede beschuttingscolloïden om troebeling te voorkomen (*May* (869) en *Stanford* (1245)) bestaan er niet en dat is bij deze methode ook niet noodig. Evenmin noodzakelijk is de kaliloog van het reagens te vervangen door lithiumhydroxyde: *Fuchs* (436).

De phenolreactie van *Engel*, door *Thomas* uitgewerkt, door *Orr* (990), van *Slijke* (1223), *Harrow* (541) en *Witterman* (1394) in de kliniek ingevoerd, bleek mij niet betrouwbaar. De kleur is niet constant. *Fürth* (441<sup>a</sup>) en *Raschig* (1072) onderzochten deze reactie eveneens en kwamen tot de conclusie, dat de stof, die de blauwe kleur veroorzaakt, niet bestendig is.

De reactie van *Lapin* (730) op ammoniak, (thymol en een oplossing van Na-hypochloriet geven met ammoniak een violette kleur) zou gevoeliger zijn dan Nessler's reagens. Hieromtrent heb ik geen ervaring.

3. *Conserveering* van het bloed. Het bloed maakte ik onstolbaar met natriumfluoride en thymol. (Verhouding 10 : 1). Er heeft dan geen glykolyse plaats. Evenmin verandert de ureum- of aminozuurconcentratie. Het fluoride werkt niet remmend op de urease, zooals *Kilduffe* (659), *Rose* (1118) en *Osterberg* (992) dit veronderstellen. Oxalaten en citraten, om het bloed onstolbaar te maken, geven geen zuivere uitkomsten.

Een verschil tusschen veneus en capillair-bloed zooals *Peyre* (1020) en *Svensgaard* (1275) constateerden, kon ik niet waarnemen.

Steeds verrichtte ik de analyses in totaal bloed. Haemolyse schaadde niet (*Graf* (489)).

Samenvattend zijn de voordeelen van de door mij gebezigde methode, dat er geen onteiwitting plaats vindt. Zij is verder zeer eenvoudig in gebruik, daar totaal bloed kan worden genomen en de destillatie bij kamertemperatuur kan plaats hebben.



*Alles in het organisme vloeit samen in een harmonisch geheel. Alles is op 't geheel gericht; ieder deeltje staat in dienst van elk ander en dit alles bestaat om een gemeenschappelijke samenwerking te verzekeren.*

HIPPOCRATES  
(Over de voeding)

## HOOFDSTUK XIV.

### BLOEDONDERZOEK BIJ HONDEN EN KATTEN.

#### A. ONDERZOEK BIJ HONDEN VAN DE BLOED-SAMENSTELLING NA OPNAME VAN VOEDINGSSTOFFEN.

Bij mijn onderzoek gebruikte ik betrekkelijk jonge honden. Zij waren volkomen gezond en levendig in beweging. Het waren bastaarden. Zij werden genummerd 306, 308 en 323 en wogen resp. 15½ K.G., 14 K.G. en 18 K.G. bij het begin van de proeven.

Zoo veel mogelijk trachtte ik ze op constant gewicht te houden. De bloedafname geschiedde in den regel 's middags op denzelfden tijd in nuchteren toestand. Daarna werd een proefmaaltijd gegeven en na ½ uur, 1 uur, 2 uur 3 uur en 4 uur wederom een venepunctie verricht. Het bloed werd afgenomen uit de achterpooten, beurtelings rechts en links. Een enkelen keer werd uit een voorpoot bloed afgenomen. De dieren blijven rustig, gaan er zelfs voor liggen en laten zich gemakkelijk prikken. Vóór elke proef bleven de honden 18-24 uur nuchter en na het beëindigen ervan kregen zij soms een stuk leverworst. Bij elke injectie werd meestal niet meer dan 1.5 -2 cc bloed afgenomen. Een lichte stuwung van de poot vergemakkelijkt de punctie. Het bloed, met fluornatrium onstolbaar gemaakt, werd in kleine buisjes bewaard. Kon de analyse niet direct plaats vinden, dan werd het bloed in de ijskast bewaard.

### Contrôleproeven.

Het was noodzakelijk bloed af te nemen op de hierboven aangegeven tijden, telkens in nuchteren toestand, om te controleren of de nuchter waarden constant bleven. Dat inderdaad de verschillende waarden niet veranderen, valt uit Fig. 51 duidelijk op te maken. Noch de bloedsuiker-, noch de aminozuur-, of de ureumwaarden veranderen daarbij merkbaar, zoodat de zoo dikwijls waargenomen „Fesse-

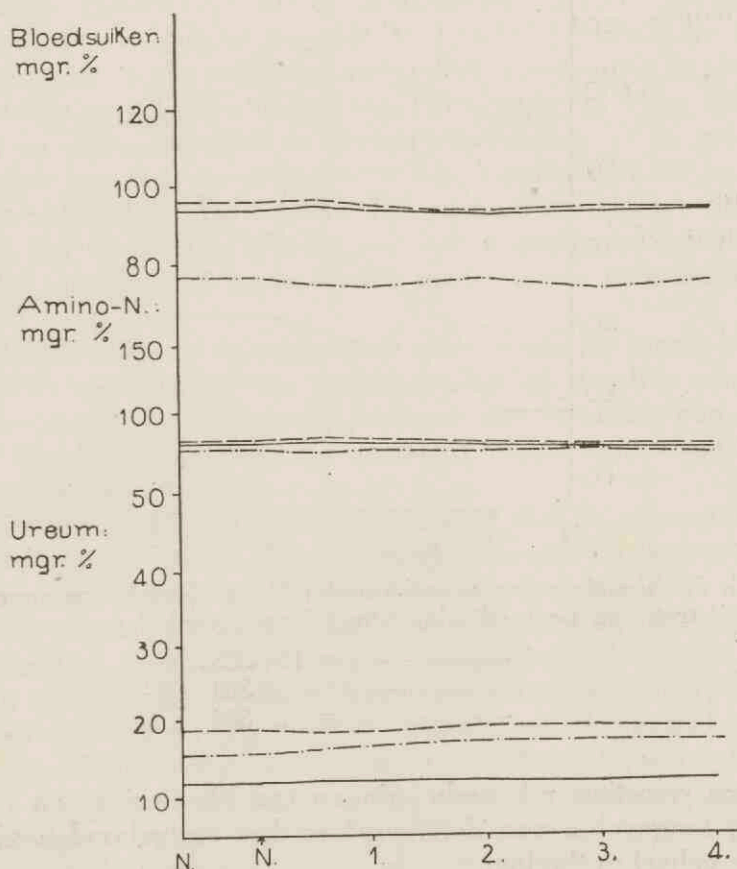


FIG. 51. Bepaling van ureum-, amino-N. en bloedsuiker-gehalte in nuchteren toestand gedurende 4 achtereenvolgende uren.

————— = Nr. 323  
 - - - - - = " 308  
 - · - · - = " 306

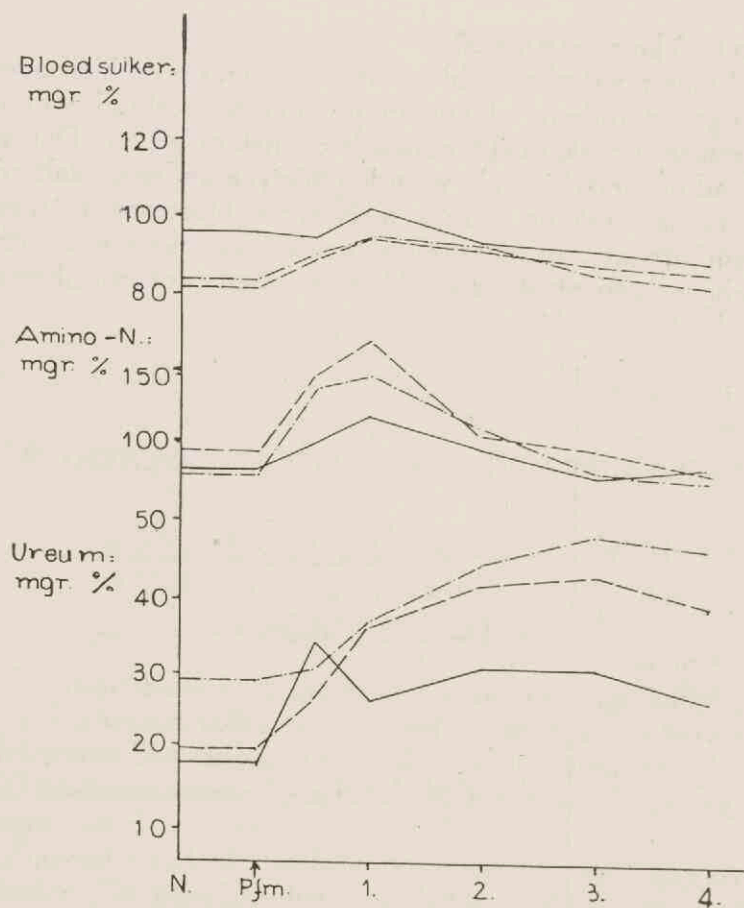


FIG. 52. Bepaling van ureum-, amino-N.- en bloedsuiker-concentratie na de toediening van 15 gr. glykokol per os.

———— = Nr. 323  
 - - - - - = „ 303  
 - · - · - = „ 306

lungs"-reacties, n.l. verhoogingen van bloedsuiker en ureum, tengevolge van den angst en het vastgebonden zijn, hier geheel ontbreken.

#### I. GLYKOKOL EN GLUCOSE TOEDIENING.

Mijn honden voedde ik met 15 gr. glykokol, opgelost in  $\pm$  50 gr. water, met de sonde, wat zonder moeite plaats vond. Vergiftigingsverschijnselen deden zich niet voor. Uit

de curve blijkt duidelijk het verloop van het aminozuur- en ureum-gehalte. (Fig. 52).

Terwijl na twee tot drie uur het aminozuur-gehalte reeds is gedaald, is het bloedureum-gehalte nog aan het stijgen, om eerst na het derde uur te gaan dalen. Aminozuur- en ureum-curve loopen dus niet parallel. Het aminozuurgehalte daalt daarna niet onder de nuchterwaarde, waarop R é (1073, 1074) en Kiech (658) wijzen. Met de toename van het ureumgehalte daalt het aminozuur-N., wat er voor zou kunnen pleiten, dat uit de aminozuren ureum gevormd wordt. Iets dergelijks zag ook W i t t s (1393), ofschoon niet regelmatig; soms zelfs trad na glykokoltoediening in plaats van een stijging een daling van het ureum op. Hem bleek, dat in deze gevallen de ureum-uitscheiding in de nieren sterker was dan de ureum-vorming. Verder zien we op de curve duidelijk, dat bij No. 323 met de geringste stijging van het aminozuur-gehalte ook het ureum niet zoo hoog stijgt, ofschoon de vorm van de beide curven toch dezelfde blijft.

Behalve ureum- en aminozuur-gehalte van het bloed, werd ook de concentratie van de bloedsuiker op dezelfde achtereenvolgende tijden bepaald. Het valt niet te miskennen, dat de bloedsuikerconcentratie eveneens na de aminozuur-toediening grooter wordt.

De maximale verhooging valt samen met de grootste stijging van de amino-N. concentratie, terwijl na de verhooging geen daling onder de nuchterwaarde optreedt.

Vervolgens gaf ik mijn honden in een betrekkelijk kleine dosis 5 gr. glykokol subcutaan. Toxische verschijnselen traden evenmin op. Evenwel bleek, dat ook deze kleinere hoeveelheid in staat was een hyperglykaemie te veroorzaken. Ik kan de meening van L u n d s g a a r d dan ook niet deelen, dat de hyperglykaemie van toxischen oorsprong zou zijn. Tegelijkertijd wil ik er de aandacht op vestigen, dat bij de parenterale toediening van glykokol de daling van de amino-N.-curve niet samengaat met een stijgen van het ureumgehalte, doch beide terzelfder tijd stijgen en dalen. Wel heb ik bij subcutane toediening minder glykokol gegeven, doch m.i. kan daar de oorzaak niet in worden gezocht. (Fig. 53).

Of bij de toediening van een kleinere hoeveelheid amino-

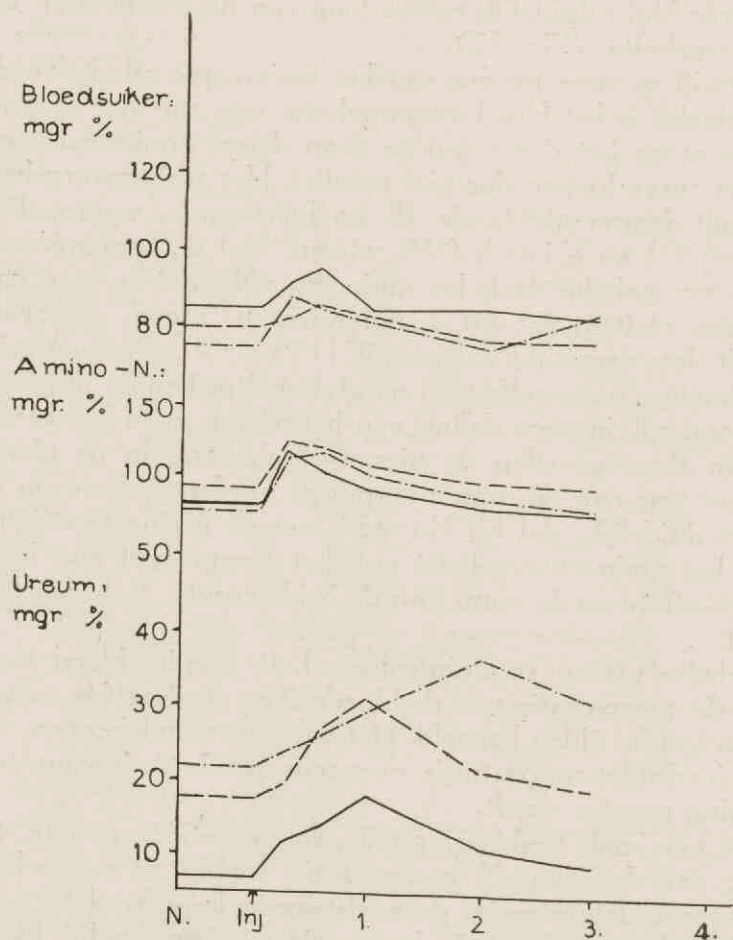


FIG. 53 Bepaling van bloedsuiker-, aminozuur- en ureum-concentratie na de toediening van 5 gr. glykokol subcutaan.

— = Nr. 323  
 - - - = " 308  
 - · - = " 306

zuur de desamineering en de opbouw tot het ureum sneller verloopt dan bij een grootere dosis, lijkt mij niet waarschijnlijk. Wel wijst van Slijke (1222) erop, dat bij een snelle injectie van de aminozuren, deze dan weer gedeeltelijk door de nieren worden uitgescheiden, doch in dit geval is het nog geen eisch, dat de aminozuur- en ureumcurve pa-

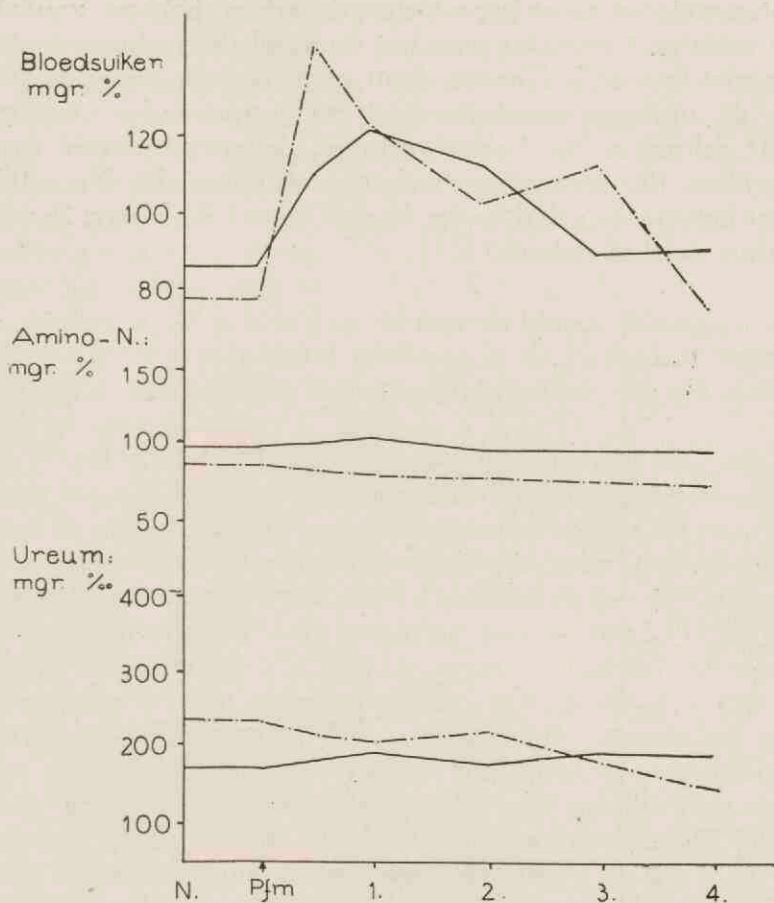


FIG. 54. Bepaling van aminozuur-N, ureum- en bloedsuiker-gehalte na de toediening van 50 gr. glucose per os.

— = Nr. 323  
 - - - = „ 308

rallel verlopen. Een bevredigende verklaring is op 't oogenblik nog niet mogelijk.

Vervolgens gaf ik mijn proefdieren een mengsel, bestaande uit 15 gr. glykokol, 65 gr. glucose en 50 gr. olijfolie (Fig. 55). Zooals te verwachten is, vertoont de bloedsuikercurve een flinke stijging. In vergelijking echter met de gift van alleen 15 gr. glykokol blijkt, dat de aminozuurwaarden van alle drie de honden niet zoo hoog stijgen,

echter wel een meer geprotraheerd verloop hebben, zoodat 4 uur na de toediening van het mengsel de nuchterwaarde nog niet bereikt is. Tevens dient te worden opgemerkt, dat ook de ureum-concentratie een eenigszins ander verloop heeft gekregen. Na 4 uur vertoont de ureum-curve van proefdier 306 nog weinig neiging tot dalen. Bij No. 308 stijgt het ureum-gehalte van 26 mgr. % tot 47,5 mgr. % om daarna weer te dalen.

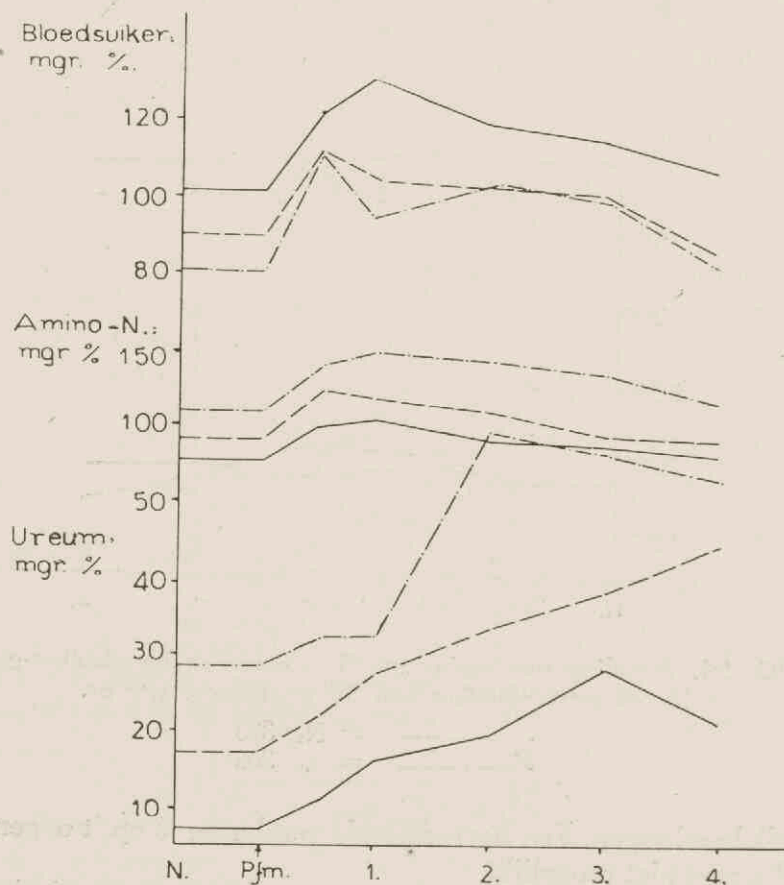


FIG. 55. Bepaling van de bloedsuiker-, ureum- en aminozuur-concentratie na de toediening van 65 gr. glucose, 15 gr. glykokol en 50 gr. olijfolie.

— = Nr. 323  
 - - - = " 308  
 - · - = " 306

Ter vergelijking met de proef, waarbij alleen glykokol in dezelfde hoeveelheid werd gegeven, dient gezegd, dat het ureumgehalte hooger stijgt, wanneer tegelijk ook glucose en olijfolie worden gegeven. In een andere proef gaf ik aan No. 308 en 323 alleen 65 gr. glucose per os. Bij No. 308 bestaat een neiging tot dalen van aminozuur- en ureumgehalte, terwijl bij No. 323 ureum- en amino-N.-gehalte genoeg niet veranderen. (Fig. 54). Glucose heeft dus blijkbaar hier weinig invloed op.

Anders is het echter gesteld met de bloedsuikercurve. Bij de toediening van enkel glucose, in dezelfde hoeveelheid (65 gr.), zien wij, dat het hyperglykaemisch effect aanzienlijk grooter is.

Wordt glucose tegelijk met glykokol toegediend, dan is, naar het zich laat aanzien, de resorptie vertraagd, niet alleen van de suiker, maar eveneens van de amino-N. Ook door andere onderzoekers zijn dergelijke waarnemingen verricht. Cori (295) zag eveneens, dat bij toediening van een glucose-aminozuurmengsel een remming plaats vond. Resorptie deed zich niet op die manier voor, dat aequimoleculaire hoeveelheden van suiker en aminozuren geresorbeerd worden, doch hij meende, dat de moleculaire verhouding van het toegediende mengsel met de moleculaire verhoudingen van de resorptie overeenkwam. Cori meent hieruit te mogen concluderen, dat beide stoffen op dezelfde plaats van de celstructuur geresorbeerd worden.

Het wordt tegenwoordig niet meer betwist, dat de toediening van aminozuren, waaronder op de eerste plaats glykokol en alanine genoemd dienen te worden, een verhooging geven, zoowel van het aminozuur- als van het ureumgehalte in het bloed: Bang (90), Bufano (229), Falkenhäusen (375), Witts (1393), Folin (396, 399), Mülert (925), Paschkis, (1003), Reid (1083), Schloszmann (1172), Set en Luck (1205), Wiechmann (1361, 1361a), Johnston (633) en Bornstein (186). Tegenover deze groote meerderheid staan echter nog enkele onderzoekers, die geen vermeerdering van aminozuur-N, of ureum in 't bloed kunnen waarnemen. Wowski (1403) vermeldt, dat na de toediening van glykokol het aminozuurgehalte in de lever- en poortader wel stijgt, in de halsvenen



echter geen verhooging werd gevonden. *Liebeschütz* (761) zag na eiwit-toediening in een enkel geval geen toename van het aminozuurgehalte, ofschoon de spdw. toch aanwezig was en *Ré* (1073, 1074) zag eerst een stijging, vervolgens een daling van het aminozuurgehalte. *Luck* (810, 658) gaf verschillende aminozuren zooals glykokol, asparaginezuur, glutaminezuur, alanine, die alle een verhoogde productie van ureum gaven; glutaminezuur en asparaginezuur gaven zelfs meer ureum dan met de hoeveelheid toegediende aminozuren in overeenstemming was te brengen. Het is merkwaardig, dat *Adams* (26) na aminozuur-toediening geen invloed hiervan waarnam op de N. balans.

Slaat men in de literatuur na omtrent de veranderingen van het bloedsuikergehalte na de opname van aminozuur, dan zien we, dat omtrent deze vraag veel verschil van meening heerscht. De theorie over de spdw. van *Lusk* c.s. waarbij na desamineering de N.-vrije rest in koolhydraten zou worden overgevoerd, zou veel steun vinden bij een positieve vondst.

*Costa* (298), *Paasch* (994), *Schätti* (1159) en *Schenck* (1162) zagen bij de perorale toediening van diverse aminozuren geen veranderingen van het bloedsuikergehalte. *Kanai* (638) zag slechts een zeer geringe stijging. *Reid* (1083) constateerde zelfs een daling. Daarentegen zagen *Pollak* (1034), *London* (795), *Ré* (1074), *Rueter* (1091), *Spatolisani*, (1236) het bloedsuikergehalte weliswaar niet zeer hoog, maar toch steeds regelmatig stijgen.

*Minami* (905) onderzocht verschillende aminozuren op hun hyperglykaemisch effect. Glykokol, tryptofaan, cystine en glutaminezuur veroorzaakten een hyperglykaemie, terwijl histidine, leucine en phenylalanine daarentegen een hypoglykaemie veroorzaakten. Merkwaardig was, dat de werking van alanine niet van beteekenis was. Slechts van dit aminozuur weten wij met eenige zekerheid, dat bij de afbraak uit de N.-vrije rest glucose kan gevormd worden.

Glykokol versterkte ook de adrenaline-hyperglykaemie. Leucine en alanine remmen deze, terwijl o.a. glutaminezuur de adrenaline-hyperglykaemie slechts onaanzienlijk veranderde. *Chikano* bevestigde deze vondsten voor leu-

cine histidine. Eén uur na de subcutane injectie trad echter een versterking van de adrenaline-hyperglykaemie op. Chikano zag, dat glykokol eveneens geen invloed had. Naar zijn meening zou de glykaemische werking des te eerder optreden, hoe dichter de onderzochte substanties bij de constitutie van adrenaline staan. Reuter<sup>(1091)</sup> meent, dat de verhooging van de bloedsuikerwaarde zou berusten op een neuro-hormonale werking, tengevolge waarvan een glykogenolyse zou ontstaan.

Lundsgaard<sup>(813)</sup> zag alleen een hyperglykaemie optreden, indien de aminozuren subcutaan werden toegediend en alleen dan, wanneer tevens toxische verschijnselen optraden na de toediening van een groote hoeveelheid.

Paschkis<sup>(1003)</sup> constateerde, dat bij dubbelbelasting van aminozuren met glucose, de stijging van de amino-N. en bloedsuikercurve meestal minder was. Paschkis meent, dat de oorzaak in een vertraagde maagontlediging gezocht moet worden. Bij de toediening van glucose vindt in het pancreas mobilisatie plaats van insuline, dat een verhoogde amino-acidaemie zou geven. Was de resorptie normaal, dan zou in plaats van een daling een grootere stijging van het amino-N.-gehalte moeten plaats hebben.

Bij mijn proeven zag ik echter na glucose toediening geen verhooging van het aminozuur-gehalte, veeleer een neiging tot dalen, zooals Paschkis<sup>(1003)</sup> en Wiechmann<sup>(1360)</sup> dit insgelijks waarnamen. Benhamon<sup>(134)</sup> zag geen verandering van het aminozuurgehalte. Bij No. 308 daalde de ureumconcentratie na de glucosetoediening. Deriviz<sup>(325)</sup>, Fontès<sup>(405)</sup>, Mosenthal<sup>(923)</sup> en Bang<sup>(90)</sup> vermelden eveneens dergelijke vondsten, zonder daar echter verdere beschouwingen aan vast te knopen.

Dezelfde verhoudingen bestaan, wanneer vet en glucose afzonderlijk of tegelijk worden toegediend, zooals na glucose-toediening. Bij gelijktijdige toediening van vet en glucose trad geen sterkere hyperglykaemie op. Labbé<sup>(721)</sup> zag na vettoediening het bloedsuikergehalte dalen, terwijl bij de gelijktijdige toediening van vet en glukose een geringe hyperglykaemie optrad.

Bij de toediening van olijfolie (50 gr.) zag ik een lichte daling van het bloedsuikergehalte optreden, nl. van 81 tot

75 mgr.% binnen  $2\frac{1}{2}$  uur. (Proefdier 308). Ureum- en aminozuurgehalten werden niet beïnvloed, in tegenstelling dus met de bevindingen van Hirsch (576), die een hyperglykaemie zag ontstaan.

Trouwens, noch Panoff (996), noch Paasch (995), Petrén (1016) of Laufberger (736) konden een invloed van vet op de bloedsuiker-concentratie waarnemen.

Samenvattend zien wij dus, dat de gecombineerde toediening van glykokol met suiker en olijfolie een minder

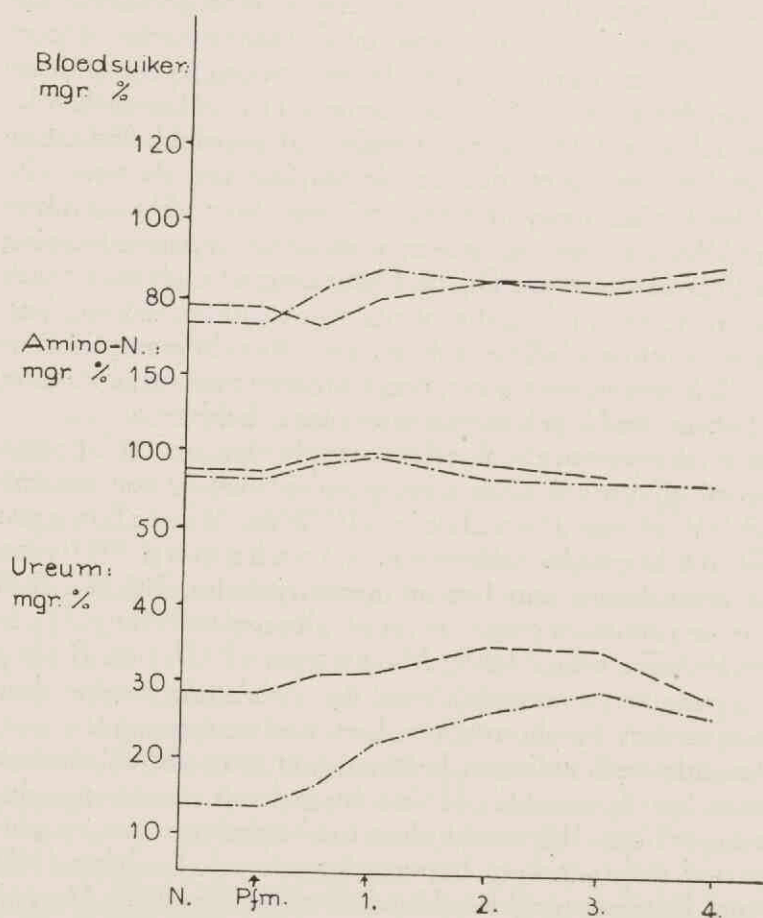


FIG. 56. Bepaling van aminozuur-, ureum- en bloedsuiker-concentratie na de toediening van 15 gr. Liebig's vleesch-extract.

———— = Nr. 306  
 - - - - - = „ 308

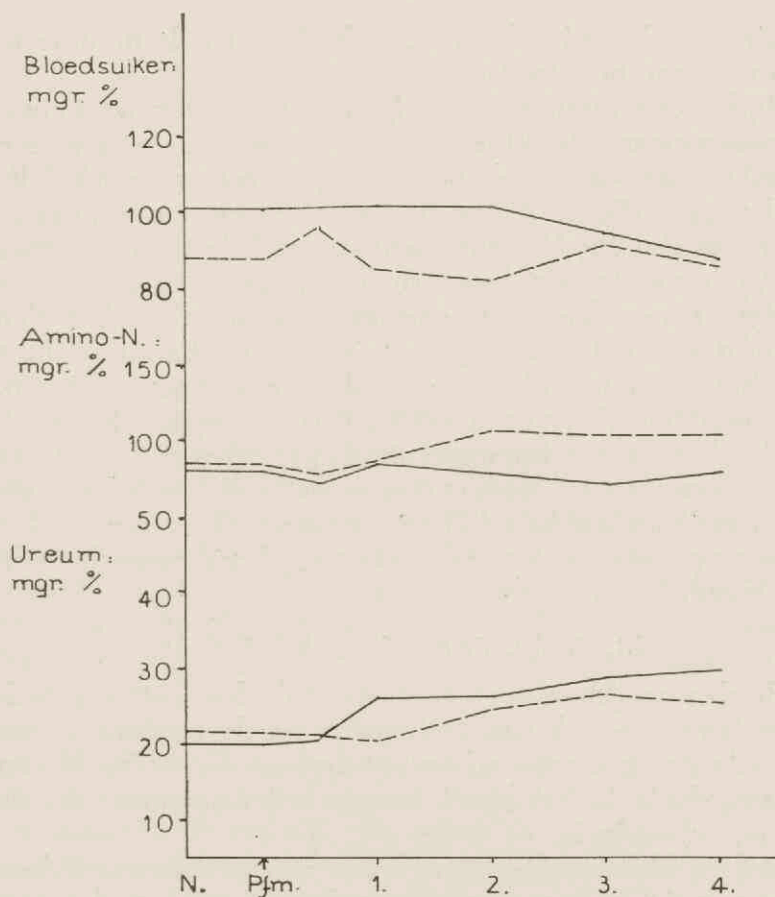


FIG. 57. Bepaling van de amino-N-, ureum- en bloedsuiker-concentratie na de toediening van vleesch:

————— Nr. 323 Toediening van 200 gr. vleesch  
 - - - - - „ 306 „ „ 150 „ „

hooge curve van bloedsuiker en amino-N. gehalte vertoont, waarvan de oorzaak waarschijnlijk ligt in een vertraagde resorptie. Voor het eigenaardige verloop van het ureumgehalte kan ik geen verklaring vinden.

## II. TOEDIENING VAN LIEBIG'S VLEESCH-EXTRACT.

Daar ik bij de kat buiten verwachting een hoge spd. na toediening van Liebig's vleeschextract aantrof, ging ik bij twee mijner proefdieren eveneens na, welke invloed hiervan

uitging op de amino-N-, de bloedsuiker- en de ureumconcentratie van het bloed.

Bij No. 308 kunnen we een kleine stijging van het amino-N. waarnemen, die echter weer na 2 uur de nuchterwaarde bereikt. Het ureumgehalte ondergaat een aanmerkelijke verhooging, die na 4 uur nog niet het punt van uitgang heeft bereikt. Bij No. 306 zien we dezelfde verschijnselen, echter in veel minder belangrijke mate (Fig. 56).

Het gedrag van de bloedsuiker-concentratie onder den invloed van het vleesextract is miniem. Een duidelijke stijging of daling valt in geen enkel geval waar te nemen. Evenmin zag *Blinova* <sup>(160)</sup> na de toediening van bouillon de bloedsuiker van concentratie veranderen. *Der v i e s* <sup>(327)</sup> constateerde, dat bouillon op het ureum-gehalte nagenoeg geen invloed had. Hij gaf hiervan 200 cc. van een 5% oplossing. Soms daalde, dan weer steeg het ureumgehalte in het bloed.

### III. TOEDIENING VAN VLEESCH.

Bij den hond kon ik door omstandigheden niet de grondstofwisseling en de spd.w. bepalen na de toediening van vleesextract. Gezien echter het verloop van amino-N.- en ureumgehalte in het bloed, mogen wij aannemen, dat de spd.w. aanwezig is.

Het feit, dat de spd.w. van vleesch veroorzaakt wordt door de aanwezige aminozuren, wettigt het vermoeden, dat deze aminozuren ook in het bloed verschillende N. houdende bestanddeelen beïnvloeden. Aan mijn honden gaf ik 150 resp. 200 gram vleesch. Slechts een geringe stijging van ureum en aminozuren treedt aan den dag. (Fig. 57).

TABEL 25.  
150 gr. vleesch (No. 306).

|                  | nuchter        | na ½ uur       | na 1 uur       | na 2 uur       | na 3 uur        | na 4 uur        |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Ureum            | mgr. %<br>21.2 | mgr. %<br>21.2 | mgr. %<br>20.7 | mgr. %<br>24.7 | mgr. %<br>27.53 | mgr. %<br>25.52 |
| Amino N          | 8.25           | 7.69           | 8.73           | 11.35          | 10.54           | 8.65            |
| Bloed-<br>suiker | 88             | 95             | 84             | 82             | 90              | 85              |

TABEL 26.  
200 gr. vleesch (No. 308).

|                  | nuchter | na ½ uur | na 1 uur | na 2 uur | na 3 uur | na 4 uur |        |
|------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|
| Ureum            | 20,3    | 21,3     | 27,3     | 27,3     | 29,6     | 30,03    | mgr. % |
| Amino N.         | 7,81    | 7,16     | 8,50     | 7,62     | 7,27     | 7,81     | mgr. % |
| Bloed-<br>suiker | 109     | 95       | 102      | 102      | 97       | 86       | mgr. % |

In verhouding met de toename van het ureum- en aminozuur-gehalte in 't bloed na glykokol-toediening, is de stijging bij vleesch-toediening zeer matig. Niettegenstaande stijgt bij No. 306 de aminozuur-N. maximaal 37,4% en het ureumgehalte 30%. Voor No. 323, die ik 200 gr. vleesch te eten gaf, waren dezelfde stijgingen resp. 9% en 51%. Een nogal uiteenlopend verschil. Men krijgt hier veel meer den indruk, dat er geen nauwere betrekkingen bestaan tusschen het verloop van de aminozuur- en ureumcurve van 't bloed. Vestigen wij onze aandacht nog eens op het gedrag van de bloedsuiker, dan kunnen wij uit het grillig verloop van deze curve, zoowel bij No. 306 als bij No. 323, weinig concludeeren. Berekenen wij echter de gemiddelde waarde van de bloedsuikercurve, na de vleeschtoediening verkregen, dan verandert deze waarde niet in vergelijking met de nuchterwaarde. Voor No. 306 vinden wij nuchter: 8,8 mgr % en na den maaltijd als gemiddelde 8,7 mgr. %. Voor No. 323 zijn deze getallen resp. 10,9 en 9,6 mgr. %.

Men is het er wel over eens, dat na het gebruik van vleesch vooral de aminozuren en het ureum in het bloed toenemen:

Tashiro (1296), Barone (100), Caso (260), Corinaldesi (297), Derviz (325), Gaebler (446), May (870) I. Reuter (1090), Giaume (468, 469), Lieverato (775), Marino (854), Wishart (1390), Hohlweg (587), Smith (1231) en Gyorgy (528) bij wien ook de oudere literatuur hieromtrent te vinden is.

Lieverato (775) ziet reeds na een kleine hoeveelheid eiwit (50 gr.) de verschillende N. houdende bestanddeelen

van het bloed stijgen. *Gaebler* (446) zag na de toediening van 290 gr. vleesch het amino-N. gehalte 26% stijgen, terwijl eveneens, zooals wij dit bij de toediening van glykokol hebben gezien, de ureum-concentratie daarna nog toeneemt. Hij bepaalde ook tegelijkertijd de *spdw.* De hoogte van de *spdw.* stond niet geheel in quantitatieve betrekking tot de concentratie van de aminozuren in het bloed, doch terwijl de *spdw.* weer na het derde uur ging dalen, hield de stijging van het ureum-gehalte nog aan.

In de literatuur worden na vleeschoediening zoowel stijging als geen verandering of zelfs daling van de bloedsuikerwaarde waargenomen, *Barone* (100), *Baisset* (86), *Chahovitch* (268), *Kanai* (638), *A. Reuter* (1091), *Laufberger*, (736, 738), *Leites*, (748) *Manca* (841) en *Martino* (863) constateeren een zekere verhooging van het bloedsuikergehalte na den toevoer van vleesch of andere eiwitstoffen.

Weliswaar zagen *Leites* (748) en *Laufberger* (738) het bloedsuikergehalte na de parenterale toediening van peptonen en proteïnen stijgen, waarvan een sympathicus-prikkeling de oorzaak zou kunnen zijn. Zij constateerden echter ook een verhooging na de perorale toediening van eiwitstoffen. *Baisset* (86) en *Lundsgaard* (812) bemerkten slechts in enkele gevallen een verhooging, terwijl *Frank* (416), *Jacobsen* (615) en *Jakobsen* (623), *Schätti* (1159) en *Welz* (1353) geen invloed konden waarnemen. *Bornstein* (186) zag zelfs het bloedsuikergehalte dalen.

Nu alle auteurs zulk een uitermate varieerend beeld krijgen van de werking van eiwitstoffen op de bloedsuikerwaarde, vraagt men zich onwillekeurig af, of niet nog onbekende factoren hier in 't spel zijn, die deze wisselende resultaten veroorzaken. Mocht de theorie van *Lusk* omtrent het ontstaan van de *spdw.* bij den opbouw van koolhydraten uit eiwitstoffen eenige waarheid bevatten, dan kan dit proces ongetwijfeld zonder een toename van de bloedsuiker zijn normale verloop hebben, daar niet aan te nemen is, dat bij een normale *spdw.* de koolhydraatsynthese in bepaalde gevallen een ander verloop zou hebben. Het meest waarschijnlijke is dus, dat de door sommige onder-

zoekers waargenomen hyperglykaemie onafhankelijk van de koolhydraat-synthese ontstaat.

#### IV. LEVERTOEDIENING.

Uit de literatuur zijn mij geen publicaties bekend omtrent het gedrag van het aminozuur-, ureum- en bloedsuikergehalte na levertoediening. Er zij hier aan herinnerd, dat Mark <sup>(860)</sup> na levertoevoer geen typische spdw. zag ontstaan, zooals na de toediening van vleesch, ook al werd dezelve hoeveelheid N. gegeven. In verband hiermede ging ik bij No. 323 en 308 na, hoe de samenstelling van het bloed hierop zou reageeren. Telkens gaf ik 150 gr. lever.

Uit onderstaande tabel valt gemakkelijk af te leiden, hoe de verschillende bloedbestanddeelen op levertoediening reageeren.

In vergelijking met den toevoer van vleesch, waarbij dezelfde hoeveelheid werd toegediend, valt op te merken, dat de verhooging van aminozuur- en ureumgehalte na levertoediening grooter is dan na de opname van vleesch. Voor vergelijking mogen de curven dienen van proefobject 323. (Fig. 57a en tabel 27 en 28).

TABEL 27.  
150 gr. lever (No. 308).

|             | nuchter        | na ½ uur       | na 1 uur       | na 2 uur       | na 3 uur       | na 4 uur       |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ureum       | mgr. %<br>27,2 | mgr. %<br>28,1 | mgr. %<br>31,1 | mgr. %<br>43,5 | mgr. %<br>43,8 | mgr. %<br>40,4 |
| Amino-N.    | 8,17           | 7,94           | 8,67           | 9,19           | 9,5            | 9,8            |
| Bloedsuiker | 79             | 78             | 76             | 81             | 87             | 80             |

TABEL 28.  
150 gr. lever (No. 323).

|             | nuchter        | na ½ uur       | na 1 uur       | na 2 uur       | na 3 uur       | na 4 uur       |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ureum       | mgr. %<br>15,9 | mgr. %<br>17,1 | mgr. %<br>22,4 | mgr. %<br>23,9 | mgr. %<br>34,8 | mgr. %<br>31,6 |
| Amino-N.    | 8,4            | 10,05          | 9,4            | 10,3           | 10,0           | —              |
| Bloedsuiker | 84             | 90             | 82             | 79             | 93             | 83             |



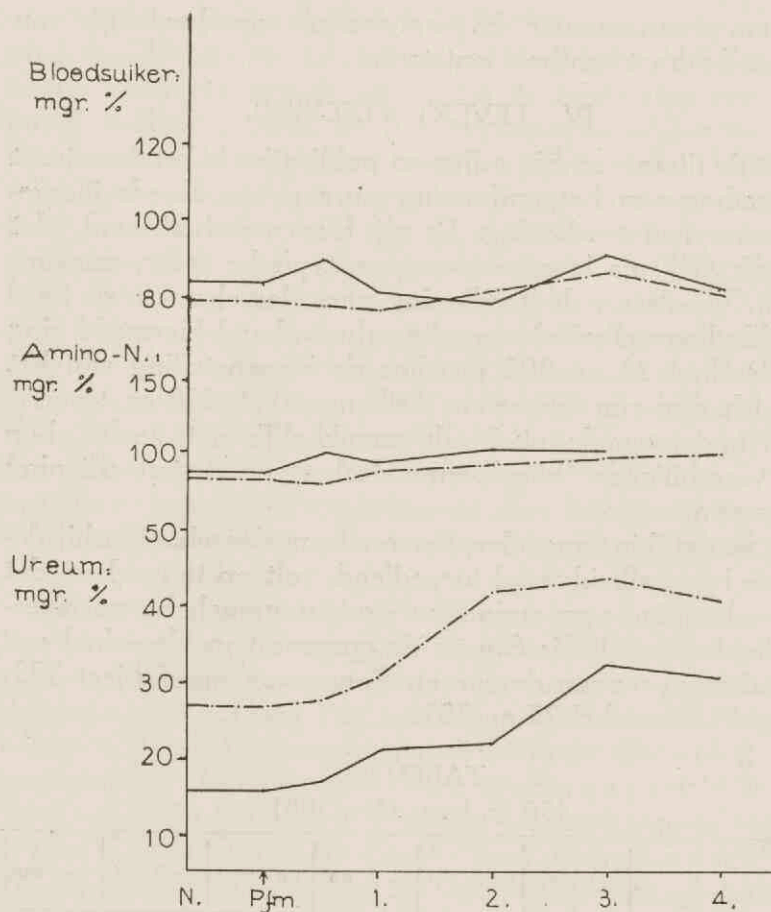


FIG. 57a. Bepaling van de bloedsuiker-, ureum- en aminozuur-concentratie na de toediening van 150 gr. lever.

———— = Nr. 323  
 - - - - - = „ 308

Bij deze dieren werd de spd.w. niet bepaald, waardoor natuurlijk geen enkele conclusie mag worden getrokken. Het ligt echter in mijn voornemen, gezien deze verkregen resultaten, alsnog in de naaste toekomst de spd.w. van lever bij honden te bestudeeren.

Aangaande de gedragslijn van het bloedsuikergehalte is het bekend, dat lever en sommige extracten een daling van de bloedsuikerconcentratie kunnen geven. (Leszler

(753). Bij de toediening van lever is mij hier niets van gebleken. De gemiddelde waarden van het bloedsuikergehalte vóór en na levertoediening komen bij beide honden goed met elkaar overeen. Een daling, noch een verhooging van de glykaemie heeft plaats.

#### V. GYNERGEEN TOEDIENING.

In een voorafgaand hoofdstuk hebben wij de werking van gynergeen bij de kat op de spd<sub>w</sub>. leeren kennen; een daling of volledige opheffing van de spd<sub>w</sub>. was er het gevolg van. De invloed van gynergeen op de grondstofwisseling werd tegelijkertijd bestudeerd; een daling volgde soms. Wij zullen ons nu bezig houden met de werking van gynergeen op de samenstelling van het bloed.

Na glykokol-toediening gaat met het stijgen van de stofwisseling een toename van amino- en ureum-gehalte in bloed gepaard. Wij moeten ons nu afvragen of met een totale remming van de spd<sub>w</sub>. ook het verhoogde amino-N., resp. ureum-gehalte van het bloed onderdrukt kunnen worden.

Eerst zullen wij echter nog nagaan, hoe het gynergeen inwerkt op de nuchterwaarden van de ureum, amino- en bloedsuiker-concentratie.

In tegenstelling met hetgeen *Stahne* (1244) observeerde, waren mijn honden buitengewoon gevoelig voor gynergeen. Méér dan 0.3 cc van de oplossing (1 cc bevat 0.5 mgr. gynergeen) kon ik niet geven.

Braakbewegingen en speekselvloed, soms een pupilverwijding traden dan op.

Mijn honden reageerden op gynergeen met een lichte daling van het suikergehalte. Proefdier 308 vertoonde de maximale verlaging van 15.5%, terwijl No. 306 nauwelijks reageerde (3.5%).

In geen enkele proef zag ik het bloedsuikergehalte stijgen. Een negatief resultaat zag ik evenmin.

Na gynergeen-injectie zag ik bij mijn honden in geen enkel geval een verhooging van den aminozuurspiegel. No. 306 vertoonde slechts een tendenz tot daling. Ook het ureumgehalte wisselde onder den invloed van gynergeen. Twee keer zag ik een lichte daling ontstaan, één keer was een kleine top aanwezig bij No. 308. (Fig. 58).

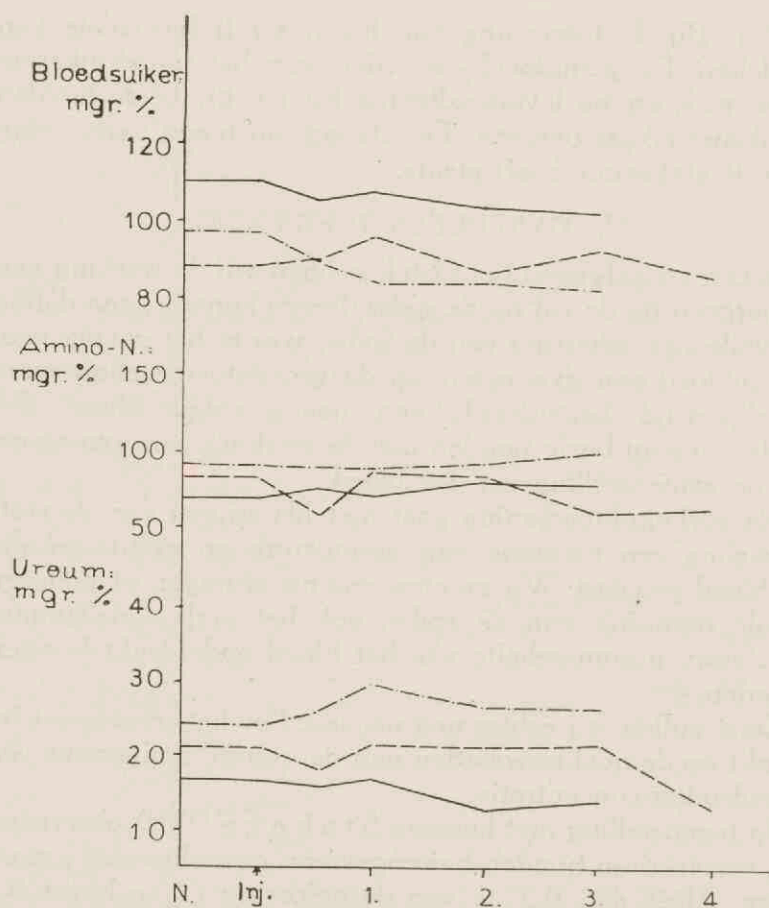


FIG. 58. Invloed van gynergeen-injectie (0.3 cc subcut.) op het bloedsuiker-, ureum- en aminozuur-gehalte van bloed.

— = Nr. 323  
 - - - = „ 306  
 - · - = „ 308

Farrar<sup>(383)</sup> zag bij de toediening van minimale hoeveelheden (0.13 mgr. gynergeen) toxische verschijnselen optreden. Men kent het verschil van meening omtrent den invloed op de nuchter bloedsuikerwaarde: Rindone<sup>(1100)</sup>, Rothschild<sup>(1128)</sup>, Asakura<sup>(52)</sup>, Augi<sup>(76)</sup>, Carbonaro<sup>(251)</sup>, Klein<sup>(669)</sup>, Lesser<sup>(752)</sup>, Seidel<sup>(1196)</sup>, Shpiner<sup>(1208)</sup> en Trincao<sup>(1320)</sup> constateerden, dat onder invloed van gynergeen de bloedsuiker-

spiegel kon worden verlaagd. Lesser veronderstelt, dat de suikervorming in de lever onder invloed staat van een bepaalde vegetatieve tonus, en Wachsmuth<sup>(1341)</sup> vermoedt op goeden grond, dat een hyperglykaemie, door welke oorzaak deze ook mocht optreden, ontstaat door glykogeen-mobilisatie in de lever. Bucciardi<sup>(227)</sup> zag een wisselend effect, zooals Löw<sup>(802)</sup> en Michaël<sup>(899)</sup> dit ook soms zagen optreden. Rigo<sup>(1098, 1099)</sup> wees op de bivalente werking van het ergotaminetartraat; bij kleine dosis trad een daling van den bloedsuikerspiegel op, bij de toediening van een grootere hoeveelheid gynergeen gaat de bloedsuikerconcentratie stijgen.

Sakurai<sup>(1147)</sup>, Stahnke<sup>(1242)</sup>, Youmans<sup>(1433)</sup>, Eda<sup>(350)</sup>, Rosa<sup>(200)</sup> en Corbini<sup>(292)</sup> constateerden, dat gynergeen zonder eenigen invloed was.

Proefobject 306 vertoonde eerst een lichte verhooging van 7%, om daarna te gaan dalen tot 3.5% onder de nuchterwaarde. Czezowska<sup>(307)</sup> zag eveneens eerst een lichte hyperglykamie ontstaan.

Hebben wij dus overvloedige gegevens omtrent het glykaemisch effect van gynergeen, wij weten nog niet veel omtrent de werking van het ergotamine op amino-N.- en ureumgehalte van het bloed: van Lami<sup>(724)</sup> weten wij, dat gynergeen geen verandering in het aminozuurgehalte teweeg bracht. Rothschild<sup>(1128)</sup> zag de rest-N. na gynergeen behandeling stijgen (17%). Hij meende, dat de eiwitafbraak, vooral bij verhooging van de stofwisseling, door het ergotamine werd geblokkeerd. Het is mij echter niet duidelijk, hoe Rothschild tot deze conclusie komen kan, daar toch een verhoogde eiwitafbraak gepaard gaat met een toename van de reststikstof in het bloed.

## VI. GYNERGEEN-INJECTIE EN DE TOEDIENING VAN VOEDINGSSTOFFEN.

Een geheel andere en verrassende werking vertoonde daarentegen het gynergeen na de toediening van voedingsstoffen. Beperken wij ons eerst tot de bloedsuikerwaarde.

Na de toediening van 15 gr. glykokol, 65 gr. glucose en 50 gr. olijfolie blijkt, dat de gynergeen-injectie van 0.2 cc. (na toediening van een grooter quantum braakten de die-

ren alles weer uit) de bloedsuikerverhoging of wel geheel of gedeeltelijk onderdrukt, eerder dan dat zij de normale waarde met vertraging doet optreden. Zie No. 308. Bij 306 trad geen alimentaire hyperglykaemie meer op (Fig. 59).

Proefdier 308 reageerde het minst op de gynergeen-toediening, zooals uit het curvenverloop duidelijk valt op te maken. De opmerkzaamheid moet ik verder nog richten op

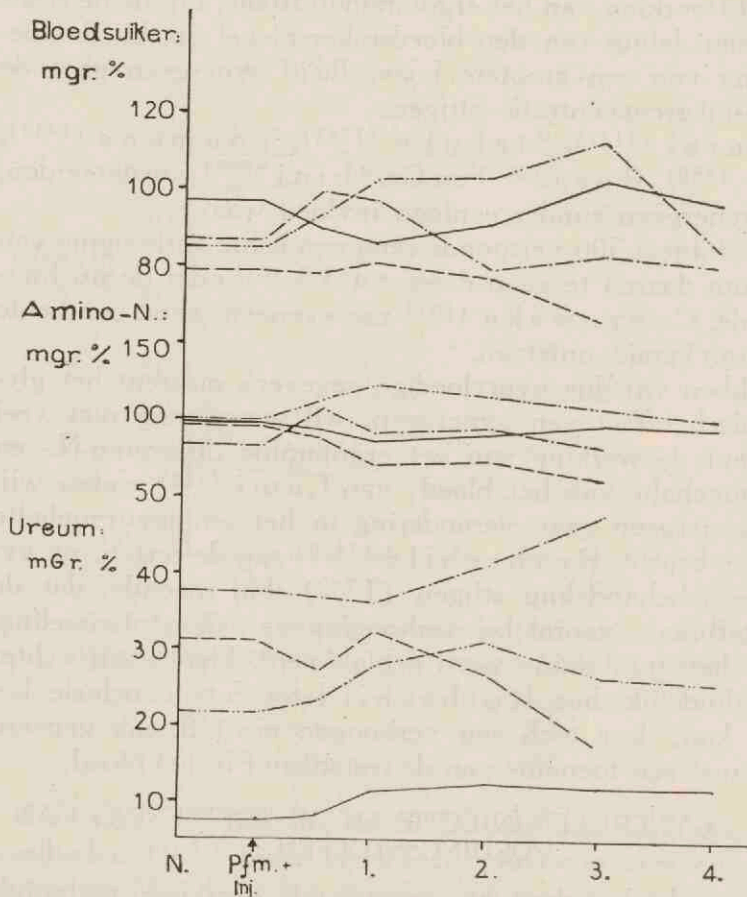


FIG. 59. Bloedsuiker-, ureum- en aminostikstof-gehalte na de injectie van gynergeen subcut. en de toediening van 15 gr. glykokol, 65 gr. glucose en 50 gr. olijfolie.

————— = Nr. 323  
 - - - - - = " 308  
 - · - · - = " 306

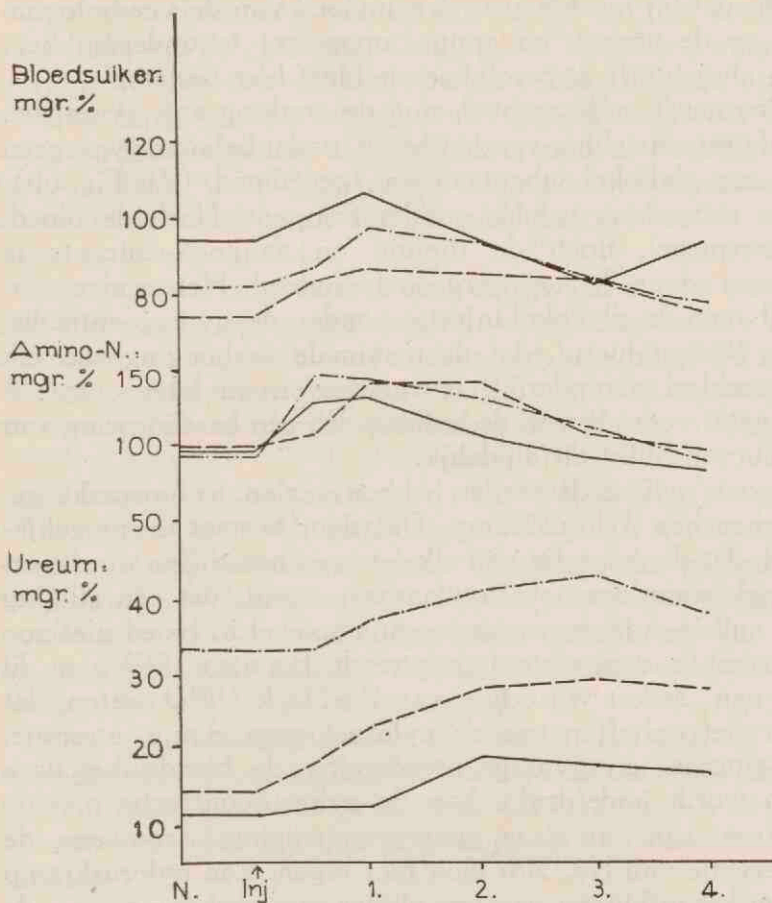


FIG. 60. Bloedsuiker-, ureum- en aminostikstof-gehalte na de subcutane toediening van 0.3 cc gynergeen en 5 gr. glykokol.

— = Nr. 323  
 - - - = „ 306  
 - · - = „ 308

het aminozuur- en ureumgehalte. Een vergelijking van Fig. 59 met Fig. 55 toont ons direct reeds verschillen. Het aminozuur-gehalte vertoont zonder uitzondering bij de drie honden een sterke afvlakking of daling na de gynergeen-injectie. Het ureumgehalte volgt denzelfden weg. Proefdier 306 vertoont zelfs een daling van beide, terwijl bij No. 308, die ik twee keer op dezelfde wijze behandelde, het gyner-

geen niet bij machte was den invloed van de voedselopname op de ureum- en aminozuurspiegel te onderdrukken. Een alimentaire hyperglykaemie bleef hier bestaan.

Daarnaast onderzocht ik nog de werking van gynergeen op de samenstelling van het bloed, nadat behalve gynergeen ook nog glykokol subcutaan was toegediend. (Zie Fig. 60).

De uitwerking is hier minder frappant. Noch de bloedsuikerspiegel, noch de ureum- en amino-N-concentratie werden door het gynergeen beïnvloed. Het eenige verschil met de glykokol-injectie zonder de gynergeentoediening bestaat hierin, dat de maximale verhooging van elk bestanddeel afzonderlijk is verschoven en later optreedt. Dit geldt voor elk van de honden. Bij een beschouwing van de curven blijkt dit duidelijk.

Zooals wij reeds eerder hebben gezien, veroorzaakt gynergeen een pyloruskramp. Daardoor bestaat de mogelijkheid, dat de resorptie van elk der voedingsstoffen wordt vertraagd, waardoor ook verklaarbaar wordt, dat een stijging van suiker-, ureum- en aminozuur-spiegel in bloed niet zoo aanzienlijk is en vertraagd optreedt. Bauer<sup>(102)</sup> nam dit ook aan. Sedert wij echter van Pollak<sup>(1033)</sup> weten, dat door het opheffen van de pyloruskramp d.m.v. atropine, na glucose- en gynergeentoediening de bloedsuikercurve toch wordt onderdrukt, kan de pylorus-contractie niet de oorzaak zijn van deze gynergeendemping. Trouwens, de observatie van No. 306 pleit hier tegen. Een pyloruskramp moge het uitblijven van een alimentaire verhooging van de resp. bloedbestanddeelen suiker ureum en aminozuur in de hand werken, een daling tot ver onder de nuchterwaarde kan er niet door worden verklaard.

De reactie van gynergeen op de parenterale toediening van glykokol is een geheel andere dan die op de enterale toevoer van het aminozuur. Er moeten dus nog andere invloeden zijn, die voor dit verschil in werking aansprakelijk zijn. De peroraal toegediende voedingsstoffen worden na de resorptie via de poortader naar de lever geleid, waar zij hun werking op de stofwisseling kunnen uitoefenen. Bij de parenterale toediening echter komen de toegediende voedingsstoffen in de groote circulatie. Een klein gedeelte slechts bereikt de lever.

Onze gedachtengang leidt er dan verder toe, het aangrijpingspunt van de gynergeenwerking aan te nemen, waar de werking van de enteraal toegediende voedingsstoffen op de samenstelling van het bloed wordt geblokkeerd. Uit den aard der zaak moeten wij die plaats zoeken tusschen de lever en darm, waar tevens onder begrepen zijn de afferente en efferente zenuwen in den N. splanchnicus, van en naar darm en lever loopend.

Een reflexwerking van uit den darmwand aan te nemen lijkt mij voorloopig al te voorbarig, vooral daar andere verklaringen, zooals hierboven uiteengezet, nog mogelijk zijn.

Vele onderzoekers merkten eveneens op, dat gynergeen de bloedsuiker na glucose-toediening doet dalen: Pollak (1033), Ernst (369, 370), Hetenyi (566), Horne (597), Laudon (734) en Lawrence (743), Bouckaert, (203) Coelho (283) en Pazzi (1009). Bauer (102) vond ook een vermindering van de alimentaire galaktosurie. Hij schrijft deze daling toe aan een vertraagde resorptie tengevolge van een verlangzaamde ontleding van de maag. Ergotamine zou nl. een pyloruskramp verwekken, waarop ik reeds eerder heb gewezen.

Deze waarnemingen leeren ons verder, dat ook bij het normale dier de parenterale en orale toediening van eiwitstoffen, resp. aminozuren, moge de uitwerking dan dezelfde zijn, een verschillenden invloed op de stofwisseling uitoefenen.

## B. ONDERZOEK VAN DE BLOEDSAMENSTELLING BIJ HONDEN NA DE EXTIRPATIE VAN DE NN SPLANCHNICI EN NA VOEDSELOPNAMEN.

De extirpatie van de Nn. splanchnici doet bij de kat de spd.w. dalen, zooals gynergeen, dat den sympathischen tonus vermindert, eveneens in staat is, de stofwisselingsverhooging na voedseltoediening op te heffen.

Het gynergeen oefent tevens op de samenstelling van het bloed een bijzondere werking uit, vooral als na de opname van voedingsstoffen het ureum-, bloedsuiker- en aminozuurgehalte stijgen. Het is logisch, in aansluiting met het voorafgaand onderzoek tevens de werking van verschillen-



de voedingsstoffen op de bloedsamenstelling te onderzoeken, nadat de beide Nn. splanchnici zijn geëxtirpeerd. Bij de drie honden werden daartoe beiderzijds de Nn. splanchnici doorgesneden, transperitoneaal en transabdominaal. De dieren werden met aether genarcotiseerd na reeds tevoren pernocton gekregen te hebben.

Mediaire incisie in den buikwand, splinging van de rectusfascie en openknippen van peritoneum vindt plaats. Na de darmen zooveel mogelijk terzijde te hebben gelegd, beschut door warme vochtige compressen, wordt de bijnier opgezocht. De N. splanchnicus verloopt cranio-mediaal hiervan en geeft takken aan nier en bijnier af. De zenuw ligt retroperitoneaal en het peritoneum visceraal moet worden ingeknipt. De zenuw ligt dan in de diepte. Uit de zenuw wordt zoo mogelijk een stukje uitgenomen om regeneratie van het weefsel te voorkomen. Linker en rechter N. splanchnicus worden in één operatie verwijderd. Na sluiten van peritoneum en hechten van de wond krijgt het dier een sluitlaken om. Vlotte wondgenezing treedt aldus op. Na een week worden hechtingen verwijderd.

Voordat de eerste proef werd verricht, wachtte ik drie tot vier dagen om de dieren van de operatieshock en de narcose geheel te laten herstellen.

Typische verschijnselen, ten gevolge van de splanchnecomie ontstaan, zijn bij geen van de honden opgetreden. Heftige diarrheeën, die ik bij de katten steeds na extirpatie van de buikzenuw waarnam, is bij geen een van de drie honden opgetreden.

#### I. TOEDIENING VAN GEMENGD DIËET.

Nadat de dieren geheel hersteld waren, gaf ik eerst een mengsel van 65 gr. glucose, 15 gr. glykokol en 50 gr. olijfolie. (Fig. 61).

Een vergelijking met hetgeen wij vonden bij het normale dier na de toediening van hetzelfde mengsel toont reeds direct opmerkelijke verschillen. Het verloop van de bloedsuiker-curve is bij alle drie de honden nagenoeg hetzelfde gebleven, behalve dat bij No. 306 de maximale stijging eerst veel later wordt bereikt. Van een werkelijke afvlakking van de bloedsuikercurve hebben wij niets kunnen bemerken.

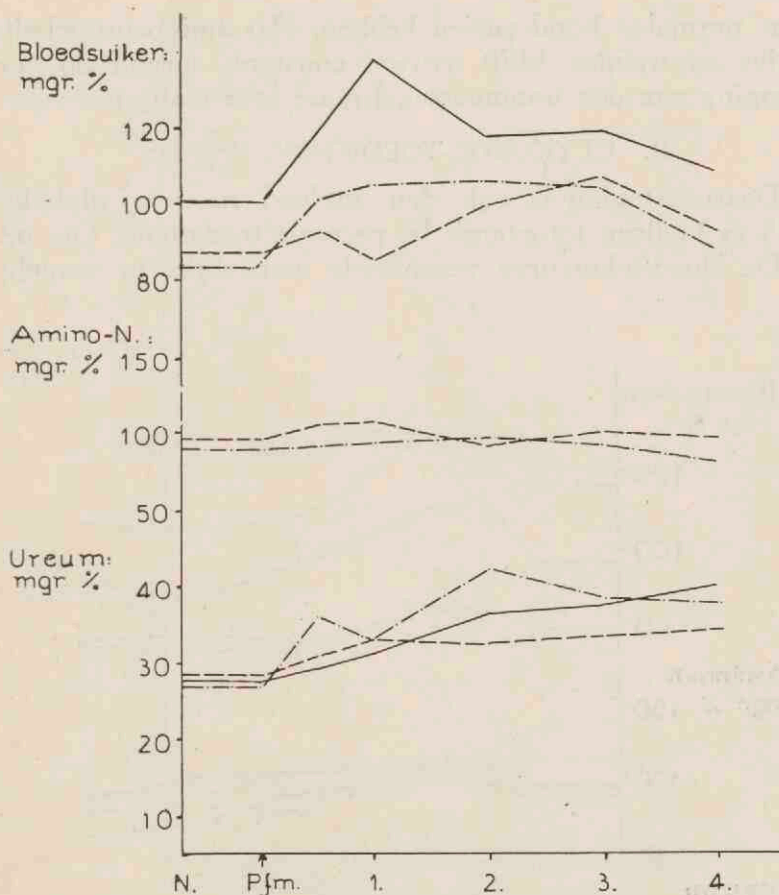


FIG. 61. Ureum-, amino-N.-gehalte en de spd.w. na toediening van 15 gr. glykokol, 65 gr. glucose en 50 gr. olijfolie. (Na splachnectomie).

— = Nr. 323  
 - - - = " 306  
 - · - = " 308

Uit de curve kan men tevens afleiden, dat ook de nuchterwaarde na splachnectomie niet veranderd is, in overeenstemming met de bevindingen van Donald<sup>(336)</sup> en Hirschhorn<sup>(577)</sup>.

Op het ureum- en aminozuurgehalte is de werking echter zeer duidelijk een remmende. Noch de aminozuur-concentratie, noch het ureumgehalte stijgen, zooals wij dit bij

den normalen hond gezien hebben. Het aminozuurgehalte stijgt nauwelijks, blijft vrijwel constant, terwijl de verhooging van den ureum-spiegel maar zeer matig is.

## II. GLYKOKOL-TOEDIENING PER OS.

Daarnaast ging ik ook den invloed na, die glykokol (15 gr.) alleen uitvoerende bij perorale toediening. Fig. 62. De bloedsuikercurve veranderde nauwelijks in vergelij-

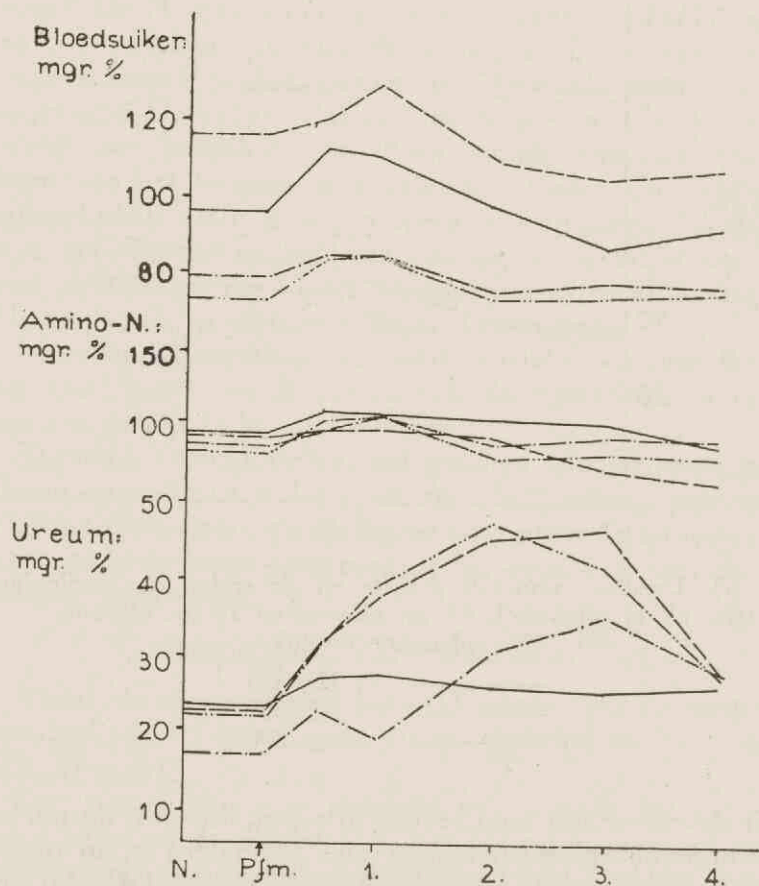


FIG. 62. Toediening van 15 gr. glykokol per os na splachnectomie.

|       |         |          |          |         |          |     |          |
|-------|---------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| ————— | Nr. 306 | 24/7-'35 | —————    | Nr. 306 | 18/9-'35 |     |          |
| ————— | „       | 323      | 29/7-'35 | —————   | „        | 323 | 18/9-'35 |

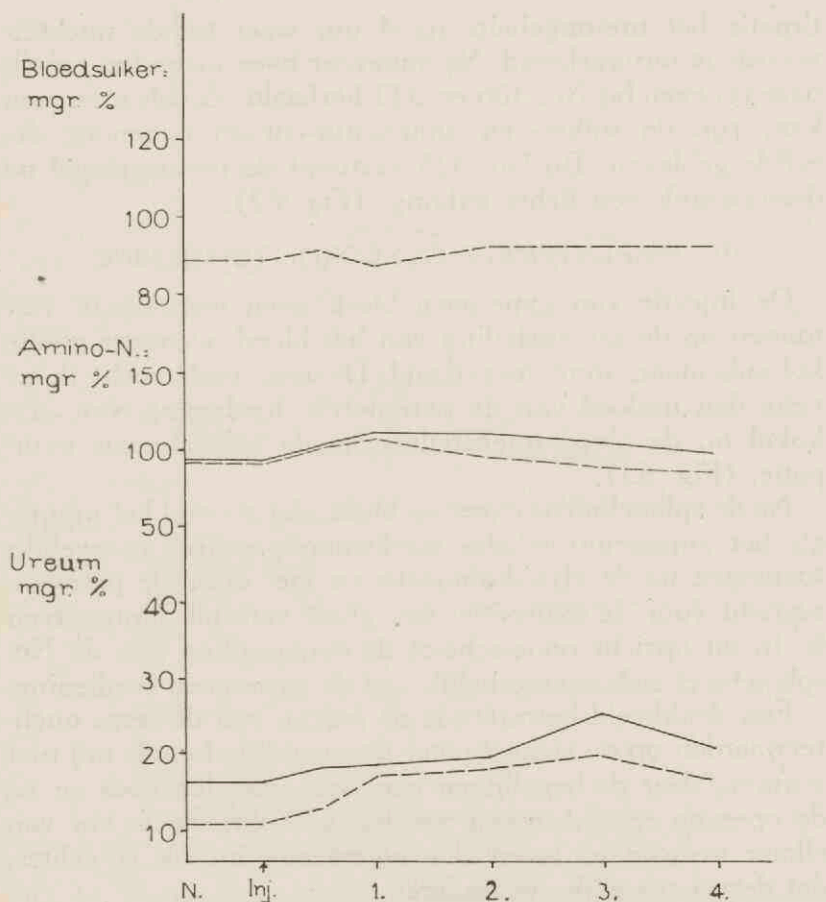


FIG. 63. Bloedsuiker-, ureum- en amino-N.-gehalte na de toediening van 5 gr. glykokol subcut. (na splanchnectomie).

————— = Nr. 323  
 - - - - - = „ 306

king met dezelfde proef voordat de N. splanchnicus was geëxtirpeerd.

De aminozuurcurve echter vertoont weer hetzelfde beeld als bij de toediening van het mengsel glykokol, glucose en olie. Een stijging blijft nagenoeg uit. Het beloop van de ureum curve is echter anders. No. 306 vertoont een nagenoeg gelijke verhooging van den ureumspiegel als vóór de operatie. Een verschil is echter, dat na de splanchnicus ex-

tirpatie het ureumgehalte na 4 uur weer tot de nuchterwaarde is teruggekeerd. Na ongeveer twee maanden heb ik deze proeven bij No. 306 en 323 herhaald. Zooals men zien kan, zijn de suiker- en aminozuur-curven nagenoeg dezelfde gebleven. Bij No. 323 vertoont de ureumspiegel na deze periode een lichte stijging. (Fig. 62).

### III. PARENTERALE GLYKOKOL-TOEDIENING.

De injectie van gynergeen bleek geen werking te vertoonen op de samenstelling van het bloed, wanneer glykokol subcutaan werd toegediend. Daarom onderzocht ik tevens den invloed van de parenterale toediening van glykokol op de bloedsamenstelling na de splanchnicus extirpatie. (Fig. 63).

Na de splanchnicus exaerese blijkt, dat zoowel het ureum als het aminozuur-gehalte merkwaardigerwijze nauwelijks toenemen na de glykokolinjectie en met dezelfde proeven, verricht vóór de extirpatie, een groot verschil aantoonbaar is. In dit opzicht onderscheidt de doorsnijding van de Nn. splanchnici zich aanmerkelijk van de gynergeen toediening.

Een denkbeeld betreffende de reactie van de resp. nuchterwaarden op de splanchnicus doorsnijding kan ik mij niet vormen, daar de bepalingen van deze waarden vóór en na de operatie op tijdstippen werden verricht, die te ver van elkaar verwijderd lagen. De algemeene indruk is echter, dat deze nauwelijks veranderen.

### IV. GLUTAMINEZUUR-TOEDIENING PER OS.

Tot slot gaf ik twee honden nog glutaminezuur. Fig. 64. Door omstandigheden heb ik dit glutaminezuur alleen na de operatie gegeven. Het aminozuur loste ik op in water, waar Na-bicarbonaat aan toegevoegd was. No. 323 gaf ik 15 gr. glutaminezuur, No. 306 slechts 10 gr. per os. Na dit aminozuur steeg de bloedsuiker-waarde eenigszins. Bij No. 306 vertoonde de aminozuur- en ureumcurve een lichte initiale stijging, terwijl het omgekeerde plaats had bij proefdier 323. Daar veroorzaakte de toediening van glutaminezuur een geringe daling van beide. Deze proeven werden eveneens ongeveer 2 maanden na de operatie verricht.

Vergelijken wij de boven verkregen resultaten met de

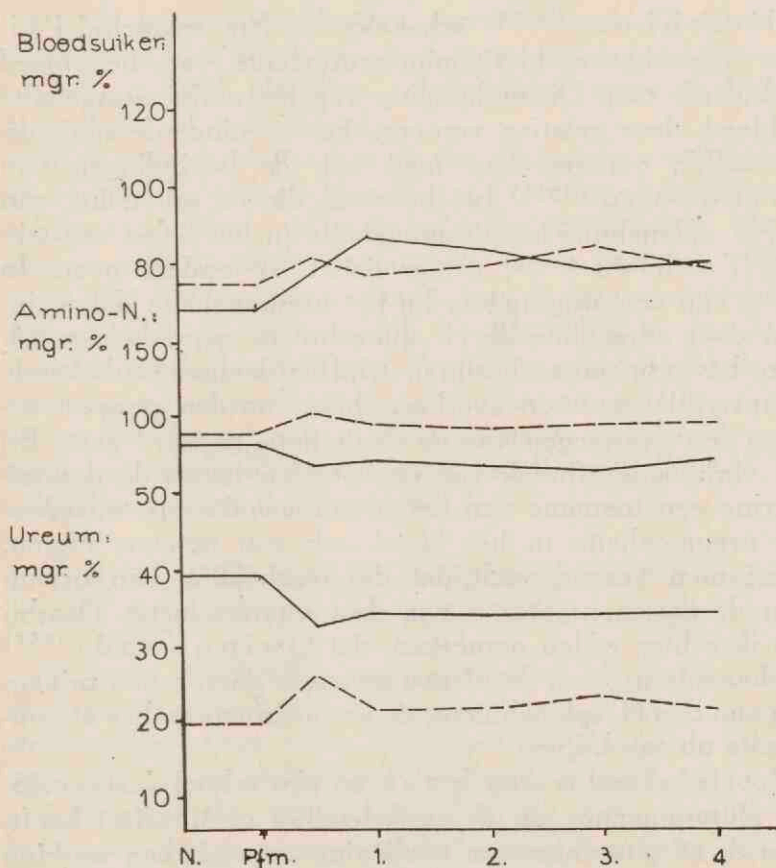


FIG. 64, Bloedsuiker-, ureum- en amino-N.-gehalte na de perorale toediening van glutaminezuur. (Na splanchnectomie).

————— = Nr. 323      Toediening van 15 gr. glutaminezuur  
 - - - - - = „ 306      „ „ 10 „ „

bevindingen van enkele anderen, dan loopen deze nogal uiteen. Takáts (1287), Tychowsky, (1323), Stelling (1256, 1257), Ohara (973), Horne (597) en Miyoshi (911) zagen na de splanchnectomie, dat de bloedsuikercurve na de toediening van glucose kleiner was. Depisch (324) bereikte hetzelfde effect, wanneer hij de zenuwen in het ligamentum hepatoduodenale doorsneed. Donald (336) zag echter, overeenkomende met mijn bevindingen, dat na de splanchnectomie de alimentaire hyperglykaemie haar normaal verloop had.

Hirschhorn<sup>(578)</sup> schakelde de Nn. splanchnici uit door anaesthetica. Het aminozuurgehalte van het bloed veranderde niet. De verhooging van het aminozuurgehalte in bloed, door gelatine veroorzaakt, verminderde sterk. In het zelfde verband kan men ook de bevindingen van Quinquaud<sup>(1053)</sup> beschouwen, die na prikkeling van de Nn. splanchnici het ureumgehalte in het bloed zag stijgen. Tashiro<sup>(1296)</sup> echter dacht er anders over. In plaats van een stijging zag hij het ureumgehalte dalen, indien door adrenaline de N. splanchnicus geprikkeld werd. Deze bevindingen toch zijn in strijd met de algemeen bekende ervaring, dat met een overheersching van den sympathicotonus een overwegen van de dissimilatie gepaard gaat. Bij een verhoogde afbraak van eiwitstoffen levert de desaminering een toename van het ureumgehalte op, waardoor het ureumgehalte in het bloed ook zou moeten stijgen, tenzij men veronderstelt, dat de uitscheiding van ureum door de nieren grooter is dan de ureumproductie. Daarbij zou ik echter willen opmerken, dat Quinquaud<sup>(1053)</sup> na doorsnijding van de nierzenuwen en daarop ook prikkeling van den N. splanchnicus, de verhooging van het ureumgehalte uit zag blijven.

Zoals bekend is door Lusk en zijn school vastgesteld, dat glutaminezuur op de stofwisseling geen effect heeft. Daar ik na glutaminezuur-toediening evenmin een werking op aminozuur- en ureumgehalte van het bloed kon waarnemen, ligt 't voor de hand, aan te nemen, dat in deze gevallen ook geen spd.w. opgetreden is. Bij mijn proeven was echter den N. splanchnicus geëxtirpeerd.

Luck<sup>(810)</sup> en Seth<sup>(1205)</sup> zagen bij den normalen hond, resp. bij het konijn toch een duidelijke reactie. Luck constateerde zelfs, dat de ureumuitscheiding na glutaminezuur-toediening bij den hond zelfs hooger was, dan uit 't toegevoerde aminozuur gevormd kon worden. Seth zag den ureum- en aminozuurspiegel bij het konijn na glutaminezuurtoediening duidelijk stijgen, ofschoon minder dan na de toediening van glykokol.

Resumeerend zien wij dus, dat na de splanchnicus extirpatie het bloedsuikergehalte, evenals na de injectie van gynergeen, na voedselopname niet verandert.

Bij de perorale toediening van voedingsstoffen kan de verhooging van den ureum- en aminozuurspiegel door gynergeen, zoowel als door splanchnicus-extirpatie worden onderdrukt of verminderd.

Bij de parenterale toediening van aminozuren echter blijft de verhooging van de bloedsuiker-, ureum- en aminozuurconcentratie alleen uit na de splanchnicus exaerese. Na gynergeen-injectie blijft de normale curve bestaan. Hieruit volgt, dat het aangrijpingspunt van de gynergeenwerking een ander is en waarschijnlijk hoofdzakelijk in den darmwand te vinden, terwijl ons vermoeden groot is, dat de Nn. splanchnici hun werking vooral ontplooiën in de lever, zijnde het hoofdcentrum van de bij de spd.w. optredende intermediaire stofwisselingsprocessen en die ook door de Nn. splanchnici wordt geïnnerveerd.

### C. ONDERZOEK NAAR DE BLOEDSAMENSTELLING BIJ KATTEN NA VOEDSELOPNAMEN.

De orale toediening van aminozuren bij katten heeft slechts in 't geheel geen of een zeer geringe werking op de stofwisseling. Door v o n K u t h y <sup>(717)</sup> is voor de rat aangetoond, dat de resorptiesnelheid van de aminozuren, het aminozuurgehalte van het bloed en de spd.w. parallel verlopen en dus de spd.w. met het amino-N gehalte van het bloed verband houdt.

Daarom heb ik bij katten eveneens nagegaan of er een parallel verloop is aan te wijzen tusschen spd.w. en aminozuurgehalte van het bloed. Het bloedsuikergehalte heb ik niet bepaald. Het is niet gemakkelijk bij een kat een venapunctie te verrichten zonder dat dit het dier schaadt en zeker niet, wanneer binnen eenige uren vier of vijf puncties moeten worden verricht. Het dier mocht aan de proef niet worden opgeofferd, daar ik het voor de stofwisselingsproeven wilde blijven gebruiken.

Het bloed werd uit de oppervlakkige venen van de achterpooten verkregen. De dieren werden niet genarcotiseerd.

Behalve glykokol en glutaminezuur gaf ik ook nog eens Liebig's-vleeschextract. Met de sonde werden waterige oplossingen hiervan ingevoerd, hetgeen wederom zeer gemakkelijk lukte.



## I. AMINOZUUR-TOEDIENING.

Vier katten gaf ik peroraal 5 gr. glykokol. (Fig. 65). Van proefdier XXII bepaalde ik eveneens de spd. na toediening van dezelfde hoeveelheid aminozuur. Uit het curvenverloop blijkt duidelijk, dat de aminozuur- en ureumspiegel

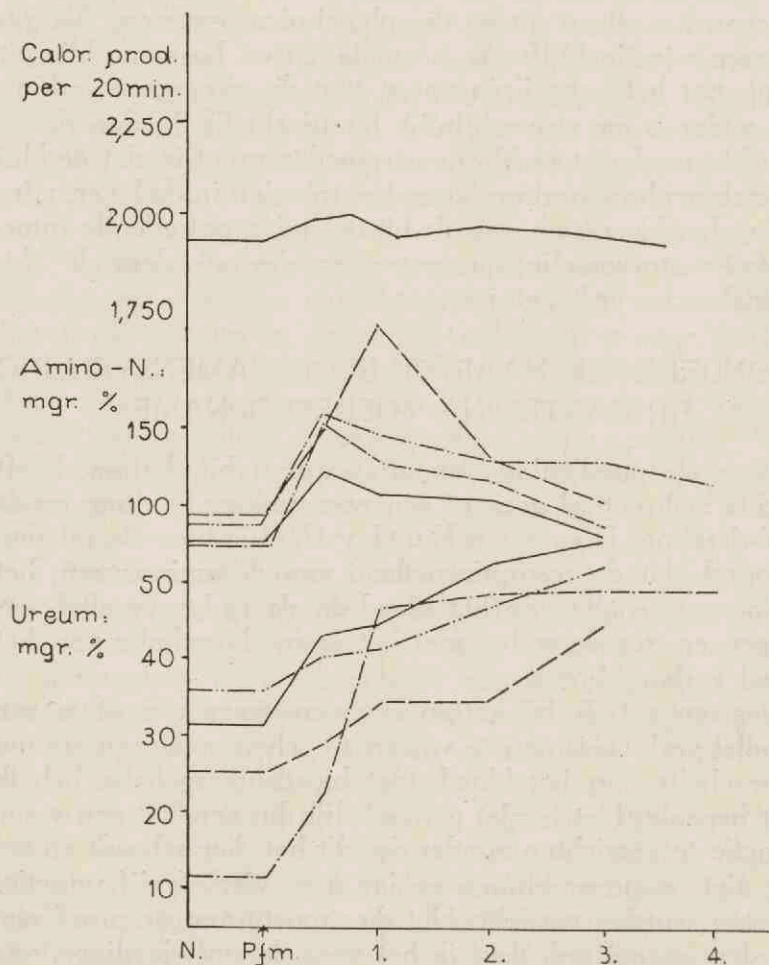


FIG. 65. Ureum-, aminostikstof-gehalte en de spd. na toediening van 5 gr. glykokol per os, bij katten.

— = Kat Nr. XXII  
 - - - = " " XXV  
 - · - · = " " XXVII  
 - · - · - · = " " XXIII

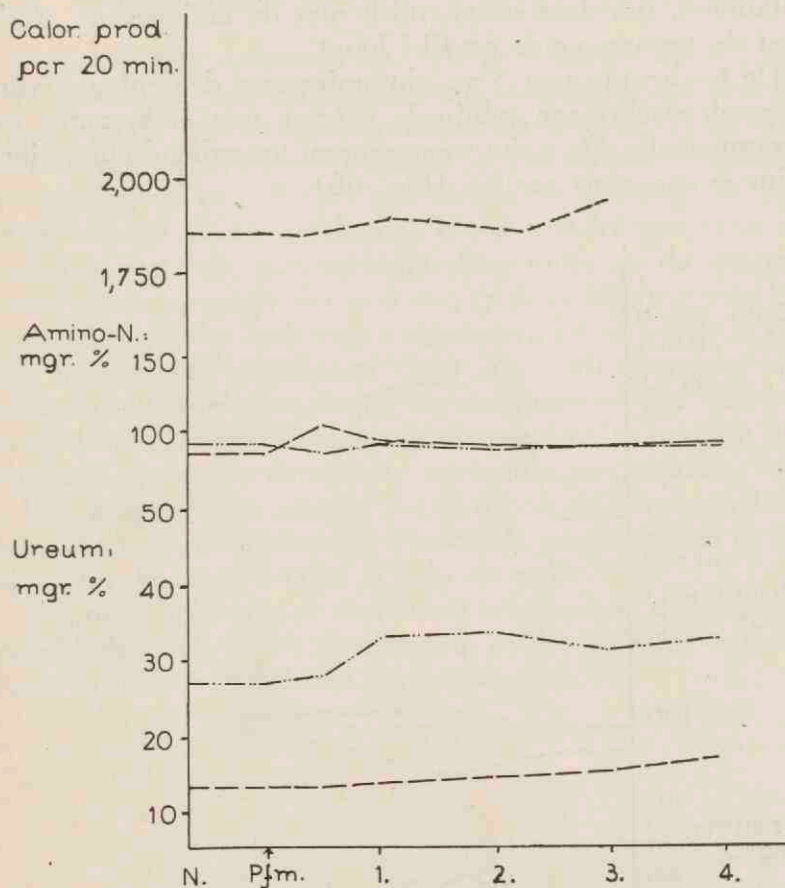


FIG. 66. Ureum-, amino-N.-gehalte en spd.w. bij katten.

- = Kat Nr. XXV Toediening van 3 gr. glutaminezuur per os  
 - - - - - = „ „ XXIII Gedurende 4 uren telkens nuchter ureum- en amino-N. gehalte bepaald

een merkbaren invloed van het opgenomen amino-zuur ondergaan. Het beloop van de curven maakt geen verschil met de krommen, bij honden verkregen, na de perorale toediening van het amino-zuur glykokol. Ook hier merken wij op, dat na drie of vier uur de amino-zuurspiegel weer tot de nuchterwaarde is gedaald, terwijl het ureumgehalte na drie uur nog in stijgende lijn verloopt. Een vergelijking met de spd.w. van 5 gr. glykokol peroraal toegediend, doet duidelijk

uitkomen, dat deze curve noch met de aminozuur-, noch met de ureumwaarde parallel loopt.

De toediening van 3 gr. glutaminezuur daarentegen veroorzaakt slechts een minimale stijging van aminozuur- en ureumgehalte. De spdw. van peroraal toegediend glutaminezuur is eveneens gering. (Fig. 66).

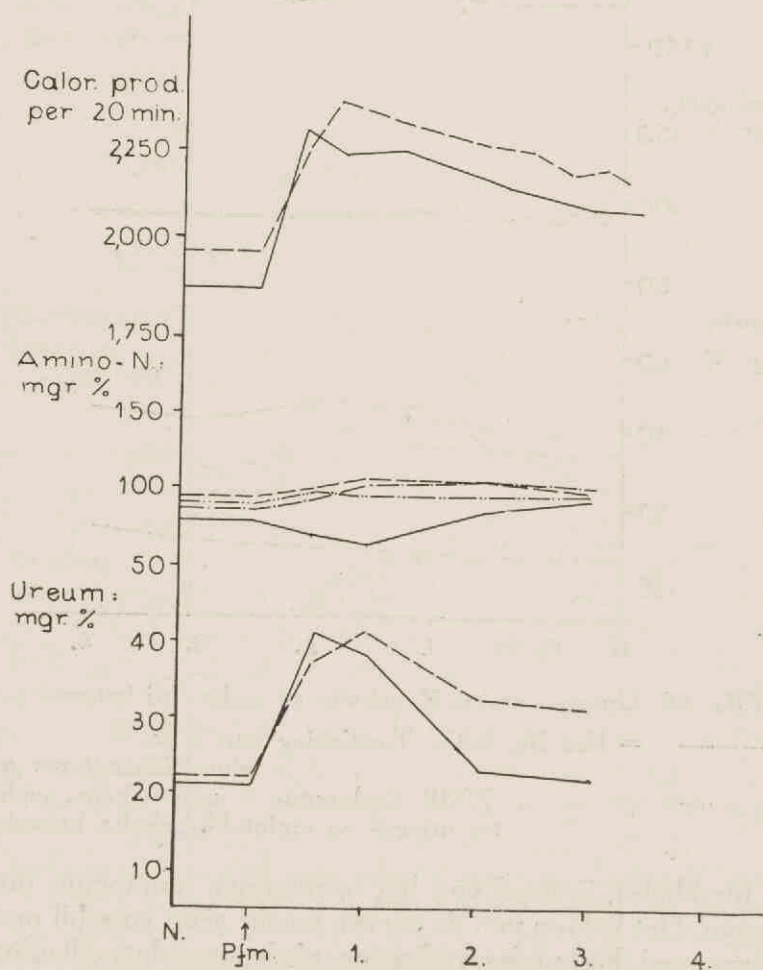


FIG. 67. Ureum- en amino-N.-gehalte en spdw. na de toediening van 10 gr. Liebig's vleeschextract.

- |             |                |
|-------------|----------------|
| —————       | = Kat Nr. XXII |
| -----       | = " " XXV      |
| -----       | = " " XXIII    |
| - . - . - . | = " " XXVII    |

## II. TOEDIENING VAN LIEBIG'S VLEESCH-EXTRACT.

Een waterige oplossing van 10 gr. Liebig's extract gaf een behoorlijke spd<sub>w</sub>. Het leek mij interessant, ook den invloed van dit extract bij mijn katten na te gaan. (Fig. 67).

Van vier proefdieren bepaalde ik het aminozuurgehalte na toediening van 10 gr. van het extract, terwijl ik van twee hunner slechts voldoende bloed kon krijgen voor de bepaling van het ureumgehalte. Een blik op de curven toont reeds spoedig, dat met een geringe stijging van het aminozuurgehalte toch nog een behoorlijke verhooging van den ureumspiegel tot stand komt. Zien wij daarnaast nog eens, hoe de spd<sub>w</sub>. verloopt na den toevoer van vleesch-extract, dan blijkt ook hier een discrepantie te bestaan tusschen de spd<sub>w</sub>. en de ureum- en aminozuurwaarden.

Uit deze proeven mogen wij dan ook de conclusie trekken, dat noch de aminozuur-, noch de ureumspiegel in het bloed bij de kat een maat is voor de spd<sub>w</sub>.

Tot mijn spijt was ik niet in de gelegenheid om bij deze proefdieren ook de N. uitscheiding in de urine na te gaan, hetgeen ik later nog hoop te onderzoeken.

*„Mögen Anderen zeigen, dass wir falsch gesehen haben, wir wollen nur sagen, was wir zu sehen meinen.“*

## SLOTBESCHOUWINGEN.

Na het onderzoek naar de spd. en naar de samenstelling van het bloed, waarbij o.a. gebruik gemaakt werd van die methoden, die de opgenomen zuurstof en het afgestane koolzuur meten, alsook van klinische methoden ter bepaling van bloedsuiker-, aminozuur- en ureumgehalte in het bloed, rest mij nog de taak, de spd. van verschillende zijden te belichten.

Eerbiedigend de tegenwoordig meer en meer gehuldigde opvatting, dat de spd. het gevolg is van de intermediaire omvorming der geresorbeerde voedingsstoffen, waarbij ook de fysisch-chemische toestandsveranderingen van de cel zelf een groote rol spelen, kan het niet ontkend worden, dat vooral in den laatsten tijd het vegetatieve zenuwstelsel, met betrekking tot deze spd., meer op den voorgrond is getreden en een bepaalde plaats inneemt bij het tot stand komen van het meerdere zuurstof-verbruik na de voedselopname.

Bij mijn proeven ging het niet om de vraag, hoe de kwaliteit en de quantiteit van het voedsel de spd. zouden kunnen beïnvloeden, ik trachtte eerder de ontvankelijkheid van het organisme voor de spd. te bestudeeren.

De spd. werd als toets aangelegd, om bij verschillende toestanden van prikkelbaarheid van het lichaam na te gaan, hoe het lichaam op het voedsel, dat hier als „Reizmittel” gold, met een verhooging van de stofwisseling en andere verschijnselen zou reageeren. Het inzicht in de, na de voedselopname, hierbij verloopende gecompliceerde processen zou zeer sterk worden vertroebeld, als tegelijk én de quantiteit én de kwaliteit van het „Reizmittel” met de prikkelbaarheids-wijzigingen van het organisme zouden verande-

ren. De groote verwarringen, waartoe de interpretaties van de spdw. reeds hebben geleid, zouden nog toenemen, indien al deze werkingen tegelijk werden bestudeerd. Daarom beperkte ik mij in hoofdzaak tot een onderdeel en koos daartoe de prikkelbaarheid van het organisme uit, en stelde vooral een onderzoek in naar de mechanismen, die de spdw. reguleeren.

De door ons verrichte proeven hebben aangetoond, dat de spdw. na de toediening van vleesch van 3 tot 14,6% varieerde, berekend ten opzichte van de opgenomen hoeveelheid calorieën. Het maximale  $O_2$ -verbruik na de voedselopname wisselde van 12.5 tot 37.7%, in vergelijking met de uitkomsten van andere onderzoekers betrekkelijk normale waarden.

Anders is het echter met de spdw. van aminozuren gesteld. De perorale toediening van aminozuren bleek slechts weinig invloed op de stofwisseling te hebben. Traden bij hogere giften, gemiddeld boven 5 gr. glykokol, geen waarneembare toxische verschijnselen op, dan steeg de stofwisseling toch nauwelijks. Daar echter ook bij kleinere hoeveelheden aminozuren geen of nauwelijks een verhooging van het  $O_2$ -verbruik viel waar te nemen en bij observatie geen teekenen werden waargenomen, die op vergiftiging zouden kunnen wijzen, moeten andere oorzaken hier aanwezig zijn, die het afwezig blijven van de spdw. verklaren. Er zij nog eens de aandacht op de proeven van Lundsgaard gevestigd, die bij genarcotiseerde katten een duidelijke spdw. van glykokol en glutaminezuur waarnam. Het lijkt mij waarschijnlijk, dat bij de kat na de aminozuur-toediening in kleinere hoeveelheden, nausea-verschijnselen, nog vóórdat ernstige vergiftiging blijkt, reeds de eerste teekenen van een beginnende vergiftiging kunnen zijn. Treedt daarbij dan een afsluiting op van den pylorus en wordt de resorptie vertraagd, dan is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat in deze verschijnselen de oplossing van de vraag, waarom de aminozuren bij de kat, peroraal gegeven, zoo'n kleine spdw. hebben, ligt opgesloten. Bij het raadplegen der literatuur kon ik geen opgaven vinden omtrent de werking van aminozuren bij de kat. De toeneming der spdw. na perorale toediening van aminozuren was ook bij konijnen zeer miniem. (Grafe). Bij de duif vonden o.a. Zumbo

en *Stassi* in 't geheel geen *spdw.* na orale glykokol toediening.

Vormt bij de duif de krop een barricade, waardoor de aminozuurresorptie niet of slechts zeer vertraagd tot stand komt? Een verder onderzoek hieromtrent is nog niet verricht, niettegenstaande dit vraagstuk dringend op een antwoord wacht. Trouwens den laatsten tijd is men meer en meer gaan inzien, dat maag en duodenum belangrijke obstakels kunnen vormen bij het tot stand komen van de normale *spdw.* Op een andere plaats heb ik hierover uitvoeriger mededeelingen gedaan.

Wij worden nog in onze meening hieromtrent gestaafd, doordat de toediening van aminozuren, buiten het darmkanaal om, een aanmerkelijke *spdw.* veroorzaakt, zoowel van glykokol als van glutaminezuur. Bovendien is het ons nu duidelijk, waarom *Lundsgaard* ook bij perorale toediening van aminozuren bij de kat wel een aanzienlijke *spdw.* constateerde. Hij narcotiseerde zijn proefdieren of diende ze curare toe. Het is bekend, dat narcose en ook curare een pyloruskramp kunnen opheffen.

Bij de subcutane toediening van aminozuren treedt een aanzienlijke verhooging van de stofwisseling op, zooals door vele onderzoekers inderdaad is waargenomen. Verder merkt v. *Slijke* op, dat een snelle intraveneuse injectie van aminozuren een snelle uitscheiding van deze aminozuren door de nieren ten gevolge heeft. De *spdw.* van de uitgescheiden aminozuren is dan ook te verwaarloozen. Men is den laatsten tijd door het recente onderzoek van *Krebs* en *Henseleit*, *Borsook* cs., *Strieck* e.a. meer en meer tot de overtuiging gekomen, dat de *spdw.* van de aminozuren hoofdzakelijk te danken is aan de intermediaire omvorming en afbraak van deze aminozuren. Men beschouwt de *spdw.* als het absolute en noodzakelijke warmteverlies, dat vlg. de Tweede Hoofdwet van de *Thermodynamica* bij endotherme reactie's op moet treden. Te meer is men hiertoe geneigd, daar door meerdere onderzoekers werd gevonden, dat er een vaste betrekking heerscht tusschen calorieën-toename en de opname van N. en dat de *spdw.* de uitdrukking zou zijn van een quantitative thermo-chemische wet.

Grafe, Terroine, Bonnet, Merklen, Lunds-gaard en Brody vonden, dat per gr. opgenomen en omgezette N. hiervoor 8-11 calorieën werden afgegeven. Bij een meer critische beschouwing moet men deze waarden een veel grootere variatiebreedte geven. Immers er wordt niet altijd onderscheid gemaakt tusschen de opgenomen en de hoeveelheid afgescheiden N. Het is toch bekend, dat van de opgenomen N. niet alles het maagdarmkanaal passeert. Bij de parenterale toediening kan bovendien een gedeelte van het geïnjiceerde aminozuur weer door de nieren worden uitgescheiden. Lunds-gaard bepaalde bij zijn proefdieren slechts het  $O_2$ -verbruik, zonder verder ook de uitscheiding van de N. in de urine na te gaan om een inzicht te verkrijgen in de omzetting van de opgenomen hoeveelheid N. Toch vond hij per gr. opgenomen N. een afgifte van 8 calorieën.

Wilhelmj en Mann berekenden, dat per millimol omgezette alanine of glykokol het organisme hiervoor 0.19-0.21 cal. afgaf. Lieten zij de honden echter twee weken hongeren, dan veranderden de waarden, waarbij per millimol aminozuur nu 0.5 en meer calorieën werden afgestaan. Een verschil van meer dan 150%!! Op achterstaande tabel heb ik eveneens bij de parenterale toediening berekend, hoeveel calorieën per gr. opgenomen N. en uitgescheiden N. werden afgegeven.

Tevens voegde ik er berekeningen aan toe, hoeveel calorieën per millimol opgenomen glykokol, resp. glutaminezuur werden afgestaan.

Bij de berekening naar de hoeveelheid omgezette aminozuren, de uitscheiding van N. in de urine als basis genomen, nam ik als gemiddelde aan, dat 70% van de toegediende aminozuren werden gedesameineerd. Uit het tabelletje blijkt, dat de door mij gevonden waarden met die van Grafe, Terroine of Bonnet niet geheel kloppen. Wel is

de benadering tot het quotient  $\frac{\text{Cal. toename}}{\text{N toevoer}}$  groot, indien grootere hoeveelheden aminozuren worden toegediend. Dan wordt voor glykokol gevonden bij de toediening van 2 gr. resp. 1,5 gr. 6.83 cal. en 10,8 cal. per gr. opgenomen N. Bij de toediening van 2.5 gr. glutaminezuur vindt men





dan een quotient van 8.1. Tot mijn spijt kon ik naar de spd.w. bij de toediening van nog grootere quanta geen onderzoek meer verrichten. Terloops zij verder opgemerkt, dat de auteurs, die een quotient van  $\pm 8.0$  vonden, naar verhouding steeds meer aminozuren hebben toegediend.

De spd.w. uitgedrukt t.o.v. de toegevoerde millimolen aminozuur klopt veel en veel beter met de waarden van Wilhelmj en Mann, al zijn de verschillen hier ook nog uiteenlopend.

Wij zien verder op de tabel, dat bij de toediening van kleine hoeveelheden aminozuur de spd.w. uitgedrukt in % van den toevoer, ver boven het toegediende quantum uitstijgt, nl. bij proefdier XXII werden 0.933 cal. toegevoerd, terwijl het organisme echter 2.11 calorieën daarvoor terug geeft. Bij proefdier VI zien wij zelfs, dat na de opname van 0.094 calorieën daarvoor 4.61 calorieën worden afgestaan.

Nu is het niet goed denkbaar, dat bij de intermediaire stofwisseling het effect negatief zou zijn. Bovendien zien wij verder, dat bij proefdier XXII, na den toevoer van 0.3, 1 en 2 gr. glykokol, toch de calorieën afgifte dezelfde blijft. Men krijgt den indruk, dat het organisme van de kat voor de parenterale toediening van aminozuren buitengewoon gevoelig is en dat de kleine gift glykokol reeds met een maximale stofwisselingsverhooging wordt beantwoord en hier eerder van een toxische werking moet worden gesproken, alle thermo-chemische reacties ten spijt. Trouwens vele auteurs zijn dezelfde meening toegedaan: Krzywanski en Breton vonden evenmin steeds dezelfde verhoudingen, terwijl Lewis bij de rat ook geen betrekking kon waarnemen tusschen de hoeveelheid gegeven glykokol en de daardoor ontstane warmtevermeerdering. Deze kent aan de bovengenoemde theorieën o.a. van Terroine en Grafe slechts twijfelachtige waarde toe. Mark toonde insgelijks aan, dat de spd.w. niet van het N. gehalte afhankelijk is, daar de spd.w. van vleesch veel grooter is dan van lever, indien naar verhouding dezelfde hoeveelheid calorieën wordt gegeven.

Naar mijn meening is het niet goed begrijpelijk, dat, terwijl zoo enorm veel factoren de spd.w. kunnen beïnvloeden, de calorieënproductie per gram opgenomen N. steeds  $\pm 8$

calorieën zou bedragen. Veeleer meen ik tot voorzichtigheid te moeten manen, gezien zoo vele onderzoekers andere verhoudingen vinden.

Hierbij moeten we ons ook afvragen, of we gerechtigd zijn bij de parenterale toediening van aminozuren van een spd.w. te spreken. Treedt niet veeleer het aminozuur op als een vergift, dat speciaal op de stofwisseling zijn werking heeft? Grafe beroept er zich op, dat ammoniumzouten, die een  $\text{NH}_4$ -groep bezitten, ook een verhooging van de stofwisseling geven, ofschoon de calorische waarde nul is. Welke brandstoffen leveren hiervoor de calorieën? Ook hier moet men wel een toxische werking aannemen.

De toediening van bouillon geeft een verhooging van de stofwisseling, aanzienlijk grooter dan de perorale aminozuur toediening. Daar in 100 gr. extract 1.5 gr. amino-N aanwezig is, komt 10 gr. extract overeen met 0.15 gr. amino-N. Het is echter de vraag, of deze geringe hoeveelheid N., die nog oraal gegeven wordt, in staat zal kunnen zijn een dergelijke verhooging van de stofwisseling te bewerken. Andere onderzoekers hebben nooit een dergelijke reactie kunnen aantoonen.

Het paradoxe verschijnsel, dat glykokol, peroraal gegeven, geen noemenswaardige spd.w. vertoont, doch een aanzienlijke stijging van aminozuur- en ureumgehalte in bloed, terwijl de voeding met Liebig's extract een aanmerkelijke verhooging van de stofwisseling geeft en slechts een geringe verhooging van de ureum- en aminozuur-concentratie in het bloed, bewijst, dat de aminozuur- resp. ureumcurve in 't bloed niet een getrouwe afspiegeling is van de spd.w., wat door Kraus en Liebeschütz bevestigd wordt. Aan een verklaring van dit verschijnsel durf ik mij nog niet te wagen. Ik wil er verder aan herinneren, dat Lusck bij de toediening van glutaminezuur peroraal wel de concentratie van de aminozuren in bloed zag stijgen, de spd.w. echter onveranderd bleef.

De invloed van gynergeen op de spd.w. is typisch gebleken. Zonder uitzondering daalde de spd.w. aanzienlijk. Hoe de werking van het gynergeen echter plaats vindt, wordt hierdoor niet verklaard.

De hypothese van Liebeschütz, Plaut en Scha-

d o w, dat de spd w, via den darm alleen tot stand kan komen, is niet houdbaar. Immers, hoe zou men dan de werking van de parenterale toediening willen verklaren, waarbij door een toxische werking de verhooging van de stofwisseling zeer aanzienlijk wezen kan. Het zenuwstelsel uitsluitend verantwoordelijk te stellen voor de grootte en het optreden van de spd w, stemt niet overeen met de werkelijkheid. Niet in alle gevallen kon de spd w, volledig worden opgeheven.

In plaats van een pharmacologische opheffing van de functie van de Nn. splanchnici, hebben wij een gedeelte van de Nn. splanchnici weggenomen en den invloed hiervan op de spd w, nagegaan. Rechtszijdige splanchnicus-exaërese had geen enkelen invloed op de stofwisseling. Werden echter de beide Nn. splanchnici geëxtirpeerd, dan trad een verlaging van de spd w, op. Hier kon al evenmin een voortdurend wegblijven van de spd w worden waargenomen.

In dit verband moeten wij nog onze aandacht vestigen op den invloed van de voedingsstoffen op de samenstelling van het bloed en de wederzijdsche betrekkingen met de spd w, en het centrale zenuwstelsel.

Bij de toediening van aminozuren aan honden zagen wij tevens een stijging van het bloedsuikergehalte. De theorie van L u s k, dat de spd w, ontstaat door vorming van koolhydraat uit aminozuren, zou hierin een bewijs kunnen vinden. De meeningen omtrent het optreden van een verhoogd bloedsuikergehalte na aminozuurtodiening loopen echter zeer uiteen. Mij wil het echter voorkomen, dat deze hyperglykaemie van nerveusen aard is. Na splanchnectomie daalt zij. Bovendien geeft ammonium-chloride een verhooging van de glykaemie, zonder dat dit ammoniumzout ooit glucose worden kan.

Ook na de toediening van suiker stijgt het bloedsuikergehalte snel, welke stijging na splanchnectomie eveneens kon worden opgeheven. Wordt resorptie van glucose uit het maagdarmkanaal door afbinding uitgeschakeld, dan kan zelfs na suikertodiening een stijging van het bloedsuikergehalte plaats hebben: B a i s s e t, S c h i r l i t z bewees eveneens, dat het bloedsuikergehalte reeds steeg, voordat glucose in het maagdarmkanaal kon worden opgeno-

men. Schätti, Eisner, Lauda e.a. verklaren dat de hyperglykaemie na suikertoediening eveneens ontstaat langs nerveusen weg, waardoor in de lever een glykogeen mobilisatie optreedt. De verhooging van het bloedsuikergehalte na aminozuur-toediening moeten wij eveneens opvatten als een prikkelende werking van het aminozuur.

De beantwoording van de vraag of de verhoogde concentratie van bloedsuiker, aminozuur en ureum in 't bloed een prikkelende werking uitoefent op de stofwisseling, moet eveneens, zooals boven al uit eengezet is, ontkennend luiden.

Bij diabetes, waar een verhoogd bloedsuikergehalte aanwezig is, bij leverziekten, waar het aminozuurgehalte gestegen is en bij uraemische toestanden met een sterk verhoogde concentratie van ureum in 't bloed, is de stofwisseling meestal normaal. Ten slotte moeten wij ons afvragen of een concentratie-verandering op zich zelf niet een zoodanigen invloed uit kan oefenen? Deze veranderingen in de bloedsamenstelling zouden dan aanleiding tot een verhoogde stofwisseling kunnen zijn.

Het gynergeen had een dempende werking op het aminozuur-, bloedsuiker- en ureumgehalte na de opname van een gemengd dieet, terwijl het gynergeen zonder invloed bleef op de nuchterwaarden en ook de verhoogde bloedsuikerwaarde na glykokol onaangeroord liet.

De „Anfangswertgesetz" van Wilder kan hier worden toegepast. Een zekere prikkeling van het zenuwstelsel moet bestaan, wil een remming duidelijk optreden. Komt het zenuwstelsel door een bepaalden prikkel in een verhoogden tonus, dan kan het gynergeen zijn werking uitoefenen.

Het mooiste voorbeeld hiervan vinden wij bij de proefdieren van Cannon, bij wie de grensstreng van den sympathicus geheel geëxtirpeerd was. Cannon verwonderde er zich over, dat de gebruikte katten zoo weinig verschijnselen daarna vertoonden.

Het eentonige leven van deze dieren in een kooi, zonder dat de vele uitwendige prikkels op het dier inwerken, was voor het zenuwstelsel gunstig om in vrij groote rust te verkeeren. Een buitenleven onder ongunstige omstandigheden zou echter zulke hooge eischen hebben gesteld, dat

deze dieren daaraan moesten bezwijken wegens gemis aan aanpassing. Ook hier vinden wij weer denzelfden regel terug, dat een zekere verhoogde tonus en activiteit moeten bestaan, willen veranderingen en storingen optreden.

Er zij nog aan herinnerd, dat ik na de beiderzijdsche splanchnectomie bij katten geen veranderingen in de grondstofwisseling zag optreden, zooals dit ook het geval was bij de honden en ook in overeenstemming met de wet van Wilder. Hetzelfde geldt voor gynergeen, wat zijn betrekking tot grondstofwisseling en spd<sub>w</sub>. aangaat.

Na glykokol-toediening, (intra-musculaire), treedt een verhooging op van het bloedsuikergehalte. Door gynergeen wordt deze verhoogde concentratie niet beïnvloed, terwijl na splanchnectomie het bloedsuiker-gehalte weer de normale waarde bereikt.

Het gynergeen en de splanchnectomie hebben dus elk een afzonderlijk aangrijpingspunt, waaruit echter nog geen verdere gevolgtrekkingen mogen worden gemaakt.

De invloed van den N. splanchnicus is klaarblijkelijk groter. Wij kunnen ons verder voorstellen, dat centripetale banen van den darmwand naar het centrale zenuwstelsel verlopen en dat vandaar door hormonen of anderzins de stofwisseling door het voornaamste stofwisselingscentrum, de lever, op wordt gedreven.

Ook moet men zich afvragen of niet in den N. splanchnicus centrifugale vezels te vinden zijn, waardoor de stofwisseling van de lever wordt gereguleerd. Onwillekeurig vraagt men zich af, of bij de doorsnijding van den N. splanchnicus niet zoowel afferente als efferente banen worden uitgeschakeld, terwijl het gynergeen slechts een van beide blokkeert. Het antwoord moet ik schuldig blijven.

Bij de splanchnectomie zag ik na toediening van glykokol een veel vlakker verloop van de curven van het ureum-aminozuur- en bloedsuikergehalte. Of hiermede een daling van de eiwitafbraak gepaard gaat, kon ik niet onderzoeken.

Bij de beantwoording van de vraag, of de spd<sub>w</sub>. en de veranderingen in de concentratie van ureum, bloedsuiker en aminozuren parallel verlopen, moesten wij ons beperken tot het onderzoek naar een gelijktijdig beginnende initiale stijging van beide.

Uit de literatuur blijkt ook, dat van een parallel verloop geen sprake is.

De veranderingen in de bloedsamenstelling, ontstaan ten gevolge van een algemeene reactie op een uitwendigen prikkel, n.l. de voedselopname, zonder dat de verhooging van de aminozuur-, ureum- en bloedsuiker-concentratie oorzaak is van de stofwisselingsstoornis. De volgende onderzinking vormt hiervoor tevens een bewijs.

De verminderde stofwisselingsverhoging na de gynergeen injectie heeft niet steeds tot gevolg, dat de afbraak van het eiwit in zijn geheel wordt tegengegaan. Een door mij reeds eerder verricht onderzoek, waarbij ik na de injectie van gynergeen het N. gehalte in de urine niet zag dalen, bewijst dit. Vervolgens vond ik in de literatuur een mededeeling van L a m i, die bij vier normale personen de verhoging van de stofwisseling na een standaard-maaltijd bepaalde, benevens het bloedsuiker- en aminostikstofgehalte naging. Hij herhaalde deze proeven nog eens, maar gaf nu 15 minuten vóór den maaltijd een gynergeen-injectie van 1 cc. De spd w. verminderde sterk, zonder dat de curven van het bloedsuiker- en amino-N-gehalte noemenswaardig veranderden. De eiwitafbraak ging normaal haar gang.

Het vraagstuk naar de oorzaak van de spd w. wordt daardoor niet gemakkelijker tot oplossing gebracht.

De opvatting toch, dat de spd w. haar ontstaan te danken zou hebben aan de intermediaire stofwisseling van de aminozuren, wordt hierdoor nog van andere factoren afhankelijk gesteld. De vraag rijst hier: heeft de intermediaire stofwisseling veranderingen ondergaan of treedt de spd w. compensatoir in dienst van de normale koolhydraat- en vetverbranding? Is de wisselende werking van gynergeen afhankelijk van een bepaalden tonus van het centrale zenuwstelsel?

Nog zóóver zijn wij met onze onderzoekingen niet gevorderd. De bestudeering van de eiwit-afbraak onder deze verschillende abnormale omstandigheden is pas in een begin-stadium, zoodat wij de resultaten nog niet volledig kunnen overzien en interpreteren. De meeningsverschillen zijn echter zeer groot, waar ik bij de bespreking van de verschillende theorieën over de spd w. reeds in een vorig hoofdstuk op gewezen heb.

Uit bovenstaand onderzoek naar de werking van 'gynergeen en *N. splanchnicus* op de *spdw.* volgt dus, dat de *spdw.* zeer waarschijnlijk met een verhoogde prikkelbaarheid van het sympathische zenuwstelsel samengaat.

Toch doen zich nog verschillende moeilijkheden voor, b.v. dat door de verhoogde prikkelbaarheid van den *N. vagus* ook de *spdw.* wordt versterkt.

Indien de *spdw.* tusschen *vagus* en *sympathicus* in staat, d.w.z. indien de *spdw.* zoowel door een verhoogden *vagustonus* als door een verhoogden *sympathicustonus* versterkt wordt, dan zou de dubbelzijdige vagotomie ook hetzelfde effect moeten hebben als de dubbelzijdige *splanchnicus-exaërese*.

Deze onderzoekingen zijn naar mijn weten nog niet verricht. Zulks zou echter belangrijk kunnen zijn om daardoor tevens aan te toonen, dat een absolute vagotonie en sympathicotonie, zooals *Eppinger* en *Hessons* dit voorstellen, feitelijk niet bestaan.

Toch zijn er wel verschillen, want de andere verschijnselen, die met de voedselopname optreden, toonen alle in meer of mindere mate een *sympathico-tonus* verhoogende tendenz. Er gaat een overwicht van het  $Ca^{++}$  in het bloed mede gepaard en acidose treedt op, het bloedsuikergehalte stijgt en in het bloedbeeld hebben karakteristieke veranderingen plaats. Een verhoogde prikkelbaarheid van den *sympathicus* veroorzaakt een geringe stijging van de temperatuur, de ademhaling stijgt en de hartfrequentie loopt op. Een overwicht van den *sympathicus* staat in 't teeken van de dissimilatie, terwijl een overheersching van den *vagus* als sparend, assimilatoir is op te vatten.

Daarom zou ik de *spdw.* willen onderbrengen bij den toestand, die ontstaat, wanneer een verhoogde prikkelbaarheid van den *sympathicus* de overhand heeft.

Dit wil echter niet zeggen, dat door de grootte van de *spdw.* een differentiatie in een *vagotonen-* en *sympathiconen* toestand mogelijk gemaakt kan worden. Het tegendeel is waar. In den loop der tijden is wel duidelijk gebleken, dat deze scheiding niet uit te maken is en de *vagotonische* resp. *sympathicotonische* constitutie veel meer een labiliteit van het geheele vegetatieve systeem vertoont.



In bovenstaande uiteenzetting wordt een zeker prioriteitsrecht verleend aan het autonome zenuwstelsel. Dit valt geenszins te verwonderen, gezien de resultaten, welke het onderzoek opleverden, nl. dat splanchnectomie de spdw. doet verminderen of verdwijnen.

Het zou verkeerd zijn aan het centrale zenuwstelsel, waar het vegetatieve zenuwstelsel ook onder wordt gerekend, ten opzichte van de spdw. een al te groote hegemonie toe te kennen, daar maar al te bekend is, welk een groote rol de hormonen spelen. Ja soms zou men welhaast aan deze increetstoffen een overheerschende functie willen toekennen. Ik wees er reeds op, hoe de hormonen de verschillende vegetatieve racties naar een bepaalde richting kunnen verschuiven.

De werking van hypophyse extract op het zenuwstelsel is geheel anders dan die van thyroxine. Door de anatomische ligging is de betrekking tot het zenuwstelsel inniger, maar van den juisten samenhang tusschen het tuber cinereum en hypophyse en omtrent de wisselwerking tusschen beide weten wij nog weinig met zekerheid.

Mag het waar zijn, dat de hypophyse zijn impulsen via het centrale zenuwstelsel aan het organisme mededeelt, zeker is ook, dat het hypophyse-extract een directe werking op de cel vertoont, getuige o.a. de invloed van het extract op de stofwisselingsverhooging bij de doorstroming van de geïsoleerde lever.

Een nieuw en moeilijk terrein betreden wij, wanneer wij het aangrijpingspunt van de hormonen op de cel willen vaststellen. Het valt niet te ontkennen, dat de hormonen een directe werking op de cel kunnen uitoefenen. Het zenuwstelsel kan echter slechts zijn invloed op de cel doen gelden door tusschenkomst van de hormonen. De „vagusstof” van L o e w y is er een bewijs van. Met den naam van „locaalhormonen” worden deze bestempeld. Een vermeerderde hormoon-secretie heeft hier niet plaats in de klieren met interne secretie.

Verschuivingen in het electrolyten-systeem kunnen eveneens door de hormonen worden gereguleerd. (K r a u s e n Z o n d e k). Het zou te ver voeren, hier nader in te gaan op de moeilijke problemen der verschillende physico-chemi-

sche processen, die zich afspelen aan de grenslaag der cel en der omringende vloeistoffen. Toch zou men ook dit vraagstuk nader tot oplossing moeten brengen, wil men een bevredigend antwoord vinden op de vraag naar de oorzaak van de spdw. Wisselwerkingen tusschen de cel en haar omgeving spelen hier zeker een groote rol.

We constateeren het feit, dat een verhoogde verbranding in de cel na sommige werkingen plaats vindt en al komen wij tot de conclusie, dat het zenuwstelsel vooral een machtigen invloed uitoefent, de kern, waar het hier om gaat, nl. waarom de cel op de aanbieding vooral van eiwitstoffen reageert met een verhoogde stofwisseling, blijft onopgelost.

De verhooging van de stofwisseling na voedselopname is een eigenschap, onafscheidelijk aan de cel verbonden, welke door hogere regulatie-mechanismen wordt beheerscht. Bij de eencellige organismen, tot het hoogstontwikkelde wezen toe, vinden wij deze eigenschap terug.

Aan het einde gekomen van deze verhandeling dringt zich de gedachte op, dat wij tenslotte van het wezen en de oorzaak van de spdw. nog bitter weinig weten.

Uitermate verwarrend werken de tegenstrijdigheden, die het onderzoek van verschillende auteurs hebben opgeleverd, vooral wanneer het gaat over de al dan niet beïnvloeding van de hormonen en het zenuwstelsel, over de verhooging van de stofwisseling na den maaltijd en de processen, die zich afspelen bij de intermediaire afbraak der voedingsstoffen.

Er werd voornamelijk door ons een onderzoek ingesteld naar de mechanismen, die de spdw. reguleeren. Hierbij liet ik de intermediaire stofwisseling vooral van de aminozuren buiten beschouwing, met de wetenschap nochtans, dat de verhoogde afgifte van de calorieën door deze intermediaire stofwisseling wordt geleverd.

In het midden liet ik de vraag hoe de spdw. is op te vatten, hetzij als slechts één van een aantal uitingen van een verstoord evenwicht, veroorzaakt door de resorptie van voedingsstoffen, ofwel dat men in de verhooging van de oxydatie een beschutting ziet van het organisme, om zich voor een al te sterke verandering van het milieu, dat door een verhoogd aanbod van voedsel kan ontstaan, te behoeden.

Of verder de bepaling van de spdw. diagnostische waarde

zal krijgen, hetzij om bepaalde ziekten op het spoor te komen of voor andere doeleinden, zal de tijd wel leeren.

Ik vlei mij niet met de gedachte, het vraagstuk van de spdw. tot een oplossing te hebben gebracht.

Integendeel is komen vast te staan, dat nog vele duistere punten opgehelderd moeten worden, alvorens wij een beter inzicht verkrijgen in het hoe en waarom van de spdw.

Ik kan slechts de hoop koesteren, dat dit onderzoek enkele bescheiden bijdragen geleverd heeft, die tot een betere kennis van de spdw. mogen leiden.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

In de voorafgaande hoofdstukken werd een overzicht gegeven van onze huidige kennis omtrent de specifiek dynamische werking van de voedingsstoffen.

Daarna werd er gewezen op de betrekking, die er bestaat tusschen de spd<sub>w</sub>. en het centrale zenuwstelsel. In aansluiting daarmede heb ik een onderzoek ingesteld naar de spd<sub>w</sub>. bij katten en den invloed nagegaan van de werking van eiwithoudende voedingsbestanddeelen en aminozuren op de stofwisseling voor en na het vegetatieve zenuwstelsel te hebben beïnvloed.

De bepaling van de stofwisseling geschiedde volgens de methode van de indirecte calorimetrie, welke methode, als ook de door mij toegepaste apparatuur beschreven werden.

Behalve op de werking der voedingsstoffen en op de spd<sub>w</sub>. heb ik gewezen op de veranderingen in de samenstelling van het bloed, die door de voedselopname kunnen optreden. Hoofdzakelijk bij honden werd deze invloed nagegaan en ik bepaalde daarbij den invloed van de voedingsstoffen op de concentratie van het aminozuur-, bloed-suiker- en ureum-gehalte.

Daarbij werd een methode beschreven om met groote nauwkeurigheid in eenige druppels bloed het ureum-gehalte te bepalen.

Aangezien wij in het gynergeen een uitstekend middel hebben om het sympathisch zenuwstelsel bij zijn werking te remmen, werd van dit middel meermalen gebruik gemaakt.

Na de bepaling van de spd<sub>w</sub>. bij den peroralen en parenteralen toevoer van de voedingsstoffen, werd de invloed van gynergeen hierop nagegaan. Ook werd een onderzoek ingesteld naar de werking van het gynergeen op het basaal-metabolisme.

Hiermede in aansluiting werd de *N. splanchnicus* beiderzijds geëxtirpeerd en de verandering van de stofwisseling na de voedselopname bepaald.

Vervolgens onderzochten wij den invloed van de werking van gynergeen en van de dubbelzijdige extirpatie van den N. splanchnicus op de samenstelling van het bloed na de opname van eiwithoudende voedingsstoffen en aminozuren.

De uitkomsten, gedurende het geheele onderzoek verkregen, leverden de vereischte gegevens voor de beantwoording van de door mij gestelde vragen.

De beantwoording is samen te vatten als volgt:

1. De spdw. van katten na vleesch-toediening varieert binnen wijde grenzen. De onderlinge verschillen kunnen niet tot bepaalde factoren worden teruggebracht. Het R.Q. stijgt in de meeste gevallen, wat wijst op koolhydraat-verbranding, na de voedsel-opname optredend. De spdw. van de aminozuren glykokol en glutaminezuur bij de perorale toediening is klein te noemen. Soms treedt een nauwelijks merkbare verhooging van de stofwisseling op. Na de parenterale toediening van de aminozuren glykokol en glutaminezuur daarentegen is de verhoogde calorieën-productie aanzienlijk. Daarbij bleek, dat in verschillende gevallen de verhoogde calorieën-afgifte veel en veel grooter was dan de daarmede overeenkomende opgenomen hoeveelheid calorieën. Om deze redenen meen ik, dat het niet geheel gerechtvaardigd is in dit geval nog van spdw. te spreken. De verhooging van de stofwisseling is hier moeilijk af te leiden uit de vrijkomende calorieën, die bij de intermediaire omvorming van de aminozuren ontstaan zijn. Trouwens bleek mij verder, dat het quotient  $\frac{\text{calorieën-toename}}{\text{N.-toevoer}}$  bij de kat niet constant gevonden werd na de parenterale toevoer van aminozuren.

De uitdrukking van de spdw. in calorieën per millimol toegediende aminozuren volgens Wilhelmj, bleek zowel voor glykokol als glutaminezuur beperkt binnen de door Wilhelmj gevonden maximale waarden.

Het R.Q. onderging bij de parenterale toediening van aminozuren een stijging, hetgeen aan een verhoogde verbranding van de koolhydraten was toe te schrijven. Werden peroraal meer dan 5 gr. glykokol toegediend, dan traden vergiftigings-verschijnselen op.

Een enkelen keer trad een spastischen toestand op. Na de toediening van glutaminezuur was de toxische dosis reeds na ongeveer drie gram bereikt.

In tegenstelling met de ervaring van andere onderzoekers bleek mij, dat na de toediening van vleeschextract een duidelijke spd<sub>w</sub>. aanwezig was.

2. Na de injectie van gynergeen werd de stofwisseling niet steeds beïnvloed. Soms trad een daling van de grondstofwisseling op. Na een hoogere dosis steeg de calorieën-productie.

3. De invloed van gynergeen op de spd<sub>w</sub>. was typisch te noemen. Na de toediening van vleesch kon de spd<sub>w</sub>. worden verminderd of zelfs geheel worden onderdrukt. Ook na de parenterale toediening van glykokol werd in sommige gevallen een vermindering verkregen van de spd<sub>w</sub>. In een hoogere doseering gegeven, in combinatie met de parenterale toediening van glykokol, bleek echter een enorme verhooging van de stofwisseling te resulteren, wat op een toxische werking van beide stoffen moet berusten.

4. Na de extirpatie van de beide Nn. splanchnici bleef de grondstofwisseling nagenoeg onveranderd.

Daarbij heb ik gewezen op de toepassing van de „Anfangswertgesetz” van Wilder.

De invloed op de spd<sub>w</sub>. was duidelijk.

Na de extirpatie van de rechter N. splanchnicus blijft de spd<sub>w</sub>. wel bestaan; wordt ook de andere N. splanchnicus doorgesneden, dan blijft de spd<sub>w</sub>. uit of vermindert in niet onbelangrijke mate.

5. Na de toediening van de aminozuren en eiwitstoffen hadden in de samenstelling van het bloed belangrijke wijzigingen plaats.

Het aminozuur- en het ureum-gehalte stegen na toediening van eiwitstoffen aanzienlijk, terwijl de invloed op het bloedsuiker-gehalte niet zeer typisch was. Een duidelijke verhooging van de bloedsuiker-concentratie trad bovendien na glykokol-toediening op. Na de daling van de aminozuurcurve verliep de ureum-curve soms nog in stijgende lijn.

Bij de kat werd geen samenhang gevonden tusschen de spd<sub>w</sub>. en de verhouding van de ureum- en aminozuur-concentratie in het bloed.

6. Na de injectie van gynergeen was de invloed op de bloedsamenstelling wisselend. In één geval trad in nuchteren toestand een daling op van het aminozuur- en het ureum-gehalte.

Werden daarop voedingsstoffen toegediend, dan daalde de concentratie van aminozuur-, ureum- en bloedsuiker.

Bij de parenterale toediening van glykokol was het gynergeen niet in staat de bloedsuikerconcentratie te verlagen.

7. De extirpatie van de Nn. splanchnici had een duidelijke relatieve verlaging van de bloedsuiker-, aminozuur- en ureum-concentratie ten gevolge, zoowel na de toediening van een gemengd dieet als na de enterale en parenterale toediening van glykokol resp. glutaminezuur, in tegenstelling dus met gynergeen.

Samenvattend kom ik tot het besluit, dat het centrale zenuwstelsel, vooral de sympatische innervatie, de spd.w. bevordert en dat de doorsnijding van de Nn. splanchnici deze verhooging van de stofwisseling na den maaltijd onderdrukt.

Ook het gynergeen werkt electief op de spd.w., terwijl dezelfde hoeveelheid gynergeen de grondstofwisseling niet altijd beïnvloedt. Verder leverde het onderzoek als resultaat, dat de verhooging van de concentratie van aminozuur, ureum en bloedsuiker waarschijnlijk niet parallel verloopt met de spd.w.

Zonder afbreuk te doen aan de meening, dat de spd.w. van de eiwitstoffen veroorzaakt wordt door de intermediaire stofwisseling van de aminozuren, meen ik veeleer, dat het centrale zenuwstelsel de reactie-snelheid van de intermediaire omzettingen regelt. De initiale stijging van de stofwisseling en van de verschillende bloedbestanddeelen na den maaltijd moet aan een nerveus-hormonale invloed worden toegeschreven, terwijl deze initiale verhooging van de calorieën-productie niet op de intermediaire omzetting van de voedingsbestanddeelen berust.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS.

In the preceding chapters a survey was given of our present-day knowledge about the specific dynamic action of nutritious matter.

After that, the relation was shown between the specific dynamic action and the central nervous system. In connection therewith, an inquiry was instituted as to the specific dynamic action of cats, and we traced the influence of the operation of albuminous food and amino-acids on metabolism before and after the vegetative nervous system had been affected.

The determination of metabolism took place on the method of indirect calorimetry, which method was described in the apparatus we applied.

Beside the effect of nutritious matter on the metabolism, we pointed out the alterations in the composition of the blood, which can undergo a change with the digestion of food.

This influence was traced on dogs mainly, and there we determined the influence of nutritious matter on the concentration of the quantity of amino-acids, blood-sugar, and urea.

At the same time we described a method of determining with great accuracy the quantity of urea in a few drops of blood.

Having in gynergene an excellent means of putting a check on the action of the sympathetic nervous system, this means was frequently used.

After the determination of the specific dynamic action at peroral and parenteral supply of food, we traced the influence of gynergene on this.

An inquiry was also instituted as to the action of gynergene on basal metabolism.

Connected with this the splanchnic nerve was extirpated on both sides and we determined the change of metabolism after the digestion of food.

Thereupon we traced the influence of the action of gynergene and the bilateral extirpation of the splanchnic nerve on the composition of the blood after the digestion of albuminous nutriment and amino-acids.



The results obtained in the complete investigation were embodied in the answers to the questions we asked.

These answers may be summarized as follows:

1. The specific dynamic action of cats after the administration of meat varies within wide limits. The mutual differences could not be reduced to certain factors. In most cases the R.Q. rises, which tells in favour of a combustion of carbo-hydrate, appearing after the digestion of food.

The specific dynamic action of the amino-acids glykokol and glutaminic-acid must be called small. Sometimes a hardly perceptible rise of metabolism showed itself. After the parenteral administration of the amino-acids glykokol and glutaminic acid on the other hand, the increase in the production of calories was considerable. It even appeared, that in several cases the increased delivery of calories was much and much greater than the corresponding quantity of calories received. For these reasons it is, in our opinion, not quite justifiable still to speak of a specific dynamic action. The rise of metabolism cannot possibly be deduced here from any liberated calories originating at the intermediary transformation of the amino-acids.

Moreover, it appeared further on that the quotient:

$$\frac{\text{increasing of calories}}{\text{supply of N}}$$

is not constantly found with cats after the parenteral administration of amino-acids.

The expression of the specific dynamic action in calories, when amino-acids were administered in millimol. after Wilhelmj, appeared, both for glykokol and glutaminic acid, to be restricted within the maximal values as found by Wilhelmj.

With a parenteral administration of amino-acids the R.Q. rose, owing to an increase in the combustion of carbo-hydrates. If on the other hand more than five grams of glykokol were administered perorally, symptoms of poisoning appeared.

Occasionally a spastic condition appeared. After the administration of glutaminic acid the toxic dose was already reached after three grams.

Contrasting with the experience of other investigators it appeared to us, that after the administration of meat-extract an obvious specific dynamic action was present.

2. After injection with gynergene the metabolism was not al-

ways influenced. Sometimes the basic metabolism was lowered, after a greater dose the production of calories rose.

3. The influence of gynergene on the specific dynamic action may be called typical. After the administration of meat the specific dynamic action could be reduced or even wholly suppressed. Also after the parenteral administration of glykokol a decrease of the specific dynamic action could be obtained in some cases. Given in a greater dose, however, and in combination with the parenteral administration of glykokol, the result proved to be an enormous increase of metabolism, due to the toxic action of both substances.

4. After the extirpation of both splanchnic nerves the basal metabolism remained all but unchanged.

In connection therewith we referred to the application of the „Anfangswertgesetze“ of Wilder's.

The influence on the specific dynamic action was obvious. After the extirpation of the right hand splanchnic nerve the specific dynamic action remains.

If, however, the other splanchnic nerve is extirpated too, the specific dynamic action disappears or decreases not inconsiderably.

5. After the administration of amino-acids and albumina important changes took place in the composition of the blood.

After albumina there was a considerable rise in the quantity of amino-acid and urea, while the influence on the blood-sugar content was not very typical.

After the administration of glykokol an evident rise of blood-sugar concentration was to be seen. After the decline of the curve of amino-acid, the urea curve sometimes kept going in an ascending line.

With cats we could find no connection between the specific dynamic action and the proportion of the urea- and amino-acid concentration in the blood.

6. After injection with gynergene the influence on the composition of the blood was variable. In one case there was a decline in the quantity of amino-acid and urea.

When afterwards food was administered, the concentration of amino-acid, urea, and blood-sugar diminished.

With the parenteral administration of glykokol, gynergene was not able to lower the concentration of the blood-sugar.

7. After the extirpation of the splanchnic nerves a clear relative lowering of the concentration of blood-sugar, amino-acid, and urea showed itself, both after the administration of a mixed diet and after the enteral and parenteral administration of glykokol and glutaminic acid respectively, which is in contrast to gynergene therefore.

Recapitulating we come to the conclusion, that the central nervous system, especially the sympathetic innervation, furthers the specific dynamic action, and that the interruption of the splanchnic nerves suppresses this increase in metabolism after meals.

Gynergene too, affects the specific dynamic action electively, where as the same quantity of gynergene did not always influence the basal metabolism.

Further results of our investigation were, that the rise of the concentration of amino-acids, urea, and blood-sugar probably does not run parallel to the specific dynamic action.

Without contradicting the opinion, that the specific dynamic action of the albumina is caused by the intermediary metabolism of the amino-acids, our conclusion is rather, that the central nervous system has at its disposal the reaction speed of the intermediary transmutations. The initial increase in metabolism and in the various blood elements after meals must be attributed to a nervous-hormonic influence, and this initial increase in the production of calories is not due to the intermediary transmutation of nutritious matter.

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

Les chapitres précédents furent consacrés à un aperçu de nos connaissances actuelles concernant l'action dynamique spécifique des substances alimentaires.

Ensuite nous avons attiré l'attention sur les relations existant entre l'action dynamique spécifique et les systèmes nerveux central. Pour y faire suite nous avons examiné l'action dynamique spécifique des chats en contrôlant des éléments nutritifs albumineux et des acides aminés sur le métabolisme avant et après avoir influencé le système nerveux végétatif.

Pour déterminer ce procès nous avons suivi la méthode de la calorimétrie indirecte, que nous avons expliquée au cours des expériences faites.

Nous avons non seulement appelé l'attention à l'action des substances alimentaires, mais aussi aux modifications, qui peuvent se produire dans la composition du sang lors de l'alimentation.

Le contrôle de cette action fut effectué surtout pour les chiens et nous avons déterminé en même temps l'influence exercée par les éléments nutritifs et la concentration de la teneur en acides aminés, en glycémie et en urée.

Nous y avons ajouté la description d'une méthode pour déterminer minutieusement la teneur en urée de quelques gouttes de sang.

Le gynergène étant très apte à ralentir le fonctionnement du système nerveux sympathique, nous nous en sommes servis à plusieurs reprises.

Nous avons contrôlé à ce même point l'action du gynergène, après avoir déterminé l'action dynamique spécifique sur la distribution pérorale et parentérale des éléments nutritifs. L'action du gynergène sur le métabolisme a également été soumise à un examen. Comme suite à ces recherches nous avons extirpé des deux côtés le N. splanchnicus, tout en déterminants le changement dans le métabolisme après que la nourriture fut prise.

Ensuite nous avons contrôlé l'action que le gynergène et l'extirpation collatérale du N. splanchnicus exercent sur la composition du sang après la réception des aliments albumineux et des acides aminés.

Les résultats obtenus au cours de toutes ces expériences furent notés dans la réponse aux questions par nous posées.

La réponse peut se résumer comme suit:

1°. L'action dynamique spécifique des chats après la réception de la nourriture est très flottante. Il nous a été impossible de réduire à des éléments bien déterminés les différences respectives. Dans la plupart des cas le R.Q. augmenta; ce qui plaide en faveur d'une combustion de l'hydrate carbonique se présentant après la nourriture prise.

L'action dynamique spécifique des acides aminés glyocolle et acide glutamique était peu considérable chaque fois que fut appliquée la réception pérorale. Quelque fois le métabolisme s'accroissait légèrement. Au contraire la production des calories se fit abondante après la distribution parentérale des acides aminés glyocolle et acide glutamique.

Nous avons constaté qu'en plusieurs cas l'émanation plus abondante des calories surpassait de beaucoup la quantité correspondante des calories prises. Nous basant sur ces faits nous croyons qu'il est peu juste d'alléguer encore dans ces circonstances l'action dynamique spécifique.

Il serait difficile d'attribuer le métabolisme intensifié aux calories libérées, provenant de la transformation intermédiaire des acides aminés. D'ailleurs nous avons remarqué que le quotient

$$\frac{\text{augmentation des calories}}{\text{distribution N.}}$$
 varie pour le chat après la distribution parentérale des acides aminés.

L'expression de l'action dynamique spécifique en calories dans les acides aminés, servis en millimol d'après les données de Wilhelmj, parut être restreinte tant pour le glyocolle que pour l'acide glutamique aux limites des valeurs maxima découvertes par Wilhelmj.

Le R. Q. s'accroît sous l'influence de la distribution parentérale des acides aminés; ce qui fut attribué à la combustion plus intense des hydrates carboniques. Du moment qu'une distribution fut effectuée de plus de 5 gr. de glyocolle, il se présentait des indices d'empoisonnement.

Une seule fois il se produisit un état spasmodique. La dose toxique fut déjà obtenue après la distribution de quelque trois grammes d'acide glutamique.

Contrairement aux expériences de ceux qui ont examiné les

mêmes phénomènes, nous avons constaté qu'après avoir servi du bouillon l'action dynamique spécifique était bien visible.

2°. L'injection de gynergène n'exerçait pas toujours son influence sur le métabolisme.

Quelquefois il se produisait une diminution dans le métabolisme basal, mais la production de calories augmentait à mesure que la dose fut concentrée.

3°. L'action du gynergène sur l'action dynamique spécifique présentait des aspects typiques.

Après avoir donné de la viande en nourriture, il était possible de diminuer l'action dynamique spécifique et même de la réprimer. La distribution parentérale du glyocolle avait également pour effet, dans quelques cas au moins, un relâchement de l'action dynamique spécifique. En concentrant la dose et la combinant avec une distribution parentérale de glyocolle, nous avons obtenu comme résultat d'une augmentation énorme du métabolisme, qui doit provenir d'une action intoxicante des deux éléments.

4°. Après l'extirpation des deux N. splanchnici, le métabolisme ne subit guère de modifications.

A ce sujet j'ai attiré l'attention sur l'application de la „Anfangswertgesetz" de Wilder; l'influence sur l'action dynamique spécifique était évidente. Après l'extirpation du N. splanchnicus droit l'action dynamique spécifique ne s'arrête pas. Qu'on coupe aussi l'autre N. splanchnicus, l'action dynamique spécifique disparaît ou diminue considérablement.

5°. Après la distribution d'acides aminés et d'éléments albumineux la composition du sang se modifia considérablement. Après la distribution de l'albumine la teneur en acide aminé et urée s'intensifia, tandis que l'action de la glycémie ne présentait rien de typique.

Après la distribution du glyocolle il se manifesta également une augmentation bien visible de la concentration de la glycémie. Après que la courbe de l'acide aminé s'était déjà incliné, celle de l'urée se dessinait encore en ligne ascendante.

Pour le chat nous n'avons remarqué aucun lien entre l'action dynamique spécifique et les proportions des acides aminés et de l'urée concentrés dans le sang.

6°. Après l'injection du gynergène l'influence sur la composition du sang était fluctuante. Il y eut un cas où s'établit une diminution des acides aminés et de l'urée.

Une distribution d'aliments, effectuée après, fit diminuer la concentration des acides aminés et de l'urée et de la glycémie.

7°. Après l'extirpation des Nn. splanchnici, il s'effectua une diminution relative et évidente de la concentration des acides aminés de l'urée et de la glycémie, tant avant la distribution d'un régime mixte qu'après la distribution entérale et parentérale de glyocolle respectivement d'acide glutamique, ce qui forme donc un contraste l'effet du gynergène.

En résumant nous concluons donc le système nerveux central et surtout l'innervation sympathique favorise l'action dynamique spécifique et que l'extirpation des Nn. splanchnici réprunie cette augmentation du métabolisme après les repas.

Le gynergène opère également d'une façon élective sur l'action dynamique spécifique, tandisqu' une même quantité de gynergène n'influençait pas toujours le métabolisme.

Nos recherches démontrèrent encore, que la concentration plus intense de la teneur en acides aminés, de l'urée et de la glycémie probablement n'est pas parallèle à l'action dynamique spécifique.

Sans faire tort à l'opinion, que l'action dynamique spécifique des éléments albumineux proviendrait du métabolisme intermédiaire des acides aminés, je suis plutôt porté à croire que le système nerveux central règle les réactions occasionnées par les transmutations intermédiaires. L'augmentation initiale, après les repas, du métabolisme et des éléments différents, qui constituent le sang doit être attribué à une action nervi-hormonale et cette augmentation initiale de la production des calories n'est pas basée sur la transmutation intermédiaire des éléments nutritifs.

„Bildung ist, wenn man weisz, wo man etwas findet.“

M. BRESLAUER.

## LITERATUUR-OPGAVE.

- 1 Abderhalden, E. en J. Ferunchi: Ztsch. f. Phys. Chemie. Bd. 47 bl. 159 1906.
- 1a Abderhalden, E., Messner en Windrath: Ztsch. f. Phys. Chemie. Bd. 59 bl. 35 1909.
- 2 Abderhalden, E. en S. Wertheimer: Pfl. Arch. ges. Physiologie Bd. 213 bl. 328 1926.
- 3 Abderhalden, E. en E. Tetzner: Ztsch. f. Phys. Chemie. Bd. 232 bl. 79 1935.
- 4 Abderhalden, E. en E. London: Pfl. Arch. ges. Physiologie Bd. 212 bl. 735 1926.
- 5 Abelin, J.: Handbuch der norm. und path. Physiologie. Bd. 16. Dl. 1 bl. 135. 1930. Berlin.
- 6 Abelin, J.: Klin. Wochenschr. 1923 Nr. 35.
- 7 Abelin, J.: Klin. Wochenschr. 1922 bl. 2188. No. 44.
- 8 Abelin, J.: Klin. Wochenschr. 1923 bl. 2221.
- 9 Abelin, J. en K. Miyazaki: Klin. Wochenschr. 1924 bl. 2373.
- 10 Abelin, J.: Vol. Jubilaire en l'honneur de Parhon. bl. 1 1934.
- 11 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 93 bl. 128 1919.
- 12 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 101 bl. 197 1920.
- 13 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 129 bl. 1 1922.
- 14 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 137 bl. 273 1923.
- 15 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 138 bl. 161 1923.
- 16 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 146 bl. 536 1924.
- 17 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 154 bl. 52 1924.
- 18 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 180 bl. 211 1926.
- 19 Abelin, J. en Kobori: Bioch. Zeitschr. Bd. 186 bl. 3 1927.
- 20 Abelin, J. en P. Kürsteiner: Bioch. Zeitsch. Bd. 198 bl. 19 1928.
- 21 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 205 bl. 457 1929.
- 22 Abelin, J.: Bioch. Zeitschr. Bd. 242 bl. 411 1931.
- 23 Abramson, J. en Eggleton: Journ. of Biol. Chem. Bd. 75 bl. 763 1927.
- 24 Acharad, Ch., A. Ribot en A. Leblanc: Cpts. rend. séasces de la soc. de biol. Bd. 83 bl. 291 1920.
- 25 Adams, E.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 67 XXI 1926.



- 26 Adams, F. W. en E. Poulton: Guy Hosp. Rep. Bd. 84 bl. 473 1934. Ber. Phys. Bd. 85 bl. 557.
- 27 Adams, M.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 100 III 1933.
- 27a Adler, A.: Arch. f. Entw. mech. Bd. 39 bl. 21 1914.
- 28 Adlersberg, D. en O. Porgés: Klin. Wochenschr. 1925 bl. 1489.
- 29 Agnoli, R. en L. Untersteiner: Arch. di Sci. biol. Bd. 20 bl. 474 1934. Ber. Phys. Bd. 86 bl. 81.
- 30 Allen en Dubois: The Arch. Int. Med. Bd. 17 bl. 1010 1916.
- 31 Allen en Luck: Journ. of Biol. Chem. Bd. 82 bl. 693 1929.
- 32 Alphen, D. en L. Tutkewitsch: Bioch. Zeitschr. bl. 215 bl. 319 1929.
- 33 Alvarey, W. cs.: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 90 bl. 631 1929.
- 34 Amar, J.: Cpts. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 186 bl. 166 1928.
- 35 Ambard, L. en Hallian: Abderhalden's Biol. Arbeitsmeth. Abt. IV Teil 5 2e Hft.
- 36 Ambard, L.: Presse méd. 1923. bl. 753.
- 37 Ambard, L. en F. Schmid: Bull. Soc. Chim. Biol. Bd. 12 bl. 231.
- 38 Amstad, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 145 bl. 168 1924.
- 39 Anderson, A. en M. Anderson: Journ. of Physiol. Bd. 65 bl. 456 1928.
- 40 Anderson, R. en G. Lusk: Journ. of Biol. Chem. Bd. 32 bl. 421 1917.
- 41 Anselmino, J. en Hoffmann: Klin. Wochenschr. 1931, 2383.
- 42 Arnoldi, W.: Ztsch. f. Exp. Path. und Ther. Bd. 21 bl. 97 1920.
- 43 Arnoldi, W. en J. Ferber: Ztsch. f. Klin. Med. Bd. 97 bl. 208 1923.
- 44 Aron: Cpts. rend. hebd. d. séances de la société de Biol. Bd. 102 bl. 682 1929. Bd. 103 bl. 145 1930. Bd. 107 bl. 64 1931.
- 45 Artundo: Cpts. rend. hebd. d. séances d. l. Soc. de Biol. Bd. 106 bl. 139 1931.
- 46 Artundo: Rev. Soc. Argent. Biol. bl. 507 1930.
- 47 Arvay, A. v.: Bioch. Zeitschr. Bd. 192 bl. 369 1928.
- 48 Arvay, A. v.: Bioch. Zeitschr. Bd. 205 bl. 433 1929.
- 49 Arvay, A. v.: Bioch. Zeitschr. Bd. 205 bl. 441 1929.
- 50 Arvay, A. v.: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 214 bl. 421 1926.
- 51 Arvay, A. v. en F. Verzár: Bioch. Zeitschr. Bd. 234 bl. 186 1931.
- 52 Asakura, U.: Fol. pharmacol. jap. Bd. 17 bl. 9 1933.
- 53 Aschner: Klin. Wochensch. 1923.

- 54 Asher, L.: Bioch. Zeitschr. Bd. 185 bl. 173 1927.  
 55 Asher, L.: Bioch. Zeitschr. Bd. 149 bl. 491 1924.  
 56 Astanin, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 202 bl. 7 1928.  
 Münch. Med. Wochenschr. 1925 bl. 1069  
 en 2178.  
 57 Astanin, P., J. Kriwsky en W. Rubel: Bioch.  
 Zeitschr. Bd. 194 bl. 254 1928.  
 58 Astanin, P. en W. Rubel: Bioch. Zeitschr. Bd. 194  
 bl. 262 1928.  
 59 Aszódi, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 128 bl. 391 1922.  
 60 Aszódi, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 134 bl. 546 1923.  
 61 Aszódi, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 146 bl. 343 1924.  
 62 Aszódi, Z. en J. Pélyi: Bioch. Zeitschr. Bd. 270 bl.  
 389 1934 en Bd. 270 bl. 419 1934.  
 63 Atkinson, H. en G. Lusk: Journ. of Biol. Chem.  
 Bd. 36 bl. 415 1918.  
 64 Atkinson, H. en G. Lusk: Journ. of Biol. Chem.  
 Bd. 40 bl. 79 1919.  
 65 Atwater, en F. Benedict: U. S. Dept. Agricult.  
 Off. Exp. Stat. Bull. No. 136 1903.  
 66 Aub, J. en H. Means: Chem. Zentralbl. Bd. 1 bl. 593  
 1922.  
 66a Aub, J. en E. Dubois: Arch. Int. Med. Bd. 19 bl. 840  
 1917.  
 67 Aub, J., M. Evereth en J. Fine: Americ. Journ. of  
 Physiol. Bd. 79 bl. 559 1927.  
 68 Aubel, E.: Bull. de la Soc. Scient. d'hyg. aliment. Bd.  
 12 bl. 416 1924.  
 69 Aubel, E.: Cpts. rend. hebd. de la Soc. Biol. Bd. 113  
 bl. 37 1933.  
 70 Aubel, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 225 bl. 81 1930.  
 71 Aubel, E.: Ann. de Physiol. Bd. 3 bl. 121 1927.  
 72 Aubel, E. en G. Schaeffer: Ann. de Physiol. Bd. 8  
 bl. 262 1932.  
 73 Aubel, E.: Ann. de Physiol. Bd. 1 bl. 31 1925.  
 74 Zie Nr. 71.  
 75 Aubel, E.: Ann. de Physiol. Bd. 4 bl. 672 1928.  
 76 Augi, G.: Clinica chir. Bd. 57 bl. 262 1931.  
 77 Auguste, Ch.: Cpts. rend. des séances de la Soc. de  
 Biol. Bd. 89 bl. 991 1923.  
 78 Baer, H.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 47 bl. 231 1929.  
 79 Baguaresi, G.: Riform. med. 1932 bl. 1543. Ber. ges.  
 Phys. Bd. 68 bl. 804 1933.  
 80 Baguaresi, G.: Clin. med. Ital. Bd. 62 bl. 542 1931.  
 81 Bahlmann, R.: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Jr. 64  
 Nr. 6, bl. 473 1920.  
 82 Bahn, K.: Dtsch. Arch. f. Klin. Medizin. Bd. 156 bl. 67  
 1927.  
 83 Bahn, K. en J. Langhans: Dtsch. Arch. f. Klin. Med.  
 Bd. 161 bl. 181 1928.

- 84 Bahn, K.: Münch. Med. Wochenschr. 1926 Nr. 38.
- 85 Baisset, B.: Sang. Bd. 7 bl. 875 en 933. 1933.
- 86 Baisset, B., Bugnard en Rouzand: Sang. Bd. 7 bl. 894 1933.
- 87 Baker en Carrel: Journ. of Exp. Med. Bd. 44 bl. 397 1926.
- 88 Balásova, O., V. Lóova, E. Solovéva en A. Sarpenak: Fiziol. Z. Bd. 17 bl. 277 1934. Ber. Ges. Phys. Bd. 82 bl. 268.
- 89 Ballif, Lton: Cpts. rend. des séances de la Soc. de Biol. Bd. 87 bl. 1230 1927.
- 90 Bang, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 72 bl. 26 1915.
- 90a Bang, I.: Mikromethoden des Blutes.
- 91 Bang, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 72 bl. 119 1916.
- 92 Bang, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 74 bl. 278 1916.
- 93 Bang, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 49 bl. 19 1913.
- 94 Banor, R. en O. Wozasek: Wien. Klin. Wochenschr. 1930 II bl. 1337.
- 95 Barbato, L.: Boll. Soc. Ital. Biol. sperim. Bd. 8 bl. 369 1933.
- 96 Barbieri, A. de: Boll. Soc. Ital. Biol. sperim. Bd. 10 bl. 155 1935.
- 97 Barcroft en Shors: Journ. of Physiol. Bd. 45 bl. 296 1912.
- 98 Barinetti, C.: Arch. di Patol. clin. e Med. Bd. 4 bl. 201 1925.
- 99 Barone, V.: Giorn. Accad. Med. Torino. Bd. 94 bl. 349 1931.
- 100 Barone, V.: Boll. Soc. Ital. Biol. sperim. Bd. 6 bl. 24 1931. Bd. 6 bl. 834 1931.
- 101 Bartonelli, C.: Ateneo pharm. Bd. 6 bl. 318 1934. Ber. ges. Phys. Bd. 83 bl. 456.
- 102 Bauer, J.: Klin. Wochenschr. 1928 bl. 2090.
- 103 Bauer, R. en O. Wozasek: Wiener Klin. Wochenschr. 1930 bl. 1337.
- 104 Baumann, E. en L. Hunt: Journ. of Biol. Chem. Bd. 64 bl. 709 1925.
- 105 Baumann, E.: Proceedings of the Soc. f. exp. Biol. a Med. Bd. 21 bl. 244 1924.
- 106 Baumgardt, G. en M. Steuber: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 134.
- 107 Baumgardt, G.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 69 bl. 209 1921.
- 108 Baur, H.: Verh. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Medizin. 1929 bl. 527.
- 109 Baur, H.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 164 bl. 202 1929.
- 109a Beattie, F.: Bioch. Journ. Bd. 22 bl. 74 1928.
- 110 Becher, E.: Zie in Rappaport, Mikrochemie des Blutes. 1935. Wien.

- 111 Becher, H.: Ztsch. f. d. ges. Exp. Med. Bd. 47 bl. 542 1925.
- 112 Behre, J.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 56 bl. 395 1923.
- 113 Benedict, F. en M. Carpenter: Carneg. Inst. Public. 1918 Publ. 261.
- 114 Benedict, F. en M. Carpenter: Am. Journ. of Physiol. Bd. 30 bl. 197 1912.
- 115 Benedict, F. en Suranyi: Ztsch. f. Klin. Med. Bd. 48 bl. 290 1903.
- 116 Benedict, F. en Joslin: Carn. Inst. Public. 1912. Publ. 176.
- 117 Benedict, F. en Joslin: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 111 bl. 333 1913.
- 117a Benedict, F., Atwater en Wood: Bull. of the Americ. depart. of agric. Nr. 109 en 136.
- 118 Benedict, F. en Talbot: Carn. Inst. Public. 1921 Publ. 302.
- 119 Benedict, F., W. Miles, P. Roth en H. Smith: Carn. Inst. Public. 1919 Publ. 280.
- 120 Benedict, Fr. en C. G. Benedict: Bioch. Zeitschr. Bd. 186 bl. 278 1927.
- 121 Benedict, Fr.: Schweiz. Med. Wochenschr. Bd. 53 bl. 1101 1923.
- 122 Benedict, Fr.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 15 bl. 1 1913.
- 123 Benedict, Fr.: Carneg. Inst. Publ. 1932 Publ. 425.
- 124 Benedict, F.: Carneg. Inst. Publ. 1915 Publ. 233.
- 125 Benedict, F.: Carneg. Inst. Publ. 1907 Publ. 77.
- 126 Benedict, F.: Am. Journ. of Physiol. Bd. 30 bl. 437 1912.
- 127 Benedict, F. en Murschhauser: Carn. Int. Publ. 1925 Publ. 231.
- 128 Benedict, F.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 110 bl. 154 1913.
- 129 Benedict, F. en E. Ritzman: Proc. of the nation. acad. of science Bd. 13 1927.
- 130 Benedict, F.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 107 bl. 156 1912.
- 131 Benedict, F. en Fox: Pfl. Archiv für die gesamte Physiol. Bd. 231 bl. 455 1932.
- 132 Benedict, F.: Zusammenf. Vortr. Biotypologie. March 1933.
- 133 Benhamon, E. en R. Gille: Compts. rend. hebd. de la soc. de Biol. Bd. 107 bl. 173 1931.
- 134 Benhamon, E. en R. Gille: Compts. rend. de la soc. de Biol. Bd. 109 bl. 116 1932.
- 135 Berg, van den: Onderzoekingen over den invloed der zwangerschap op het ureumgehalte van het bloed. Academisch Proefschrift 1934. Utrecht.

- 136 Bergmark, L.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 32 bl. 55 1915.
- 137 Bernhardt, H.: Verh. d. Dtsch Ges. f. inn. Med. 1931 bl. 365.
- 138 Bernhardt, H.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1933 bl. 171.
- 139 Bernhardt, H.: Klin. Wochenschr. 1926 bl. 758.
- 140 Bernhardt, H.: Erg. inn. Med. Bd. 36 bl. 1 1929.
- 141 Bernhardt, H.: Ztschr. f. klin. Med. Bd. 99 bl. 149 1924.
- 142 Bernhardt, H.: Zbl. f. Inn. Med. 1931 bl. 1170.
- 143 Bernhardt, H.: Dtsch. med. Wochenschr. 1932 bl. 1471.
- 144 Bernstein, S. en Falta: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 125 bl. 233 1918.
- 145 Bernstein, S. en A. Leimdörfer.: Wien. Med. Wochenschr. 1928 bl. 1342.
- 146 Bertschi, en L. Asher.: Bioch Zeitschr. Bd. 106 bl. 37.
- 147 Beznák, A. v. en Z. Harris: Ber. ges. Phys. Bd. 81 bl. 568 1935.
- 148 Bialaszewicz, K.: Arch. int. de physiol. Bd. 23 bl. 218 1924.
- 149 Bidder, J., Schmidt en Neumann: Arch. f. Hygiene. Bd. 41 bl. 1 1902.
- 150 Bidder, J. en Schmidt: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Leipzig 1852.
- 151 Bidder, J. Schmidt, von Pettenkofer en Voit: Sitz. Ber. bayer. Akad. 1863 bl. 547.
- 152 Biedl, A.: Wien. Med. Wochenschr. jrg. 72 bl. 885 en 935.
- 153 Biedl, A.: Hdb. d. Norm. und Path. Phys. Bd. 16. Dl. 1 bl. 401 1930.
- 154 Billigheimer, E.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1930 1922 bl. 194.
- 155 Bisschoff, F. en Long: Journ. of Biol. Chem. Bd. 84 bl. 629 1929.
- 155a Bisschoff, T. en C. Voit: Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig 1860 bei C. Winter.
- 156 Blanc E. le en L. Gmelin: Ztschr. f. d. Ges. exp. Med. Bd. 52 bl. 14 1926.
- 157 Blanco, S. en L. Pallardo: Rev. Méd. Barcelona Bd. 20 bl. 307 1933.
- 158 Blanco, S. en L. Serrando: An. med. Int. Bd. 2 bl. 103 1933. Ber. ges. Phys. Bd. 76 bl. 279.
- 159 Blau, N.: Ber. ges. Phys. Bd. 22 bl. 255.
- 160 Blinova, A.: Z. eksp. Med. Bd. 1 bl. 84 1928. Ber. Ges. Phys. Bd. 44 bl. 49.
- 161 Blinova, A.: Zurn. eksp. Med. Bd. 8 bl. 467 1928. Ber. Ges. Phys. Bd. 45 bl. 85.

- 162 Bock, J. en R. Larsen: Arch. f. Exp. Pharmac und Path. Bd. 181 bl. 15 1917.
- 163 Böcker, N.: Beiträge zur Heilkunde. 1849 bl. 1.
- 164 Bode, E. en Strich: Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1926 Klin. Wochenschr. 1926 bl. 2283.
- 165 Boenheim, F.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 497.
- 166 Boivin, A.: Bull. de la Soc. de Chim. Biol. Bd. 8 bl. 456 1926.
- 167 Boivin, A.: Journ. de Pharmacie. Bd. 4 bl. 445 1926.
- 168 Boivin, A.: Bull. de la Soc. de Chim. biol. Bd. 10 bl. 684 1928.
- 169 Bois, E.: Basal metabolism in Health and disease. Philadelphia 1927.
- 170 Bollmann, J., T. Magath en F. Mann: Am. Journ. Physiol. Bd. 78 bl. 258 1926.
- 170a Bollmann, J. en F. Mann: Am. Journ. Physiol. Bd. 96 bl. 638 1931.
- 171 Bonnet, R.: Métabolisme énergétique et alimentation, consommation de lux et action dynamique spécifique. Louis Jean. Imprimeur. 1929, Paris.
- 172 Bonnet, R.: Arch. internat. de Physiol. Bd. 31 bl. 335 1929.
- 173 Bonnet, R.: Ann. de Physiol. Bd. 2 bl. 192 1926.
- 174 Bonnet, R. en Tchang-Hyao-Tchi: Arch. intern. de Physiol. Bd. 31 bl. 358 1929.
- 175 Boothby, W.: Am. Journ. Physiol. Bd. 66 bl. 93 1923.
- 176 Boothby, W. en Beeler: Journ. of Biol. Chem. Bd. 51 bl. 311 1922.
- 177 Boothby, W., C. Wilhelmj en H. Wilson: Journ. of Biol. Chem. Bd. 83 bl. 657 1929.
- 178 Boothby, W., en H. Bernhardt: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 116 bl. 229 1931.
- 179 Boothby, W., I. Sandiford en K. Sandiford en J. Glosse: Erg. der Physiol. Bd. 24 bl. 728 1925.
- 180 Boothby, W. en I. Sandiford: Am. Journ. of Physiol. Bd. 55 bl. 293 1921.
- 181 Boothby, W. en I. Sandiford: Am. Journ. of Physiol. Bd. 63 bl. 407 1923.
- 182 Borchhardt, H.: Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 34 bl. 258 1930.
- 183 Bornstein, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 209 bl. 272 1929.
- 184 Bornstein, A. en K. Holm: Bioch. Ztschr. Bd. 130 bl. 209 1922.
- 185 Bornstein, A. en K. Holm: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 152 bl. 82 1926.
- 186 Bornstein, A.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1928 bl. 1535.
- 187 Bornstein, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 212 bl. 137 1929.
- 188 Bornstein, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 214 bl. 374 1929.

- 189 Bornstein, A. en H. Gremels: Pfl. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 220 bl. 466 1928.
- 190 Bornstein, A.: Hdb. d. Norm. und Path. Physiol. Bd. 5 bl. 28 1928.
- 191 Bornstein, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 191 bl. 271 1928.
- 192 Bornstein, A. en F. Roese: Pfl. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 223 bl. 498 1929.
- 193 Bornstein, A. en F. Roese: zie Nr. 192.
- 194 Borsook, H. en M. Winegarden: Proc. Nat. Acad. Sciences. Bd. 16 bl. 559 1930.
- 195 Borsook, H.: Proc. Nat. Acad. Sciences. Bd. 17 bl. 3, 13 en 75. 1930.
- 196 Borsook, H. en M. Winegarden: zie Nr. 195.
- 197 Borsook, H. en G. Keighley: Proc. Nat. Acad. Sciences. Bd. 19 bl. 626 en 720. 1933.
- 198 Borsook, H. en G. Keighley: Proc. Nat. Acad. Sciences. Bd. 20 bl. 179 1934.
- 199 Borsook, H.: Proc. Nat. Acad. Sciences. Bd. 21 bl. 492 1935.
- 200 Bossa, G.: Boll. ital. Biol. sper. Bd. 3 bl. 1114 1928.
- 201 Botella, L.: Beitrag zur Kenntnis des Aminosäure Stoffwechsels in der Schwangerschaft. z. j.
- 202 Bouckaert, J., P. de Nayer en W. Cassiman: Compts. rend. hebd. de la Soc. de Biol. Bd. 117 bl. 257 1934.
- 203 Bouckaert, J.: Ann. de la Soc. Scient. de Bruxelles. Bd. 47 bl. 81 1927.
- 204 Bowen, B. D. en F. Griffith: Proc. Soc. Exp. Biol. Bd. 27 bl. 937 1930.
- 205 Boyd, J., H. Hines en C. Leese: Am. Journ. Physiol. Bd. 74 bl. 656 1925.
- 206 Brack, D.: Ztschr. f. d. ges. Exp. Med. Bd. 61 bl. 150 1928.
- 207 Braigra, B.: Rev. Soc. Argentina biol. Bd. 7 bl. 254 1931.
- 208 Brauchli, R.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1927 bl. 249.
- 209 Brandt, Rehberg en C. Blom: Pfl. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 230 bl. 697 1932.
- 210 Brechmann, H.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 86 bl. 447 1927.
- 211 Breitenbach, S.: Münch. Med. Wochenschr. 1929 bl. 1920.
- 212 Brendle, E.: Pfl. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 226 bl. 108 1930.
- 213 Breton, E. le: Compts. rend. hebd. de la Soc. de Biol. Bd. 115 bl. 854 1934.
- 214 Breton, E. le: Compts. rend. hebd. de la Soc. de Biol. Bd. 115 bl. 399 1934.
- 215 S. Brody en R. Procter: Missouri Agric. Exper. Station Bull. 193. 1933.

- 216 Broek, A.: Over het koper-, mangaan- en zinkgehalte van melk. Proefschr. 1935. Utrecht.
- 217 Brugger, M. en I. Somack: Journ. Biol. Chem. Bd. 97 bl. 23 1932.
- 218 Brugger, M., A. Mirsky en S. Member: J. Labor. a. Clin. Med. Bd. 19 bl. 474 1934. Ber. ges. Phys. Bd. 79 bl. 373.
- 219 Bruin, M. de: Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Bd. 39 bl. 4769 1930.
- 220 Bruin, M. de: Jhrb. f. Kinderheilk. 1930 bl. 257.
- 221 Bruin, M. de: Jhrb. f. Kinderheilk. 1932 bl. 330.
- 222 Bruin, M. de: Geneesk. Bladen. Bd. 28 bl. 73 1930.
- 223 Brumann, F.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 176 bl. 519 1936.
- 224 Brumann, F.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 176 bl. 589 1934.
- 225 Bruning, F.: Klin. Wochenschr. 1923 bl. 2272.
- 226 Brütt, H. en H. Knipping: Erg. d. Chirurgie. Bd. 21 bl. 2 1928.
- 227 Bucciardi, G.: Boll. d. Soc. Ital. d. Biol. Sperim. Bd. 3 bl. 77 1928.
- 228 Bufano, M. en A. Massini: Rif. Med. Bd. 43, bl. 891 1927. Bd. 44 bl. 554 1928.
- 229 Bufano, M.: Arch. Pharmac. sper. Bd. 47 bl. 241 1929.
- 230 Bufano, M.: Arch. Pharmac. sper. Bd. 48 bl. 493 1930.
- 231 Bufano, M.: Rif. Clin. Med. Bd. 29 bl. 799 en 851 1928.
- 232 Buglia, M.: Ztschr. f. Biol. Bd. 58 bl. 162 1912.
- 233 Burge, W., Neill J. en R. Ashmann: Am. Journ. of Physiol. Bd. 45 bl. 500 1918.
- 234 Burge, W.: Am. Journ. Physiol. Bd. 47 bl. 351 1918.
- 235 Burge, W. en A. Neill: Am. Journ. of Physiol. Bd. 47 bl. 13 1918.
- 236 Burge, W.: Am. Journ. Physiol. Bd. 48 bl. 133 1919.
- 237 Burge, W.: G. Wickwire en A. M. Estes: Botan. Gaz. Bd. 85 bl. 344 1928. Ber. ges. Physiol. Bd. 48 bl. 123.
- 238 Bürger, M.: Verh. d. Dtsch. Gesell. f. Inn. Med. 1927 bl. 239.
- 239 Buijten dijk, F.: Kon. Acad. v. Wetenschappen. Wis- en Natuurk. afd. Bd. 18 bl. 870 1910.
- 240 Cabrini, S.: Rif. Med. 1935 bl. 819.
- 241 Cabrini, S.: Arch. Fisiopatologica 1933. bl. 193. Ber. ges. Phys. Bd. 77 bl. 451.
- 241a Camerer, H.: Stoffwechsel des Kindes von dem Geburt bis zu Beendigung des Wachstums. Tübingen 1896.
- 242 Cannavo, L.: Arch. d. Pharmacol. Bd. 42 bl. 225 1926.
- 243 Cannon, W., F. Newton en E. Bright: Am. Journ. Physiol. Bd. 89 bl. 84 1929.



- 244 Cannon, W.: *Lancet*. 1930 bl. 1109.
- 245 Canzanelli, A.: *Am. Journ. Physiol.* Bd. 110 bl. 416 1934.
- 246 Canzanelli, A. en D. Rapport: *Am. Journ. Physiol.* Bd. 96 bl. 331 1932.
- 247 Canzanelli, A.: *Am. Journ. Physiol.* Bd. 110, bl. 410 1934.
- 248 Capo, R.: *Rif. Med.* 1930 Nr. 16.
- 249 Capo, R.: *Klin. Wochenschr.* 1929 bl. 1265.
- 250 Capstick, J. en T. Wood: *Proc. of the Roy. Soc. Ser. B.* Bd. 94 bl. 35 1922.
- 251 Carbonaro, G.: *Arch. Pharmac.* Bd. 52 bl. 241 1931.
- 252 Carmena, N.: *Arch. f. Exp. Pharmak. und Therapie.* Bd. 177 bl. 85 1934.
- 253 Carnot, P., P. Gérard: *Cpts. rend. des séances de la Soc. d. Biol.* Bd. 82 bl. 1137 1929.
- 254 Caro, L.: *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* Bd. 7 bl. 344 1932.
- 255 Carpenter, T.: *Arbeits-Physiol.* Bd. 4 bl. 532 1931.
- 256 Carpenter, T. en L. Fox: *Journ. Nutrit.* Bd. 2 bl. 375 1930.
- 257 Carpenter, T.: *Carnegie Instit. of Washington.* 1924.
- 258 Carpenter, T.: *Journ. Nutrition.* Bd. 2 bl. 389 1930.
- 259 Zie 258.
- 259a Carpenter T.: *Am. Journ. Phys.* Bd. 102 bl. 635 1932.
- 260 Caso, G.: *Rass. Ter. e Pat. Clin.* Bd. 2 bl. 658 1930.
- 261 Cassano, C.: *Arch. Fisiopatologica.* Bd. 2 bl. 275 1934. *Ber. ges. Phys.* Bd. 83.
- 262 Cassinis, D.: *Boll. d. Soc. Ital. di biol. sperim.* Bd. 2 bl. 676 1927.
- 263 Cassinis, U.: *Arch. di fisiol.* Bd. 25 bl. 590 1927.
- 264 Castex, M. en M. Schteingart: *Compts. rend. de la Soc. Biol.* Bd. 102 bl. 456 1929.
- 265 Cavalcanti, J.: *Rev. Biol. Hyg.* Bd. 3 bl. 96 1934.
- 266 Chabanier, H., M. Lebert en R. Wahl: *Bull. de la Soc. de Chim. biol.* Bd. 9 bl. 277 1929.
- 267 Chahowitch, X.: *Cpts. rend. de la Soc. Biol.* Bd. 106 bl. 683 1931.
- 268 Chahowitch, X.: *Cpts. rend. de la Soc. Biol.* Bd. 96 bl. 1113 1927.
- 269 Chambers, W. en G. Lusk: *Journ. of Biol. Chem.* Bd. 85 bl. 611 1930.
- 270 Chanutin, A.: *Journ. of Biol. Chem.* Bd. 49 bl. 485 1921.
- 271 Chauveau, H.: *Cpts. rend. Acad. d. Sc.* Bd. 125 bl. 1070 1897.
- 272 Chauveau, H.: *Cpts. rend. Acad. d. Sc.* Bd. 144 bl. 237 1907.
- 273 Chileans, M.: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 205 bl. 154 1929.

- 274 Cherbuliez, E. en I. Trusfus: Cpts. rend. Soc. Physique. Genève. Bd. 50 bl. 154 1933.
- 275 —
- 276 Chini, V.: Bioch. Ter. sper. Bd. 17 bl. 365 1930.
- 277 Ciaccio, T.: Boll. d. Soc. Ital. di Biol. Sper. Bd. 2 bl. 780 1928.
- 278 Clark en Collip: Journ. of Biol. Chem. Bd. 67 bl. 621 1926.
- 279 Claude Bernard: Leçons de physiologie opératoire. Paris 1879.
- 280 Clogne, R.: Journ. de pharmac. et de chim. Bd. 25 bl. 99 1922.
- 281 Coelho, E.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 105 bl. 143 1930.
- 282 Coelho, E.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 105 bl. 499 1932.
- 283 Coelho, E.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 99 bl. 1527 1928.
- 284 Cohen, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 139 bl. 516 1923.
- 285 Cohnheim, O.: Arch. f. Hygiene. Bd. 57 bl. 401 1906.
- 286 Coleman, W. en E. Dubois: Arch. Int. Med. Bd. 14 bl. 168 1914. Arch. Int. Med. Bd. 15 bl. 887 1915.
- 287 Collip: Ber. Ges. Phys. Bd. 37 bl. 369.
- 288 Condorelli, L.: Policlinico. Seg. prat. Bd. 29 bl. 454 1923. Ber. Ges. Phys. Bd. 14 bl. 239.
- 289 Constantino, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 117 bl. 140 1921.
- 290 Conway, E. en A. Byrne: Bioch. Journ. Bd. 27 bl. 419 1933.
- 291 Conybeare, E., H. Densham, M. Maizels en M. S. Pembrey: Journ. of Physiol. Bd. 64 bl. XIX 1927.
- 292 Corbini, G.: Policlin. Seg. prat. 1930 bl. 85. Ber. Ges. Phys. Bd. 55 bl. 700.
- 293 Cordebard, H.: Bull. de la Soc. de Chim. Biol. Bd. 10 1928.
294. Cori, G. en F. Cori: Journ. of Biol. Chem. Bd. 72 bl. 615.
- 295 Cori, F.: Proc. of the Soc. f. Exp. biol. a Med. Bd. 24 bl. 125 1926.
- 296 Cori, F.: Phys. Reviews. Bd. 2 bl. 186 1931.
- 297 Corinaldesi, S.: Rif. Med. Bd. 36 bl. 925 1920.
- 298 Costa, A.: en V. Barone: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. Bd. 6 bl. 21 1931.
- 299 Cowgill, G.: Journ. Biol. Chem. Bd. 67 bl. LIII 1926.
- 300 Cowgill, G.: Am. Journ. of Physiol. Bd. 85 bl. 45 1928.
- 300a Crecelius: Klin. Wochenschr. 1931 bl. 1199.
- 301 Crosetti, L.: Med. Klin. 1929 bl. 714.
- 302 Cuny, L. en J. Robert: Bull. Soc. Chim. Biol. Bd. 13 bl. 1167 1931.
- 303 Cuny, L. en J. Robert: Bull. Soc. Chim. Biol. Bd. 12 bl. 171 1930.

- 304 Curschmann, H.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 152 bl. 280 1926.
- 305 Czepai, A. Dtsch. Med. Wochenschr. 1922 Nr. 19.
- 306 Czerna, S. en G. Kelemen: Bioch. Zeitschr. Bd. 66 bl. 63 1914.
- 307 Czezowska, Z. en J. Goertz: Cpts. rend Seanc. Soc. Biol. Bd. 98 bl. 148 1928.
- 308 Czonka, F.: Journ. Biol. Chem. Bd. 20 bl. 539 1915.
- 309 Czonka, F.: Chem. Centr.blatt. Bd. 2 bl. 591 1917.
- 310 Daggs, R. en A. Eaton: Am. Journ. Physiol. Bd. 106 bl. 299 1933.
- 311 Dakin, H.: Phys. Reviews. Bd. 1 bl. 411 1921.
- 312 Dakin, H.: Journ. Biol. Chem. Bd. 14 bl. 321 1913.
- 312a —
- 313 Dameshek, W.: Amer. Journ. Psychiatry. Bd. 91 bl. 113 1934.
- 314 Danielopolu, D.: Klin. Wochenschr. 1928. bl. 1748.
- 315 Danielson, I.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 101 bl. 505 1933.
- 316 Danisch, F.: Klin. Wochenschr. 1928, bl. 289.
- 317 Dann, M. en W. Chambers: Journ. Biol. Chem. Bd. 95 bl. 413 1931.
- 318 Dann, M. en W. Chambers: Journ. Biol. Chem. Bd. 89 bl. 675 1930.
- 319 Dautrebande, L.: Arch. des malad. de l'app. dig. et des malad. de la nutrit. Bd. 16 bl. 273 1926.
- 320 Davis, J.: Journ. Biol. Chem. Bd. 104 bl. 207 1934.
- 321 Deist, H.: Klin. Wochenschr. 1923. bl. 930.
- 322 Delaury: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 1091 1922.
- 323 Delcourt, B.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 112 bl. 1243 1933.
- 323a Dengler, F. en L. Mayer: Zentralblatt. f. d. ges. Physiol. und Pathologie d. Stoffwechsels. 1906 bl. 228.
- 324 Depisch, F., R. Hasenöhrl en L. Schönbaum:
- 325 Derviz, G.: Fiziol. Z. Bd. 15 bl. 439 1932.
- 326 —
- 327 Dervies, G.: Z. exksp. Med. Bd. 1 bl. 76 1928. Ber. ges. Phys. Bd. 44 bl. 49.
- 328 Deuel, H. en I. Sandiford: Proc. of the Soc. f. exp. biol. a med. Bd. 23 bl. 85 1925.
- 329 Deuel, H., W. Chambers en A. Milhorst: Journ. Biol. Chem. Bd. 69 bl. 249 1926.
- 330 Deuel, H.: Journ. Biol. Chem. Bd. 75 bl. 367 1927.
- 331 Dickhoff, J.: Ztsch. Klin. Med. Bd. 120 bl. 1 1932.
- 332 Dock, W.: Amer. Journ. Phys. Bd. 97 bl. 117 1931.
- 333 Dodds, E.: Journ. of Physiol. Bd. 54 bl. 192.
- 334 Dodds, E.: Journ. of Physiol. Bd. 55 bl. 381 1921.
- 335 Dodds, E.: Journ. of Physiol. Bd. 57 bl. 139.

- 336 Donald, J.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 98 bl. 605 1931.  
 337 Donhoffner, C.: Proc. Roy. Soc. London. Bd. 110  
 bl. 125, 141 en 158. 1932.  
 338 —  
 339 Douris, R.: Bull. des sciences pharmac. Bd. 28 bl. 238  
 1922.  
 340 Dresel, K.: Ztschr. f. d. ges. Exp. Med. Bd. 55 bl. 371  
 1927.  
 341 Dresel, K.: Klin. Wochenschr. 1922 bl. 1183.  
 342 —  
 343 Dubois, E. en W. McClellan: Amer. Journ. Phys.  
 Bd. 90 bl. 334 1929.  
 344 Dubois, Ch. en M. Polonovski: Cpts. rend. Soc.  
 Biol. Bd. 90 bl. 217 1924.  
 345 Dubois, E.: Basal metabolism in health and disease  
 2e ed. Philadelphia 1927.  
 346 Durig, A.: Jahresber. Phys. 1928, bl. 255.  
 347 Dürr: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 1496.  
 348 Dürr: Zentr.bl. f. Inn. Med. 1925.  
 349 Eckstein, J. en E. Grafe: Ztschr. f. Physiol. Chem.  
 Bd. 107 bl. 73 1919.  
 350 E da, G.: Journ. of Bioch. Bd. 9 bl. 285 1928.  
 351 E da, G.: Journ. of Bioch. Bd. 10 bl. 101 1928.  
 352 Ederer, St. en J. Wallenstein: Bioch. Zeitschr.  
 Bd. 206 bl. 334 1929.  
 353 Ederer, St. en J. Wallenstein: Klin. Wochenschr.  
 1928 bl. 2298.  
 354 Ederer, St. en J. Wallenstein: Magyar. Orv. Arch.  
 Bd. 22 bl. 15 1930.  
 355 Edgar, S.: Bioch. Journ. Bd. 22 bl. 168 1928.  
 356 Eisner, G. en O. Forster: Berl. Klin. Wochenschr.  
 1921 bl. 839.  
 357 Elek en Kriss: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 51 bl. 752  
 1926.  
 358 Elek en Molnar: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 51 bl. 673  
 1926.  
 359 Ellinger, Ph.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 119 bl. 11  
 1922.  
 360 Elmer, A.: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 71 bl. 722 1930.  
 361 Elmer, A., W. Ptaszek en M. Scheps: Cpts. rend.  
 Soc. Biol. Bd. 103 bl. 429 1930.  
 362 Elmer, A., W. Ptaszek en M. Scheps: Ztschr. f.  
 Exp. Med. Bd. 71 bl. 722 1930.  
 363 Elsas, A.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 62 bl. 1.  
 364 Enderlen, E.: Arch. f. Exp. Path. Bd. 139 bl. 20  
 1929.  
 365 Endres, G.: Klin. Wochenschr. 1926. bl. 1137.  
 366 Eppinger, Papp en Schwarz: Asthma Cardiale.  
 Berlin. 1924.

- 366a Eppinger, Falta en Rudinger: Ztsch. Klin. Med. Bd. 66 1908.
- 367 Epstein, S.: Probleme der Ernährung. XVe Intern. Physiol. Kongress. Moskou-Leningrad. 1935.
- 368 Erdt, H.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 117 bl. 497 1915.
- 369 Ernst, Z. en E. Haintz: Ztsch. Klin. Med. Bd. 119 bl. 545 1932.
- 370 Ernst, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 245 bl. 299 1932.
- 371 Ernst, Z.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 77 bl. 389 1931.
- 372 Etienne, G. en M. Véraïn: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 86 bl. 394 1922.
- 373 Eveleth, D.: J. Labor. a. clin. Med. Bd. 19 bl. 783 1934.
- 374 Falkenhausen, M. v.: Arch. f. Exp. Path. Bd. 106 bl. 126 1924.
- 375 Falkenhausen, M. v.: Arch. f. Exp. Path. Bd. 103 bl. 322 1924.
- 376 Falta, W. en Höglér: Klin. Wochenschr. 1930. bl. 1807.
- 377 Falta, W.: Bioch. Zeitschr. Bd. 100 bl. 246 1920. Bd. 114 bl. 145 1921. Bd. 129 bl. 576 1922.
- 378 Falta, W., R. Grote en R. Staehelin: Hofm. Beitr. Bd. 10 bl. 199 1907.
- 379 Falta, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. J. Springer. 1909.
- 380 Falta, W., R. Grote en R. Staehelin: Hofm. Beitr. Bd. 9 bl. 333 1907.
- 381 Falta, W.: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 72 1911.
- 382 Farber: Ztschr. f. Exp. Med. 1926. bl. 525.
- 383 Farrar, G. en A. Duff: J. of. Pharmac. Bd. 34 bl. 197 1928.
- 384 Fearon, W.: Bioch. Journ. Bd. 17 bl. 800 1923.
- 385 Fearon, W.: Bioch. Journ. Bd. 17 bl. 84 1923.
- 386 Feigl, J.: Ztsch. f. d. Exp. Med. Bd. 12 bl. 55 1921.
- 387 Felix, K.: Klin. Wochenschr. 1924. bl. 385.
- 388 Festen, H.: Bijdrage tot de kennis van de samenhang tusschen de stofwisseling van de koolhydraten en vetten. Dissertatie. Utr. 1933.
- 389 Feuling, A.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 176 bl. 97 1933.
- 390 Fick, A.: Sitz. Ber. d. Phys. Med. Ges. zu Würzburg. 1890. bl. 1.
- 391 Fiessinger, Noël: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 119 bl. 182 1935.
- 392 Fiorentino, M.: Rif. Med. 1929. bl. 1271.
- 393 Fischer, S.: Kl. Wochenschr. 1927. bl. 2239.
- 394 Fischler, F. en E. Grafe: Physiologie und Pathologie der Leber. 2e Druk 1925.
- 395 Fleury, P.: Journ. de Pharmacie. Bd. 20 bl. 319 1934.

- 396 Folin, O. en W. Denis: Journ. of Biol. Chem. Bd. 12 bl. 141 1912.
- 397 Folin, O. en W. Denis: Journ. of Biol. Chem. Bd. 51 bl. 215 1922.
- 398 Folin, O. en J. Lyman: Journ. of Pharm. Bd. 4 bl. 539 1913.
- 398a Folin, O. en H. Wu: Journ. of Biol. Chem. Bd. 38 bl. 81 1919.
- 399 Folin, O. en Svedberg: Journ. of Biol. Chem. Bd. 88 bl. 85 1930.
- 400 Folin, O. en W. Denis: Journ. of Biol. Chem. Bd. 11 bl. 87 1912.
- 401 Folin, O. en H. Wu: Journ. of Biol. Chem. Bd. 38 bl. 81 1919.
- 402 Folin, O.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 51 bl. 377 1922.
- 402a Folin, O. en H. Wu: J. Biol. Chem. Bd. 77 bl. 421 Bd. 81 bl. 231.
- 403 Fontaine, R. en L. Herrmann: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 106 bl. 1061 1931.
- 404 Fontès, G. en Géorg. Welten: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 586 1922.
- 405 Fontès, G. en Alex. Yovanovitsch: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 93 bl. 690 1925.
- 406 Forbes, E. c.s.: Amer. Journ. of Physiol. Bd. 85 bl. 371 1928.
- 407 Forbes, E. c.s.: Journ. Nutrit. Bd. 8 bl. 535 1934.
- 408 Forbes, E. B.: Science 1935. bl. 291.
- 409 Forbes, E. B.: Journ. of Agric. Res. Bd. 37, bl. 253 1928.
- 410 Forsgren, E.: Klin. Wochenschr. 1929. bl. 1110.
- 411 Forsgren, E.: Sv. Läk. Sällst. Bd. 61 bl. 1 1935. Ber. ges. Physiol. Bd. 89 bl. 344.
- 412 Fosse: L'urée. Les presses universit. de Paris. 1928.
- 413 Foster, G.: Journ. of Amer. Med. Ass. 1929. bl. 2151.
- 414 Fox, F.: Bioch. Journ. Bd. 22 bl. 545 1928.
- 415 Fradkin, W. en J. Siegel: J. Labor. a. Clin. Med. Bd. 18 bl. 949 1933.
- 416 Frank, A.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 91 bl. 313 1920.
- 417 Franck, R. en R. Herzger: Klin. Wochenschr. 1926 bl. 834.
- 418 Franck, A.: zie No. 416.
- 418a Frédéricq: Arch. de Biol. Bd. 3 bl. 687 1882.
- 419 Frédéricq: Arch. intern. de Physiol. Bd. 20 bl. 213 1922.
- 420 Freise, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 54 bl. 474 1913.
- 421 Frericks: „Verdauung“, Handwörterbuch der Physiol. Bd. 3 1864.
- 422 Freud, E. en R. Plaut: Zie Höber: Lehrb. der Physiol. J. Springer. 1933.

- 423 Freude, E.: *Klin. Wochenschr.* 1932. bl. 411.
- 424 Freund, H. en Janssen: *Pfl. Arch. f. ges. Phys.* Bd. 200 1923.
- 425 Freund, H. en E. Grafe: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 121 bl. 36 1927.
- 426 Freund, H. en E. Grafe: *Pfl. Arch. f. ges. Phys.* Bd. 168 bl. 1 1917.
- 427 Freund, H. en W. Laubender: *Arch. f. Exp. Path. und Pharmakologie.* Bd. 99 bl. 131 1923.
- 428 Freund, H. en H. Popper: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 15 bl. 272 1909.
- 429 Friedberg, E.: *Erg. Inn. Med.* Bd. 20 bl. 173 1922.
- 430 Friedenwald, J.: *Amer. J. Clin. Path.* Bd. 3 bl. 271 1933.
- 431 Friedländer, E.: *Münch. Med. Wochenschr.* 1921. bl. 1225.
- 432 Frisch, F.: *Ztsch. f. ges. Exp. Med.* Bd. 56 bl. 118.
- 433 Frisco, S.: *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* Bd. 8 bl. 367 1933.
- 434 Frisco, S.: *Arch. intern. Pharmacodyn.* Bd. 45 bl. 255.
- 435 Frommel, E.: *Arch. intern. Pharmacodyn.* Bd. 48 bl. 131 1934.
- 436 Fuchs, H.: *Ztschr. f. Physiol. Chem.* Bd. 223 bl. 144 1934.
- 437 Fujii, M.: *Okayama-Igakkai-Zasshi.* Bd. 46 bl. 2609 1934.
- 438 Fujimoto, K.: *Mitt. Med. Akad. Kioto.* 1933. bl. 997.
- 439 Full, F.: *Ztschr. f. d. ges. Exp. Med.* Bd. 48 bl. 640 1926.
- 440 Fulton, M. en H. Cushing: *Arch. of Int. Med.* Bd. 50 bl. 649 1932.
- 441 Funcke, Y.: *Ztsch. f. Physiol. Chem.* Bd. 114 bl. 72.
- 441a Fürth: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 240 bl. 50 1931.
- 442 Fusco, G.: *Arch. Ostetr.* Bd. 39 bl. 389 1932. *Ber. ges. Phys.* Bd. 73 bl. 329.
- 443 Fyfe: *Dissertatio Chemico-physiologica Inauguralis de Copia Acidi Carbonici e Pulmonibus inter respirandum evoluti.* 1814. *Zie Benedict:* Nr. 113.
- 444 Gabbé: *Ztsch. Exp. Med.* Bd. 48 bl. 640 1926.
- 445 Gad, A.: *Journ. Biol. Chem.* Bd. 51 bl. 373 1922.
- 446 Gaebler, H.: *Journ. Biol. Chem.* Bd. 81 bl. 41 1929.
- 447 Gaebler, H. c.s.: *Xlle Intern. Physiol. Kongress in Stockholm.* 1926.
- 448 Gaessler, E.: *Monatsch. f. Geburtsh.* Bd. 92 bl. 397 1932.
- 449 Galenus: *Opera Omnia.* Cratander, 1538. *Medic. Fol.* No. 107-109.
- 450 Ganassi, D.: *Arch. Int. bioch. Ital.* Bd. 5 bl. 111 1933.
- 451 Gantenberg, R.: *Erg. Inn. Med.* Bd. 36 bl. 325 1929.

- 452 Gårdstam: Sv. Läkertidn 1928. bl. 1377.
- 453 Garot, L.: Rev. franc. Pediatr. Bd. 9 bl. 313 1933.
- 454 Gautier, Cl. c.s.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 95 bl. 665 1926.
- 455 Gautier, Cl.: Bull. Soc. Clin. Biol. Bd. 12 bl. 1382 1930.
- 456 Geelmuijden, H.: Erg. Phys. Bd. 24 bl. 1 1925.
- 457 Geiger, E.: Ber. ges. Phys. Bd. 81 bl. 567.
- 458 Geldrich, J. en M. Heksch: Ztschr. Klin. Med. Bd. 104 bl. 620 1926.
- 459 Gellhorn, E.: Ber. ges. Phys. Bd. 79 bl. 358.
- 460 Gellhorn, E.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 106 bl. 283 1933.
- 461 Gemeinhardt, H.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 88 bl. 622 1933.
- 462 Gephart, F. en E. Dubois: Arch. Int. Med. Bd. 15 bl. 835 1915.
- 463 Gerbi, Sl.: Arch. Pat. e Clin. Med. Bd. 11 bl. 590 1932. Ber. Ges. Phys. Bd. 70 bl. 291.
- 464 Gessler, Krausz en Rettig: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1927. bl. 227.
- 465 Giaja, J.: Ann. de Phys. Bd. 1 bl. 596 1925.
- 466 Giaja, J.: Biol. Méd. Bd. 25. No. 5 1935.
- 467 Giaja, J. en B. Maler: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 96 bl. 1013 1927.
- 468 Giaume, S.: Pediatria Arch. Bd. 3 bl. 191 1928. Ber. ges. Physiol. Bd. 51 bl. 290.
- 469 Giaume, S.: Pediatria Arch. Bd. 3 bl. 209 1928.
- 470 Gibbons, R.: Americ. Journ. Physiol. Bd. 70 bl. 26 1924.
- 471 Gibbs, G. en P. Kirk: Mikroch. N.F. 10 bl. 25 1934.
- 472 Gigon, A.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 110 bl. 109 1905.
- 473 Gigon, A.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 140 bl. 509 1911.
- 474 Gigon, A.: Verh. d. Dtsch. Kongr. f. Inn. Med. 1912. bl. 603.
- 475 Gigon, A.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1927. bl. 221.
- 476 Gigon, A.: Skand. Arch. Bd. 21 bl. 1 en 351. 1909.
- 476a Glaser, H., D. Laszlo en A. Schürmeyer: Klin. Wochenschr. 1933. bl. 138.
- 477 Glatzel, H.: Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 145 bl. 154 1929.
- 478 Goebel, F.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38 bl. 27 1924.
- 479 Goebel, F.: J. Phys. et Path. gén. Bd. 30 bl. 340 1932.
- 480 Goldman, M.: Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang. Bd. 21 bl. 204 1928.
- 481 Goldzieher, M.: Endocrinology. Bd. 17 bl. 569 1933.



- 482 Gottschalk, A.: Verh. d. Dtsch. Kongress f. Inn. Med. 1933.
- 483 Gottschalk, A. en W. Nonnenbruch: Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 99 bl. 261 1925.
- 484 Gottschalk, A.: Klin. Wochenschr. 1930. bl. 1057.
- 485 Gottschalk, A.: Klin. Wochenschr. 1923. bl. 1391.
- 486 Göttsche, O.: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 2062.
- 487 Gourévitch, A.: Cpts. rend Soc. Biol. Bd. 187 bl. 65 1928.
- 488 Goyena, J. en A. Dagrimeo: Ber. Ges. Phys. Bd. 76 bl. 568.
- 489 Graf, H.: Journ. vétér. Sci. Bd. 1 bl. 285 1934.
- 490 Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 113 1914.
- 491 Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 133 bl. 41 1920.
- 492 Grafe, E.: Verh. d. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankh. 1926. bl. 56 en 105.
- 493 Grafe, E. en O. Martiensen: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 143 bl. 87 1924.
- 494 Grafe, E. en R. Koch: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 106 bl. 564 1912.
- 495 Grafe, E.: Zentrbl. f. Inn. Med. 1933. Nr. 16.
- 496 Grafe, E. en A. Weiszmann: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 143 bl. 350 1924.
- 497 Grafe, E.: Erg. Physiol. Bd. 21 II. bl. 1 1923.
- 497a Grafe, E.: Erg. Physiol. Bd. 21 bl. 450 1923.
- 498 Grafe, E.: Arch. f. Hygiene. Bd. 62 bl. 216 1907.
- 499 Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 118 bl. 249 1916.
- 499a Grafe, E.: Klin. Wochenschr. 1934 bl. 793.
- 500 Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 118 bl. 1 1916.
- 500a Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 102 bl. 406 1911.
- 501 Grafe, E.: in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie 1933. Bd. VI. bl. 610 3e druk.
- 501a Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 95 bl. 543 1909.
- 502 Grafe, E.: Erg. Physiol. Bd. 14 bl. 253 1914.
- 503 Grafe, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 165 bl. 102.
- 504 Grafe, E.: zie Nr. 503.
- 505 Grafe, E.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1925. bl. 640.
- 506 Grafe, E.: Klin. Wochenschr. 1934. bl. 1705.
- 507 Grafe, E.: In Handb. der Bioch. van Oppenheimer. Bd. 9 Dl. X. 1925.
- 508 Grafe, E. en F. Grünthal: Verh. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 1929. bl. 176.
- 509 Grafe, E.: Hdb. d. Norm. und Path. Physiol. Bd. 5 bl. 212. 1928.

- 510 Grafe, E.: id. Bd. 5 bl. 239 1928.
- 511 Grafe, E.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 79 bl. 421 1912.
- 512 Grafe, E.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 78 bl. 485 1912.
- 513 Grafe, E.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 73 bl. 1 1911.
- 514 Grafe, E.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 65 bl. 21 1910.
- 514a Grafe, E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 116 bl. 437 1914.
- 515 Grassheim, K.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1931. bl. 141.
- 516 Grassmann, W.: Ztschr. f. Physiol. Chem. Bd. 183 bl. 32 1929.
- 517 Gratzheim: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 111 bl. 601 1929.
- 518 Gregg, D.: Am. Journ. Physiol. Bd. 100 bl. 597 1932.
- 519 Greisheimer, E.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. Bd. 28 bl. 894 1931.
- 520 Greisheimer, E.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 97 bl. 526 1931.
- 521 Griffith, E.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 111 bl. 369 1935.
- 522 Grigaut, A. en F. Guérin: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 82 bl. 25 1919.
- 523 Groebbels, F.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 218 bl. 98 1927.
- 524 Gruskin, B.: Journ. Lab. a. Clin. Med. Bd. 10 bl. 233 1924.
- 525 Guttmacher, M. S. c.s.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 49 bl. 142.
- 526 Guttmacher, M. S. en R. Weiss: Journ. Biol. Chem. Bd. 72 bl. 283 1927.
- 527 Guthmann, M. S. c.s.: Arch. Gyn. Bd. 150 bl. 78 1931.
- 528 György, P. en E. Zuntz: Journ. Biol. Chem. Bd. 21 bl. 511.
- 529 Gyperich, L.: Arch. Ital. Sci. farmacol. Bd. 4 bl. 263 1935.
- 529a Hagedorn, H. en B. Jensen: Bioch. Zeitschr. Bd. 135 bl. 146 1923.
- 530 Haggard, H.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 109 bl. 46 1934.
- 530a Halder, M.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1926 Nr. 4.
- 530b Hahn: Sitz. ber. Ges. Morph. Physiol. in München. Bd. 39 bl. 24 1929.
- 531 Hara, T.: Fol. endocrin. jap. Bd. 4 bl. 59 1929.
- 532 Hara, T.: Fol. endocrin. jap. Bd. 4 bl. 78 1929.
- 533 Hãri, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 66 bl. 66 1912.
- 534 Hãri, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 173 bl. 26 1926.

- 536 Hàri, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 34 bl. 111 1911.  
537 Hàri, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 66 bl. 1 1914.  
538 Hàri, P. en S. von Pethy: Bioch. Zeitschr. Bd. 44 bl. 6 1912.  
539 Hàri, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 66 bl. 20 1914.  
540 Hàri, P.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1908 Nr. 45.  
541 Harrow, B.: Science 1933 bl. 514.  
542 Haselhorst, G. en R. Plaut: Klin. Wochenschr. 1924. bl. 1709.  
543 Hasselbach: Bioch. Zeitschr. Bd. 46 bl. 403 1912.  
544 Hatcher, R. A. en S. Weiss: Journ. Pharmacol. a. exp. Therapeut. Bd. 22 bl. 139 1923.  
545 Hausberger, F.: Klin. Wochenschr. 1935. bl. 77.  
546 Hawley, E. en J. Murlin: Amer. Journ. Phys. Bd. 101 bl. 51 1932.  
547 Hawley, E.: c.s.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 105 bl. 46 1933.  
548 Hayasi, K.: Okayama-Igakkai-Zasshi. Bd. 41 bl. 479 1929.  
549 Hédon: Arch. int. Physiol. Bd. 103 bl. 132 1930.  
550 Heilmeyer: in Abderhalden's: Hdb. der Bioch. Arbeitsmethoden. 1929. Abt. II Teil. 2 bl. 2337.  
551 Heilner, O.: Ztschr. f. Biol. Bd. 50 bl. 488 1908.  
552 Heinbecher, P.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 80 bl. 461 1928.  
553 Helmreich, E.: Erg. Inn. Med. Bd. 35 bl. 604 1929.  
554 Helmreich, E.: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 46 1925.  
555 Helmreich, E.: Klin. Wochenschr. 1926. bl. 466.  
556 Helmreich, E.: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 50 bl. 587 1926.  
557 Helmreich, E.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 84 bl. 194 1928.  
558 Hench, P.: Arch. of Int. Med. Bd. 38, bl. 474 1926.  
559 Hertz: Ztschr. f. Tierzüchtung. Bd. 9 bl. 1 1927.  
560 Herzfeld, E.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 1280.  
561 Herzfeld, E.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1930 bl. 1558.  
562 Herzfeld, E.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 109 bl. 269 1928.  
563 Herzfeld, E.: Ztschr. f. d. ges. Physik. Ther. Bd. 35 bl. 149 1928.  
564 Herzfeld, E.: zie Nr. 563.  
565 Hesse, E.: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 62 bl. 269 1928.  
566 Hetenyi, St. en J. Pogany: Verh. d. Dtsch. Gesellschaft. f. Inn. Med. 1926. bl. 306.  
567 Heymans: gecit. naar E. Grafe in Oppenheimer's Hdb. der Biochemie. Bd. VI 1933.  
568 Hicks, C.: Austr. Journ. of Exp. Biol. Bd. 4 bl. 151 1927.

- 569 Higgins, H.: Journ. Med. Res. Bd. 34 bl. 263 1916.  
 570 Higgins, H.: Am. Journ. Physiol. Bd. 24 bl. 114 1914.  
 571 Hill, L.: Brit. Med. Journ. 1922.  
 572 Hilsinger, W.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 81 bl. 36 1927.  
 573 Hilsinger, W.: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 83 193 1928.  
 574 Hindmarsh, E.: Bioch. Journ. Bd. 18 bl. 252 1924.  
 575 Hippocrates: „Aphorismi“.  
 576 Hirsch-Kauffmann, H.: Med. Klin. 1933. bl. 562.  
 577 Hirschhorn, S.: Wien. Klin. Wochenschr. 1933. bl. 365.  
 578 Hirschhorn, S.: Wien. Klin. Wochenschr. 1933. bl. 1046.  
 579 Hisamoto, J.: Okayama-Igakkai-Zasshi. Bd. 40 bl. 2476.  
 580 Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie 1930.  
 581 Hoff, F.: Unspezifische Therapie. Julius Springer. Berlin 1930.  
 582 Hoff, J. H. van 't: Vorlesungen über theor. und physik. Chemie. 1e Aufl. 1898.  
 583 Hoffmann, F. en K. Anselmino: Klin. Wochenschr. 1931. bl. 2383.  
 584 Hoffmann, Richard: Wien. Arch. f. Inn. Med. Bd. 5 bl. 543 1923.  
 585 Högl, F.: Wien. Klin. Wochenschr. 1934. bl. 871.  
 586 Hoheneck: Beiträge zur Kenntnis der Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens. Inaug. Diss. Würzburg 1934.  
 587 Hohlweg en Meyer: Beitr. Chem. Phys. und Path. Bd. 104 bl. 206 1911.  
 589 Hok, Lan Ong.: Vergelijkend onderzoek over verschillende nierfunctieproeven. Proefschrift. Amsterdam 1932.  
 590 Holmquist, A.: Ztschr. mikrosk.-anat. Forschung. Bd. 25 bl. 30 1931.  
 591 Honda, T.: Bioch. Zeitschr. Bd. 185 bl. 173 1927.  
 592 Honda, T.: Bioch. Zeitschr. Bd. 191 bl. 34 1927.  
 593 Honda, T.: Bioch. Zeitschr. Bd. 191 bl. 13 1927.  
 594 Horn, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 226 bl. 286 1930.  
 595 Horn, Z.: Bioch. Zeitschr. Bd. 226 bl. 297 en 308. 1930.  
 596 Horn, Z.: zie Nr. 595.  
 597 Horne, E., E. Dougall en H. Magee: Journ. of Physiol. Bd. 80 bl. 48 1934.  
 598 Hornung, R.: Zentralbl. f. Gynaek. 1927. bl. 2971.  
 599 Houssay, A.: Klin. Wochenschr. 1932. bl. 1529.  
 600 Houssay, B. A.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 114 bl. 79 1933.

- 601 Houssay, B. A.: *Endocrinology*. Bd. 18 bl. 409 1934.
- 602 Howell S. c.s.: *Journ. Biol. Chem.* Bd. 104 bl. 619 1934.
- 603 Howland, C.: *Amer. Journ. Physiol.* Bd. 111, bl. 448 1935.
- 604 Howland, C.: *Ztschr. f. Physiol. Chemie.* Bd. 74 bl. 1 1911.
- 605 Howland, C.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* Bd. 8 bl. 63 1911.
- 606 Hüfner: in *Abderhalden's Hdb. der Biol. Arbeitsmethoden*. Abt. IV teil 5 2e Hft.
- 607 Ikeda, G.: *Journ. of Bioch.* Bd. 20 bl. 271 en 279 1934.
- 608 Ikeda, G.: *Zie Nr.* 607.
- 609 Ikeguchi, T. en K. Naruse: *Jap. Journ. of Med. Sciences*. P. IV. *Pharmac.* Bd. 5 bl. 36.
- 610 Inawashiro, R.: *Tohoku Journ. Exp. Med.* Bd. 12 bl. 538 1929. id. Bd. 13 bl. 65 1929.
- 611 Inawashiro, R.: *Tohoku Journ. Exp. Med.* Bd. 12 bl. 555 1929.
- 612 Isaac, S.: *Klin. Wochenschr.* 1933. bl. 208.
- 613 Ito, M.: *Transactions of the 6th. Congr. of the Far Eastern Assoc. of trop. Med.* Tokyo. Bd. 1 bl. 663 1926.
- 614 Jacobsen, A. en H. Edwards: *Am. Journ. Med. Sciences*. Bd. 159 bl. 833 1920.
- 615 Jacobsen, A.: *Zie Nr.* 614.
- 616 Jacoby, M.: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 198 bl. 163 1928.
- 617 Jaguttis, P.: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 159 bl. 204 1928.
- 618 Jahn, D.: *Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.* 1928 bl. 103.
- 619 Jahn, D.: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 159 bl. 152 1928.
- 620 Jahn, D.: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 163 bl. 39 1929.
- 621 Jahn, D.: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 159 bl. 335 1928.
- 622 Jahn, D.: *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 166 bl. 257 1929.
- 623 Jakobsen, G.: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 56 bl. 471 1913.
- 624 Janeway: *The clinical study of bloodpressure*. New-York en London 1904.
- 625 Janke, A.: *Bioch. Ztschr.* Bd. 245 bl. 362 1932.
- 626 Janney, N.: *Journ. Biol. Chem.* Bd. 20 bl. 321 1915.
- 627 Jansen, S. en H. Rein: *Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.* Bd. 128 bl. 107 1928.
- 628 Jacquet, A. en N. Svenson: *Ztschr. Klin. Med.* Bd. 41 bl. 375 1900.
- 629 Jiménez, Diaz, C. en D. Sabell: *An. Med. int.* Bd. 2 bl. 15 1933.

- 630 —
- 631 Johansson, J.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 21 bl. 1  
1908.
- 632 Johansson, J.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 21 bl. 351  
1908.
- 632a Johansson, J.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. VIII  
1898.
- 633 Johnston, M. c.s.: Journ. Biol. Chem. Bd. 78 bl. 67  
1928.
- 634 Johnston, M.: Journ. Biol. Chem. Bd. 92 bl. XCIII  
1931.
- 635 Johnston, M.: Journ. Clin. Investig. Bd. 11 bl. 437  
1932.
- 636 Jongh, S. G. de: Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1929  
bl. 797.
- 636a Joslin: Arch. of Int. Med. Bd. 16 bl. 693 1915.
- 637 Kamei, T.: Fol. endocrin. jap. Bd. 4 bl. 77 1929.
- 638 Kanai, I.: Bioch. Zeitschr. Bd. 248 bl. 383 1932.
- 639 Kanazawa, I.: Jap. Journ. of med. sciences. P. IV  
Pharmac. Bd. 1 bl. 169 1927.
- 640 Kaplan, P.: Arbeitsphysiol. Bd. 6 bl. 411 1933.
- 640a Karrenstein: Ztschr. Klin. Med. Bd. 50 1903.
- 641 Karplus, J. P.: Jhrb. Psych. Bd. 50 bl. 11 1933.
- 642 Kaufmann: Arch. de Physiol. Serie V. Bd. 28 bl. 329  
1896.
- 643 Kawahara: Journ. of Med. Sciences. Bd. 1 bl. 233  
1927.
- 644 Kawai, I.: Okayama-Igakkai-Zasshi. Bd. 45 bl. 1536  
1934.
- 645 Keeton, R. c.s.: Arch. Int. Med. Bd. 55 bl. 262 1935.
- 646 Keller, A. G.: J. Labor. a. Clin. Med. Bd. 17 bl. 1146  
1932.
- 647 Kennaway, E. L.: Brit. Journ of exp. path. Bd. 1 bl.  
135 1920.
- 648 Kerti, F.: Wiener Klin. Wochenschr. 1928 bl. 1119.
- 649 Kerti, F.: Wiener Klin. Wochenschr. 1930 bl. 524.
- 650 Kerti, F.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 2189.
- 651 Kerti, F.: Zie Nr. 648.
- 652 Kestner, O., R. Liebeschütz-Plaut en H.  
Schadow,: Klin Wochenschr. 1926 bl. 1646.
- 653 Kestner, O. c. s.: Pfl. Arch f. ges. Phys. Bd. 234, bl.  
544 1934.
- 654 Kestner, O. c. s.: Klin Wochenschr. Bd. 5 bl. 1646  
1926.
- 655 Kestner, O.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1922  
bl. 338.
- 656 Kestner, O.: Verh. d. Ges. f. Verdauungs-und Stoffw.  
Krankh. 1926 bl. 33 en 105.
- 657 Kestner, O. Hdb. d. norm. u pathol. Phys. Bd. 17. bl.  
498 1928.

- 658 Kiech, V.: Journ. Biol. Chem. Bd. 94 bl. 433 1931.
- 659 Kilduffe, R.: Arch. of path. a. laborat. Med. Bd. 4 bl. 396. 1927.
- 660 Kimura, S.: Tohoku Journ. Exp. Med. Bd. 21 bl. 13 1933.
- 660 Kimura, S.: Tohoku Journ. Exp. Med. Bd. 22 bl. 18 1933.
- 660a Kingsdorf: Die Pflanzennahrung beim Menschen. Leipzig 1891.
- 661 Kirschbaum, W.: Klin. Wochenschr. 1924 bl. 700.
- 662 Kirschbaum, W.: Ztsch. f. d. ges. Neurol. und Psychiatrie. Bd. 87 bl. 50 1923.
- 663 Kisch, B.: Bioch. Zeitschr. Bd. 247.
- 664 Kisch, B.: Bioch. Zeitschr. Bd. 238 bl. 370 1931.
- 665 Kisch, B.: Bioch. Zeitschr. Bd. 225 bl. 193 1930.
- 666 Kisch, B.: Bioch. Zeitschr. Bd. 242 bl. 28 en 436 1931.
- 667 Klafthen, E.: Arch. Gynaek. Bd. 129 bl. 66 1926.
- 668 Klein, W.: Bioch. Zeitschr. Bd. 168 bl. 187 1926.
- 669 Klein, O.: Ztsch. Klin. Med. Bd. 111 bl. 527.
- 670 Klein, O.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 75 bl. 842 1931.
- 670a Klein, O.: Bioch. Zeitschr. Bd. 72 bl. 169 1916.
- 671 Kleiner, I.: Journ. Biol. Chem. Bd. 50 1922.
- 672 Kleiner, I. S.: Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19 bl. 195 1922.
- 673 Knipping, H. W.: Klin. Wochenschr. 1928 bl. 49.
- 674 Knipping, H.: Ztsch. f. Exp. Med. Bd. 64 bl. 594 1929.
- 675 Knipping, H.: Erg. Inn. Med. Bd. 31 bl. 1.
- 676 Knipping, H.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1923 bl. 12.
- 677 Knipping, H.: Arch. f. Gynaek. Bd. 116 1923.
- 678 Knipping, H.: Ztsch. f. Exp. Med. Bd. 50 bl. 345 1926.
- 678a Knipping, H.: „Der Knipping-apparat“. A. Dargatz. Hamburg.
- 679 Knipping, H.: Klin. Wochenschr. 1925 bl. 2047.
- 680 Kobayashi, F.: Jap. Journ. of exp. Med. Bd. 12 bl. 51. Jan. 1934.
- 681 Kobayashi, F.: zie Nr. 680.
- 682 Kobayashi, F.: zie Nr. 680.
- 683 Kobori, B.: Bioch. Zeitsch. Bd. 180 bl. 218 1927.
- 684 Koch, F.: Journ. of laborat. a. clin. Med. Bd. 11 bl. 776 1926.
- 685 Koch, E.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1933 bl. 430.
- 686 Koehler, A. c.s: Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 48 1929.
- 687 Koehler, G.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 110.
- 688 Kommerell, H.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 118 bl. 474 1931.

- 689 Kommerell, H.: Arch. f. exp. Path. Bd. 161 bl. 141 1931.
- 690 Komuro, M.: Fol. Endocrin. jap. Bd. 5 bl. 60 1929.
- 691 Königer, H.: Verh. d. Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 1927 bl. 234.
- 692 Koræen, G.: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 11 bl. 175 1901.
- 693 Kornfeld en Nobel: Klin. Wochenschr. 1928. bl. 377.
- 693a Körösy, P.: Ztsch. f. Physiol. Chem. Bd. 62 bl. 68.
- 694 Kosaka, T.: Jap. J. Med. Sci. Trans. III. Biophysics 2. 1931.
- 695 Kotschneff, N.: Klin. Wochenschr. 1933. 1261.
- 696 Kowarski, A.: Med. Klin. Jrg. 17 bl. 911.
- 697 Kowitz en Lichtwitz: Zentr.bl. Innere Med. 1925.
- 698 Kraus, E.: Ztsch. f. Klin. Med. Bd. 18 1891.
- 699 Kraus, E., G. Bruni en R. Rettig: Ztsch. Klin. Med. Bd. 112 bl. 19 1929.
- 700 Kraus, E.: Zbl. Inn. Med. 1933 bl. 365.
- 701 Kraus, E. en R. Rettig: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 163 bl. 337 1929.
- 702 Kraus, E. en Küppers: Ztschr. Klin. Med. Bd. 118 bl. 64 1931.
- 703 Kraus, E.: zie Nr. 702.
- 704 Kraus, E. en C. Zondek: Kl. Wochenschr. 1922 bl. 1773.
- 705 Krebs, H.: Klin. Wochenschr. 1933 bl. 363.
- 706 Krebs, H.: Ztsch. Physiol. Chem. Bd. 218 bl. 156 1933.
- 707 Krebs, H.: Ztsch. Physiol. Chem. Bd. 230 bl. 278 1934.
- 708 Krebs, H. en K. Henseleit: Kl. Wochenschr. 1932 bl. 757 en 1137.
- 708a Krebs, H. en K. Henseleit: Ztsch. f. Physiol. Chem. Bd. 210 bl. 33 1932.
- 709 Krebs, H. A.: Erg. d. Enzymforschung. Bd. 3 bl. 247 1934.
- 710 Krebs, H.: Klin. Wochenschr. 1932 bl. 1744.
- 711 Krebs, H.: zie Nr. 710.
- 712 Kriss, M., E. B. Forbes en R. Miller: Journ. Nutrition. Bd. 8 bl. 509 1934.
- 713 Krogh, A. en J. Lindhart: Bioch. Journ. Bd. 14 bl. 290 1920.
- 713a Krogh, A.:
- 714 Krummacher, O.: Erg. Physiol. Bd. 27 bl. 188 1926.
- 715 Krzywaneck, F.: Bioch. Zeitschr. Bd. 134 bl. 500.
- 716 Kusaka, S.: Jap. Journ. Gastro-enterol. Bd. 4 bl. 202 1932.
- 717 Kuthy, A. v.: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 225 bl. 567 1930.
- 718 Labbé, M. en M. Rubinstein: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 112 bl. 1038 1933.



- 719 Labbé, M. en M. Rubinstein: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 112 bl. 1152 1933.
- 720 Labbé, M. en H. Stévenin: Le Metabolisme basal. Ed. Mason & Cie. Paris 1929.
- 721 Labbé, H. en B. Théodoresco: Ann. de Méd. Bd. 14 bl. 67 1923.
- 722 Labbé, M. en M. Rubinstein: Arch. des Mal. digest. Bd. 24 bl. 561 1934.
- 723 Lambling, E.: Presse Méd. 1920 bl. 290.
- 724 Lami, G.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 1028.
- 725 Lami, G.: Arch. Pat. e Clin. med. Bd. 9 bl. 237 1930. Ber. ges. Phys. Bd. 56 bl. 521.
- 726 Lami, G.: Klin. Wochenschr. 1929 bl. 1030-1031.
- 727 Lami, G.: Klin. Wochenschr. 1929 bl. 1314.
- 728 Lami, G.: La Rif. Med. 1930 bl. 77.
- 729 Langley, J.: Das Autonome Nervensystem. Julius Springer, Berlin.
- 730 Lapin, L., en W. Hein: Ztschr. Anal. Chem. Bd. 98 bl. 236 1934.
- 731 Laquer, F.: Klin. Wochenschr. 1922. bl. 822.
- 732 Laszlo, D. en A. Schürmeyer: Ztschr. Klin. Med. Bd. 116 bl. 22 1931.
- 733 Laszlo, D. c.s.: Zie Nr. 732.
- 734 Laudon, A. c.s.: Arch. des Mal. App. digest. Bd. 22 bl. 370 1932.
- 735 Laudat, M.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 83 bl. 730 1920.
- 736 Laufberger, W. en Sefcik: Bioch. Zeitschr. Bd. 145 bl. 274.
- 737 Laufberger, W.: Ber. ges. Physiol. Bd. 36, bl. 160.
- 738 Laufberger, W.: Ztschr. f. Exp. Med. Bd. 39 bl. 487 1925.
- 739 Laufberger, W.: Zie Nr. 737.
- 740 Lauter, S.: Klin. Wochenschr. 1932 bl. 728.
- 741 Lauter, S.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 150 bl. 315 1926.
- 742 Lavoisier en Séguin: Ouvres de Lavoisier. Paris. 1862. Bd. 2 bl. 688.
- 743 Lawrence, R. O.: Brit. Journ. exp. Path. Bd. 11 bl. 145 1930.
- 744 Lax, H. en G. Pétényi: Monatsch. f. Kinderhk. Bd. 36 bl. 385 1927.
- 745 Leimdörfer, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 40 bl. 326 1912.
- 746 Leimdörfer, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 133 bl. 409 1922.
- 747 Leites, S.: Ann. de Physiol. Bd. 11 bl. 125 1935.
- 748 Leites, S. c.s.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 80 bl. 700 en 709. 1932.

- 749 Leites, S. c.s.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 90 bl. 378 1933.
- 750 Leschke, E.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1926 bl. 326.
- 751 Lesné, E., J. Lièvre en R. Dubois: Rev. franc. Pédiatr. Bd. 8 bl. 188 1932.
- 752 Lesser, E., en J. Zipf: Bioch. Zeitschr. Bd. 140 bl. 612.
- 753 Leszler, A. en L. Pauliczky: Ztsch. Exp. Med. Bd. 81 bl. 268 1932.
- 754 Levine, S. c.s.: Amer. Journ. Dis. Children. Bd. 31 bl. 323 1926. Bd. 33 bl. 722 1927. Bd. 36 bl. 740 1928.
- 755 Levine, S.: Zie Nr. 754.
- 756 Lewis, H. c.s.: Journ. Biol. Chem. Bd. 36 bl. 9 1918.
- 757 Lewis, H. en J. Luck: Journ. Biol. Chem. Bd. 103 bl. 227 1933.
- 758 Leyser, E.: Arch. f. Psych. und Nervenkrh. Bd. 68 bl. 58 1923.
- 759 Lichtwitz, L.: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 1189.
- 760 Lichtwitz, L.: Klin. Wochenschr. 1933 bl. 952.
- 761 Liebeschütz-Plaut, R. en H. Schadow: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 148 bl. 214 1925.
- 762 Liebeschütz-Plaut, R. c.s.: Pfl. Arch. f. ges. Phys. Bd. 214 bl. 537 1926.
- 763 Liebeschütz-Plaut, R. c.s.: Pfl. Arch. f. ges. Phys. Bd. 217 bl. 717 1927.
- 764 Liebeschütz-Plaut, R.: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 2153.
- 764a Liebeschütz-Plaut, R.: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 1189.
- 765 Liebeschütz-Plaut, R.: Zie Nr. 763.
- 766 Liebeschütz-Plaut, R.: 9e Tagung Dtsch. Physiol. Ges. Rostock. 1925.
- 767 Liebesny, P.: Klin. Wochenschr. 1928 bl. 49.
- 768 Liebesny, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 144 bl. 308 1924.
- 769 Liebesny, P.: Klin. Wochenschr. 1927. bl. 52.
- 770 Liebesny, P.: Klin. Wochenschr. 1925. bl. 156.
- 771 Liebesny, P.: Wien. Klin. Wochenschr. 1925. bl. 786.
- 772 Liebesny, P.: Einflüsse der Hypophyse auf den Energiewechsel. Kopenhagen. 1926.
- 773 Linderström-Lang, K.: Ztsch. f. Physiol. Chem. Bd. 220 bl. 5 1931.
- 774 Linderström-Lang, K.: zie Nr. 773.
- 775 Livierato, S. c.s.: Cpts. rend. Biol. Bd. 117 bl. 1088 1934.
- 776 Lockwood, M.: Bioch. Journ. Bd. 26 bl. 745 1932.
- 777 Loeb, L. c.s.: Proc. Soc. Exp. Biol. Bd. 27 bl. 490 1930.
- 778 Loeffler: Ztsch. Klin. Med. Bd. 87 bl. 280 1919.

- 779 Loeper: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 94 bl. 272 1926.  
 780 Loeper: Zie Dubois en Polonowski: Nr. 344.  
 781 Loewenstein, W.: Klin. Wochenschr. 1934. bl. 394.  
 782 Loewenstein, W.: Klin. Wochenschr. 1930  
 bl. 2255.  
 783 Loewy, A.: Pfl. Arch. ges. Phys. Bd. 43 bl. 515 1888.  
 783a Loewy, J.: Klin. Wochenschr. 1927. bl. 2169.  
 784 Loewy, A. en Richter: Zentralbl. f. Physiol. 1902.  
 785 Loewy, A. en H. Zondek: Ztsch. f. Klin. Med.  
 Bd. 95 bl. 282 1922.  
 786 Lombroso, U. en G. Sunzeri: Arch. intern. Phar-  
 mac. Bd. 41 bl. 387 1931.  
 787 Lombroso, U.: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. Bd. 7 bl.  
 565 1932.  
 788 Lombroso, U.: Zie Nr. 787.  
 789 Lombroso, U.: Arch. Intern. Pharmac. Bd. 42 bl. 400  
 1932.  
 790 Lombroso, U.: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. Bd. 7 bl. 561  
 1932.  
 791 Lombroso, U.: Arch. intern. Pharmac. Bd. 44 bl. 50  
 1932.  
 792 Lombroso, U.: Ann. de Physiol. Bd. 11 bl. 401 1935.  
 793 Lombroso, U.: Ratt. Clin. Bd. 32 bl. 1 1933. Ber.  
 Ges. Physiol. Bd. 76 bl. 104.  
 794 London, E.: Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 230 bl.  
 279 1934.  
 795 London, E. c.s.: Zeitschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 227  
 bl. 223 1934.  
 796 London, E. c.s.: Zeitschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 227  
 bl. 233 1934.  
 797 London, E. c.s.: Arch. f. exp. Path. Bd. 163 bl. 401  
 1931.  
 798 Löning, K.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 97 bl. 252  
 1909.  
 799 Lövgren, S.: Bioch. Zeitschr. Bd. 119 bl. 215 1921.  
 800 Lövgren, S.: Bioch. Zeitschr. Bd. 137 bl. 206 1923.  
 801 Loutsch, H. en G. Ungar: Cpts. rend. Soc. Biol.  
 Bd. 115 bl. 808 1934.  
 802 Löw, A. en A. Krèma: Wien. Klin. Wochenschr. 1928  
 bl. 1433.  
 803 Lublin, A.: Ztsch. Klin. Med. Bd. 109 bl. 371 1928.  
 804 Lublin, A.: Klin. Wochenschr. bl. 1263. 1926.  
 805 Lublin, A.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 125  
 bl. 229 1927.  
 806 Lucius, A.: Ueber den Einfluss injizierbaren Leberex-  
 trakte und einzelner in ihnen enthaltener Aminosäuren  
 auf den Blutzucker von Mensch und Tier. Giessen. Diss.  
 1932.  
 807 Luck, J. M. c.s.: Bioch. Journ. Bd. 27 bl. 1648 1933.

- 808 Luck, J. M. c.s.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 32 bl. 1039 1935.
- 809 Luck, J. M. c.s.: Bioch. Journ. Bd. 27 bl. 1648 1933.
- 810 Luck, J. M. c.s.: Journ. Biol. Chem. Bd. 92 bl. LXV 1931.
- 811 Lundsgaard, E.: Skand. Arch. Physiol. Bd. 62 bl. 223 1931.
- 812 Lundsgaard, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 217 bl. 125 1930.
- 813 Lundsgaard, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 217 bl. 147 1930.
- 814 Lundsgaard, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 173 bl. 269.
- 815 Lundsgaard, E. en S. Aage Holboell: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 92 bl. 525.
- 816 Lusanna: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 70 bl. 838 1911.
- 817 Lusk, G.: Journ. Nutrition. Bd. 3 bl. 519 1931.
- 818 Lusk, G.: Leopoldina. Bd. 4 bl. 191 1929.
- 819 Lusk, G., W. Chambers en Dann: Journ. Biol. Chem. Bd. 94 bl. 511 1930.
- 820 Lusk, G. en W. Chambers: Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 430 1929.
- 821 Lusk, G.: „Medicine”. 1922 bl. 311.
- 822 Lusk, G.: „Elements of the Science of Nutrition. 1910.
- 823 Lusk, G.: Proc. XVIII Intern. Congress. Med. (London) 1913. Sec. II.
- 824 Lusk, G.: Science. Bd. 76 bl. 129.
- 825 Lusk, G.: Ergebn. der Physiol. Bd. 33 bl. 103 1931.
- 826 Lusk, G.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 32 bl. 421.
- 827 Lusk, G.: Ergebn. Physiol. Bd. XII bl. 315 1912.
- 828 Lusk, G.: Journ. Biol. Chem. Bd. 15 bl. 27.
- 829 Lusk, G.: Journ. Biol. Chem. Bd. 49 bl. 453 1921.
- 830 Lusk, G.: Ztsch. Physiol. Chem. Bd. 56 bl. 106 1910.
- 830a Lusk, G.: Journ. Biol. Chem. Bd. 20 bl. 555 1915.
- 831 Lusk, G.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. bl. 861 1908.
- 831a Lüthje, H.: Arch. f. Exp. Path. und Pharm. Bd. 48 bl. 184 1902. Bd. 50 bl. 268 1903.
- 831b Lüthje, H.: Therapie der Gegenwart. Mei 1905.
- 832 Mack en Villars: Ber. ges. Physiol. Bd. 27 bl. 374.
- 833 Mackay, E. c.s.: Journ. Clin. Investigation. Bd. 4 bl. 295 1927.
- 833a Magath, T.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 78 bl. 258 1926.
- 834 Magnus-Levy, A.: Pfl. Arch. f. ges. Phys. Bd. 55 bl. 1 1894.
- 835 Magnus-Levy, A.: Ztsch. f. Klin. Med. Bd. 33 bl. 269 1897.
- 836 Magnus-Levy, A.: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 52 bl. 201.
- 837 Magnus-Levy, A.: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 112 bl. 468 1930.

- 838 Maignon, F. en A. Painvin: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 188 bl. 573 1929.
- 839 Maignon, F. en A. Painvin: Ann. de Physiol. Bd. 4 bl. 710 1918.
- 840 Males, B. en J. Magaz: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. Bd. 4 bl. 461 1929.
- 841 Manca: Policlinico Sez. prat. 1932 bl. 517.
- 842 Mann, F. c.s.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 81 bl. 496 1927. Bd. 87 bl. 497 1928.
- 843 Mann, F., C. Wilhelmj en J. Bollmann: Am. Journ. Physiol. Bd. 81 bl. 496 1927.
- 844 Mansfeld, G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 200 bl. 194 1928.
- 845 Mansfeld, G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 234 bl. 257 1931.
- 846 Mansfeld, G. en Z. Horn: Bioch. Zeitschr. Bd. 209 bl. 34 1929.
- 847 Mansfeld, G. en Z. Horn: Dtsch. Med. Wochenschr. 1928. bl. 647.
- 848 Maranon, G.: Ueber die hypophysaire Fettsucht. Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 151 bl. 129 1926.
- 849 Marble, A. en F. Strieck: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 173 bl. 538 1932.
- 850 Margosches, B. M.: Bioch. Zeitschr. Bd. 137 bl. 542 1923.
- 851 Margosches, B. M.: Bioch. Zeitschr. Bd. 136 bl. 119 1923.
- 852 Margreth, c.s.: gecit. naar Grafe, E. in Brauer's Beiträge. Bd. 75 bl. 47 1930.
- 853 Marie, A.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 10 1922.
- 854 Marino, S.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze. Bd. 36 bl. 20 1923.
- 855 Mark, R.: Klin. Wochenschr. 1928 bl. 2012.
- 856 Mark, R. en H. Reinwein: Arch. f. Exp. Path. Bd. 139 bl. 68 1929.
- 857 Mark, R.: Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1929 bl. 525.
- 858 Mark, R.: Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 142 bl. 78 1929.
- 859 Mark, R.: Ztsch. Arbeitsphysiol. Bd. 2 bl. 129 1929.
- 860 Mark, R.: Erg. Inn. Mediz. Bd. 42 bl. 156 1932. Bd. 43 bl. 667 1932.
- 861 Martin, Field en Hall: Amer. Journ. Physiol. Bd. 88 bl. 407 1929.
- 862 Martini: Boll. Soc. Ital. Biol. sper. Bd. 3 bl. 451 1928.
- 863 Martino, G.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 447 1929.
- 864 Masamune, H.: Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi. Bd. 20 bl. 726 1927.
- 865 Masamune, H.: Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi. Bd. 20 bl. 511 1927.
- 866 Mason: Journ. Clin. Investig. Bd. 2 bl. 521 1925.

- 867 Mason, c.s.: Journ. Clin. Investig. Bd. 4 bl. 353 1927.
- 868 Mautner, H.: Klin. Wochenschr. 1924. bl. 2321 en 2369.
- 869 May, C. en H. Ross: Journ. of the Amer. Chem. Soc. Bd. 43 bl. 2574 1921.
- 870 May, E. en A. Meyer-Heine: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 112 bl. 1311 1933.
- 871 Mazocco, P.: Rev. Soc. argent. Biol. Bd. 8 bl. 621 1932.
- 872 Mazocco, P.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 113 bl. 456 1933.
- 873 Mc. Cann, W.: Calorimetry in Medicine. Williams and Wilkins Company. 1924.
- 874 Mc. Cann, W.: Arch. of intern. Med. Bd. 28 bl. 847.
- 875 Mc. Clellan, W.: Journ. Biol. Chem. Bd. 93 bl. 419 1931. Bd. 87 bl. 651 1930. Bd. 87 bl. 669 1930.
- 876 Mc. Clellan, W.: Zie 875.
- 877 Mc. Clellan, W.: Journ. Clin. Investigation. Bd. 11 bl. 513 1932.
- 878 Meyer, H.: Bioch. Zeitschr. Bd. 209 bl. 200 1929.
- 879 Melchior, F.: Albuminurie en nierfunctie. Proefschrift Amsterdam 1934.
- 880 Melly, J. en A. v. Röth: Bioch. Zeitschr. Bd. 153 bl. 285 1924.
- 881 Melly, J. en A. v. Röth: Bioch. Zeitschr. Bd. 154 bl. 127 1927.
- 882 Merke, F.: Schw. Med. Wochenschr. 1927 bl. 833.
- 883 Merkle: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 210 bl. 36 1928.
- 884 Merklen, P. en J. Guillaume: Presse Méd. 1927. bl. 1249.
- 885 Merklen, P. en J. Guillaume: Zie Nr. 884.
- 886 Messing: Bioch. Zeitschr. Bd. 218 bl. 54 1930.
- 887 Mestrézat, W. en M. Janet: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 83 bl. 920.
- 888 Meuwisse, Th.: Onderzoek omtrent praktische waarde der wetten van Ambard en der voorgestelde wijzigingen. Proefschrift Utrecht 1924.
- 889 Meuwisse, Th. en J. van Ruyven: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924. bl. 1264.
- 890 Meyer en Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. 8ste Druk, 1933.
- 891 Meyer en Heinelt: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 142 bl. 94 1923.
- 892 Meyer, E.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 55 bl. 649 1927.
- 893 Meyer, E.: Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1931 bl. 375.
- 894 Meyer, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 208 bl. 127 1929.
- 895 Meyer, F.: Arbeits Physiol. Bd. 2 bl. 372 1930.
- 896 Meyerhof, O. c.s.: Bioch. Zeitschr. Bd. 157 bl. 459 1925.

- 897 Meyerhof, O.: Bioch. Zeitschr. Bd. 171 bl. 238 1925.  
898 Meythaler, F.: Klin. Wochenschr. 1934. bl. 753.  
899 Michaël, D., F. Bendescu en P. Vanca: Cpts.  
rend. Soc. Biol. Bd. 98 bl. 1468 1928.  
900 Miheiro, E.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 97 bl. 865  
1927.  
901 Mills, C. en H. Necheles: Proc. Soc. Exp. Biol. a.  
Med. Bd. 25 bl. 195 1927.  
902 Mills, C. en H. Necheles: Chinese Journ. of Physiol.  
Bd. 2 bl. 19 1928.  
903 Mills, C.: Journ. Biol. Chem. Bd. 55 bl. XVIII.  
904 Minami, S. en H. Nishiyama: Jap. Journ. Med.  
Sc. P. IV. Bd. 5 bl. 95 1931.  
905 Minami, S. en H. Nishiyama: Fol. pharmac. jap.  
Bd. 14 Nr. 2.  
906 Mirklin, A.: Journ. of Lab. a. Clin. Med. Bd. 8 bl. 50  
1922.  
907 Missal, E. en M. Johnston: Journ. of Lab. a. Clin.  
Med. Bd. 14 bl. 314 1929.  
908 Mitchell, H. en T. Hamilton: Chem. catalog.  
Comp. Inc. 1929.  
909 Miyazaki, K. en J. Abelin: Bioch. Zeitschr. Bd.  
149 bl. 109 1924.  
910 Miyazaki, K. en J. Abelin: Bioch. Zeitschr. Bd. 152  
bl. 29 1924.  
911 Miyoshi, M.: Mitt. Med. Akad. Kioto. Bd. 13 bl. 837  
1935.  
912 Mohr: Zeitschr. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 4  
bl. 910 1907.  
913 Moller: Acta Med. scand. suppl. 21. bl. 1 1927.  
914 Monasterio, G.: Wien. Arch. Inn. Med. Bd. 21  
bl. 451 1931.  
915 Montmollin, C. de: Schweiz. Med. Wochenschr.  
1929, bl. 217, 940 en 961.  
916 Moor, U.: Bioch. Zeitschr. Bd. 143 bl. 423 1923.  
917 Moraczewski, W. c.s.: Arch. f. Exp. Path. und  
Pharmak. Bd. 160 bl. 703 1931.  
918 Morgan, A. en G. Hatfield: Amer. Journ. of dis.  
of children. Bd. 32 bl. 516.  
919 Morgulis, S.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 71 bl. 49  
1924.  
920 Morgulis, S. en A. Edwards: Amer. Journ. Physiol.  
Bd. 68 bl. 477 1924.  
921 Morgulis, S.: Journ. Biol. Chem. Bd. 66 bl. 353 1935.  
922 Mosenthal, H.: Amer. Journ. of Med. Sc. Bd. 160  
bl. 808.  
923 Mosenthal, H.: Journ. Biol. Chem. Bd. 97  
bl. LXXXIV 1932.  
924 Mulder: Amer. Journ. Physiol. Bd. 93 bl. 675 1930.

- 925 Mulert, E.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 221 bl. 599 1929.
- 926 Muller, P.: Klinische methoden voor Scheikunde en Microscopie. 2e Dr. 1934. Utrecht.
- 927 Müller, F. v.: Bull. N. Y. Acad. Med. Ser. II Bd. 2 bl. 502 1926.
- 928 Müller, F. v.: Volkmann's Klin. Vorträge. 1900. Nr. 272.
- 928a Müller, A.: Zentralbl. f. ges. Phys. und Path. d. Stoffw. 1911. Nr. 15.
- 929 Müller, F. von: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1927 bl. 233.
- 930 Müller, O.: Bioch. Zeitschr. Bd. 28 bl. 427 1910.
- 931 Müller, L.: Kl. Wochenschr. 1936, bl. 3.
- 931a Müller: Lebensnerven. J. Springer.
- 932 Müller, P.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 174 bl. 47.
- 932a Müller, C.: Bioch. Zeitschr. Bd. 216 bl. 85 1929.
- 933 Müller, C.: Zie Nr. 930.
- 934 Murlin, J.: Journ. Biol. Chem. Bd. 22 bl. 15 1915.
- 935 Murlin, J.: Barker's Endocrinology. Bd. 3 bl. 515 1923.
- 936 Murlin, J.: Amer. Journ. Dis. Children. Bd. 9 bl. 43 1915.
- 937 Murschhauer, A. en Hidding: Bioch. Zeitschr. Bd. 42 bl. 357 1912.
- 938 Nakashima, Y. en K. Maruoka: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 143 bl. 318.
- 939 Nakayama, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 155 bl. 413 1925.
- 939a Nakayama, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 156 bl. 381 1925.
- 939b Nakayama, K.: Zie Nr. 939.
- 940 Nakayama, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 151 1924.
- 941 Nasset, E., T. Garlick en R. Swift: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. Bd. 28 bl. 483 1931.
- 942 Necheless, H.: Chin. Journ. of Physiol. Bd. 3 1928.
- 943 Necheless, H. en C. Mills: Chin. Journ. of Physiol. Bd. 2 bl. 25 1928.
- 944 Nehring en Schmoll: Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 31 bl. 59 1897.
- 945 Never, H.: Klin. Wochenschr. 1931 Nr. 1164.
- 946 Nichols, M. en C. Willits: Journ. Amer. Chem. Soc. Bd. 56 bl. 769 1934.
- 947 Nicloux, M. en G. Welter: Cpts. rend. d. séances de l'Acad. d. Sciences. Bd. 173 bl. 1490 1921.
- 948 Nicloux, M. en G. Welter: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 584 1922.
- 949 Niemann, A.: Jhrb. f. Kinderheilk. Bd. 74 bl. 273 1911.
- 950 Nobel, A. en Rosenblüth: Ztschr. Exp. Med. Bd. 43 bl. 342 1923.



- 951 Nollan, E.: J. Biol. Chem. Bd. 21 bl. 611 1915.
- 952 Nonnenbruch, W.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 156 bl. 312 1926.
- 953 Nord, F.: Acta. Med. Scand. Bd. 65 bl. 61 1926. Bd. 70 bl. 77 1929.
- 954 Nord, F., H. Deuel en J. Evenden: Journ. Biol. Chem. Bd. 80 bl. 115 1928.
- 955 Norris, E. en W. Gibb: J. Labor. a Clin. Med. Bd. 15 bl. 281 1929.
- 956 Nothaas, R.: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 524.
- 957 Never, E.: Zie 945.
- 958 Nothaas, R.: Med. Welt. 1928. Nr. 37.
- 959 Nothaas, R.: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 221 bl. 763 1929.
- 960 Nothaas, R.: Zie Nr. 959.
- 961 Nothaas, R. en H. Never: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 224 bl. 527 1930.
- 962 Nothaas, R. en J. Mulzer: Klin. Wochenschr. 1929 bl. 1065.
- 963 Noyons, A. K.: Arch. neerl. de physiol. Bd. 11 bl. 394 1926.
- 964 Noyons, A. K.: Verh. 14e Intern. Kongr. Physiol. bd. 32 bl. 194.
- 965 Noyons, A. K.: Grepen uit de ontwikkeling onzer kennis over het metabolisme. Inaug. Rede Utr. 1928.
- 965a Noyons, A. K.: Zie Nr. 966.
- 966 Noyons, A. K. en J. Jongbloed: Acta Brevia neerl. Bd. 3 bl. 46 1933.
- 967 Noyons, A. K.: The differential Calorimeter Louvain 1927.
- 968 Noyons, A. K. en P. Bouckaert: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 95 bl. 1133 1926.
- 969 Noyons, A. K. en P. Bouckaert: Ann. de la Soc. Scient. de Bruxelles 1926. bl. 320.
- 970 Noyons, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 267 bl. 466 1933.
- 970a Oberdisse, K. en M. Eckardt: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1935. bl. 311.
- 971 Oblaszon, G. D. c.s.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 72 bl. 710 1930.
- 972 Odin, M. en E. Werdinius: Act. Med. Scand. Bd. 81 bl. 249 1934.
- 973 Ohara, M.: Mitt. Med. Akad. Kioto. Bd. 9 bl. 615 1933.
- 974 Okada, S. en T. Hayashi: Journ. biol. Chem. Bd. 51 bl. 121 1922.
- 975 Okada, S. c.s.: Arch. Int. Med. Bd. 40 bl. 289 1927.
- 976 Okagawa, M., K. Andoh en T. Isshiki: Jap. Journ. Med. Sc. P. IV. Bd. 5 bl. 96 1931.
- 977 Okey, J.: Journ. Biol. Chem. Bd. 88 bl. 367 1930.
- 978 Olivier, H. en M. Herbain: Nutrition. Bd. 1 bl. 261 1931.

- 979 Olshausen, W.: Zentralbl. f. Inn. Med. 1930. bl. 850  
1930.
- 980 Oppenheimer, C.: Bioch. Zeitschr. Bd. 79 bl. 302  
1917.
- 981 Oppenheimer, C.: Hdb. der Bioch. Dl. VI 1928 en  
Dl. IX 1933.
- 982 Oppenheimer, C.: Chem. Grundlagen der Lebens-  
vorgänge. Leipzig 1933.
- 983 Zie Nr. 981.
- 984 Orator: Wien. Med. Wochenschr. 1923.
- 985 Orestano, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd. 8 bl. 1148  
1933.
- 986 Orestano, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd. 8 bl. 382  
1933.
- 987 Orestano, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd. 8 bl. 1150  
1933.
- 988 Orestano, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd. 8 bl. 1146  
1933.
- 989 Ornstein, L.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 115 bl. 779-  
783.
- 989a Ornstein, L.: Bioch. Zeitschr. Bd. 44 bl. 140 1912.
- 990 Orr, A.: Bioch. Journ. Bd. 18 bl. 806 1924.
- 991 Orst, J. en J. Bollmann: Journ. of the Amer. Chem.  
Soc. Bd. 49 bl. 805 1927.
- 992 Osterberg, A.: Journ. of Biol. Chem. Bd. 76 bl. 749.
- 993 Paal, H.: Kl. Wochenschr. 1933. bl. 649.
- 994 Paasch, G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 197 bl. 460 1928.
- 995 Paasch, G.: Monatschr. Kinderheilk. Bd. 59 bl. 181  
1934.
- 995a Pächtner, K.: Respir. Stoffwechselforschung und Ihre  
Bedeutung für Nutztierhaltung und Tierheilkunde. Diss.  
Berlin. 1909.
- 996 Panoff, A.: Monatsch. f. Kinderhkl. Bd. 68 bl. 194  
1934.
- 997 Parnas, I., A. Rosenblüth en R. Wagner:  
Zeitschr. f. Exp. Med. Bd. 38 bl. 445 1923.
- 998 Parnas, I. c.s.: Zie Nr. 997.
- 999 Partos, S.: Bioch. Zeitschr. Bd. 103 bl. 292 1920.
- 1000 Paschkis, K.: Klin. Wochenschr. 1930. bl. 1919.
- 1001 Paschkis, K. en A. Schwoner: Ztsch. Klin. Med.  
Bd. 128 bl. 67 1935.
- 1002 Paschkis, K.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 119 bl. 581  
1932.
- 1003 Paschkis, K.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 81 bl. 156 1932.
- 1004 Pasqualino, G.: Arch. Intern. Physiol. Bd. 33 bl. 185  
1930.
- 1005 Pasqualino, G.: Rio. Pat. Sper. Bd. 5 bl. 381 1933.
- 1006 Patrono, V.: Fisiol. e Med. Bd. 5 bl. 691 1934.
- 1007 Patterson, J.: Bioch. Journ. Bd. 19 bl. 601 1925.

- 1008 Pawlowski, I.: gecit bij Grafe in C. Oppenheimer Hdb. der Bioch. Bd. IX 1933 en A. W. Elmer, Ztsch. exp. Med. Bd. 71 bl. 722 1930.
- 1009 Pazzi, D. en A. Spann: Bioch. e. Ter. sper. Bd. 20 bl. 531 1933.
- 1010 Péchon, L.: Bull. de la Soc. de Chim. biol. Bd. 8 bl. 314 1926.
- 1011 Perroncito en Sunzeri: Rif. Med. Bd. 40 bl. 241 1924.
- 1012 Petényi, G. en H. Lax: Monatschr. f. Kinderhkk. Bd. 36 bl. 381 1927.
- 1013 Peters, J.: Geneesk. Gids. 1933. bl. 621.
- 1014 Peters, J.: Klin. Wochenschr. 1930. bl. 1219.
- 1015 Peters, J. en D. D. van Slijke: Quantitative Clinical Chemistry. Vol. I en Vol. II 1934.
- 1016 Petré, K.: Arch. f. Exp. Path. und Pharm. Bd. 99 bl. 52 1923.
- 1017 Petschacker, L. en M. Nagieb: Arch. f. Exp. Path. und Pharmakologie. Bd. 139 bl. 32 1929.
- 1018 Pettenkofer, M. v. en C. Voit: Ann. der Chem. und Pharm. 1862. Suppl. 2 bl. 53.
- 1019 Pettenkofer, M. v. en C. Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 7 bl. 453.
- 1019a Pettenkofer, M. v. en C. Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 2 bl. 478 1866.
- 1020 Peyre, Eduard: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 85 bl. 335 1921.
- 1021 Pflüger, E.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 77 bl. 425 1899.
- 1021a Pflüger, E.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 6 bl. 190 1872. Bd. 10 bl. 251 1875.
- 1022 Pilewicz, M.: Travaux de l'Institut. M. Neucki. Varsovie. Bd. 39 bl. 1. Ber. Ges. Physiol. Bd. 36 bl. 34.
- 1023 Pin, Y.: Berichte d. Dtsch. Pharm. Ges. Bd. 30 bl. 178. Ber. Ges. Physiol. Bd. 1 392.
- 1024 Pinelli, L. en A. Carbia: Biochim. e Ter. Sper. Bd. 18 bl. 19 1931. Ber. Ges. Physiol. Bd. 61 bl. 509.
- 1025 Plaut, R. en F. Rabe: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 137 bl. 187 1921.
- 1026 Plaut, R.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 139 bl. 285 1922. Bd. 142 bl. 266 1923.
- 1027 Plaut, R.: Pfl. Arch. Ges. Physiol. Bd. 205 bl. 51 1924.
- 1028 Plaut, R.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1922 bl. 1413.
- 1029 Plaut, R.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 142 bl. 266 1923.
- 1030 Plummer, N. en W. Boothby: Amer. Journ. Physiol. Bd. 55 bl. 295.
- 1031 Plummer, N., H. Deuel en G. Lusk: Journ. Biol. Chem. Bd. 69 bl. 399 1926.
- 1032 Pollak, L.: Klin. Wochenschr. 1927, bl. 1042.

- 1033 Pollak, L.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 140 bl. 1 1929.
- 1034 Pollak, L.: Bioch. Zeitschr. Bd. 127 bl. 120 1922.
- 1035 Pollitzer, H. en E. Stolz: Wien. Arch. f. Inn. Med. Bd. 12 bl. 169 1926.
- 1036 Pollitzer, H. en E. Stolz: Zie No. 1035.
- 1037 Pollitzer, H.: Klin Wochenschr. 1926. bl. 109.
- 1038 Pollitzer, H.: Zie Nr. 1037.
- 1039 Pollitzer, H.: en E. Stolz: Klin Wochenschr. 1924, bl. 1653.
- 1040 Pollitzer, H. en E. Stolz: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 9 bl. 307 1924.
- 1041 Pollitzer, H. en E. Stolz: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 10 Hft. 1 1925.
- 1042 Pollitzer, H. en E. Stolz: Zie Nr. 1041.
- 1043 Pollitzer, H. en E. Stolz: Wien. Arch. f. Inn. Med. Bd. 11 bl. 319 1925
- 1044 Pollitzer, H. en E. Stolz: Wien. Arch. f. Inn. Med. Bd. 13 bl. 179 1926.
- 1045 Polonovski, M. en C. Auguste: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 681 1922.
- 1046 Polonovski, M. en C. Auguste: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 1027 1922.
- 1047 Pottenger, F.: Endocrinology. Bd. 5 bl. 205 1921.
- 1048 —
- 1049 Poworinskaja, S.: Bioch. Zeitschr. Bd. 232 bl. 69 1931.
- 1050 Pribram en Porges: Wien. Klin. Wochenschr. 1908 bl. 1584.
- 1051 Ptaszek, L. en S. Malazynski: Compts. rend. Soc. Biol. Bd. 102 bl. 89 1929.
- 1052 Pupilli: Arch. d. fisiol. Bd. 21 bl. 61 1923.
- 1053 Quinquaud, A.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 88 bl. 1242 1923.
- 1054 Raab, W.: Klin. Wochenschr. 1934. bl. 281.
- 1055 Rabe, F.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1919. bl. 1098.
- 1056 Rabinowitsch, I. M. en A. Fowler: Journ. Nutrit. Bd. 9 bl. 205 1935.
- 1057 Rabinowitsch, I.: Journ. Clin. Investig. Bd. 2 bl. 143 1925.
- 1058 Rabinowitsch, I.: Journ. Biol. Chem. Bd. 80 bl. 723 1928.
- 1059 Rakestraw: Journ. Biol. Chem. Bd. 47 bl. 565 1921.
- 1060 Ranke, R.: 1. Arch. f. Anat. und Physiol. 1862. bl. 311. 2. „Die Ernährung des Menschen” 1876.
- 1061 Rappaport, F. en M. Gutmann: Klin. Wochenschr. 1935. bl. 1325.
- 1061a Rappaport, F.: Mikrochemie des Blutes. Verl. E. Haim. Wien. 1935.
- 1062 Rappaport, F.: Mikrochem. N. F. 8. bl. 49 1933.

- 1063 Rapport, D. en R. Weiss: Journ. Biol. Chem. Bd. 60 bl. 497 en 513. 1924.
- 1064 Rapport, D. en R. Weiss: Zie No. 1063.
- 1065 Rapport, D.: Journ. Biol. Chem. Bd. 71 bl. 75 1925.
- 1066 Rapport, D.: Journ. Biol. Chem. Bd. 73 bl. 299 1927.
- 1067 Rapport, D. en H. Beard: Journ. Biol. Chem. Bd. 73 bl. 285 1927.
- 1068 Rapport, D. en H. Beard: Journ. Biol. Chem. Bd. 80 bl. 413 1928.
- 1069 Rapport, D. en N. Katz: Amer. Journ. Physiol. Bd. 80 bl. 185 1927.
- 1070 Rapport, D. en H. Beard: Amer. Journ. Physiol. Bd. 81 bl. 505 1927.
- 1071 Rapport, D.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 91 bl. 238.
- 1072 Raschig, K.: Ber. d. Dtsch. Chem. Gesellsch. Bd. 40 bl. 1506 1907.
- 1073 Ré, P.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 109 bl. 323 1932.
- 1074 Ré, P.: Rev. Soc. Argent. Biol. Bd. 5 bl. 498 1929.
- 1075 Ré, P.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 102 bl. 875 1929.
- 1076 Ré, P.: Soc. Argent. Biol. Bd. 5 bl. 647 1929.
- 1077 Ré, P.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 103 bl. 1273 en 1283 1930.
- 1078 Ré, P.: Rev. Soc. Arg. Biol. Bd. 7 bl. 503 1931.
- 1079 Ré, P.: Zie Nr. 1077.
- 1080 Ré, P. en D. Potick: Res. Soc. Argent. Biol. Bd. 5 bl. 725 1929.
- 1081 Regelsberger, H.: Klin. Wochenschr. 1935. bl. 113.
- 1082 Regelsberger, H.: Klin. Wochenschr. 1934 bl. 679.
- 1083 Reid, Ch.: Journ. Ment. Science Bd. 80 bl. 379.
- 1084 Reinwein, H.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 160 bl. 278 1928.
- 1085 Reinwein, H.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 152 bl. 154 1930
- 1086 Reinwein, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. bl. 521 en 537 1930.
- 1087 Reinwein, H.: Verh. Physik. — Med. Ges. Würzburg. N. F. 54 bl. 192 1930.
- 1088 Reiss, M.: Endokrinologie. Bd. 3 Hft. 3 1929.
- 1089 Renauld-Capart: Ber. ges. Phys. Bd. 7 bl. 75.
- 1090 Reuter, Ilse en W. Schmidt: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38 bl. 339 1924.
- 1091 Reuter, A.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 95 bl. 217.
- 1092 Revoltella, G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 134 bl. 336.
- 1093 Revoltella, G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 144 bl. 229 1924.
- 1094 Richardson en Mason: Journ. Biol. Chem. Bd. 57 bl. 587 1923.
- 1095 Richter en Quitner: Berl. Klin. Wochenschr. 1900 bl. 138.

- 1096 Rietschel, H., Otto Bode en Fr. Strieck: Arch. f. Exp. Pathol. en Pharmak. Bd. 121 bl. 332 1927.
- 1097 Rigler, R. en E. Silberstein.: Klin. Wochenschr. 1926 bl. 1734.
- 1098 Rigó, L. en L. Veszelszky: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.
- 1099 Rigó, L. en L. Veszelszky: Magy. orv. Arch. Bd. 29 bl. 517 1928.
- 1100 Rindone, A.: Ann. ital. Chirurg. Bd. 10 bl. 190 1931.
- 1101 Ring, G. C.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 112 bl. 124 1935.
- 1102 Ringer, J. en G. Lusk: Erg. Physiol. Bd. 33 bl. 103 1931.
- 1103 Ringer, J. en D. Rapport: Journ. Biol. Chem. Bd. 58 bl. 475 1924.
- 1104 Ringer, M.: Journ. Biol. Chem. Bd. 58 bl. 483 1923.
- 1105 Rockwood, E. en W. Husa: Journ. of the American Chem. Soc. Bd. 45 bl. 2678 1923.
- 1106 Roet, D.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 103 bl. 1283.
- 1107 Rolly, A.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 103. bl. 93 1911.
- 1108 Rolly, F.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1921. bl. 887. 1917.
- 1109 Rolly, F.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 105 bl. 494 1912.
- 1110 Rolly, F.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 95 bl. 74 1908.
- 1111 Rolly, F.: Zie Nr. 1109.
- 1112 Rolly, F. en O. Meltzer: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 97 bl. 252 1909.
- 1113 Rolly, O.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 26 bl. 69 1922.
- 1114 Roman, A.: Journ. of Urol. Bd. 6 bl. 531 1921.
- 1114a Rona, P. en Michaelis: Pfl. Arch. Bd. 121 bl. 163.
- 1114b Rona, P. en Nicolai: Pfl. Arch. Bd. 124 bl. 578.
- 1115 Rondoni, P.: Arch. Ist. biochim. ital. Bd. 2 bl. 243 1930.
- 1116 Rona, P.: Praktikum der Physiologischen Chemie. Iller Teil. Julius Springer. 1928.
- 1117 Rona, P. en P. György: Bioch. Zeitschr. Bd. 111 bl. 115 1920.
- 1117a Root en Benedict: Arch. of intern. Med. Bd. 38 bl. 1 1926.
- 1118 Rose, Ch.: Brit. Journ. Exp. Path. Bd. 14 bl. 339.
- 1119 Rose, W.: Yale Journ. Biol. a. Med. Bd. 4 bl. 518 1932.
- 1120 Rosenbaum: Ztsch. Exp. Med. Bd. 41 bl. 420 1924.
- 1121 Rosenblüth, E. en H. Ueberall: Wien. Arch. Inn. Med. Bd. 16 bl. 39 1928.
- 1122 Rosenthal, F., E. Friedländer en R. Kohn: Arch. f. Exp. Path. und Pharmakol. Bd. 175 bl. 343 1934.
- 1123 Rothlin, E.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1934 bl. 1498.

- 1124 Rothlin, E.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1922 bl. 978.  
 1125 Rothlin, E.: Klin. Wochenschrift. 1925. bl. 1437.  
 1126 Rothlin, E.: Klin. Monatsblätter f. Augenheilk. Bd. 80  
 bl. 42 1928.  
 1126a Rothlin, E.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1934. bl. 188.  
 1127 Rothlin, E.: Vortrag geh. in den Med. Gesell. Basel.  
 29-I'25.  
 1128 Rothschild, F. en M. Jacobsohn: Ztsch. Klin.  
 Med. Bd. 105 1927.  
 1129 Rothschild, H.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 56  
 bl. 279 1934.  
 1130 Roussy, G. en M. Mosinger: Ann. de Méd. Bd. 33  
 bl. 193 1933.  
 1131 Rubino, V.: Klin. Wochenschr. 1922 bl. 2370.  
 1132 Rubinstein, D.: Zur-Pathologie der Fettsucht. Inaug.  
 Diss. Würzburg. 1932.  
 1133 Rubner, M. en Heubner: Ztschr. f. Biol. Bd. 38  
 1899.  
 1134 Rubner, M.: Naturwissenschaften 1927 bl. 203.  
 1135 Rubner, M.: Arch. f. Hygiene. Bd. 11 1891.  
 1136 Rubner, M.: Sitz. Ber. Preuss. Akad. f. Wissensch.  
 Physik. Mathem. Abt. Bd. 16 bl. 317 1910.  
 1137 Rubner, M.: Gesetze des Energieverbrauchs bei der  
 Ernährung. 1902.  
 1138 Rubner, M.: Sitz. Ber. Preuss. Akad. f. Wissensch.  
 bl. 272 1931.  
 1139 Rubner, M.: Hdb. der norm. und Path. Physiol. Dl. V  
 1928.  
 1140 Rubner, M.: Biologische Gesetze. Marburg. 1887.  
 (Beim Rector Rede).  
 1141 Rubner, M.: Handbuch der Ernährungstherapie und  
 Diätetik. von E. von Leyden. Leipzig. bl. 40.  
 1142 Rubner, M.: Zie Nr. 1136.  
 1143 Ruotsalainen: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 41 1921.  
 1144 Sachs, A. c.s.: Wien. Arch. Inn. Med. Bd. 14 bl. 175  
 1927.  
 1145 Saenger, J.: Ztschr. f. Biol. Bd. 76 bl. 301 1922.  
 1146 Sakai, F. en M. Kormo: Jap. Journ. Med. Sciences  
 P. III. Biophysics. Bd. 2 bl. 142 1932.  
 1147 Sakurai, F.: Journ. Biol. Chem. Bd. 6 bl. 487 1926.  
 1148 Salant, W.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. Bd. 27 bl.  
 334 1930.  
 1149 Sanctorius Sanctoro: De Medicina statica apho-  
 rismi. Venetië 1614. Vert. Joh. Quincy. London. 1737.  
 1150 Sandiford, I. en K. Sandiford: Journ. Biol.  
 Chem. Bd. 74 bl. LI 1927.  
 1151 Sarzana, G.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. Bd. 9 bl. 358  
 1934.  
 1152 Schadow, H. en H. Sehestedt: Pfl. Archiv. f. ges.  
 Phys. Bd. 221 bl. 571 1928.

- 1153 Schadow, H.: Jhrb. f. Kinderheilk. Bd. 126 bl. 50 1929.  
 1154 Schadow, H.: Monatschr. f. Kinderheilk. Bd. 34 bl. 145.  
 1155 Schäfer, E.: Quart. Journ. of Exp. Physiol. Bd. 12 bl. 367 1928.  
 1156 Schäffer, H.: Klin. Wochenschr. 1922. bl. 908.  
 1157 Schaffer, Norwood, K. en Milton Lee: Journ. Biol. Chem. Bd. 108 bl. 355 1935.  
 1157a Schall: „Nahrungsmitteltabellen“.  
 1159 Schätti, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 143 bl. 201 1923.  
 1160 Scheffer, E. en Csillag: Bioch. Zeitschr. Bd. 200 bl. 194 1928.  
 1160 Schellong, F. en Triemer: Klin. Wochenschr. 1935 bl. 487.  
 1161 Schemensky, W. en M. Fink: Zeitschr. Exp. Med. Bd. 64 bl. 95 1929.  
 1162 Schenck, E.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 170 bl. 546 1933.  
 1163 Schenk, P.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 92 bl. 1.  
 1164 Schenck, E.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 137 bl. 201 1932.  
 1165 Scheremetjewski: Arbeiten aus der Physiol. Anstalt zu Leipzig. 1868. bl. 114.  
 1166 Schilf, E.: Klin. Wochenschr. 1927 bl. 193.  
 1167 Schirlitz, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 183 bl. 1927.  
 1168 Schirokich, P.: Bioch. Zeitschr. Bd. 55 bl. 370 1913.  
 1169 Schittenhelm, A. en B. Eisler: Klin. Wochenschr. 1932 bl. 1092 en 9.  
 1170 Schittenhelm, A. en B. Eisler: zie Nr. 1169.  
 1171 Schloesing-Neubauer: Journ. Prakt. Chem. Bd. 64 bl. 177.  
 1172 Schlossmann, H.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 47 bl. 487 1925.  
 1173 Schlossmann, H.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 146 bl. 301 1929.  
 1174 Schlossmann, H.: Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 5 bl. 241 1912.  
 1175 Schlossmann, H. en Murschhauer: Bioch. Zeitschr. Bd. 26 bl. 14 1910.  
 1176 Schlumm, F. en H. Brechmann: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 166 bl. 362 1930.  
 1177 Schmid, F.: Arch. des Maladies des reins et des org. génito-urin. Bd. 1 bl. 481 1923.  
 1178 Schmid, F.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 87 bl. 1369 1922.  
 1179 Schmidt, E.: Journ. Biol. Chem. Bd. 78 bl. 53 1928.  
 1180 Schmidt, W.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.  
 1181 Schmidt, W.: Zie Nr. 1180.  
 1182 Schmutzler, E.: Bioch. Zeitschr. Bd. 200 bl. 407 1928.



- 1183 Schneider, E. en Th. Straaten: Arch. f. Klin. Chirurgie. Bd. 149 bl. 774 1928.
- 1184 Schneider en Nietschke: Klin. Wochenschr. 1930 bl. 1489.
- 1185 Schöpf: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 40 bl. 284 1913.
- 1186 Schrener, M.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 110 bl. 227 1905.
- 1186 Schreuer, M.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 110 bl. 1930. bl. 181.
- 1188 Schur, H.: Grundumsatz-bestimmungen und Untersuchungen der dynamischen Nahrungsmittelwirkung im Dienste der Klinik. Wien 1926.
- 1189 Schur, A.: in Halban: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 5 bl. 755 1926.
- 1189a Schur, A.: gecit. bij Bernhardt. Nr. 143.
- 1190 Schwarz, H.: Klin. Wochenschr. 1927 bl. 799.
- 1191 Scott, E.: Arch. int. Med. Bd. 49 bl. 221 1932.
- 1192 Scott, E.: Americ. Journ. Physiol. Bd. 63 bl. 520 1923.
- 1193 Scott, E.: Americ. Journ. Physiol. Bd. 59 bl. 48 1922.
- 1194 Séguin en Lavoisier: Mémoires de l'Acad. des Sciences. 1789. bl. 185.
- 1194a Seib, K.: Experimentelle Untersuchungen über den resp. Gaswechsel bei Diabetes mellitus nach Eiweisszufuhr und Hyperthermie. Inaug. Dissert. Leipzig. 1913.
- 1195 Seib, K.: Zie 1194a.
- 1196 W. Seidel: Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 125 bl. 269 1927.
- 1197 Scozzari, G.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. Bd. 8 bl. 37 1933.
- 1198 Seifert, A.: Arch. Kinderheilk. Bd. 80 bl. 116 1927.
- 1199 Semec, A. en G. Marjacina: Russkaja Klin. Bd. 8 bl. 212 1927.
- 1200 Serejski, M. en S. Jislin: Ztsch. Exp. Med. Bd. 59 bl. 316 1928.
- 1201 Serejski, M. en S. Jislin: Ztsch. Exp. Med. Bd. 69 bl. 321 1930.
- 1202 Serejski, M. en S. Zislina: Ber. Ges. Physiol. Bd. 43 bl. 417.
- 1203 Sevringhaus, E. c.s.: Journ. Labor. a. Clin. Med. Bd. 10 bl. 934 1925.
- 1204 Shapiro: Ztsch. Klin. Med. Bd. 114 bl. 610 1930.
- 1205 Seth, T. en J. Luck: Bioch. Journ. Bd. 19 bl. 366 1925.
- 1205a Shaffer, P. en A. Hartmann: Journ. Biol. Chem. Bd. 45 bl. 365 1921.
- 1206 Shapiro, C.: Journ. Labor. a. Clin. Med. Bd. 19 bl. 159.
- 1207 Shima, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 237 bl. 303 1931.
- 1208 Shpiner, L.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 88 bl. 245 1931.

- 1209 Siedhoff, W.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 118 bl. 383  
1931.
- 1210 Sievert, Chr.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 95 bl. 532.
- 1211 Simon, A.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 160  
bl. 599 1931.
- 1212 Simonelli, U.: Riforma Med. 1934. bl. 445.
- 1213 Simonson, E.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.  
Bd. 120 bl. 259 1927.
- 1214 Singer, W.: Zeitschr. Exp. Med. Bd. 57 bl. 164 1927.
- 1215 Sken, T. H. c.s.: Chin. Journ. Physiol. Bd. 8 bl. 307  
1934.
- 1216 Skraup en Strieck: Verh. des Ges. f. Verd. und  
Stoffw.krkh. Wiesbaden. 1934.
- 1217 Slosse, A.: Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences  
méd. et nat. de Bruxelles. Jrg. 1921. bl. 36.
- 1218 Slosse, A.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 82 bl. 1402 1919.
- 1219 Slosse A.: Dubois Arch. f. Physiol. 1890 suppl. 164.
- 1220 Slijke, D. v., E. Stillman en G. Cullen: Journ.  
Biol. Chem. Bd. 30 bl. 401 1917.
- 1221 Slijke, D. v. en G. Meyer: Journ. Biol. Chem. Bd. 16  
bl. 197 1913.
- 1222 Slijke, D. v. en G. Meyer: Journ. Biol. Chem. Bd. 16  
bl. 213 1913.
- 1223 Slijke, D. v. en A. Hiller: Journ. Biol. Chem. Bd. 102  
bl. 499 1933.
- 1224 Slijke, D. v. en G. Cullen: Journ. Biol. Chem. bd. 19  
bl. 141 en 211. 1914.
- 1224a Slijke, D. v. en G. Cullen: Journ. Biol. Chem. Bd. 19  
bl. 211 1914.
- 1225 Slijke, D. v.: Journ. Biol. Chem. Bd. 14 bl. 211 1914.  
Bd. 73 bl. 695 1927.
- 1226 Slijke, D. v.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a med.  
Bd. 22 bl. 486 1925.
- 1227 Slijke, D. v.: Journ. Biol. Chem. Bd. 83 bl. 449.
- 1228 Slijke, D. v.: Journ. Biol. Chem. Bd. 102 bl. 489 1935.
- 1229 Slijke, D. v.: Handb. des Biol. Arbeitsmethoden. Tl. 1  
Hft. 5. Lieferung 317.
- 1230 Smith: Philos. Transactions: Bd. 149 bl. 681 1859
- 1231 Smith, Urquhart en Mc. Lean: Brit. Journ. exp.  
Path. Bd. 7 bl. 360 1926.
- 1232 Smith: Amer. Journ. Physiol. Bd. 94 bl. 586 1930.
- 1232a Somogyi: Journ. Biol. Chem. Bd. 70 bl. 599 1926.
- 1233 Sonden en Tigerstedt: Skand. Arch. f. Physiol.  
Bd. 6 bl. 1 1895.
- 1233a Sørensen, S.: Bioch. Zeitschr. Bd. 7 bl. 45 1908..
- 1234 Soskin, S.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 83 bl. 170.
- 1235 Soskin, S.: Journ. of Nutrit. Bd. 3 bl. 99 1930.
- 1236 Spatolisano, B.: Boll. d. Soc. Biol. Sperim Bd. 1  
bl. 672 1927.

- 1237 Speck, C.: Tagebl. d. 46 Vers. d. Naturf. und Aerzte in Wiesbaden. 1873 bl. 136.
- 1238 Speck, C.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 2 bl. 405 1874.
- 1239 Spiegel, A.: Die Zentren des Autonomen Nervensystems. Julius Springer. Berlin 1928.
- 1240 Staehelin, R.: Ztsch. Klin. Med. Bd. 66 bl. 201 1908. Bd. 65 1908.
- 1241 Staehelin, R. en A. Gigon: Ztschr. Klin. Med. Bd. 99 bl. 52.
- 1242 Stahnke, E.: Arch. f. Exp. Path. und Pharmak. Bd. 812 bl. 132 1928.
- 1243 Stahnke, E.: Verh. d. Physiol. Med. Gesellsch. zu Würzburg. Bd. 52 bl. 107 1917.
- 1244 Stahnke, E.: Klin. Wochenschr. 1928 bl. 23.
- 1245 Stanford, R.: Bioch. Journ. Bd. 17 bl. 844 1923.
- 1246 Stassi, M.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. Bd. 8 bl. 375 en 1642. 1933.
- 1247 Stassi, M.: Zie Nr. 1246.
- 1248 Staub, H.: Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 162 bl. 420 1931.
- 1249 Staub, H.: Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 162 bl. 433 1931.
- 1250 Staub, H.: Verh. des Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 1931 bl. 382.
- 1251 Staub, H.: Verh. des Dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. 1932.
- 1252 Steck: Verh. der Physiol. Gesellsch. zu Berlin. 10 Dec. 1909. Refer. Med. Klin. Bd. 28. Hft. 5.
- 1253 Stehle, R.: Journ. Biol. Chem. Bd. 47 bl. 13 1921.
- 1254 Steinfeld, E.: Journ. of the Amer. Med. Assoc. Bd. 75 bl. 473 1920.
- 1255 Steller, G.: Arch. Kinderheilk. Bd. 91 bl. 202 1930.
- 1256 Stelling, G.: „Schmerz“ Bd. 2. Hft. 2.
- 1257 Stelling, G.: Klin. Wochenschr. 1927. bl. 1634.
- 1258 Sternochin, E.: Ztschr. ges. Anat. Bd. 64 bl. 441 1922.
- 1259 Steyer, A.: Ztschr. Exp. Med. Bd. 4 bl. 720 1907.
- 1260 Stiegler: Hdb. der Ernährung und des Stoffwechsels der Landwirtsch. Nutztiere. Ed. E. Mangold. Bd. 4 bl. 1 1932.
- 1261 Stockhausen: Bioch. Zeitschr. Bd. 22 bl. 244 1909.
- 1261a Stollen Spiro: Schweiz. Mediz. Wochenschr. 1921. Nr. 23.
- 1261b Stoll: Verh. d. Schweiz. Naturf. Ges. 1920. bl. 190.
- 1262 Stolz, Ernst: Wien. Arch. f. Inn. Med. Bd. 13 bl. 179 1926.
- 1263 Strang, J. c.s.: Amer. Journ. Med. Sciences. Bd. 182 1931.

- 1264 Strieck en Magendantz: Verh. Physik. Med. Ges. Würzburg. Sitz ber. 21 Mei 1931.
- 1265 Strieck, F. en A. Urza: Brauer's Beiträge. Bd. 80 bl. 585 1932.
- 1266 Strieck, F. en P. Mulholland: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 162 bl. 51 1928.
- 1267 Strieck, F. en H. Wilson: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 157 bl. 172 1927.
- 1268 Strieck, F.: Arch. f. Exp. Path. Bd. 136 bl. 349 1928.
- 1269 Strieck, F.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 161 bl. 307 1928.
- 1270 Strieck, F.: bij Grafe in Oppenheimer: Hdb. der Bioch. Dl. IX. 1933.
- 1270a Strieck, F.: Zie Nr. 1270.
- 1271 Strieck, F.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. bl. 168 1933.
- 1271a Strieck, F.: Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1935.
- 1272 Strohmann, H. c.s.: Zentralbl. f. Inn. Med. Bl. 545 1921.
- 1273 Strouse: Arch. Int. Med. Bd. 34 bl. 267 1924.
- 1274 Stüber, K.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 111 bl. 214 1929.
- 1275 Svensgaard, E.: Bioch. Journ. Bd. 21 bl. 522 1927.
- 1276 Svenson, M.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 43 bl. 86 1901.
- 1277 Sylla, A.: Ztschr. Klin. Med. Bd. 127 bl. 396 1934.
- 1278 Szarka, A.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 225 bl. 620 1930.
- 1279 Szakall, A.: Bioch. Zeitschr. Bd. 269 bl. 196 1934.
- 1280 Szakall, A.: Verh. 14e Intern. Kongr. Physiol. 1932. bl. 246.
- 1281 Szilli, A.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1922. bl. 1278.
- 1282 Szulc, J.: Acta Biol. Exp. Bd. 7 bl. 153.
- 1283 Taditch: Journ. de Physiol. et de Path. gén. Bd. 22 bl. 895 1924.
- 1284 Taistra, S.: Journ. Biol. Chem. Bd. 49 bl. 479 1921.
- 1285 Takahasi, Y.: Okayama-Igakkaï-Zasshi. 1926. bl. 503.
- 1286 Takane, R.: Bioch. Zeitschr. Bd. 171 bl. 403.
- 1287 Takàts, G.: Arch. Surg. Bd. 30 bl. 151 1935.
- 1287a Takeuchi, T.: J. Coll. Agric. Imp. Univ. Tokyo. Bd. 1 bl. 1414 1909.
- 1288 Takeuva, M.: Jap. Med. World. Bd. 9 bl. 374.
- 1289 Takeuva, M.: Mitt. Med. Akad. Kioto. Bd. 3 bl. 191 1929.
- 1290 Talbot, F. B.: Amer. Journ. Dis. Children. Bd. 12 bl. 333 1916.
- 1291 Talbot, F.: Monatschr. f. Kinderheilk. Bd. 27 bl. 465 1924.
- 1292 Talbot, F.: Physiol. Reviews. Bd. 5. Nr. 4. 1925.
- 1293 Tangl, F.: Bioch. Zeitschr. Bd. 34 bl. 1 1911.
- 1294 Tangl, F.: Dubois Arch. f. Physiol. 1894. bl. 283.
- 1295 Tashiro, K.: Tohoku Journ. Exp. Med. Bd. 6 bl. 601 1925.

- 1296 Tashiro, K.: *Tohoku Journ. Exp. Med.* Bd. 7 bl. 221 1926.
- 1297 Tauber, H.: *Journ. Labor. a. Clin. Med.* Bd. 15 bl. 260 1929.
- 1298 Tauber, H.: Zie 1297.
- 1299 Taylor en Blair: *Ber. Ges. Physiol.* Bd. 70 bl. 717.
- 1300 Terroine, E., R. Bonnet en V. Zagami: *Bull. Soc. Chim. biol.* Bd. 13 bl. 326 1931.
- 1300a Terroine, E., Trautmann, Bonnet en Jaquot: *Bull. soc. Chim. Biol.* Bd. 7 bl. 351.
- 1301 Terroine, E. en L. Melon: *Ann. de Physiol.* Bd. 3 bl. 557 1927.
- 1302 Terroine, E.: *Bull. Soc. Chim. Biol.* Bd. 8 bl. 976 1926.
- 1303 Terroine, E. en R. Bonnet: *Cpts. rend. des Séances de l'acad. des Sciences.* Bd. 182 bl. 941 1926.
- 1304 Terroine, E. en R. Bonnet: *Arch. di Sci. biol.* Bd. 12 bl. 185 1928.
- 1305 Terroine, E. en D. Bonnet: *Cpts. rend. des Séances de l'acad. des Sciences.* Bd. 186 bl. 896 1928.
- 1306 Terroine, E. en R. Bonnet: *Ann. de Physiol.* Bd. 2 bl. 488 1926.
- 1307 Terroine, E. en R. Bonnet: Zie Nr. 1306.
- 1308 Terroine, E. en E. Zunz: *Le metabolisme de base. Les presses universitaires de France. Paris 1925.*
- 1309 Terroine, E., S. Trautmann en J. Schneider: *Ann. de Physiol.* Bd. 2 bl. 468 1926.
- 1310 Terroine, E. en R. Bonnet: *Ann. de Physiol.* Bd. 5 bl. 268 1929.
- 1311 Terwen, A.: *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1920. bl. 875.
- 1312 Thannhauser, S.: *Klin. Wochenschr.* 1933. bl. 49.
- 1314 Thomas en Foxwell: Zie Orr Nr. 990.
- 1315 Thoms: *Ber. d. Dtsch. Pharm. Gesell. Jrg.* 30. bl. 175.
- 1316 Todd, A.: *Bioch. Journ.* Bd. 14 bl. 252 1920.
- 1317 Toenissen, E.: *Klin. Wochenschr.* 1923 bl. 477.
- 1318 Torri, G.: *Ber. ges. Physiol.* Bd. 3 bl. 669 1932.
- 1319 Trendelenburg, P.: „Die Hormone“ Bd. I 1929. bl. 396.
- 1320 Trincao, C.: *Cpts. rend. Soc. Biol.* Bd. 99 bl. 1538. 1928.
- 1321 Tsubura: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 143 bl. 291 1923.
- 1322 Tutkewitch: *Bioch. Zeitschr.* Bd. 198 bl. 47 1928.
- 1323 Tychowski, W.: *Acta Biol. Exper.* Bd. 2 bl. 73 1928.
- 1324 Udaondo, C. en G. Gonalons: *Arch. Argent. enferm. ap. digest. nutrit.* Bd. 8 bl. 349 1933.
- 1324a Umber: *Ernährung und Stoffwechsel.* Verl. Urban und Schwarzenberg. Berlin. 1925.
- 1325 Underhill: *Brit. Journ. of exp. path.* Bd. 4 bl. 87 1923.

- 1326 Undeutsch, W.: Experimentelle Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii. Diss. Leipzig 1913.
- 1326a Urbach: Bioch. Zeitschr. Bd. 252 bl. 292 1932.
- 1326b Urbach: Stufenphotometrische Absorptionsbestimmungen in der Medizin. Wien. Verl. E. Haim.
- 1327 Usener, W.: Berl. Klin. Wochenschr. Jhrg. 57 bl. 1144.
- 1328 Usener, W.: Ztsch. f. Kinderheilk. Bd. 27 bl. 262 1921.
- 1329 Varela, F. c.s.: Ber. Bd. 52 bl. 276.
- 1330 Variot, Laviaille: Clin. inf. Bd. 10 bl. 229 1912.
- 1331 Vernet, A. c.s.: Ber. ges. Phys. Bd. 81 bl. 105.
- 1332 Verzár, F.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 222 bl. 717 1929.
- 1333 Verzár, F.: Bioch. Zeitschr. Bd. 34 bl. 52 1911.
- 1334 Verzár, F. c.s.: Bioch. Zeitschr. Bd. 240 bl. 19 1931.
- 1335 Verzár, F.: Bioch. Zeitschr. Bd. 34 bl. 41.
- 1336 Verzár, F.: Bioch. Zeitschr. Bd. 205 bl. 433.
- 1337 Vierordt: Physiologie des Athmens. 1845.  
Zie Benedict No. 113.
- 1338 Voit, C.: Physiologie des Stoffwechsels und der Ernährung. 1881 in Hermann's Handbuch der Physiol. Bd. VI bl. 264.
- 1339 Völker, H.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 75 bl. 487.
- 1340 Vos, H.: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1929. bl. 1551.
- 1341 Wachsmuth, W.: Ztsch. Exp. Med. Bd. 70 bl. 301 1930.
- 1342 Wakeham, G. en L. Hansen: Journ. of Biol. Chem. Bd. 97 bl. 155 1932.
- 1343 Waldbott, G.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 143 bl. 325 1924.
- 1344 Walther, A. c.s.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 631 1929.
- 1345 Wang, C. en S. Strouse: Arch. int. Med. Bd. 34 bl. 573 1924.
- 1346 Wang, C. en S. Strouse: Arch. int. Med. Bd. 36 bl. 397 1925.
- 1347 Wang, C., J. Hawks en M. Kaucher: Amer. Journ. Dis. Children. Bd. 36 bl. 1161 1928.
- 1348 Watson, T. en L. White: Journ. Biol. Chem. Bd. 45 bl. 465 1921.
- 1348a Weichhardt: Bioch. Zeitschr. Bd. 144.
- 1349 Weiss, R. en D. Rapport: Journ. Biol. Chem. Bd. 60 bl. 513 1924.
- 1350 Weiss, R. en M. Reiz: Ztsch. Exp. Med. Bd. 38 bl. 420 1923.
- 1351 Weiss, R. en Adler, E.: Klin. Wochenschr. 1922. bl. 1593.
- 1352 Weltmann, O. en H. Barrenscheen: Klin. Wochenschr. 1922. bl. 1100.
- 1353 Welz: Arch. f. Exp. Path. und Pharmakol. Bd. 73 bl. 159 1913.

- 1354 Wengen, c.s.: Mikrochem. N. F. 8. bl. 132 1934.
- 1355 Werner, A.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1927. bl. 612.
- 1356 Wertheimer, E.: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 215 bl. 779 1927.
- 1356a Wesson, L.: Amer. J. Phys. Bd. 93 bl. 697 1930.
- 1356b Weyse en Lutz: Am. J. of Phys. Bd. 37 bl. 330 1915.
- 1357 Wester, D.: Chem. weekblad. Bd. 17 bl. 222 1920.
- 1358 Wester, D.: Bioch Zeitschr. Bd. 128 bl. 279 1922.
- 1359 Wickwire, G.: Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 557 1929.
- 1360 Widmark: Bioch. Zeitschr. Bd. 131 bl. 475 1922.
- 1361 Wiechmann, E.: Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1926 bl. 312.
- 1361a Wiechmann, E.: Münch. Med. Wochenschr. 1928 bl. 75.
- 1362 Wiechmann en Dominick: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 153 bl. 1 1926.
- 1363 Wierzuchowsky, M.: c.s. Amer. Journ. Physiol. Bd. 90 bl. 557 1929.
- 1364 Wierzuchowsky, M. en S. Ling: Journ. Biol. Chem. Bd. 64 bl. 697 1925.
- 1365 Wierzuchowsky, M.: Journ. Biol. Chem. Bd. 68 bl. 385 1926.
- 1366 Wierzuchowsky, M. en H. Gadowska: Bioch. Zeitschr. Bd. 191 bl. 398 1927.
- 1367 Wierzuchowsky, M.: Bioch Zeitschr. Bd. 230 bl. 187 1931.
- 1368 Wierzuchowsky, M.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 103 bl. 420 1930.
- 1369 Wierzuchowsky, M.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 117 bl. 909 1934. 913 en 915 en 919.
- 1370 Wierzuchowsky, M.: Zie Nr. 1369.
- 1371 Wierzuchowsky, M. en F. Sekuracki: Zie No. 1369.
- 1372 Wierzuchowsky, M. en F. Sekuracki: Zie No. 1369.
- 1373 Wierzuchowsky, M. Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 119 bl. 463 1935.
- 1374 Wilder, R.: Ann. Int. Med. Bd. 6 bl. 724 1932.
- 1375 Wiley, F. en L. Newburgh: Journ. Clin. Investigation. Bd. 10 bl. 733 1931.
- 1376 Wilhelmj, C. en J. Bollmann: Journ. Biol. Chem. Bd. 77 bl. 127 1928.
- 1377 Wilhelmj, S., F. Frank en C. Mann: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 93 bl. 258 1930.
- 1378 Williams, H., J. Rich en G. Lusk: Journ. Biol. Chem. Bd. 12. bl. 349 1912.
- 1379 Wilhelmj, C en F. Mann: Amer. Journ. Physiol Bd. 93 bl. 69 1930.

- 1380 Wilhelmj, C. en J. Bollmann: Journ. Biol. Chem. Bd. 77 bl. 127 1928.
- 1381 Wilhelmj, C., J. Bollmann en F. Mann: Amer. Journ. Physiol. Bd. 87, bl. 497 1928.
- 1382 Wilhelmj, C. en F. Mann: Surg. Clin. N. Americ. Bd. 9 bl. 829 1929.
- 1382a Wilhelmj, C.: Journ. Nutr. Bd. 7 bl. 431 1934.
- 1383 Wilhelmj, C., L. Bollmann en F. Mann: Amer. Journ. Physiol. Bd. 93 bl. 698 1930.
- 1384 Wilhelmj, C., L. Bollmann en F. Mann: Amer. Journ. Physiol. Bd. 98 bl. 1 1931.
- 1385 Williams, E., L. Seager en W. Burge: Amer. Journ. Physiol. Bd. 88 bl. 237 1929.
- 1385a Williams, E., Rich en G. Lusk: Journ. Biol. Chem. Bd. 12 bl. 347 1912.
- 1386 Williams, E., Maude en W. Burge: Amer. Journ. Physiol. Bd. 81 bl. 513 1927.
- 1387 Wilson, R. en H. Lewis: Journ. Biol. Chem. Bd. 84 bl. 511. 1930.
- 1388 Wilson, R. en H. Lewis: Journ. Biol. Chem. Bd. 85 bl. 559 1930.
- 1389 Wimbergen, H.: Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 25 bl. 64 1920.
- 1389a Winkler, P.: in Treadwell „Quantit. Analyse“ Leipzig 1921 bl. 485.
- 1390 Wishart, B.: Journ. Biol. Chem. Bd. 20 bl. 535.
- 1391 Wishart, G.: Bioch. Journ. Bd. 17 bl. 403 1923.
- 1392 Wishart, G.: Journ. of Physiol. Bd. 65 bl. 243 1928.
- 1393 Witts: Quart. Journ. of Medicine: Bd. 22 bl. 477 1929.
- 1394 Witterman: Ned. Tijdschr. v. Gen. 1935.
- 1395 Witzemann: Journ. of the American Chem. Soc. Bd. 49 bl. 987 1927.
- 1396 Waldbott, G.: Dtsch. Arch. Klin. Med. Bd. 143 bl. 325 1924.
- 1397 Wolf, G. en T. Hale: Journ. of Physiol. Bd. 48 bl. 428.
- 1398 Wolff, G.: Ber. ges. Physiol. Bd. 26 bl. 370. \*
- 1399 Wolff, R.: „L'origine de l'action dynamique specifique des aliments. 1927. Paris. Publ. Chaline.
- 1400 Wolffe, J.: Journ. Labor. a. Clin. Med. Bd. 19 bl. 1184 1934.
- 1401 Wolpert: Arch. f. Hygiene. Bd. 43 1902.
- 1402 Woodward en Fry: Ber. ges. Physiol. Bd. 71 bl. 401.
- 1403 Wowski, M. en J. Gelbird: Ztsch. Exp. Med. Bd. 51 bl. 518 1926.
- 1404 Wu, H.: Journ. Biol. Chem. Bd. 51 bl. 21 1922.
- 1405 Wurmser, R.: Oxydations et reductions. Paris 1930.
- 1406 Wurmser, R.: Cpts. rend. Soc. Biol. Bd. 113 bl. 244 en 1648. 1933.
- 1407 Wurmser, R.: Zie Nr. 1406.



- 1407a Yoshimatsu, S.: Tohoku Journ. Exp. Med. Bd. 13 bl. 1 1929.
- 1408 Zagami, V.: Bull. Soc. Chim. Biol. Bd. 13 bl. 343 en 354. 1931.
- 1409 Zagami, V.: Zie Nr. 1409.
- 1410 Zahn, M.: Ztschr. f. Hygiene und Infekt. krkh. Bd. 107 bl. 304 1927.
- 1410a Zeiss, C.: Der Stufenphotometer. 1936.
- 1411 Zih: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 214 bl. 449 1926.
- 1411a Zimmermann: Ber. ges. Phys. Bd. 44 bl. 454.
- 1412 Zirm, K.: Bioch. Zeitschr. Bd. 243 bl. 310 en 312 1931.
- 1413 Zirm, K.: Zie Nr. 1412.
- 1414 Zondek, S. G.: Bioch. Zeitschr. Bd. 132 bl. 362 1922.
- 1415 Zondek, H. en H. Bernhardt: Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 42.
- 1416 Zorn, Z. en G. Onody: Bioch. Zeitschr. Bd. 226 bl. 286 1930.
- 1417 Zummo, C.: Arch. di Fisiol. Bd. 34 bl. 119 1934.
- 1418 Zummo, C.: Arch. internat. Pharmacodyn. Bd. 45 bl. 270 1933.
- 1419 Zummo, C.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. Bd. 8 bl. 365 1933.
- 1420 Zummo, C.: Arch. internat. Pharmacodynamic. Bd. 44 bl. 40 1932. Ber. Ges. Phys. Bd. 72 bl. 86.
- 1421 Zummo, C.: Boll. ital. Biol. Sper. Bd. 9 bl. 344 1934.
- 1422 Zummo, C.: Boll. ital. Biol. Sper. Bd. 7 bl. 567, 570 en 770. 1932.
- 1423 Zummo, C.: Zie Nr. 1422.
- 1424 Zummo, C.: Zie Nr. 1422.
- 1425 Zuntz, N. en von Mering: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 15 bl. 634 1877.
- 1426 Zuntz, N. en von Mering: Pfl. Arch. ges. Physiol. Bd. 32 bl. 173 1883.
- 1427 Zuntz, N.: Med. Klin. 1910. bl. 308.
- 1427a Zuntz, N. en Hagemann: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. N. F. Berlin. Ed. Parey. 1898. bl. 284.
- 1428 Zuntz, N. en Lehmann: Virchow's Arch. f. Path. Bd. 131. Suppl. 1 1893.
- 1429 Zuntz, N.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 22 bl. 66 1908.
- 1430 Zuntz, N. en Magnus-Levy: Pfl. Arch. f. ges. Physiol. Bd. 49 bl. 438 1891.
- 1431 Zunz, E.: Arch. de Physiol. Bd. 5 bl. 518 1929.
- 1431a Yoshimatsu, S.: Tohoku Journ. Exp. Med. Bd. 13 bl. 1 1929.
- 1432 Youmans, J. c.s.: Ann. int. Med. Bd. 7 bl. 653 1933.
- 1433 Youmans, J. c.s.: Journ. of Pharmac. Bd. 38 bl. 121 1930.
- 1434 Youmans, J. c.s.: Journ. of Pharmac. Bd. 39 bl. 201 1930.
- 1435 Youmans, J. c.s.: Arch. Int. Med. Bd. 47 bl. 612 1931.

# STELLINGEN.

---

1.

De diagnostische waarde van de specifiek dynamische werking is nog gering.

2.

Het phenol-hypochloriet, reagens van Thomas op ammoniak, is voor de quantitative ammoniak-bepaling onbruikbaar.

3.

De constitutie-therapie worde een ruime plaats in de geneeskunde toebedeeld.

4.

Boven Röntgencastratie heeft de intra-uterine radium toediening, als behandeling van bloedingen in het climacterium, het voordeel, dat de dervings-verschijnselen minder sterk zijn en dat de dosis in mindere mate afhankelijk is van bijkomstige factoren, wat dus het therapeutische effect ten goede moet komen.

5.

Naast de behandeling met jodium of dijoodtyrosine, ter voorbereiding van strumectomie, is het wenschelijk parenteraal calcium in behoorlijke dosis toe te dienen.

6.

Transitorische refractieveranderingen bij lijdens aan diabetes mellitus worden door veranderingen in breking van den lens-kern veroorzaakt.



7.

Hemeralopieën bij ernstige lever- en darmstoornissen worden veroorzaakt door gebrek aan Vitamine A.

8.

Aan een positieve urobiline-, resp urobilinogeen-reactie in de urine hechte men een niet al te groote klinische waarde.

9.

Men legge zich niet toe op een specialisme, alvorens in een huisartsenpraktijk werkzaam te zijn geweest.

10.

Het biologisch geheel is meer dan de som der deelen, waaruit het bestaat.

11.

De biologische werking van röntgenstralen met korte golflengte, ~ de zgn. harde stralen ~ is grooter dan de werking van röntgenstralen met lange golflengte, ~ de zgn. weeke stralen ~."

12.

Bij de toepassing der korte- en ultrakorte electromagnetische golven in het condensatorveld, dient iedere voel- en meetbare verwarming van het te behandelen object vermeden te worden.











