



Bijdrage tot de kennis der hepatomegalia glycogenica

<https://hdl.handle.net/1874/323147>

A. qu. 192. 1937.

**Bijdrage tot de kennis der
Hepatomegalia Glycogenica**

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Joh. J. Neuteboom

A-gm-192-1957

Bijdrage tot de kennis der
Hepatomegalia Glycogenica

Bijdrage tot de kennis der Hepatomegalia Glycogenica

Proefschrift

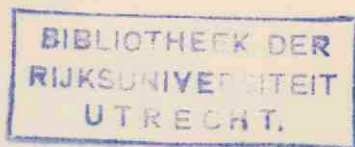
ter verkrijging van den graad van doctor in de
geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht,
op gezag van den Rector-Magnificus Dr J. Boeke,
Hoogleraar in de faculteit der geneeskunde, vol-
gens besluit van den senaat der Universiteit tegen
de bedenkingen van de faculteit der geneeskunde
te verdedigen op Dinsdag 14 December 1937,
des namiddags te 4 uur

door

Johannes Job Neuteboom

Arts

geboren te Spijkenisse





Aan mijn vader en moeder, wier opofferende liefde mij steeds met diepen eerbied vervuld heeft, en aan mijn lieve vrouw, die zich veel moest ontzeggen, zij dit proefschrift met dankbaarheid opgedragen.

Nu dit proefschrift voltooid voor mij ligt, is er in mijn hart diep gevoelde dankbaarheid, omdat de Heere aller dingen mij iets heeft laten zien in den wonderen hof Zijner schepping. Een voortdurende impuls om dit werk te volbrengen, is uitgegaan van de woorden, die Daniël eens sprak: „Hij geeft den wijzen wijsheid, en wetenschap dengenen, die verstand hebben; Hij openbaart diepe en verborgen dingen, Hij weet wat in het duister is, want het licht woont bij Hem.”

Gevolg gevend aan een wens, die enigen tijd geleden in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde geuit is, zal ik niet iedere hulpvaardige hand afzonderlijk noemen. Allen, die op enige wijze aan dit geschrift mede gewerkt hebben, mogen overtuigd zijn van mijn hartelijke erkentelijkheid.

Onder de vele helpers staan echter enkele apart. In de eerste plaats denk ik aan mijn hooggeachten Leermeester en Promotor, Professor Ringer, Zijn grote vriendelijkheid, zijn geduld en waardevolle leiding bij de bewerking van dit proefschrift, zullen mij steeds bij blijven. Zeer dankbaar ben ik voor de vele uren, die hij, niettegenstaande zijn drukken werkring, aan mij heeft willen besteden. In het bijzonder denk ik aan den dag, waarop de Hoogleraar en zijn secretaresse, mejuffrouw Strickers, naar Strijen kwamen, om kennis te nemen van de middelen en proefdieren, die mij bij het onderzoek ten dienste stonden.

De tweede plaats komt toe aan Mevrouw C. P. Boone-Mullié, die naast de werkzaamheden in haar gezin en de zorg voor haar kinderen, de microscopische preparaten heeft willen vervaardigen. Steeds zal ik met grote dankbaarheid denken aan den arbeid, dien zij voor mij verricht heeft. Haar onbeperkte dienstvaardigheid en de edelmoedige geest van haar man vervullen mij met diepe bewondering.

Aan collega J. H. Bolhuis, roentgenoloog te Utrecht, mijn oprechten dank, omdat hij zich steeds op volstrekt onbaatzuchtige wijze beschikbaar stelde voor het roentgenologisch onderzoek van den patiënt en enkele proefdieren.

Zeer erkentelijk ben ik Professor van den Broek voor de bemiddeling, die hij verleend heeft bij het vervaardigen der tekeningen van enkele microscopische preparaten. Mijn dank aan den tekenaar, den heer A. dr. de Bouter, voor de vlugge afwerking der platen.

Ook past erkentelijkheid voor de hulp, die mijn zwager H. A. Diepenhorst geboden heeft bij de operaties aan het begin van het proefondervindelijk onderzoek.

De ijver, waarmede mejuffrouw C. M. Hemmes als analyste de onderzoekingen verricht heeft, en haar assistentie bij de behandeling der konijnen, genieten mijn volle waardering.

De dienstmeisjes van mijn vrouw, de dames J. Gohres en A. van Izerloo, in het bijzonder de laatste, breng ik hulde voor de goede verzorging der konijnenhokken.

Zeer veel dank ben ik verschuldigd aan mijn oom en tante, de heer en mevrouw Mulder-Diepenhorst te Utrecht, die mij op alle tijden van den dag bijzonder hartelijk ontvingen en verzorgden.

Met veel genoegen denk ik steeds aan de vriendelijkheid en welwillendheid van allen, die onder leiding en toezicht van den Hoogleraar een functie bekleden aan het Physiologisch-chemisch Laboratorium te Utrecht.

Dat ik mijn ouders en schoonouders, die met zoveel belangstelling de ontwikkeling van dit geschrift gevolgd hebben, thans het voltooide werk kan aanbieden, verheugt me zeer.

Ten slotte betuig ik mijn vriendelijken dank aan den heer J. Overweg te Strijen voor zijn hulp bij de correctie.

... Je vous rappellerai une règle qui devrait toujours être observée dans les discussions scientifiques : on ne doit pas venir opposer une dénégation à un fait et avancer légèrement qu'un observateur s'est trompé ; le débat n'y gagne rien en précision, il y perd en dignité. La science n'a rien à gagner à voir poser des contradictions mais seulement à les éclaircir''.

CLAUDE BERNARD.

INHOUD.

INLEIDING	11
THESAURISMOSIS GLYCOGENICA	13
Kliniek en pathologische anatomie	16
I. Von Gierke	16
II. Von Gierke	20
III. Beumer & Loeschke	23
IV. Schall	25
V. Faber	27
VI. Unshelm	28
VII. Harnapp	35
VIII. Mauriac	37
IX. Dupérié & Maupetit	40
X. De Lange	45
XI. Hertz & Jeckeln	47
XII. Deelman	49
XIII. Eigen patiënt	50
Pathologische physiologie. Pathogenese	91
Differentiël diagnose	112
Therapie	122
Ziektebeloop	126
PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK	129
Inleiding	129
Proefnemingen	137
OVERZICHT EN SLOTBESCHOUWING	181
SAMENVATTING	198
SUMMARY	203
RÉSUMÉ	208
ZUSAMMENFASSUNG	213
LITERATUUR	218

INLEIDING.

Toen op mijn avondspreekuur van 2 September 1933 een moeder raad kwam vragen voor haar bijna dertienjarige zoon, had ik geen vermoeden, dat het ziektebeeld van dezen jongen de aanleiding zou zijn tot dit geschrift.

Er bestond bij hem een zwelling in den bovenbuik, waarvan de oorzaak poliklinisch noch klinisch vast te stellen was. Om zekerheid te verkrijgen, werd proeflaparotomie verricht. Als enige afwijking vond men een grote lever. Er werd een stukje uitgenomen en voor pathologisch-anatomisch onderzoek opgezonden naar wijlen Prof. W. M. de Vries te Amsterdam. Deze stelde de diagnose *glycogeendegeneratie van de hepar*, een mij geheel onbekende aandoening. De hoogleraar had dan ook als een vriendelijke attentie bij zijn verslag van het onderzoek twee artikeltjes gevoegd: één van Van Creveld¹⁰⁷ over de rol van het glycogeen bij orgaanvergrotingen, en één van Pompe⁴⁰⁸ over de idiopathische harthypertrophie. Met ere mogen de namen van deze landgenoten hier genoemd worden, omdat zij, met S n a p p e r, naast V o n G i e r k e, belangrijk pionierswerk verricht hebben over deze zeldzame ziekte.

Toen de jongen weer thuis was, werden enkele aanvullende onderzoekingen bij hem verricht. De uitkomsten ervan waren echter niet in overeenstemming met de bevindingen van Van Creveld, zodat een uitgebreide studie van het ziektebeeld gewenst scheen. De gedachte aan een proefschrift kwam bij mij op. Prof. R i n g e r heeft

van den aanvang af de sterke beperkingen gevoeld, die den onderzoeker opgelegd zijn bij de bestudering van een zeldzaam ziektegeval. Hij heeft me dan ook opgedragen, om te trachten, na een zo uitvoerig mogelijk onderzoek van den patiënt, de glycogeenziekte bij dieren te verwekken.

Het eerste deel van deze verhandeling, die geschreven is overeenkomstig de spellingsvoorschriften van minister Slotemaker de Bruïne, moge u bezig houden met de thesaurismosis glycogenica bij den mens. Het tweede deel vermeldt de gegevens en beschouwingen, die tot het proefondervindelijk onderzoek geleid hebben, alsmede de resultaten van de proefnemingen.

THESAURISMOSIS GLYCOGENICA.

Von Gierke¹⁷³ heeft het woord *thesaurismosis* gevormd, om daarmee een reeks veranderingen aan te duiden, die wel is waar naar ontstaan, aard en betekenis zeer verschillend zijn, maar die toch dit ene gemeen hebben, dat de een of andere scheikundig of microscopisch te karakteriseren stof in toenemende mate in bepaalde organen of weefselsystemen afgezet wordt, als gevolg waarvan in wisselende mate een wijziging in hun bouw optreedt.

Bij de hepato-, de cardio-, de nephro-, de pyloromegalia glycogenica, vormen van de thesaurismosis glycogenica, heeft een overdadige ophoping van glycogeen plaats gevonden in de lever, het hart, de nieren of de pylorus, die daardoor abnormale afmetingen gekregen hebben.

Wanneer men de buitengewone glycogeenstapeling, die proefondervindelijk verkregen is, b.v. door koolhydraat-eiwit-mesting²⁵⁷, of door de vena pancreatico-duodenalis te verbinden met de vena cava inferior,^{356, 357} en ook die, welke men ontmoet heeft bij gezwollen van de alvleesklier,^{525, 526} apart zet, dan blijft er een reeks orgaanvergrotingen ten gevolge van glycogeenophoping over, waarvan de oorzaak onbekend is. Enkele onderzoekers zijn geneigd deze te beschouwen als uitingen van eenzelfde stofwisselingsstoornis, die men met *glycogeenziekte* pleegt aan te geven.

Ten onzent is het begrip *glycogeenziekte* nauw verbonden aan de ziektebeelden, die door Van Creveld^{104, 105, 108, 109, 110} en Pompe^{406, 407} beschreven zijn: de grote

glycogeenlever met hypoglycaemie en acetonurie enerzijds, het grote glycogeenhart anderzijds. Nu hebben P a r n a s & W a g n e r ⁵¹¹ reeds in 1921 het ziektebeeld van een kind vermeld, waarbij een grote lever, vermoedelijk een glycogeenlever, en *diabetische* in plaats van hypoglycaemische verschijnselen voorkwamen, en dat later in diabetes mellitus overgegaan is. De meeste deskundigen, ook de Nederlandse, menen, dat dit kind niet leed aan glycogeenziekte, andere geloven van wel.

M a u r i a c ^{340, 341} evenwel beziet de zo juist aangegeven vormen van V a n C r e v e l d en P a r n a s & W a g n e r met een vorm van leververgroting, die hij zag ontstaan bij jeugdige lijdens aan suikerziekte, wanneer deze met insuline behandeld werden, vanuit één gezichtspunt. Volgens hem zou men dus drie vormen van hepatomegalia glycogenica kunnen onderscheiden:

1. de adiabetische vorm (V a n C r e v e l d),
2. de prediabetische vorm (P a r n a s & W a g n e r),
3. de diabetische vorm (M a u r i a c).

In dit verband moet ook de opvatting van D e b r é ¹¹³ genoemd worden. Deze onderzoeker vond, dat de kinderen met een grote glycogeenlever klinisch treffend veel geleken op die, welke een grote, zogenaamd *idiopathische, vet-lever* ¹¹⁴ bezaten. Niet alleen wat men glycogeenziekte pleegt te noemen, met inbegrip van de bovengenoemde prediabetische vorm, maar ook de steatosis hepatis heeft D e b r é daarom onder het woord *polycorie* verenigd. Hij heeft dezen term gevormd om daarmee aan te duiden de ziekelijke ophoping van voorraadstoffen in één of meer organen, die daardoor te grote afmetingen en gewichten vertonen, zonder evenwel in hun bouw beschadigd te zijn. Het is twijfelachtig of D e b r é de leververgrotingen, zoals M a u r i a c die waargenomen heeft, er ook onder wil rangschikken. De dyslipoïdoses — de ziekten van

Gaucher, Niemann-Pick, Hand-Schüller-Christian, Tay-Sachs — stellig niet.

Debré & Sémelaigne¹¹⁵ hebben de klinische vormen der polycorieën als volgt verdeeld:

1. hepatomegalia glycogenica met stoornissen in de suikerstofwisseling als uitdrukking van een bijnierinsufficiëntie, gepaard gaande met lipaemie (Van Creveld; Von Gierke),

2. hepatomegalia glycogenica met stoornissen in de suikerstofwisseling als uitdrukking van een pancreasinsufficiëntie, eveneens gepaard gaande met lipaemie (Parnas & Wagner),

3. steatosis hepatis met hepatomegalie zonder lipaemie (Debré & Sémelaigne).

De afwijkingen, die in de levers der polycorieën voorkomen, verdeelt Debré eveneens in drieën:

1. zuivere glycogeeninfiltratie,
2. zuivere vetinfiltratie,
3. infiltratie zowel van glycogeen als van vet.

Uit het voorgaande blijkt ruimschoots, dat de glycogeenziekte nog geen vaste plaats op het medisch erf verworven heeft. De diagnostiek ervan kan moeilijk zijn. Het is zeer wel mogelijk, dat verscheidene malen een glycogeenlever gediagnosticeerd is, en als zodanig een plaats in de literatuur heeft ingenomen, zonder dat het glycogeen schuldig was aan de orgaanvergroting. Het schijnt dan ook het veiligst, bij de bestudering van deze merkwaardige afwijking uit te gaan van die gevallen, waarin men den buitengewonen glycogeenvoorraad in het vergrote orgaan door *autopsie* of *biopsie* aangetoond heeft, terwijl men de ziekte met betrekking tot haar oorsprong als idiopathisch moest aanmerken.

KLINIEK EN PATHOLOGISCHE ANATOMIE DER THESAURISMOSIS GLYCOGENICA.

Von Gierke¹⁷² is de eerste geweest, die na den dood een buitengewone ophoping van glycogeen als een oorzaak van lever- en niervergroting gesignaleerd heeft.

I.
Von Gierke.

Zijn eerste mededeling betreft een meisje, dat op 20 Maart 1921 met een geboortegewicht van $7\frac{1}{2}$ pond ter wereld kwam. Toen het kind twee of drie maanden oud was, heeft een arts haar gezien. Deze zou verbaasd gestaan hebben vanwege de dikke buik, die volgens de ouders *vanaf de geboorte* aanwezig was. Het meisje liep met $1\frac{1}{2}$ jaar. De anamnese luidt verder als volgt:

1922: angina lacunaris.

1923: griep met laryngitis; sterke neusbloeding; rachitis; koepok-inenting zonder complicaties; retropharyngitis acuta.

1924: rhinopharyngitis acuta; grieppharyngitis; circulaire caries van de bovenste middelste snijtanden.

1925: rhinopharyngitis acuta; stomatitis; neusbloeding.

1926: gingivitis; een week lang neusbloedingen; cystitis.

Tijdens een korte klinische observatie in het begin van 1926 werd het volgende verslag opgesteld:

Algemene indruk: Een voor haar leeftijd te klein meisje.

Huid: Vasomotorische overprikkelijkheid.

Onderhuidsvetweefsel: Goed ontwikkeld.

Lymphklieren: Bij de kin en de kaakhoeken enkele gezwollen kliertjes.

Spierstelsel: Gering ontwikkeld.

Beenderstelsel: Lichte verschijnselen van rachitis.

Pols: Ongeveer 120 slagen per minuut.

Temperatuur: Om de 37° C.

Hoofd: Olympisch voorhoofd. Diffuse haaruitval. Slechte tanden in de bovenkaak. Gingivitis.

Buik: De lever is sterk vergroot en niet pijnlijk bij betasten.

Urine: Geen afwijkingen.

Reactie van Von Pirquet: Negatief.

Seroreacties op lues: Negatief.

Bloedonderzoek: Haemoglobinegehalte 50%. Erythrocyten 3.360.000. Aniso- en poikilocytose. Leucocyten 6000. Diff. telling: eosin. 1, staafk. 4, segm.k. 35, lymph. 58, monoc. 2 per honderd. Bloedingstijd 5 min., stollingstijd 8 min.

Diagnose: Verdacht voor de ziekte van Banti.

1927: Diphtheritis.

1929: 7 Febr.: Laryngitis grippalis met heesheid, ademnood en heftige neusbloeding. De lichaamstemperatuur was 37,2. Den dag daarop trad onder verschijnselen van *plotselinge hartzwakte* de dood in.

Onderzoek na den dood:

Er bestond een goed ontwikkelde vetlaag, in het bijzonder aan den opgezetten en gespannen buik.

Lever:

Dit orgaan kwam een handbreedte onder den ribbenboog uit. De linker leverkwab was vergroot en door een diepe insnijding van de rechter gescheiden. Haar vorm was zodanig, dat tijdens het leven de linker kwab voor de milt gehouden werd. De lever wog 2000 gram, d.i. ongeveer driemaal het gewone gewicht.

Het microscopisch onderzoek van het haematoxyline-eosinepreparaat bood een zeer gelijkvormig beeld. Er waren geen grote verschillen tussen de peripherie en het centrum van de lever-eilandjes. Het periportale bindweefsel was niet vermeerderd. De cellen zelf waren duidelijk begrensd en bezaten steeds een ronde kern, die nimmer afgeplat, of tegen den wand gedrukt, of gedegeneerd was. Het protoplasma bevatte grote en kleine dubbelbrekende druppels, die in het nijlblauwsulfaat- en soedanpreparaat rood gekleurd waren. In veel cellen, in het bijzonder aan de peripherie van de lever-eilandjes, ontbraken ze echter. De kleuringen volgens Smith-Dietrich en Ciaccio op lipoiden waren negatief. In een volgens Best gekleurde snede zag men, dat alle levercellen vol zaten met kleine glycogeendruppels. De kernen, het endotheel en de cellen van Kupffer bevatten geen glycogeen.

Alhoewel de lever dus een niet onbelangrijke hoeveelheid neutraal vet herbergde, moest de vergroting van dit orgaan toch in hoofdzaak toegeschreven worden aan de buitengewone hoeveelheid glycogeen, die er in aangetroffen werd.

Pancreas:

De alvleesklier was normaal. Ze had duidelijke eilandjes van Langerhans en bevatte geen glycogeen.

Bijnieren:

Deze waren aan de bovenpolen van de nieren nauwelijks te vinden. Op doorsnede zag men twee dunne lamellen van grijze schors. De drie zones van de schors waren evenals het merg goed kleurbaar en vertoonden, behoudens haar kleinheid, geen veranderingen. In het soedanpreparaat was spaarzaamelijk een vethaardje in de zona glomerulosa waar te nemen, terwijl de zona fascicularis kleine vetdruppeltjes vertoonde. De kleuringen volgens Smith-Dietrich, Ciaccio en Best waren negatief. Slechts een deel van de druppeltjes in de zona glomerulosa vertoonde het verschijnsel van de dubbelbreking.

Hart:

Het hart was lang en smal en woog 80 gram.

Luchtwegen:

Hier vond men verschijnselen van laryngitis, tracheïtis, bronchitis purulenta en emphyseem.

Thymus:

De zwezerik was klein, dun en slap. Het gewicht bedroeg 10 gram. De kwabjes bestonden in hoofdzaak uit schorsweefsel. Het interstitium was breed en vetcellenhoudend. Kleurde men een coupe volgens Best, dan werden alleen de lichaampjes van Hassall rood gekleurd.

Nieren:

Deze waren ongeveer tweemaal zo zwaar als gewoon: de rechter nier woog 120, de linker 125 gram.

In het haematoxyline-eosine-preparaat bleken alle cellen van de tubuli contorti der eerste orde gezwollen te zijn. Het proto-

plasma was deels honigraatvormig en bevatte korreltjes, deels was het vrijwel geheel afwezig. Met soedankleuring kon men enkele druppeltjes in de lissen waarnemen. Dubbelbrekende stof was nergens aantoonbaar. De kleuringen volgens Smith-Dietrich en Ciaccio gaven ontkenkende uitkomsten. In een volgens Best gekleurde snede zag men, dat de epitheelcellen van de tubuli contorti der eerste orde dicht bezet waren met glycogeenkorrels van verschillende grootte. Ook het epitheel van de lissen van Henle bevatte deze stof. Van het glomerulus- en kapsel­epitheel was slechts een deel glycogeenhoudend. Het glycogeen bevond zich dus in hoofdzaak in de schors, terwijl de glycogeenhoudende lissen van Henle in het overigens glycogeen­vrije merg uitstraalden.

Milt:

Dit orgaan was nauwelijks vergroot en lag hoog tegen het middenrif. De lymphfollikels waren middelgroot, de pulpa was bloedrijk. Er waren geen opvallende veranderingen aan de cellen. De reacties op glycogeen en lipoïde stoffen gaven ontkenkend bescheid.

Schildklier, hypophysis, ovarium, darm, hersenen:

Deze organen waren normaal van bouw en vrij van glycogeen.

Spierweefsel:

Stukjes van de halsspieren en van het middenrif bleken, na veertien dagen in de formaline vertoefd te hebben, slechts sporen glycogeen te bevatten.

Kraakbeen van een wervel:

In de cellen hiervan was duidelijk glycogeen aantoonbaar.

Beenmerg van een wervel:

Dit vertoonde geen veranderingen en was glycogeen­vrij.

Schönheimer⁴⁵⁸ verrichtte het *scheikundig onderzoek* van lever en nieren. De lever bleek 1,6% suiker en 10,43% glycogeen te bevatten. De droge stof bevatte 4,95% vrije, en 33,72% gebonden suiker.

De nieren hadden een suikergehalte van 0,71% en een

glycogeengehalte van 6,53%. Voor de droge stof vond men onderscheidenlijk 3,91 en 36,82%.

Het duidelijkst spreken deze cijfers als men bedenkt, dat *Burghard & Paffrath*⁸⁴ bij acut gestorven kinderen 1—5% glycogeen in de lever vonden, terwijl de nieren gewoonlijk nog geen $\frac{1}{2}$ % van genoemde stof herbergden.

Men bewaarde de lever van het kind gedurende 6 dagen, bij een temperatuur van 37° C., in een keukenzoutoplossing, waaraan wat chloroformwater was toegevoegd. Het glycogeengehalte was daarna slechts weinig verminderd. Wel kreeg men onder dezelfde omstandigheden een sterke afbraak van het glycogeen, als dit eerst uit de lever van het kind bereid werd en men het daarna met leverbrei van een ander kind of een volwassene vermengde.

Op grond van analyse, draaiend vermogen, hydrolyseproeven enz., meende *Schönheimer* te mogen uitsluiten, dat zich een ander polysaccharide dan glycogeen in de lever van het patiëntje gevormd had.

*Von Gierke*¹⁷² vermeldde nog een tweede geval van *hepatonephromegalia glycogenica*.

II.
Von Gierke.

Het betrof een voor zijn leeftijd wat te klein jongetje van bijna 5 jaar, dat volgens de moeder *vanaf de geboorte* een dikken buik gehad zou hebben. Het was het tweede kind uit gezonde ouders. Het eerste was aan stuipen gestorven.

De jongen werd plotseling ziek met hoesten, temperatuursverhoging en een neusbloeding. Er bleek een *broncho-pneumonie* van de rechter bovenkwab te bestaan. Voorts vond men een sterk vergrote lever en, naar men meende, ook een sterk vergrote milt. Het kind overleed, na slechts enkele dagen ziek geweest te zijn, onder verschijnselen van *hartzwakte*.

Onderzoek na den dood:

De gestelde diagnose werd bij het jongetje, dat in goeden voedingstoestand verkeerde, bevestigd. *Wat men echter voor de milt gehouden had, bleek de linker leverkwab te zijn.* De milt was maar weinig gezwollen en week. Het hart was iets vergroot. Aan bijnieren, pancreas, hersenen en genitaliën vond men geen afwijkingen. De thymus vertoonde het stadium van beginnende

involutie. De mesenteriale lymphklieren waren vergroot, week en grijswit op de sneevlakte.

Lever:

Dit orgaan was sterk vergroot en woog 1860 gram. Het oppervlak was glad, de consistentie deegachtig. Op de sneevlakte was het parenchym gelig. De tekening van de levereilandjes trad duidelijk naar voren. Het bindweefsel was vermeerderd. In het centrum van de acini bevatten de cellen grote druppels vet, aan de periferie waren de cellen bleek en, in het volgens Best gekleurde preparaat, rijk aan glycogeen.

Nieren:

Deze waren vergroot en wat minder vast dan normaal. De glomeruli waren door vermeerdering der endotheelcellen kernrijk. Het tubulus-epitheel was bleek en bevatte veel glycogeen.

De reactie van *Von Wassermann*, in het lijkenbloed verricht, was negatief. In een *uitstrijkje*, eveneens postmortaal vervaardigd, waren de neutrophile elementen iets vermeerderd. Het aantal lymphocyten was gering, terwijl er een enkele myelocyt voorkwam.

Was *Von Gierke* de eerste, die *na den dood* de buitensporige glycogeenstapeling signaleerde, *Van Creveld* en *Snapper*⁴⁷⁴ komt de eer toe, dat zij voor het eerst, op grond van een zeer uitvoerig *klinisch-chemisch onderzoek*, tijdens het leven de diagnose hepatomegalia glycogenica stelden.

In 1928 reeds hebben genoemde Hollandse onderzoekers de ziektegeschiedenis medegedeeld van een jongen, die toen 7 jaar oud was. Op den leeftijd van 8 maanden was bij dit kereltje proeflaparotomie verricht, omdat de buik steeds dikker werd, en het niet zeker was, of de oorzaak hiervan een *leververgroting*, dan wel een *gezwel* naast de lever was. De geopende buik bracht een grote, gladde lever aan het licht, die men destijds voor een vetlever hield. Het verdere onderzoek, dat men enkele jaren later bij een

tweede patiëntje, een meisje, heeft kunnen herhalen, leverde de volgende uitkomsten op ^{104, 105, 108, 109, 110}:

1. hypoglycaemie en ketosis in nuchteren toestand;
2. geringe toename van het bloedsuiker- en melkzuurgehalte van het bloed, en een versterking der ketosis na inspuiting van $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline onder de huid;
3. een biphasische bloedsuikerkromme, die niet op tijd haar uitgangspunt bereikte na de toediening van een gift glucose door den mond; geen glucosurie;
4. geen verminderde tolerantie voor galactose en fructose;
5. het ontbreken van de initiale insuline-hyperglycaemie;
6. een normaal diastasegehalte van bloed en urine;
7. gewone diastase-versterkende werking van het serum;
8. een vergroot glycogeengehalte van het bloed zonder leucocytose;
9. verminderde glycogenolyse van het eigen bloedglyco-geen, tegenover een gewone diastatische werkzaamheid van het bloedserum t. o. v. toegevoegd glycogeen;
10. een normaal eiwitspectrum;
11. hypercholesterinaemie met een ongewijzigde verhouding tussen vrij en gebonden cholesterine.

Het is volkomen redelijk, dat Van Creveld, en andere onderzoekers, na de voorgaande mededelingen van Von Gierke, de zoeven opgesomde verschijnselen kenmerkend achten voor de glycogeenziekte. Men bedenke echter, dat de nephromegalia glycogenica zich heden tijdens het leven niet laat diagnosticeren, zodat het niet zeker is, dat de twee kinderen van Van Creveld geheel identiek zijn met die van Von Gierke, en men dus ook niet mag zeggen, dat de door Van Creveld gegeven reeks symptomen karakteristiek is voor de glycogeenziekte in den zin van Von Gierke. Wel past ze bij bepaalde gevallen van glycogeenlever, zoals de twee volgende ziektegeschiedenissen aantonen. De vraag, of er

glycogeennieren bestonden, blijft ook hierin onbeantwoord.

Beumer & Loeschke^{53, 54, 55, 329} hebben een driejarig jongetje onderzocht. Zijn geboorte heeft normaal en op tijd plaats gevonden. Het geboortegewicht bedroeg 9 pond. Op den leeftijd van 4 maanden zou het *stille stuipen* gehad hebben; het werd daarbij bleek en draaide met de ogen. Toen de jongen 8 maanden oud was, viel het de moeder op, dat haar zoontje zo'n dikken buik kreeg. De huisarts stelde een vergroting van *lever* en *milt* vast. Daar de vader aan lues geleden had, werd de jongen behandeld met bismogenol en spirocid. De buikomvang nam echter nog toe. Opneming in een dermatologische kliniek volgde. Hier kon men de diagnose lues niet bevestigen, zodat het patiëntje overgeplaatst werd naar de kinderkliniek. Daar nam men, voornamelijk des nachts, *ademhalingsstoornissen* van het Kussmaulse type waar, die gepaard gingen met *koolhydraathonger*. Overdag at het kind niets liever, dan aardappelen.

III.
Beumer &
Loeschke.

Uit den *status* zij het volgende vermeld:
Het jongetje is voor zijn leeftijd iets te kort, maar niet te licht.
Onderhuidse vetlaag: Goed ontwikkeld.
Beenderstelsel: In geringe mate X-benen. Geen rachitis.
Op de Roentgenfoto van den handwortel ontbreekt de epiphysair kern van den radius.
Temperatuur: Nu en dan kwamen, zonder aantoonbare oorzaak, lichte temperatuursverhogingen voor.
Ademhaling: De adem ruikt duidelijk naar aceton.
Abdomen: De buik is sterk opgezet. Er bestaat een aanduiding van een caput medusae. De lever is zeer groot. Ze neemt bijna de gehele voorzijde van den buik in en is door een inkeping duidelijk in kwabben verdeeld. Van de andere buikorganen is niets te voelen.
Urine: 350—500 cc per dag. S.g. 1030—1035. De reacties op suiker, eiwit en galkleurstoffen waren negatief. Er bestond regelmatig een acetonurie, die met het gewone kindermenu niet verdween. Diaceetzuur ontbrak steeds. Polysacchariden waren niet aantoonbaar. Het diastasegehalte was duidelijk vermeerderd. Het sediment vertoonde geen afwijkingen.
Bloed: Haemoglobine 75%. Erythrocyten 4.230.000. Kleurindex 0,89. Leucocyten 24.800. Diff. telling: basoph. 1, staafk. 2, segm.k. 10, lymph. 86, monoc. 1%.

Bloedsuiker: Nuchter variërend van 52 tot 95 mg %. Na het gebruik van 40 gram glucose nam het bloedsuikergehalte in een half uur van 52 tot 150 mg % toe. Een uur later was het bloedsuikergehalte afgenomen tot 123 mg %, om in den loop van de volgende 2 uren weer toe te nemen tot 165 mg %, terwijl 4 uren na het begin der proef het suikergehalte van het bloed nog iets groter dan 140 mg % was.

Adrenaline: Een half uur na de inspuiting van $\frac{1}{2}$ mg adrenaline onder de huid was het bloedsuikergehalte ongeveer 10 mg % groter geworden, om gedurende enkele volgende uren vrij sterk af te nemen, terwijl het acetongehalte van de urine toenam.

Gaf men tegelijk met de adrenaline-inspuiting 20 gram glucose, dan nam men geen glucosurie waar, zoals dat gewoonlijk het geval is. Ook dan nam de acetonurie toe.

Insuline: Na de injectie van 2 eenheden insuline onder de huid nam het bloedsuikergehalte van 95 tot 29 mg % af, onder duidelijke hypoglycaemische verschijnselen met heftigen koolhydraathonger.

Galactose: Bij belasting met 30 gram galactose in 200 cc water met citroensap vond een minimale afscheiding van reducerende stof met de urine plaats, terwijl de acetonurie tijdelijk ophield.

Glycogeengehalte van het bloed: Dit bedroeg 17,4 mg %.

Glycogenolysis in het bloed: Deze bleek ongestoord te zijn.

Diastasegehalte van het serum: Dit was kleiner dan gewoon.

Vetgehalte van het bloed: Er bestond een lipaemie, die gepaard ging met een hypercholesterinaemie.

Mineralen: Het calciumgehalte van het serum bedroeg 9,1 mg %, het phosphorusgehalte 4,0 mg %. Het chloorgehalte was verminderd.

Biopsie:

Puttschar heeft een stukje lever van dit patiëntje onderzocht. Hij vond in een met haematoxyline-eosine gekleurde snede, dat de levercellen sterk vergroot waren en scherpe grenzen hadden, zodat van een *plantencel-achtig* beeld gesproken kon worden. Een groot deel van de levercellen had twee kernen. Het weefsel van Glisson was niet vermeerdert en bevatte een matig aantal lymphocyten. Gekleurd volgens Best bleken alle levercellen gelijkmatig met grote hoeveelheden glycogeen in druppelvorm gevuld te zijn. Het merendeel der kernen bevatte geen glycogeen. Enkele kernen, die er als opgeblazen uitzagen,

echter wel. Een vetkleuring kon niet gedaan worden, daar het stukje lever in absoluten alcohol gefixeerd werd. Volgens P u t s c h a r zou het vetgehalte niet groot geweest zijn.

In deze ziektegeschiedenis treft men dus, naast een ongewone glycogeenstapeling in de lever, die pathologisch-anatomisch gecontroleerd is, verschillende verschijnselen aan, die V a n C r e v e l d ook bij zijn patiënten vond. Er zijn echter ook verschillen. In het geval van B e u m e r & L o e s c h k e bleek, na een steriele autolyse van 24 uren, de afbraak van het eigen bloedglycogeen ongestoord te zijn. Verder vonden genoemde onderzoekers ongewone waarden voor de diastase van bloed en urine. Tevens moge de aandacht gevestigd worden op de leucocytose en de zeer sterke lymphocytose.

Het volgende ziektegeval, dat S c h a l l ⁴⁴⁰ medegedeeld heeft, benadert het beeld, dat V a n C r e v e l d van de glycogeenziekte getekend heeft, zeer dicht, al vertoont het kind een groot lengte-tekort in tegenstelling met de kinderen van V a n C r e v e l d.

Het betreft een meisje van $8\frac{1}{2}$ jaar. Het eerste, dat de ouders gemerkt hadden, was, dat de buik van hun dochtertje al maar dikker werd. Bij de geboorte, en enigen tijd daarna, schijnt het kind *geen* afwijkende vormen vertoond te hebben. Het meisje begon in het derde levensjaar pas te lopen. De geestelijke ontwikkeling was normaal. Toen het patiëntje $8\frac{1}{2}$ jaar oud was, bedroeg het tekort in *lengte*, geoordeeld naar de tabellen van Von Pirquet e.a., 17 c.M. Het bij haar lengte behorende *gewicht* overtrof ze met 5 Kg. De *panniculus adiposus* was dan ook krachtig ontwikkeld. S c h a l l merkt op, dat de vetverdeling niet was als bij dystrophia adiposo-genitalis, en dat er ook verder voor een aandoening der hypophysis geen aanknopingspunten waren.

Beenderstelsel: Tenger gebouwd. De ossificatie was niet noemenswaardig vertraagd.

IV.
Schall.

Hart: Negatieve T-top in de tweede afleiding van het electrocardiogram.

Abdomen: De buik was sterk opgezet. Hij vertoonde een duidelijke venentekening, zonder dat van een caput medusae gesproken kon worden. De lever was sterk vergroot, glad, matig vast, niet drukpijnlijk. Ze had een inkeping links van de navel.

Seroreacties op lues: Negatief.

Intracutane tuberculine-reactie: Positief. Klinisch waren geen verschijnselen van tuberculose aanwezig.

Urine: Suiker werd nimmer aangetroffen. Polysacchariden evenmin. Nuchter waren bijna altijd aceton en diaceetzuur aanwezig, die 2—3 uren na den eersten maaltijd verdwenen.

Bloedbeeld: Geen bijzonderheden. Geen leucocytose. Geen lymphocytose.

Bloedsuiker: Nuchter vond men waarden, die steeds kleiner waren dan 50 mg %; de kleinste waarde was 24 mg %. Hypoglycaemische verschijnselen nam men daarbij niet waar.

Na alimentaire belasting met verschillende koolhydraten nam het suikergehalte van het bloed meer of minder snel toe. De vermindering ervan geschiedde in vertraagd tempo, zodat na 3—4 uren de uitgangswaarde nog niet bereikt was.

Diende men om het uur glucose toe volgens het beginsel van Staub-Traugott, dan zag men geen afplatting van de bloedsuikercurve na de tweede en derde gift, zoals gewoon is, maar een gesuperponeerde curve met een zich over 3 uren uitstrekende stijging.

Adrenaline: Nadat $\frac{3}{4}$ mg. van deze stof onder de huid gespoten was, trof men duidelijke stoornissen in het vaatselsel aan. Het bloedsuikergehalte was na 1 uur nog geen 10 mg % groter geworden, om daarna weer te dalen, zodat 2 uur na de inspuiting de uitgangswaarde (40 mg %) weer bereikt was.

Respiratorisch quotiënt: Het R. Q. werd 2 uur na een belasting met koolhydraten groter en was ook na 4 uren nog te groot, zonder evenwel de waarde van 1,0 te overschrijden.

Grondstofwisseling: Men vond deze eenmaal met 33%, een andere keer met 16% toegenomen.

Biopsie:

Bij de buikopening vond men een gladde lever, die misschien iets roder dan gewoon was.

Het histologisch onderzoek van de proefexcisie bracht een

zwellend der levercellen ten gevolge van glycogeen aan het licht. Ook de kernen waren hier en daar gezwollen en glycogeenhoudend.

Er was ook een stukje uit een dwarsgestreepte spier genomen. Histologisch kon men in de spiervezels geen glycogeen aantonen.

Thans volgen enkele gegevens van het jongste kind der reeks, dat door Faber¹⁴³ na den dood onderzocht is.

Het meisje kwam op 13 Juni 1934 met een gewicht van 2400 gram, en een lengte van 46 c.M., enige weken *te vroeg* ter wereld. Reeds *bij de geboorte* was het de moeder opgevallen, dat haar dochtertje een dikke en harde buik had. Toen het drie dagen oud was, kreeg het diarrhee. Na enkele dagen herstelde het zich. Het kind nam de borst goed en braakte niet. Op 3 Juli had het weer diarrhee. Enkele dagen later kreeg het koorts. Een week later stierf het kind.

V.
Faber.

Onderzoek na den dood:

De lijkschouwing wees uit, dat er een *hepato-nephromegalia glycogenica* bestond. De lever bevatte 15,3% glycogeen, de nieren 5,9%.

Om niet in herhaling te vallen, worden alleen de volgende bijzonderheden medegedeeld:

Het kind had een *anaemia universalis*. Het was, in tegenstelling met de vorige kinderen, *zeer mager* en had een langen hals. De schildklier bevatte weinig colloïd. Er bestond een *bronchopneumonie*. De hartspier was bros en vertoonde een onduidelijke tekening. In lever en nieren kwamen kernen voor, die geschrumpeld en onregelmatig hoekig van vorm waren. De linker bijnier was smal.

De *alveesklieer* was smal en vast. De uitvoergangen waren verwijd en met secreet gevuld. In het bindweefsel langs deze afvoerwegen zag men een uitgebreid infiltraat, in hoofdzaak bestaande uit neutrophile, polynucleaire cellen. In den kop van het pancreas was het infiltraat het duidelijkst waar te nemen. Hier lagen tussen de ettercellen diplococci. De eilandjes waren vooral in den kop verminderd in aantal en kleiner dan normaal. In den staart van de buikspeekselklier waren enkele eilandjes, die twee- tot driemaal te groot waren. De kernen van de cellen

waren klein, hoekig, zich intensief kleurend met haematoxyline.

In de tong en quadriceps femoris was glycogeen niet aantoonbaar.

In het colon trof men een *colitis follicularis* aan.

Het glycogeen in de nieren bevond zich zowel in de tubuli en lissen als in de verbindingsstukken.

Helaas heeft bij dit kind geen bloed- en urineonderzoek plaats gevonden, anders waren er vermoedelijk wel bijzonderheden aan den dag gekomen.

Vertoonden de vorige ziektegevallen zeer veel trekken van overeenkomst, en waren de verschilpunten min of meer van ondergeschikt belang vergeleken met het door Von Gierke—Van Creveld getekende beeld, in de volgende ziektegeschiedenis treft men een belangrijker onderscheid aan: *de hypoglycaemie ontbrak*. De urine bevatte des morgens zelfs *reducerende* bestanddelen, die na een maaltijd zeer duidelijk toenamen. Had er in dit geval geen pathologisch-anatomisch onderzoek plaats gevonden, dan zouden vermoedelijk verschillende onderzoekers twijfelen aan de diagnose *glycogeenziekte*, evenals zij thans reden hebben om het kind van Parnas & Wagner niet tot deze groep te rekenen.

VI.
Unshelm.

Unshelm⁴⁹⁴ heeft uitvoerig verslag gedaan over de lotgevallen van een kindje, dat op tijd en met een geboortegewicht van 4750 gram ter wereld kwam. Ongeveer *een maand na de geboorte* bemerkte de moeder, dat het buikje begon op te zetten. De eerste twee tanden braken door toen het jongetje 11 maanden oud was, drie andere op den leeftijd van 1½ jaar. Tijdens den korten duur van zijn leven heeft het kind verschillende ziekten doorgemaakt: mazelen, furunculosis, kinkhoest, otitis media. Verder was de kleine dikwijls verkouden. De darmwerking was vaak gestoord: nu eens had het kereltje diarrhee, dan weer obstipatie.

De ouders waren gezond. De moeder had enkele miskramen en twee dode kinderen gehad. Een ander kind was vermoedelijk aan hepatomegalia glycogenica gestorven.

Uit den *status*, die in de Hamburger Kinderkliniek gemaakt werd, zij het volgende vermeld:

Alhoewel het patiëntje 19 maanden oud is, ziet het er uit als een baby van 6—8 maanden. Aan de strekzijde van de onderarmen heeft het eczeem. De romp en bovenste ledematen hebben een behoorlijke *vetlaag* onder de huid. De benen daarentegen zijn daarvan minder goed voorzien. Het *spierstelsel* vertoont soortgelijke eigenaardigheden: aan de armen goed, aan de benen slecht ontwikkeld. Het kind *zweet erg* aan het hoofd. Kenmerken van rachitis worden overigens niet aangetroffen. De lichaamstemperatuur is normaal. De tonsillen zijn iets vergroot. De hals is kort. De lever is zeer sterk vergroot, glad en matig vast van consistentie. Het scrotum is klein en bevat de testikels, die normaal van grootte, maar vast zijn.

De benen zijn zeer tener. Op de roentgenfoto's van de ledematen is een sterke *osteoporose* waar te nemen. De schafteinden van dij- en scheenbeen vertonen verscheidene dwarse schaduwen als tekenen van een ongelijkmatig groeitempo. De ontwikkeling van de beenkernen is vertraagd.

Het *gewicht* bedraagt 8960 gram bij een *lengte* van 75 c.M., terwijl v. Pirquet, Feer e.a. voor een jongetje van 19 maanden opgeven: 11.700 gram met een *lengte* van 81 c.M. Het kind zit nog niet alleen.

De reacties van *Von Wassermann* en *Von Pirquet* zijn negatief. *Urine*: Deze werd in 15—21 porties per dag geloosd met een totale hoeveelheid van 140—190 cc en een soortelijk gewicht van 1032—1037. De reacties op eiwit, urobiline, urobilinogeen, indican en bilirubine waren negatief. De gebruikelijke suikerreacties vielen in de nuchtere urine zwak positief uit. Na een maaltijd waren ze duidelijk positief. De aard van de reducerende stof kon niet met zekerheid vastgesteld worden. Als glucose uitgedrukt bevatte de urine er ongeveer $\frac{3}{4}\%$ van. Polysacchariden ontbraken. De urine draaide het polarisatievlak naar rechts. De reacties op pentose en glucuronzuren waren negatief. De proef van Seliwanoff daarentegen was positief. Des morgens schijnt er een duidelijke acetonurie bestaan te hebben, die in den loop van den dag sterk verminderde of geheel verdween. Diaceetzuur werd alleen afgescheiden, als er tussen twee maaltijden 12—14 uur verliepen. Het diastasegehalte van de urine was sterk vermeerderd en wisselde zeer, vergeleken met dat van normale kinderen. Toegevoegd glycogeen werd door de urine gehydrolyseerd.

Faeces: Er waren geen tekenen aanwezig, die op een ferment-gebrek wezen.

Bloed: Haemoglobinegehalte 80%. Erythrocyten 3.290.000. Kleurindex 1,2. Enkele zeer licht en enkele zeer donker gekleurde rode bloedlichaampjes; enkele microcyten. Leucocyten: 13.600. Diff. telling: basoph. $\frac{1}{2}$, eosin. $\frac{1}{2}$, segm.k. $23\frac{1}{2}$, staafk. $1\frac{1}{2}$, lymphoc. $71\frac{1}{2}$, monoc. $2\frac{1}{2}$ %. Thrombocyten 170.000. Bloedings-tijd $6\frac{1}{2}$ min.

Serum van het sinusbloed: Het calcium- en bilirubinegehalte was normaal. Het gehalte aan anorganische P was iets te groot (6,2 mg %).

Bloedsuikergehalte: 12 uren na den laatsten maaltijd 70 mg %.

Ziektebeloop:

Toen het kind nog maar een dag in de kliniek was, kreeg het lichte temperatuursverhoging. Als oorzaak vond men alleen een pharyngitis. In den loop van een dag of drie liep de koorts op tot 40,5. De algemene toestand bleef goed. Ongeveer een week na de opname in het ziekenhuis vertoonde de patiënt neusvleugel-ademen, terwijl aan de borst nu en dan fijne reutelgeluiden te horen waren. In den voormiddag van den volgenden dag ging het kind snel achteruit. Om 4 uur 's middags was de temperatuur 42° C. Enkele uren later trad onder toenemende circulatiezwakte de dood in.

Onderzoek na den dood (Kimmelstiel)²⁶⁹:

Keel:

De amandelen zijn kersgroot. Het slijmvlies is blauwig verkleurd en troebel.

Hart:

Dit orgaan weegt 50 gram en ziet er op doorsnede glazig uit. Tussen en in de hartspiervezels, voornamelijk in het sarcolemma, zijn zeer grote hoeveelheden glycogeen afgezet. Vet is in de spiervezels niet aan te tonen.

Lever:

De lever weegt 1600 gram. Ze is vast, bijna hard, bezit scherpe randen, een bruin-geel-groenige tint en een fijn gekorrelt oppervlak. De sneevlakte ziet er glazig uit en vertoont niet de

normale levereilandjes, maar fijne korrelvormige verheffingen, die er als pseudolobuli uitzien, en waartussen een fijn netwerk van bindweefselstrengtjes waar te nemen is. Er wordt een klein, intrahepatisch cholesterine-pigmentsteentje aangetroffen.

Microscopisch vertoont het haematoxyline-eosinebeeld leverkwabjes van zeer verschillende grootte en vaak onregelmatigen vorm, scherp van elkander gescheiden door bindweefselstrengtjes, waarvan fijne vezeltjes nog een klein eindje tussen de levercellen lopen. De vena centralis is niet met zekerheid overal te herkennen. De levercellen liggen dicht op elkaar, vaak niet in balkjes gerangschikt. De levercel zelve ziet er uit als een scherp-gerande, veelhoekige blaas met donker gekleurde kern. Er bestaat geen lymphocyttaire infiltratie van het periportale bindweefsel.

Met soedankleuring ziet men, dat matig veel vet als grote druppels in de levercellen aanwezig is.

Een glycogeenkleuring volgens Best geeft de coupes voor het blote oog een donker rode kleur. De levercellen zijn met wisselende hoeveelheden glycogeen gevuld. De kernen bevatten geen glycogeen. Hier en daar bevindt zich een enkele cel van Kupffer, die kleine, rode korrels herbergt. De galgangen schijnen geen glycogeen te bevatten.

Hersenen:

Schors: De gehele witte stof is bezaaid met zeer kleine glycogeenruppeltjes, die in het bijzonder om de vaten, in de perivasculaire ruimten, zeer dicht opgehoopt zijn. Maar ook in den wand van de vaten en in het endotheel van de haarvaatjes bevindt zich glycogeen.

De grijze stof bevat veel minder glycogeen. Meestal is de tangentiële vezellaag het glycogeen-armst, terwijl de gangliëncellen slechts bij uitzondering genoemde stof bevatten. De glia, en naar het schijnt, bijna uitsluitend de oligodendroglia-cellen, bevat het wel. Ook bevindt zich veel glycogeen in de subarachnoidale ruimte. Het Nissl-, mergscheden- en vetpreparaat vertoont geen veranderingen.

Stamgangliën: Alle gangliëncellen van het corpus striatum en van den thalamus opticus, en die, welke men aantreft naar beneden gaand tot aan de kernen om den vierden ventrikel, zijn gevuld met glycogeenruppeltjes van verschillende grootte. Meestal hopen zij zich op aan den rand van de gangliëncellen, terwijl zij zich in de uitlopers ervan een eindweegs voortzetten.

Het schijnt, dat de grootte der glycogeendruppels in betrekking staat tot de grootte der tigröide lichaampjes.

Wanneer de snede ter hoogte van de substantia nigra gevoerd wordt, dan ziet men hier en daar ontaarde gangliëncellen. De kernen zijn er uit verdwenen, de tigröidetekening is zeer onregelmatig geworden, terwijl de uitlopers gezwollen en een eindweegs te volgen zijn. Een reactie van glia in de omgeving van deze cellen kon niet waargenomen worden. Ook hier vindt men veel glycogeen om de vaten en in de subependymale lagen, terwijl het ependymepitheel zelve buitengewoon grote hoeveelheden ervan bevat.

Men had verzuimd den plexus choroïdalis in alcohol te fixeren, maar het formaline-preparaat laat bij den schrijver geen twijfel bestaan aan den groten glycogeenrijkdom van het plexus-epitheel.

De tussenstof ziet er als bestoven uit. Hier en daar vindt men glycogeen in de oligodendroglia-cellen.

Pons: Haar gangliëncellen bevatten haast geen glycogeen. Hier en daar een enkele, die rood bestoven is. De perivasculaire ruimten, alsmede de vaten zelf, zijn rijkelijk gevuld met glycogeendruppels.

Pancreas:

Het excretorische epitheel is normaal. De eilandjes van Langerhans daarentegen zijn op sommige plaatsen vergroot en hebben veelal een langgerekten ovalen vorm. De epitheelcellen, die betrekkelijk weinig protoplasma en een kleine, donkere kern bezitten, liggen niet in normaal verband. Deze eilandjes zijn duidelijk onderscheiden van de gewone, die in tamelijk ruime mate aanwezig zijn. Glycogeen werd in dit orgaan niet aangetroffen.

Bijnieren:

In merg en kapsel bevinden zich vrij veel bloedinkjes. Glycogeen wordt er niet in aangetroffen.

Nieren:

De sneevlakte ziet er, vooral in het merggebied, glazig uit. In het haematoxyline-eosine-beeld ziet men geen veranderingen. Vet is niet aantoonbaar. Wordt een snede volgens Best gekleurd, dan treft men glycogeen aan. Het bevindt zich voornamelijk in het uitvoerende deel en de verbindingstukken van het nier-

buisje, terwijl de lissen van Henle en de tubuli contorti er vrij van zijn. De glomeruli en kapselruimten vertonen slechts hier en daar een weinig glycogeen. In de bloedvaten bevinden zich naast de rode bloedlichaampjes veel glycogeedruppels. Het epitheel van de nierbekkens en van de subepitheliale lymphruimten bevat veel glycogeen. Over het geheel genomen is de totale hoeveelheid glycogeen in de nier niet veel groter, dan bij een diabetische nephrose.

Dwarsgestreept spierweefsel:

In de sneden van den quadriceps femoris en van de tong is glycogeen aanwezig. Het is uitsluitend in het sarcolemma van de spiervezel en in de lymphspleten gelocaliseerd. In de gangliëncellen tussen de spiervezels van de tong is het glycogeen druppelsgewijs aan één pool opgehoopt, terwijl het ook in de neuriten een eindweegs aan te tonen is. In het tongepitheel, in het subepitheliale bindweefsel en in de slijmklieren is vrijwel geen glycogeen te vinden.

Thymus:

In dit orgaan bevindt zich een slagader, welks intima geheel verkalkt is. Glycogeen ontbreekt.

Longen:

Atelectase en hyperaemie met een enkel bronchopneumonisch hardje in de rechter onderkwab. Geen glycogeen.

Beenderstelsel:

Het dijbeen heeft een opvallend dunne corticalis en een zeer weinig ontwikkelde spongiosa, die in het distale derde gedeelte bijna geheel ontbreekt. Men vindt hier een donkerrood merg met ietwat gelige bijtint. Ook de schedelbeenderen zijn opvallend dun. Glycogeen kan in het beenmerg niet aangetoond worden.

De overige organen vertonen geen afwijkingen en bevatten histologisch geen glycogeen.

Physiologisch-chemisch onderzoek:

U n s h e l m bepaalde het glycogeengehalte van de lever en vond 14,2%. Dit orgaan bevatte aan droge stof 29,78%.

Door aan een bepaalde hoeveelheid leverbrei van het kind een gelijke hoeveelheid leverbrei van een volwassene met een zeer klein glycogeen gehalte toe te voegen, werd in vier dagen, bij ijskast-temperatuur, bijna twee derde van het voorhanden glycogeen gesplitst.

Evenzo vond *Unshelm*, dat het amylolytisch vermogen van het bloedplasma en van de kinderleverbrei, onderzocht op toegevoegd zetmeel, aanzienlijk was.

Kimmelstiel bewaarde een gedeelte van de lever gedurende vijf dagen bij een temperatuur van 5° C. Er bleek practisch geen glycogeen afgebroken te zijn, terwijl een hondenlever onder dezelfde omstandigheden vrijwel alle glycogeen verloren had.

Laatst genoemde onderzoeker droogde een gedeelte van de levers, zowel van het kind als van den hond, in het luchtledig bij 40° C. De droge stof van elk der levers werd in water verdeeld en onder voortdurend omroeren gedurende een half uur bewaard bij 37° C. De kinderlever had geen reducerende stof gevormd, de hondenlever wel.

Tenslotte hydrolyseerde *Kimmelstiel* nauwkeurig gewogen hoeveelheden glycogeen, die uit de kinder- en hondenlever bereid waren, als ook glycogeen van *Kahlbaum*, met verdund zoutzuur en bepaalde de uit elke glycogeensoort verkregen hoeveelheid suiker. De hoeveelheden wisselden tussen 92 en 97%. Trachtte *Kimmelstiel* het glycogeen door diastase te splitsen, dan leverde het glycogeen uit de kinderlever 20—30% minder suiker op, dan de andere glycogeensoorten.

Behalve de positieve suikerreacties in de urine en het ontbreken der hypoglycaemie, verdienen in de voorgaande ziektegeschiedenis de versterkte en wisselende diastasurie, de matige ketosis, de niet vergrote nieren, de cirrhose der lever, de bijzonderheden der alvleesklier en de ongewone glycogeenafzettingen in spier- en zenuwweefsel de aandacht.

Dat men het biologisch-chemisch symptomencomplex van *Van Creveld* zeker niet obligaats kan stellen voor de diagnose hepatomegalia glycogenica, blijkt nog duidelijker uit de thans volgende mededeling van *Harnapp*²⁰⁶ over een meisje van 4 maanden.

Dit kind werd op gewone wijze met een geboortegewicht van 6 pond uit gezonde ouders geboren. Reeds *spoedig na de geboorte* trok het dikke buikje de aandacht. Toen het na een paar maanden steeds meer op ging zetten, liet men het meisje voor onderzoek in een kinderkliniek opnemen.

Uit de familie-anamnese deelt Harnapp alleen mede, dat de vader van de moeder sinds zijn veertigste jaar aan suikerziekte lijdt.

De *status* van het kind moge hier enigszins verkort volgen: Het meisje maakt een gezonden indruk. Het weegt 6000 gram en is 63 c.M. lang. Het valt op, dat het vaak *sterk zweet*, in het bijzonder aan het hoofd. De *vetlaag* onder de huid is matig ontwikkeld en slap. De spiertonus is normaal. Aan het *beenderstelsel* zijn verschijnselen van rachitis waar te nemen.

De *buik* is sterk opgezet en vertoont een navelbreukje. Het gehele abdomen, uitgezonderd het linker, onderste quadrant, wordt ingenomen door een zeer grote, vaste, gladde, niet pijnlijke lever.

Urine: De reacties op suiker, eiwit, aceton, diaceetzuur, urobilinogeen en urobiline waren steeds negatief.

Bloed: Haemoglobinegehalte 89%. Erythrocyten 4.070.000. Leucocyten 10,200. Diff. telling: eosin. 3, staafk. 1, segm.k. 27, lymph. 62, monoc. 6 per 99.

Serum: Ca: 9,75 mg %; P: 6,35 mg %. Bilirubinegehalte normaal.

Bloedsuiker: Nuchter 70—86 mg %. De bloedsuikerkrommen na belasting met glucose, fructose en galactose waren volkomen normaal. Ook was de bloedsuikercurve na een inspuiting van adrenaline onder de huid als bij een geheel gezond kind.

Vet- en cholesterinegehalte: Geheel normaal, ook na een belastingsproef met 100 gram room, waarin 19% vet.

Diastase: In de urine vond men tweemaal het diastasegehalte vermeerderd. In verband met de gelijktijdig bestaande rachitis, hechte men hieraan weinig waarde met betrekking tot de leveraandoening.

De *tuberculine-reactie*, de reacties van Von Wassermann en Takata-Ara waren negatief.

Biopsie:

Bij de proeflaparotomie zag men een matig vaste, iets lichter

dan normaal gekleurde, gladde, grote lever. De milt was niet vergroot.

Het histologisch onderzoek van de proefuitsnijding wees uit, dat de levercellen sterk gezwollen waren vanwege een ongewoon grote glycogeenstapeling. Het weefsel van Glisson was iets celrijker dan normaal.

Op één plaats in het preparaat schenen de capillairen gevuld met cellen, die kernen van verschillende vorm en grootte hadden. De tussen de verwijde capillairen gelegen levercellen schenen door druk atrophisch geworden te zijn. H a m p e r l, die het pathologisch-anatomisch onderzoek verrichtte, achtte het waarschijnlijk, dat hij hier bloedbereidend weefsel voor zich had. Hij wilde echter een omschreven misvorming of een metastase niet uitsluiten.

Moet men, gezien het pathologisch-anatomisch onderzoek van de proefexcisie, nog enige reserve in acht nemen, met vrij grote zekerheid mag aangenomen worden, dat het zoeven besproken kindje een idiopathische glycogeenlever had zonder enige stoornis in de koolhydraat- of vetstofwisseling.

* * *

In de voorgaande ziektegeschiedenissen staat de grote glycogeenlever, die ogenschijnlijk zonder enige, van buiten komende, oorzaak ontstaat, op den voorgrond. M a u r i a c ^{340, 341} heeft enkele kinderen met diabetes mellitus waargenomen, bij wie zich een grote lever ontwikkelde, nadat zij enigen tijd met insuline behandeld waren. Indien deze leververgroting ook te wijten is aan een ophoping van glycogeen, dan zou men deze *secundaire* thesaurisosis glycogenica tegenover de hierboven beschreven *primaire* kunnen plaatsen.

M a u r i a c heeft op de volgende punten den nadruk gelegd:

1. deze vorm van hepatomegalie is niet aangeboren;

2. de stoornissen in de koolhydraatstofwisseling zijn primair;
3. de leververgroting verschijnt, nadat verscheidene maanden of jaren insuline regelmatig is toegediend;
4. tegelijk met het verschijnen van de leververgroting openbaart zich een stilstand in den groei.

Om een indruk van dit ziektebeeld te geven, moge de volgende beschrijving van *M a u r i a c* een plaats vinden:

Jan. 1924:

Voor het eerst geroepen bij een meisje van 4½ jaar. Het kind is op tijd geboren, is nooit ziek geweest, heeft zich volkomen normaal ontwikkeld. Zij heeft één broer en twee zusters, die gezond zijn.

Men had sinds kort een belangrijke suikerafscheiding met de urine vastgesteld. Met insuline, die *M a u r i a c* met behulp van een medewerker zelf vervaardigde, ging het een half jaar goed.

Daarna ontwikkelde zich bij het kind een overgevoeligheid t. o. v. insuline. Na elke inspuiting ontstond een infiltraat, dat in een etterbuil overging. In 14 dagen tijds moesten niet minder dan 18 abscessen geopend worden. Tevergeefs werden andere merken insuline aangewend. Insuline Lilly, het enige product, dat zij ook thans nog verdraagt, vermocht haar te redden.

De tolerantie voor koolhydraten werd groter, zodat met kleinere hoeveelheden insuline volstaan kon worden. Mazelen, waterpokken en kinkhoest verliepen op gewone wijze.

Mei 1929:

Met 40 eenheden insuline en 200 gram koolhydraten per dag, bestond er een suikerafscheiding van 15—20 gram per 24 uur. De moeder vond, dat haar dochter den laatsten tijd niets groeide en raadpleegde daarom nogmaals *M a u r i a c*. Deze was zeer getroffen door het opgeblazen gezicht en den dikken buik van het meisje. Bij onderzoek bleek, dat de leverrand vier vingerbreedten onder den ribbenboog stond. De urine bevatte geen aceton. De insulinebehandeling werd nu gecombineerd met de toediening van vitamine D, pancreas- en thyreoïdextract.

VIII.
Mauriac.

Juni 1930:

Mauriac kon het meisje nu nogmaals onderzoeken. Ze was in een jaar tijd 3 c.M. gegroeid. De buik was evenwel nog dikker geworden. Onder de huid ervan had zich een collaterale circulatie ontwikkeld, terwijl de leverrand nog lager stond dan het vorige jaar. Dezelfde behandeling werd voortgezet, maar bovendien een kwik-smeerkuur van den leverstreek voorgeschreven.

Een maand later was de schrijver zeer verrast. De buik was lang zo dik niet meer. De stoornissen in den bloedsomloop waren verdwenen. De leverrand stond drie vingerbreedten onder den ribbenboog. Het kind gevoelde zich veel beter. De oude voorschriften bleven gehandhaafd met bijvoeging van vitamine A.

Jan. 1931:

Het therapeutische succes was helaas niet van blijvenden duur geweest. Mauriac moest nu weer dezelfde bevindingen van Juni 1930 noteren. Bovendien was de huid van den buik geïnfiltriseerd en verdikt. Er bestond een plaatselijke vetvermeerdering aan nates en dijen ten gevolge van de inspuitingen. Verder was het kind geen centimeter gegroeid. De suikerafscheiding bedroeg 15—35 gram per dag, terwijl dagelijks 40 eenheden insuline toegediend werden.

20 Juni 1931:

Hypoglycaemische aanval met coma.

Juli 1931:

De lichamelijke toestand was nu weer veel beter. Het gezicht was minder opgeblazen, de leverrand stond drie vingerbreedten onder den ribbenboog en de collaterale circulatie was verdwenen. Toch was het meisje niet zo goed als een half jaar geleden. Het was spoedig kortademig en kon daardoor niet aan alle spelletjes meedoen. De behandeling werd voortgezet met insuline, terwijl afwisselend pancreas-, thyreoïd- en leverextract met vitamine D voorgeschreven werden.

Nov. 1931:

De lever was weer groter geworden en de stoornissen in den bloedsomloop waren teruggekeerd. Een kwik-smeerkuur had niet de minste uitwerking op de levergrootte.

Jan. 1932:

Het patiëntje was veel kortademiger en zag er licht cyanotisch uit. De lever was nog steeds zeer groot. De milt was niet vergroot. Met 60 eenheden insuline werd per dag 15 gram suiker afgescheiden.

Het jaar 1932 is voorbij gegaan zonder enige wijziging in den lichamelijken toestand. De lichaamslengte bedroeg in Dec. 1932 135 c.M.

Juli 1933:

De lever was nog groot; de bloedsomloop was nu eens wat meer, dan wat minder gestoord. Patiënte was erg kortademig wanneer ze liep of fietste. Ze was nu 13½ jaar en nog 135 c.M. lang. De suikerafscheiding varieerde van 15 tot 30 gram per dag. Na de insuline-inspuitingen zweette ze erg.

Het meisje had op zekeren dag wat magnesiumsulfaat genomen. Daags erna hadden zich stikkingsverschijnselen met blauwzucht voorgedaan.

Naast de insuline werden nu thyroxine en vitamine A en D voorgeschreven.

Dec. 1933:

Het kind werd vaak geplaagd door diarree, was niet gegroeid, woog 37 Kg., zag er nog steeds opgeblazen uit en had een sterke infiltratie van den buikwand.

3 Aug. 1934:

's Morgens braakte het meisje en had diarree. Langzamerhand werd ze cyanotisch en benauwd. De buik was sterk opgezet; de lever was enorm groot. Temperatuur 38.4. De geroepen arts zette tegen de benauwdheid bloedzuigers. Na een uur ging de aanval over.

Met 60 eenheden insuline verliet nog 10—20 gram suiker per dag het lichaam. Lengte 136,5 c.M. Gewicht 37 Kg.

15 Maart 1935:

Het patiëntje was nu 15 jaar, woog 40 Kg. en was 138 c.M. lang. Ze was nog steeds boller geworden. De hals was als weggedoken tussen de schouders. Haar gezicht was nog wat cyanotisch en ze raakte nog snel buiten adem. De buik was sterk opgezet, de lever erg groot. De menstruatie was nog niet begonnen. Met

2 × 30 eenheden insuline werd er ongeveer 10 gram suiker per dag afgescheiden.

Mauriac verklaarde de circulatiestoornissen, die gewoonlijk bestonden, door mechanische belemmeringen tengevolge van de grote lever. De acute benauwdheden schreef hij toe aan congesties van de lever door intoxicatie vanuit het darmkanaal.

Het is zeer jammer, dat het niet mogelijk geweest is, om de stofwisselingsstoornis bij het laatste kind nader te onderzoeken. Ook pathologisch-anatomisch biedt Mauriac geen bewijsmateriaal voor zijn opvatting van het zo juist beschreven ziektegeval. Er is echter in de literatuur een mededeling over hepatomegalia glycogenica te vinden, waarbij verband gezocht kan worden met de voorgaande ziektegeschiedenis.

IX.
Dupérié &
Maupetit

Dupérié & Maupetit¹²³ hebben een jongetje van 7 jaar onderzocht, dat op den avond van den 13den Maart 1932 naar een kinderziekenhuis gezonden werd met de waarschijnlijkheidsdiagnose: *appendicitis*. Het kind had echter geen blindedarmontsteking, maar verkeerde in een *precomateusen toestand*. Men diende het warmte, 500 cc physiologische zoutoplossing onder de huid, en prikkelende middelen toe. Den volgende morgen was het coma bijna volkomen.

Het onderzoek bracht het volgende aan het licht:
Een *zeer mager*, en voor zijn leeftijd te *klein* ventje.

Pols: 160 slagen per min.

Temperatuur: 36° C.

Ademhaling: Het type van Kussmaul met een frequentie van 40 per minuut.

Longen: In den linker oksel enkele ronchi.

Abdomen: De buik is opgezet en meteoristisch; niet pijnlijk bij onderzoek. De leverrand staat drie vingerbreedten onder den ribbenboog. De milt is niet te voelen.

Urine: Ze wordt in matige hoeveelheid afgescheiden. S.g. 1026. Ze bevat 3,3% suiker en meer dan 2 gram eiwit per liter. De reacties op aceton en urobiline zijn positief.

Men stelde de diagnose *coma diabeticum* en diende in de volgende 24 uren 100 eenheden insuline toe. Tevens kreeg het kind 800 gram melk, 100 gram suiker, 500 cc glucoseoplossing (5%) in den vorm van een druppelclysma, Vichywater en kamferinspuitingen.

In den morgen van den 15den Maart ontwaakte de jongen uit het coma. De pols maakte echter nog 150 slagen per minuut en de lichaamstemperatuur was opgelopen tot 38,8°. Men zette dezelfde behandeling voort, doch gaf dien dag 60 eenheden insuline. Tegen 7 uur 's avonds werd het patiëntje weer suf en licht dyspnoeisch. De buik was sedert den morgen nog meer op gaan zetten. Door catheteriseren verkreeg men 100 cc urine, de enige, die sinds den ochtend zich gevormd had. De reacties op suiker en eiwit waren positief. Aceton was niet aanwezig.

Even na middernacht kreeg het kind stuipen en gaf kort daarop den geest.

Achteraf heeft men nog inlichtingen over het ventje ingewonnen. De reactie van *Bordet-Wassermann* is tweemaal gedaan met ontkennend resultaat. Toen het kind een paar maanden oud was, heeft het *neus-diphtheritis* gehad. De huisarts meldde, dat het kereltje één tot twee maanden voor de opneming in het ziekenhuis enkele *eigenaardige aanvallen* had, waarbij het stil op bed bleef liggen en zeer bleek was. Het bewustzijn was ongestoord; ook waren er geen verlammingen. In 24 uur verdween zo'n aanval weer, maar het kind bleef 8—10 dagen moe en zag dan erg bleek.

Onderzoek na den dood:

Lever:

Dit orgaan woog 1031 gram, dus ongeveer 330 gram te zwaar. Het doorsnijden ervan veroorzaakte een knarsend geluid.

In een snede, die een protoplasma-kern-kleuring ondergaan had, zag het parenchym onder den microscoop er uit als een dambord, omdat lichte gedeelten afwisselden met donkere. In de *lichte zones* van het preparaat lagen de veelhoekige en sterk gezwollen cellen met haar normaal gevormde en goed gekleurde kernen heel dicht naast elkaar, zodat van leverbalkjes niet meer gesproken kon worden. Het protoplasma bevatte talrijke gaatjes, die evenwel niet regelmatig van vorm, rond, of ovaal waren zoals bij de vetlever, maar onregelmatig van vorm en grenzen.

Ook waren ze niet geheel leeg, maar gevuld met fijne vezeltjes en korreltjes. Nimmer lag de kern afgeplat aan den rand van de cel, zoals bij de vette degeneratie van de hepar. In sommige gedeelten van het preparaat waren de grenzen der levercellen haast geheel verdwenen, terwijl het protoplasma er als losgerafeld uitzag. De lichte gedeelten van de coupe met hun gezwollen cellen waren gerangschikt om vaten van het portale gebied.

De *donkere* delen, die veel kleiner waren dan de lichte, hadden als middelpunt een takje van de leveraderen. Hier waren de cellen veel kleiner, dikker, scherp begrensd en in den vorm van balkjes gerangschikt. De kernen lagen steeds in het midden van de cel en waren donker gekleurd. Als regel was het protoplasma homogeen. Sommige vertoonden uitsparingen, die den klassieken aanblik van vetvacuolen toonden. In sommige donkere gebieden zag men een ongewonen kernrijkdom. Enkele kernen schenen bij atrophische levercellen te behoren, het merendeel bleek van reticulo-endotheliale cellen en leucocyten afkomstig te zijn. Soms vormden ze in het midden van een donker gedeelte het aspect van een ontstekingshaardje.

Werd een *vetkleuring* gedaan, dan zag men in de donkere gebieden een matige hoeveelheid vet, terwijl het in de lichte delen van de snede ontbrak.

Verrichtte men een *glycogeenkleuring* volgens Best, dan kon men, niettegenstaande het weefsel ongeveer 2 jaar bewaard was in formol, die bovendien verscheidene malen ververst werd, in een vrij aanzienlijk aantal van de gezwollen levercellen duidelijk glycogeen waarnemen.

Tenslotte zij opgemerkt, dat in de coupes verschijnselen van beginnende levercirrhose aanwezig waren.

Bijnieren:

De rechter bijnier woog 7, de linker 4 gram. De kapsel was iets verdikt. De schors was bloedrijk en bezat enkele adenoompjes. De haarvaten van de zona fascicularis en reticularis waren verwijd. Hier en daar zag men capillaire bloedinkjes. De zona glomerularis en de zona fascicularis waren door een losmazig, rijk gevasculariseerd bindweefsel, dat betrekkelijk arm aan cellen was, tot eilandjes van kliercellen verdeeld.

De cellen van het merg waren geheel normaal en op gewone wijze gerangschikt. De bindweefselreactie was hier heel gering. De stuwingsverschijnselen waren in het merg minder duidelijk, dan in de schors.

Pancreas:

Dit orgaan woog 20 gram. Er bestond een duidelijke stuwingsmet bloedinkjes in het weefsel. De eilandjes van Langerhans waren betrekkelijk gering in aantal. Er was een opvallende pericanaliculaire, maar geringe perilobulaire sclerose.

Thymus:

De scheiding tussen merg en schors was niet zo goed te zien als gewoonlijk. Er waren talrijke en ook vrij grote lichaampjes van Hassall. In de grootste ervan was de typische bouw verloren gegaan, terwijl de cellen in het midden gedegenereerd waren. Op sommige plaatsen kon men een sterke, fibreuse involutie waarnemen.

Milt:

Dit orgaan woog 47 gram. Het was vast en vertoonde stuwingsverschijnselen. De kapsel was duidelijk verdikt en het bindweefsel in de milt was ook vermeerderd. Er waren talrijke follikels van Malpighi; kiemcentra daarentegen waren vrij zeldzaam. Het endothelium van de arterioli der follikels vertoonde een ontstekingsreactie.

Hart:

Het hart was vrij groot. De wanden van de linker kamer waren verdikt. Geen vacuolisatie van de spiervezels. De kernen van het perimysium waren vermeerderd.

Longen:

Beide longen waren aan haar basis oedemateus. Microscopisch zag men, behalve de stuwingsverschijnselen, een verdikking van de alveolaire tussenschotten en een peribronchiale bindweefselvermeerdering ten gevolge van ontsteking.

Schildklier:

Het gewicht bedroeg 8 gram. Het scheen, dat ook in dit orgaan het bindweefsel vermeerderd was. Een duidelijke sclerose of ongewone cellulaire infiltratie bestond er niet. De blaasjes met hun sterk afgeplatte cellen, waren geheel opgevuld met colloïd, dat weinig neiging had om zich van de wanden terug te trekken en hier en daar schuimstructuur vertoonde. Lymfhoïde weefsel trof men er niet in aan.

Nieren:

Deze wogen onderscheidenlijk 76 en 77 gram. Op doorsnede scheen er enige stuwung te bestaan. Microscopisch vond men geen afwijkingen.

Liet men *Von Gierke* door den microscoop de periportale, met karmijn gekleurde, gebieden zien, en vertelde men, dat de pas vervaardigde snede afkomstig was van een kind, dat twee jaar geleden geseceerd was, en waarbij men een grote lever aangetroffen had, die de formol snel troebel maakte, zodat ze herhaaldelijk ververst moest worden, dan zou hij ogenblikkelijk aan het beeld denken, dat hij het eerst heeft waargenomen.

Bij verder onderzoek zou de vrij sterke en algemene bindweefselvermeerdering zeker de aandacht trekken, maar deze afwijking is aan de glycogeenlever niet vreemd, men denke slechts aan de mededelingen van *Von Gierke* en *Unshelm*.

De gebieden om de venae hepaticae zouden door hun scherpe tegenstelling met die om de poortadertakken wel grote verwondering wekken, omdat men dit beeld tot op heden niet waargenomen heeft bij de primaire hepatomegalia glycogenica.

Als men bedenkt, dat binnen 2×24 uur enkele honderden grammen suiker door den mond toegevoerd werden, dan rijst de vraag, of er niet, mede onder invloed van de insuline, een versterkte glycogeenvorming uit de door de poortader toegevoerde koolhydraten in de periportale levercellen bestaan heeft. Met andere woorden, de factoren voor het ontstaan van een glycogeenlever zouden aanwezig geweest kunnen zijn, behalve dat het lichaam de juiste hoeveelheid insuline ervoor miste.

Men lette ook op het feit, dat tijdens de insuline-koolhydraatbehandeling de buik nog in omvang toenam. Het is mogelijk, dat dit kwam door een toenemend meteorisme.

Een volumetoename van de lever door een sterke glycogeenstapeling in gedeelten ervan, kan echter niet uitgesloten worden. En als deze jongen was blijven leven? Zou men dan het syndroom van *Mauriac* gekregen hebben? Deze laatste vraag kan men thans niet met zekerheid beantwoorden. De uitkomsten van het experimenteel onderzoek schijnen echter het vertrouwen te rechtvaardigen, dat binnenkort het antwoord langs proefondervindelijke weg gezocht kan worden.

* * *

In de voorgaande ziektegeschiedenissen stond de grote glycogeenlever in het middelpunt der belangstelling. Dank zij *Pompe* e.a. kent men tegenwoordig ook het grote *glycogeenhart*, dat al of niet met een ongewone glycogeenstapeling in andere organen gepaard kan gaan. Om een indruk van dit lijden te geven, mogen het patiëntje van *Corn. de Lange*⁴⁰⁷ en dat van *Hertz & Jeckeln*²²⁴ in het kort voorgesteld worden. Voor het overige zij verwezen naar het proefschrift van *Pompe*⁴⁰⁷.

J. de M. werd den 9den Augustus 1932 op normale wijze en met een behoorlijk geboortegewicht ter wereld gebracht. Vier maanden kreeg hij borstvoeding. Het kind was een *luie drinker* en gedijde niet. Toen de natuurlijke voeding vervangen werd door karnemelk en het kind die weigerde, ging men er mee naar een consultatiebureau voor zuigelingen, waar opname in een kinderkliniek noodzakelijk geacht werd.

Het jongetje was *verschrikkelijk mager*. De ademhaling was te diep. Pols en temperatuur waren gewoon. Aan het beenderstelsel vond men verschijnselen van Engelse ziekte. De puntstoot van het hart stond in de vierde, linker tussenribsruimte, ruim 1 c.M. buiten de papillair lijn. De eerste toon was boven de punt onzuiver. Soms was daar een zwakke soufflé te horen, die boven het ostium der arteria pulmonalis veel duidelijker bleek te zijn. Boven de andere ostia klonken de tonen gewoon. De buik was

X.
Corn. de Lange

iets opgezet. De lever was normaal van grootte. De milt was niet te voelen.

De *urine* bevatte spoortjes van eiwit en indican. Glucose, aceton, urobiline en bilirubine waren met de gebruikelijke reacties niet aantoonbaar. De diazoreactie was negatief. In het sediment waren een paar witte en enkele rode bloedlichaampjes.

Toen het kind nog maar een paar dagen in de kliniek was, ontwikkelde zich een *longontsteking*, die binnen een week dodelijk verliep.

Klinische diagnose: Dystrophie, Pneumonie, Vitium cordis (Glycogeenhart?).

Onderzoek na den dood (H a m m e r):

De lijkschouwing vond twee dagen na den dood plaats. De *thymus* was klein, het *hart* zeer groot, zowel door verdikking der wanden als door verwijding der holten. De kleppen waren normaal. De *isthmus aortae* was licht vernauwd. De *longen*, vooral de linker, werden door het grote hart samengedrukt. Beide hadden uitgebreide, pneumonische infiltraten. De *milt* was normaal. De *lever* was iets te groot en slap. De *nieren* hadden gewone grootte, waren bleek van kleur en vast van consistentie.

Microscopisch werden grote hoeveelheden glycogeen gevonden in de hartspier; voorts in de levercellen, in de primitiefbundels der dwarsgestreepte spieren, in de tubuli contorti van de tweede orde en in de verzamelbuisjes der nieren, in de miltpulpa, de bijnieren, de gangliëncellen van het ruggemerg, de haarzakjes van de huid en in de vaatwanden en bindweefselcellen van allerlei organen.

Physiologisch-chemisch onderzoek:

V a n C r e v e l d onderzocht verschillende delen van het lijkje op het glycoegehalte en vergeleek de uitkomsten met die, welke hij verkreeg door organen van een kind, dat een minstens even sterke hartshypertrophie had door de aanwezigheid van een open septum ventriculorum, op dezelfde wijze te behandelen. Beide kinderen hadden kort voor den dood koorts gehad en de obductie geschiedde op ongeveer gelijke tijden na het overlijden. De bevindingen worden in onderstaand lijstje weergegeven:

	<i>Cardiomegalia glycogenica</i>	<i>Hartshypertrophie bij open septum ventricu- lorum.</i>
Hart:	7,96%	0,055% (L. ventrikel) 0,07 (R. „)
Lever:	9,13	0,103
Milt:	1,46	0,01
Dwarsgestr. spier:	9,39	0,011
Bloed:	18 mg% (na den dood)	12,75 mg% (tijdens het leven).

Verder wordt nog vermeld, dat het glycogeengehalte der lever, na een verblijf van 8½ maand in de ijskast, van 9,13% tot 8,01% afgenomen was.

Fijn verdeelde stukjes van het glycogeenhart werden 2 × 24 uur bij 37° C. bewaard. Het glycogeengehalte verminderde daardoor betrekkelijk weinig (van 7,96% tot 6,74%), terwijl het glycogeengehalte, in hetzelfde tijdsverloop en bij dezelfde temperatuur, van 7,96% tot 1,7% terugliep, als de fijn verdeelde, glycogenotische hartspierstukjes gemengd werden met een gelijke hoeveelheid hartspierweefsel, dat van een aan meningitis gestorven patiënt afkomstig was, en waarin slechts sporen glycogeen aanwezig waren.

Kinderen met een glycogeenhart sterven gewoonlijk op zeer jeugdigen leeftijd. De stofwisseling is bij deze patiëntjes nog onvoldoende onderzocht. Het is Hertz & Jekeln²²⁴ gelukt om enige bepalingen te verrichten. Enkele gegevens uit de ziektegeschiedenis van hun patiëntje volgen thans.

Het kind is met een gewicht van 3000 gram en een lengte van 45 c.M. ter wereld gekomen. Het zag er uit als leed het aan *myxoedeem*. De tong was zeer groot. Door de toediening van schildklier nam deze in volume af.

Het hart was vergroot. De pols sloeg 120 maal per minuut bij een lichaamstemperatuur van 36,6° C.

De lever stond bij de geboorte één, na 26 dagen twee vingerbreedten onder den ribbenboog.

Het bloedsuikergehalte bedroeg nuchter 69 tot 88 mg%.

Na de toediening van 3 gram suiker in 40 cc thee nam men geen vermeerdering, maar een vermindering van het suikergehalte van het bloed waar. Er bestond geen vertraagde maagontleding.

Twee eenheden *insuline* Wellcome werden geïnactiveerd en in een ader ingespoten. Gedurende 20 minuten werd om de 5 minuten het bloedsuikergehalte bepaald. De aanvangswaarde bedroeg 77 mg %. Na de toediening van *insuline* vond men steeds 82 mg %.

Eenmaal vond men nuchter een bloedsuikergehalte van 69 mg %. Men spoot nu onder de huid 0,3 mg. *adrenaline* in. De uitkomsten van de bloedsuikerbepalingen waren als volgt:

na $\frac{1}{2}$ uur:	107 mg %
„ 1 „ :	167 „ „
„ 2 „ :	191 „ „
„ 3 „ :	167 „ „

In de urine heeft men nimmer glucose kunnen aantonen.

Het kind is slechts enkele weken oud geworden. Het heeft geleden aan een bronchitis, een erysipelas van de bovenbenen en is ten slotte aan een rechtszijdige otitis media met etterige meningitis bezweken.

Onderzoek na den dood:

Het gehele *hart* was hypertrophisch. De *schildklier* was ogenschijnlijk normaal. De *thymus* en het *lymphatische weefsel* waren bijna geheel verdwenen. De *milt* was matig vergroot en aangedaan met een fibrineuse perisplenitis. De *meningitis* was rechts en voornamelijk aan de basis gelocaliseerd. De voorkwab van de *hypophysis* en het merg der *bijnieren* bevatten sterk gevulde haarvaten. Er bestond een sterke, algemene vermagering.

Physiologisch-chemisch onderzoek:

Het glycogeengehalte van enkele organen was als volgt: lever 4,12% (12 dagen op ijs), hart 7,9%, skeletspier 5,47% (2 dagen op ijs), tong 3,58% (2 dagen op ijs), nier 1,223%.

De diastatische werkzaamheid was bij ijskast-temperatuur gering. Bij 37° C. en een zuurgraad van 6,9—6,5 was ze veel sterker. Door aan weefselbrei diastase Merck toe te voegen, werd de glycogeenafbraak echter duidelijk versneld. H e r t z meende dan ook, dat er een vermindering van werkzame orgaandiastase bij dit kind bestond.

* *

Nog een enkel woord over de pyloromegalia glycogenica. Deelman^{106, 107} vond bij de obductie van een kind het typische beeld van een *congenitale pylorishypertrophie*, die veroorzaakt bleek te zijn door overvulling van de spiervezels met *glycogeen*. Het microscopische beeld kwam zeer veel overeen met dat van de cardiomegalia glycogenica.

Eenzelfde overvulling van den sluitspier der maag met glycogeen vond genoemde onderzoeker bij een vrouw van 31 jaar, die bijna haar leven lang maagklachten gehad had, en bij wie een plaatselijke, zeer scherp omschreven, sterke pylorishypertrophie gevonden werd.

Intussen schijnt deze vorm van pylorishypertrophie vrij zeldzaam te zijn. Heeft het glycogeenhart de z.g. idiopathische hartshypertrophie goeddeels verdrongen, van de glycogenotische pylorishypertrophie kan niet hetzelfde gezegd worden.

* * *

Het voorrecht is me te beurt gevallen, om zelf een lijder aan hepatomegalia glycogenica te kunnen onderzoeken. Zijn lotgevallen en de uitkomsten van het onderzoek volgen thans.

Algemene gegevens:

De jongen is op 19 October 1920 iets te vroeg na een snelle geboorte en zonder deskundige hulp ter wereld gekomen. In zijn eerste levensjaren was hij vrij fors gebouwd. Daarna is hij, in tegenstelling met zijn broer en zusje, die steeds flink bleven, tener geworden. Het kind heeft mazelen, rode hond en waterpokken gehad. Overigens was hij steeds gezond en levenslustig.

Familie-anamnese:

De ouders en de twee andere kinderen zijn gezond.

Anamnese:

In de eerste helft van Augustus 1933 zwom de jongen veel. Daarna ging hij ruim een week uit logeren. Hij bracht toen het grootste deel van zijn tijd door met lezen.

25 Aug. 1933:

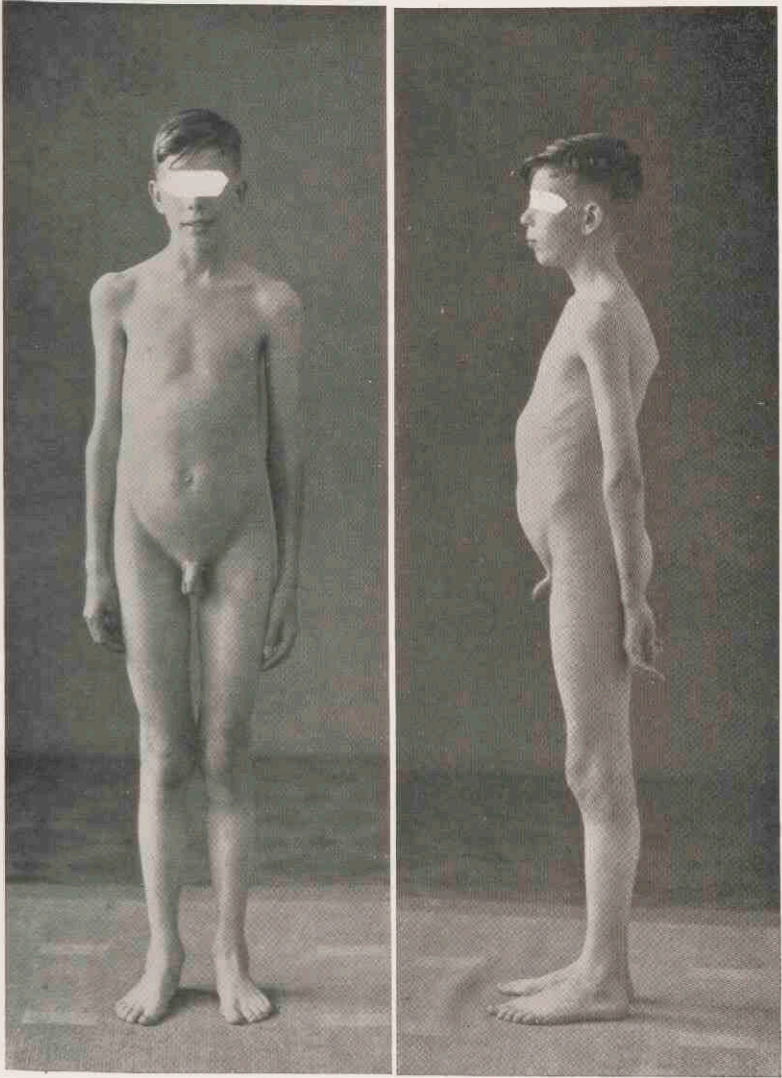
Het kereltje kwam gezond thuis. 's Avonds kreeg hij hoofdpijn en pijn in de kuit.

27 Aug.:

In den vroege morgen werd hij wakker met vrij hevige pijn in de maagstreek. De jongen heeft daarbij niet gebraakt en was ook niet misselijk. In den loop van enkele uren werd de pijn langzamerhand minder. De moeder hield haar zoon in bed. Verschijnselen van koorts heeft ze niet opgemerkt.

28 Aug.:

Het ventje was nog wat hangerig en zag er flets uit, maar speelde toch weer in de kamer. Dezen dag had hij, in afwijking met zijn gewoonte, geen ontlasting.



Eigen patient 31 Juli 1935.

2 Sept.:

De jongen klaagde over een gespannen gevoel in den bovenbuik. De moeder meende, dat er een zwelling te zien was. 's Avonds kwam ze met haar zoon op mijn spreekuur.

Onderzoek:

Algemene indruk:

Een voor zijn leeftijd te kleine en schrale jongen met een zeer goed intellect.

Huid:

Deze was niet icterisch, maar toch iets oker getint. In het algemeen bestond er een duidelijke venentekening. De huid voelde droog aan. Secundaire geslachtskenmerken ontbraken.

Onderhuids vetweefsel:

Aan borst, ledematen en gelaat was dit in geringe mate aanwezig. Aan den buik daarentegen vond men een flinke vetlaag onder de huid.

Lymphklieren:

Onder de kaak, zowel rechts als links, enkele vergrote klieren.

Spierstelsel: Gering ontwikkeld.

Beenderstelsel: Graciel gebouwd.

Pols, ademhaling, temperatuur: Deze waren normaal.

Hoofd:

Behoudens een lichte myopie waren aan de ogen geen afwijkingen te bespeuren, met name waren de gezichtsvelden en de fundus oculi normaal. Het gebit had enkele carieuze kiezen.

Hals:

De rechter kwab van de schildklier was iets vergroot.

Hart en longen: Geen afwijkingen.

Wervelkolom:

In staande houding was er een versterkte lendenlordose.

Buik:

In de maagstreek was de buik duidelijk opgezet. Er scheen een gezwel te bestaan, dat, naar het hoofd gaande, onder de borstkas verdween. De ondergrens ervan passeerde de middellijn ongeveer halverwege het zwaardvormig aanhangsel van het borstbeen en den navel. De zijdelingse grenzen vielen vrijwel met de midclaviculairlijnen samen. Bij diepe inademing bewoog zich de zwelling over een afstand van 4 c.M. caudaalwaarts, om bij uitademing haar oorspronkelijken stand weer in te nemen. Beklopping van den tumor gaf een gedempten toon.

De leverscherm stond 4 c.M. onder den ribbenboog. Hij was vrij scherp, matig vast van consistentie en bij betasten niet pijnlijk. De zwelling in de maagstreek was eveneens glad en onpijnlijk. De grenzen ervan waren met het oog beter vast te stellen dan met de betastende hand. De positie van het gezwel ten opzichte van de vergrote lever was niet aan te geven.

Milt en nieren waren niet te voelen. Andere afwijkingen werden in den buik niet gevonden.

Genitaliën: Deze waren nog kinderlijk maar vertoonden geen bijzonderheden.

Ledematen: Tender gevormd.

Gewicht:

De jongen woog met schoenen en kleding (zonder overjas) op 5 Sept.: 36,5 Kg. Op 9 Sept.: 35,5 Kg.

Urine:

De reacties op eiwit en suiker waren negatief. De urobiline was niet vermeerderd.

Bloedonderzoek:

Haemoglobinegehalte: 70 (Sahli). Leucocyten: 10.300 (nuchter).
Differentiël telling: eosinoph. 2, basoph. 1, staafk. 2, segm.k. 57, lymphoc. 33, monoc. 5%.

Bezinkingssnelheid: na 1 uur 3, na 2 uur 8 (Westergren).

Seroreacties op lues: Nefatief.

Tuberculine reactie: Percutaan, negatief.

Faecesonderzoek:

Benzidinereactie: negatief. Wormeieren werden met de verzamelmethode niet aangetroffen.

Het was me na deze onderzoeken niet mogelijk, een diagnose te stellen. Het vermoeden, dat een kwaadaardig gezwel aanwezig was, vormde de reden voor een uitgebreider onderzoek in het GEMEENTE ZIEKENHUIS te DORDRECHT.

Hier vond men de *urobiline* in de urine vermeerderd, terwijl de *benzidinereactie* driemaal positief uitviel. Dit laatste is vermoedelijk te wijten aan lichte spontane tandvleesbloedingen, die mij later opvielen, toen de jongen weer thuis was. Het aantal *thrombocyten* bedroeg 175.000 (v. Herwerden). De *stollingstijd* was 9—12 min., de *bloedingstijd* 2 min.

Tebeproteïnereactie: Dubieus. Wel werd gereageerd met temperatuursverhoging, maar er was geen plaatselijke reactie, noch enige verandering op de inspuitingsplaats.

Reactie van Cassoni: Nefatief.

Daar zowel de internist (coll. Broekmeijer) als de chirurg (coll. Hagen) een gezwel van de lever het meest waarschijnlijk achtten, besloot men, proeflaparotomie te verrichten.

Buikopening:

Behalve een zeer grote lever, werden geen afwijkingen gevonden. Er werd een stukje hepar geëxciëerd voor pathologisch-anatomisch onderzoek.

De jongen heeft zich na de heelkundige bewerking spoedig hersteld. Een ogenblik heeft men nog gedacht aan de *ziekte van Weil*. De agglutinatiereactie in het bloedserum luidde echter ontkennend.

Pathologisch-anatomisch onderzoek:

Wijlen Prof. De Vries zond het volgende verslag:

„*Macroscopie:* Gewicht van het stukje is 1,4 gr. Macroscopisch is er een rand kapsel aan te herkennen; het stukje is wat met bloed bevekt; loodrecht op het kapseloppervlak wordt een schijfje van het stukje afgenomen; op de doorsnede ziet men een wat onregelmatige levertekening. Van het schijfje worden ijs- en paraffinecoupes gemaakt.

Microscopie: De ijscoupes en de paraffinecoupes vertonen hetzelfde beeld; in de ijscoupes met Soudan gekleurd, blijkt maar zeer weinig vervetting aanwezig te zijn, in hoofdzaak in fijne druppeltjes.

De kapsel is dun, zonder afwijkingen; de acinustekening is niet zeer duidelijk, daar de capillairen veelal gecollabeerd, soms sterk gevuld zijn met rode bloedlichaampjes; hier en daar is wat bloeding; in het bindweefsel om de V. portae en galbuisvertakkingen zijn vaak wat lymphocyten, soms ook enkele leucocyten; het bindweefsel schijnt ons daar wat vermeerderd te zijn; ook om de kleine venae hepaticae schijnt ons wat te veel bindweefsel te zijn.

De levercellen zijn over het algemeen groot, scherp begrensd; de kern is rond, slechts zelden vindt men glycogeenkernen, het meest nog aan de acinusperiferie. Het cellichaam der levercellen kleurt zich licht, doordat het zeer talrijke, kleine, ongekleurde plekjes bevat, die volgens de Soudancoupe niet op vervetting berusten, en waardoor het cellichaam veelal een fijne vacuolaire of fijnkorrelige structuur vertoont.

Wij vinden dus niet veel afwijkingen. Er is o.a. wat bindweefselvermeerdering, maar deze is geenszins in staat de sterke leververgroting te verklaren. In verband met uw gegevens zouden we het meest denken aan z.g. glycogeedegeneratie van de lever, zoals door v. Gierke is beschreven in Ziegler's Beiträge, 82.

Wij hebben daarom de glycogeenkleuring geprobeerd, en het blijkt, dat de levercellen veel glycogeen bevatten; dit spreekt des te meer, omdat het betrekkelijk kleine leverstukje vrij lang in de formaline is geweest, en dus veel glycogeen reeds zou zijn kunnen uitgeloozd. Wij houden het dus voor een *glycogeen-lever*."

Toen de jongen enigen tijd thuis was, schreef ik hem, in overeenstemming met de publicaties van Van Creveld, een *koolhydraatrijk* diët voor. De jongen had daarbij geen klachten. De moeder was evenwel niet tevreden. Zij vond haar zoon niet zo levenslustig als vroeger; ze meende, dat hij trager geworden was. Het onderzoek van den buik bracht aan het licht, dat de lever groter, in plaats van kleiner werd. Er rees twijfel, of deze jongen met de patiënten van Van Creveld op één lijn te plaatsen was. Om hierover enige zekerheid te verkrijgen, werden enkele *aanvullende onderzoeken* verricht.

Urine:

Deze werd herhaaldelijk onderzocht. De reacties op suiker en ketolichamen waren steeds negatief. Wel was er voortdurend een spoor eiwit aanwezig.

Belastingsproeven:

Na het gebruik van 50 gram *glucose*, en na een belastingsproef met 30 gram *laevulose*, bleven de reacties op suiker en keto-lichamen in de urine negatief.

Van 25 gram toegediende *galactose* werd gedurende de eerste 2 uren ongeveer 350 mg. afgescheiden, terwijl zich in de daarop volgende 2-uurs-portie slechts sporen suiker bevonden. Daarna werd geen suiker meer met de urine uit het lichaam verwijderd.

Bloedsuiker (Creselius-Seifert):

	nuchter	85 mg %.
$\frac{1}{2}$ uur na het gebruik van 50 gr. <i>glucose</i> :		150 mg %.
1 " " " " " " " "	:	118 "
1 $\frac{1}{2}$ " " " " " " " "	:	75 "
2 " " " " " " " "	:	75 "

Deze waarden zijn bepaald in het aderlijke bloed van de vena cubiti.

Adrenaline:

Er werd een bloedsuikerbepaling verricht in het nuchtere veneuse bloed. De uitkomst was 95 mg %. Daarna werd $\frac{1}{2}$ mg adrenaline onder de huid gespoten. Een kwartier na de inspuiting was het bloedsuikergehalte 115 mg %, een kwartier later 125 mg %. De bepalingen moesten onderbroken worden wegens een spoedgeval in de praktijk. In de urine verschenen geen ketolichamen na de adrenaline-injectie.

Cholesterine:

In het Gemeente Ziekenhuis te Dordrecht verrichtte men een cholesterine bepaling in het bloed en vond als uitkomst 1,47⁰/₁₀₀.

Na deze onderzoeken was het duidelijk, dat er *belangrijke verschillen* bestonden tussen de patiënten van Van Creveld

en den jongen, over wien wij het hebben. Bij eerstgenoemde vond men een hypoglycaemie met ketosis in nuchteren toestand, een hypercholesterinaemie, een geringe vermeerdering van het bloedsuikergehalte na een adrenaline inspuiting en een ongewone bloedsuikercurve na belasting met glucose, die gekenmerkt was door lage maxima, een biphasisch verloop en een vertraagde daling. Voeg bij deze verschillen het feit, dat de lever met het koolhydraat-rijke diët groter werd, en de klacht van de moeder over de traagheid van haar zoon, om te kunnen begrijpen, dat een *wijziging in de voeding* wenselijk scheen.

Einde Januari 1934 werden den jongen de volgende maaltijden voorgeschreven:

's morgens: 20 gr. bruinbrood
20 „ roomboter
30 „ spek.

's middags: 400 gr. groente met een koolhydraatgehalte van
2—5%
30 „ boter of vet
30 „ vet vlees of spek.

's avonds: 20 gr. bruinbrood
20 „ roomboter
30 „ spek
1 appel.

Bovendien werd in den loop van den dag $\frac{1}{8}$ liter slagroom en $\frac{1}{2}$ liter melk gebruikt. Voor het naar bed gaan een eetlepel levertraan.

Onder invloed van dit voedsel werd de lever *kleiner*. Na ruim een maand stond de leVERRAND 2 c.M. onder den ribbenboog. De moeder vond, dat haar jongen veel beter was, dan voorheen; hij was nu vrolijk en levenslustig.

Het ketogene dieet bleef tot einde November 1934, dus 10 maanden lang, ongewijzigd. Gedurende al dien tijd is één of meermalen per week de urine onderzocht op suiker, aceton en diacetzuur, zonder dat ooit ook maar iets van deze stoffen werd aangetoond. Ter controle heb ik het zusje van den patiënt, dat twee jaar jonger was, hetzelfde voedsel laten gebruiken. Na 24—36 uur waren de gebruikelijke reacties op aceton in de urine zeer sterk positief.

Niettegenstaande het dieet geruimen tijd voortgezet werd, kwam er geen verdere verbetering in de grootte van de lever. Werd het vetrijke voedsel door gewone *gemengde kost* vervangen, dan nam de lever snel in omvang toe. Tegen een dieetvorm, die sterk van de normale afwijkt, kan men, vooral wanneer het een jong persoon geldt, gegronde bezwaren hebben. Maar men zal toch even voorzichtig moeten zijn met een menu, dat de ziekelijke afwijking verergert, te meer, daar de prognose van de hepatomegalia glycogenica niet onverdeeld gunstig te stellen is. Ter afwisseling, en tegelijk als laatste proef met de voeding, werden *eiwitrijke* maaltijden voorgeschreven. Maar ook deze werden weer verwisseld met de vetrijke, niet alleen, omdat men bij leveraandoeningen in het algemeen de eiwitten zo veel mogelijk beperkt, doch vooral, omdat ze in ons geval de lever vergrootten. Zo werd dan, op grond van het subjectieve welbevinden van den patiënt, den gunstigen invloed op de grootte van de lever, en op de diurese (zie bl. 62), telkens weer naar het ketogene dieet teruggekeerd.

Hier moge tevens opgemerkt worden, dat tijdens het groter worden van de lever, haar rand niet alleen lager kwam te staan, maar dat deze bovendien stomper en weker werd.

Wanneer aangenomen mag worden, dat de leververgroting bij de verschillende voedingsproeven te wijten was aan glyco-geenvorming, mogelijk gepaard gaande met groter watergehalte van de lever, dan zouden hieraan verschillende beschouwingen vast te knopen zijn, ware het niet, dat ze buiten het bestek van dit geschrift lagen. De nadruk moge vallen op het feit, dat het

vetrijke en koolhydraat-arme diët de beste resultaten gaf, zonder dat ooit een spoor aceton in de urine voorkwam.

Er was echter één punt, dat de aandacht vroeg. De jongen *groeide* in den letterlijken zin van het woord *geen streep*. Nu kunnen bij de hepatomegalia glycogenica groeistoornissen in meer of mindere mate voorkomen. Het was evenwel zeer de vraag, of de eigenaardige diëtvorm hieraan niet mede schuldig was. We hebben getracht, de tolerantie voor koolhydraten en eiwitten te verbeteren.

Naar aanleiding van een mededeling over de vermindering van het leverglycogeen bij het konijn door *campolon*, die ik ergens had aangetroffen, maar thans niet in de literatuur kan vinden, werd besloten een proef met deze stof te nemen. In den zomer van 1934 kreeg de jongen om den anderen dag, gedurende 2 maanden, 2 cc *campolon* intramusculair. Het resultaat was, dat de lever inderdaad iets kleiner geworden was. Na een rustpoos van enkele maanden, werden opnieuw 22 inspuitingen van 2 cc *campolon* toegediend. Aan het einde van deze kuur kwam de rand van de lever bij rustige ademhaling even onder den ribbenboog uit. Het *lichaamsgewicht* bedroeg 38,5 Kg., de *lengte* was 1,528 M.

Tijdens de *campolon* inspuitingen viel het op, dat de verkleining van de lever in hoofdzaak in de eerste weken der kuur viel. Uitgaande van de mening, dat er verband bestaat tussen de werking van de lever en die van de milt, werd op 17 December 1934 opnieuw een serie injecties begonnen, waarbij afwisselend 2 cc *campolon* en 2 cc *miltextract* (Organon) toegediend werd. Op 3 Januari 1935 kon genoteerd worden, dat de rand van de lever vrijwel gelijk met den ribbenboog stond, als de patiënt gewoon ademde. De injecties werden, met ingeschakelde rustpozen van 4—6 weken, voortgezet tot 14 Maart 1935. Na de vermelde snelle verbetering in den aanvang, werd er weinig verandering in de grootte van de lever opgemerkt. Daarom werd dan ook de genoemde behandeling gestaakt.

Tenslotte heeft de jongen 6 weken lang driemaal daags 2 tabletten *Polyglandon masc.* (Organon) geslikt, zonder dat de geringste verandering in de grootte van de lever te bespeuren viel. De jongen woog na dit alles 40,5 Kg.; de lengte was onveranderd: 1,528 M.

In den zomer van 1935 begon het zeer intelligente en vriendelijke ventje, dat zo schitterend medewerking bij zijn behandeling verleend had, te klagen over zijn menu. De ouders, die hun zoon naar een inrichting van middelbaar onderwijs of een kantoor wilden sturen, geraakten, zeer begrijpelijk, aan het eind van hun geduld. Zij achtten, dat de jongen met het voorgeschreven voedsel niet van huis kon gaan. Zo werd dan vrijheid gegeven met betrekking tot de voeding. Het gevolg was, dat de lever snel in omvang toenam. In dezen tijd werd een onbevoegde geraadpleegd, die zonder den patiënt onderzocht te hebben en zonder van te voren ingelicht te zijn, een aardigen kijk op den aard der afwijking bleek te bezitten. Toen dit belangrijk ziektegeval voor de wetenschap verloren dreigde te gaan, is nogmaals observatie in een Academische Kliniek in overweging gegeven. De vader en moeder achtten dit, na alles wat reeds met hun zoontje geschied was, niet wenselijk. Wel mocht ik het onderzoek nog uitbreiden, mits er kans op beterschap bestond. Deze mogelijkheid stelde ik in het vooruitzicht, daarmede tegelijk een taak aanvaardend, die dit geschrift als vrucht met zich bracht.

Uitbreiding van het onderzoek:

Urine:

Hoeveelheid: 850—1550 cc per dag.

Soortelijk gewicht: 1012—1020.

Reactie: Zwak zuur ten opzichte van lakmoespapier.

Reductie: Nimmer gaven de reacties volgens Benedict, Fehling en Nylander een positieven uitslag. De *gistproef* leverde geen

gasontwikkeling op. Het *polarisatievlak* werd niet gedraaid door de met kool of loodacetaat ontkleurde urine.

Eiwit: De kookproef, de ferrocyaankalium- en de sulfosalicylzuurproef vielen wisselend uit. Nu eens zag men slechts enkele kleine vlokjes, dan weer een meer of minder duidelijke opalescentie.

De urine, die in *liggende* houding gevormd werd, was niet eiwitvrij, maar bevatte toch kennelijk minder eiwit dan die, welke in *staande* houding afgescheiden werd.

Aceto-precipitabele lichamen: Deze konden met de azijnzuurproef niet aangetoond worden.

Eiwit van Bence-Jones: Dit was niet aanwezig.

Albumosen: Met de methode van Bang ¹²² waren deze niet aantoonbaar.

Globuline: Dit was door het toevoegen van een half volume verzadigde ammoniumsulfaatoplossing aan de met weinig ammoniak alkalisch gemaakte en gefiltreerde urine aan te tonen ¹²².

Aceton en diaceetzuur: Ontelbare malen is naar deze stoffen met de reacties volgens Legal, Rothera en Gerhardt gezocht, nimmer echter met een positieve uitkomst.

Urobiline: Volgens Schlesinger onderzocht, bleek deze stof niet in vermeerderde hoeveelheid voor te komen.

Galkleurstoffen en galzuren waren afwezig.

Indican en skatolrood: De eerste stof was afwezig (volgens de reacties van Jaffé en Obermeyer), de tweede kon in kleine hoeveelheden volgens Obermeyer aangetoond worden.

Azo-reactie: Negatief.

Porphyrine: Niet aanwezig (methode van Garrod).

Diastase: Het diastasegehalte van de urine was verminderd. Met de methode van Wohlgemuth ^{365a} vond men 2 eenheden; met die van Wohlgemuth-Baumann ¹²² 8 eenheden.

Polysacchariden: Na hydrolyse van de urine met verdund zoutzuur waren geen reducerende bestanddelen aantoonbaar.

Spectroscopisch vertoonde de urine geen afwijkingen. Bloed-

kleurstof was niet aanwezig. De alcoholische urochroom- en urobilinoogenoplossingen gaven geen band in het spectrum, terwijl een zwakke band tussen het groen en het blauw te zien was na aanzuren van de laatste oplossing.

Diurese-proeven:

De eerste proef werd gedaan op 8 Maart 1934, dus enigen tijd nadat de patiënt voor het eerst begonnen was met het hierboven meermalen vermelde vetrijke dieet. De jongen bleef tijdens de proef niet te bed en ook kon het lichaamsge-
wicht voor dit onderzoek niet nauwkeurig genoeg gecontro-
leerd worden.

Het voorschrift luidde: 's Morgens om 7 uur wateren. Een liter melk opdrinken. Verder tot morgenochtend geen vocht meer gebruiken. Om 12 uur vlees, aardappelpuree en griesmeel-
pudding, om 17 uur 3 beschuiten met boter eten.

Er werd afgescheiden:

van 7—8	83 cc met een s.g. van	1012
„ 8—9	272 „ „ „ „ „	1006
„ 9—10	83 „ „ „ „ „	1016
„ 10—11	80 „ „ „ „ „	1019
„ 11—13	52 „ „ „ „ „	1026
„ 13—15	98 „ „ „ „ „	1023
„ 15—17	53 „ „ „ „ „	1026
„ 17—19	74 „ „ „ „ „	1024
„ 19—7	215 „ „ „ „ „	1025

In de eerste 2 uren werd dus 355 cc urine afgescheiden, een hoeveelheid, die belangrijk minder is dan de helft van het toege-
voerde quantum vocht. Het soortelijk gewicht verminderde ook
niet zo sterk als men gewoon is te zien bij normale proefpersonen.
Het s.g. van de urine, die 24 uur na het begin van de proef
geloosd was, bereikte slechts een matige grootte. Daarom werd
62

apart nog een concentratieproef gedaan. Het zoeven vermelde voorschrift, zonder de melk, werd 44 uur opgevolgd. De urine had aan het einde van deze periode een s.g. van 1024.

De volgende diurese-proeven werden in *December 1934* genomen. De patiënt had toen dus geruimen tijd zijn vetrijke, koolhydraat-arme voeding genuttigd; bovendien hadden twee reeksen campolon inspuitingen plaats gevonden.

Na 's morgens om 7 uur geürineerd te hebben, werd een liter melk met een halve boterham gebruikt. De urineafscheiding verliep als volgt:

van 7—8	250 cc
„ 8—9	590 „
„ 9—10	110 „
„ 10—11	50 „
„ 11—12	60 „
„ 12—13	40 „

Het s.g. werd niet bepaald.

In de eerste twee uren werd dus 840 cc urine afgescheiden, dus bijna $\frac{1}{2}$ liter meer dan gedurende hetzelfde tijdsverloop in Maart 1934.

In *Augustus 1935* werd de waterafscheiding langs de nieren nogmaals nagegaan. De jongen had toen dus nog een injectiekuur met campolon ondergaan, die, zoals boven vermeld is, met miltextract gecombineerd was. Bovendien had hij 6 weken polyglandon masc. ingenomen. Verder gebruikte hij de vetrijke voeding.

In deze proeven werd tegelijk nagegaan, of de toediening van vet, suiker, of eiwit enigen invloed had op de diurese.

De patiënt kreeg 's morgens een liter water met *slagroom* (875 cc water, 125 cc slagroom). Verder werd den gehelen dag niets meer gebruikt.

De urine vorming had als volgt plaats:

van 7—8	285 cc met een s.g. van	1010
„ 8—9	335 „ „ „ „ „	1012
„ 9—10	290 „ „ „ „ „	1008
„ 10—11	80 „ „ „ „ „	1023
„ 11—12	45 „ „ „ „ „	1021
„ 12—13	35 „ „ „ „ „	1021
„ 13—14	45 „ „ „ „ „	1019
„ 14—15	28 „ „ „ „ „	1016
„ 15—16	23 „ „ „ „ „	1022
„ 16—17	20 „ „ „ „ „	1019
„ 17—18	25 „ „ „ „ „	1019
„ 18—19	15 „ „ „ „ „	1012
„ 19—7	180 „ „ „ „ „	1022

Gedurende de eerste 2 uren werd dus 620 cc urine gevormd; van 7—12 uur 1035 cc. Deze hoeveelheden kunnen normaal geacht worden. Gezien het laatste soortelijk gewicht, is het concentratievermogen van de nieren niet zo groot als gewoonlijk.

Bij een volgende proef kreeg de jongen 's morgens om 7 uur een liter water met 100 gram *rietsuiker* en het sap van een citroen. Zijn twee jaar jonger zusje deed ter controle de proef mee. De cijfers, die op haar betrekking hebben, zijn tussen haakjes geplaatst. De volgende hoeveelheden urine werden verkregen:

van 7—8	120 (425) cc met een s.g. van	1011 (1009)
„ 8—9	425 (475) „ „ „ „ „	1006 (1005)
„ 9—10	225 (90) „ „ „ „ „	1008 (1011)
„ 10—11	90 (0) „ „ „ „ „	1008 (—)
„ 11—12	50 (85) „ „ „ „ „	1024 (1023)

Totaal: 910 (1075) cc

De vochtscheiding was dus gedurende het eerste uur van de proef duidelijk vertraagd. Ook was de totale hoeveelheid urine,

die de jongen afscheidde tussen 7 en 12 uur, in deze proef geringer dan bij de vorige.

Dezelfde proef werd nog een keer gedaan. Toen werd in het eerste uur 105 cc urine afgescheiden, terwijl het totaal aantal kubieke centimeters urine tussen 7 en 12 uur 830 bedroeg.

Tenslotte werd nog een vierde onderzoek verricht. Nu werden 's morgens een liter water en 75 gram geraspte *magere kaas* toegediend. De urinevorming had toen als volgt plaats:

van 7—8	300 cc met een s.g.	van 1008
„ 8—9	400 „ „ „ „ „	1006
„ 9—10	150 „ „ „ „ „	1010
„ 10—11	90 „ „ „ „ „	1010
„ 11—12	75 „ „ „ „ „	1017
<hr/>		
Totaal:	1015 cc	

Uit deze proeven blijkt dus duidelijk de remmende invloed, die suiker op de vochtafscheiding langs de nieren uitoefende.

Jodetum kalicum:

De jodiumproef in het niersecret viel één uur na het gebruik van 300 mg. joodkali positief uit; na 36 uur bevatte de urine geen jodium meer. De afscheiding van het kalium jodide was dus normaal. Merkwaardig was, dat tijdens de afscheiding van de toegediende stof de urine geen spoor eiwit vertoonde, terwijl 36 uur na het begin van de proef — de jodium afscheiding was toen dus geëindigd — weer een kleine hoeveelheid albumen in de urine aan te tonen was.

Bicarbonas natricus:

5 gram van deze stof in een glas water aan den patiënt toegediend, maakte de urine, die zuur reageerde ten opzichte van lakmoespapier, na 1 uur neutraal, als dezelfde indicator gebruikt werd. De jongen kreeg nu nogmaals 5 gram dubbelkoolzure

soda. Eén en twee uur daarna was de urine alkalisch t. o. v. lakmoespapier, maar neutraal t. o. v. phenolphthaleïne.

Creatine-Creatinine:

Uit enige bepalingen bleek, dat er per dag 0,696 gr. creatinine en 0,030 gr. creatine met de urine afgescheiden werden. Na de toediening van 1 gram creatinine (Merck) in een glas water werden in 12 uren 0,886 gr. creatinine en 0,594 gr. creatine met 1400 cc urine uit het lichaam verwijderd.

Tolerantie-proeven:

De belastingsproeven met verschillende suikers werden herhaald. *Galactose:* Van deze suiker werd 30 gram, opgelost in een glas water, nuchter toegediend. Gedurende de eerste twee uren werd een kleine hoeveelheid suiker (225 mg.) met de urine afgescheiden.

Laevulose: Hiervan kreeg de jongen 's morgens 50 gram. De urine werd om de twee uur op reducerende bestanddelen onderzocht. Steeds luidden de reacties ontkennend.

Glucose: Deze suiker werd in dezelfde hoeveelheid gegeven als de voorgaande, zonder dat er ook maar iets van in de urine verscheen.

Tijdens de proeven werd de urine ook onderzocht op ketolichamen. Nimmer werd een positieve reactie gevonden.

Anorganische phosphaten en chloriden:

Zoals bekend is, neemt bij gezonden het anorganisch fosfaatgehalte van de urine na de toediening van glucose af³⁰. Uit onderstaande tabel blijkt duidelijk, dat bij onzen patiënt het omgekeerde het geval was.

In verband met den remmenden invloed, die glucose, voornamelijk in het eerste uur der diurese-proeven, bleek uit te oefenen op de vochtscheiding langs de nieren, was het gedrag der chloriden in de urine belangwekkend. De tabel

geeft ook in dit opzicht geen twijfelachtig bescheid. Gedurende het eerste uur na de toediening van 50 gram glucose in een glas water, kwam een opvallende vermindering van het zoutgehalte der urine voor, die in het volgende uur gecompenseerd werd.

↓ 50 gr. glucose.

Tijd	7—8	8—9	9—10	10—11
Anorganisch fosphaatgehalte in mg. P_2O_5 per uur:	46,9	68,3	56,0	31,7
Chloridengehalte in mg. NaCl per uur:	579	327	781	349

Ammoniak en aminozuren:

Met de methoden van Folin ^{402a} werden de volgende uitkomsten verkregen: hoeveelheid afgescheiden ammoniak per 24 uur 0,29 gram N in 1550 cc urine. Het bedrag aan aminozuren, dat in hetzelfde tijdsverloop uit het lichaam met de urine verwijderd werd, bedroeg 0,16 gram N. Ter controle werd een formoltratie verricht. De uitkomst hiervan was 0,43 gram N.

De afscheiding van ammoniak en aminozuren kan dus normaal genoemd worden.

Reactie van Aschheim & Zondek:

Deze werd in de urine verricht door Organon te Oss. De uitslag luidde ontkennend.

Bloed:

Haemoglobine: 70 Sahli. Erythrocyten: 4.630.000. Leucocyten: 6200—8100. Differentieel telling: eosinoph. 1—2, basoph. 0—1, staafk. 3, segm.k. 56—49, lymph. 32—40, monoc. 7—5 per honderd. Reticulocyten: 1 : 700.

Resistentie der rode bloedlichaampjes: min. 0,40—0,45% NaCl, max. 0,30% NaCl. De oxydase kleuring was zeer sterk positief, de peroxydase kleuring zwak positief, beide vergeleken met preparaten van gezonden.

Reactie van Takata-Ara: Negatief.

Nuchter bloedsuikergehalte:

Voor zover niet nader aangegeven is, zijn alle bepalingen verricht in het veneuse bloed van de vena cubiti, omdat de jongen veel bezwaren had tegen een prik in den vinger of in het oorleltetje.

Met de aangegeven methoden werden de volgende waarden gevonden:

9 Sept. 1935:	125 mg%	(Folin-Wu).
13 „ „	: 118 „ „	„ „
16 „ „	: 105 „ „	„ „ , Creselius-Seifert: 103 mg%.
17 „ „	: 79 „ „	„ „ „ „ : 103 „
20 „ „	: 122 „ „	„ „ „ „ : 130 „
24 „ „	: 113 „ „	„ „ „ „ : 102 „
3 Oct. „	: 92 „ „	„ „ „ „ : 104 „
9 „ „	: 99,5 „	(Hagedorn-Jensen).

Het nuchtere bloedsuikergehalte vertoont dus *belangrijke verschillen* en is soms *vrij groot*. Tevens blijkt dat de uitkomsten der suikerbepalingen volgens Folin-Wu en Creselius-Seifert elkaar niet steeds dekken.

Bloedsuiker:

	Nuchtere waarde:	118 mg% (Folin-Wu).
$\frac{1}{2}$ uur na het gebruik van 50 gr. glucose:	165 „ „	„ „
1 „ „ „ „ „ „ „ „	: 192 „ „	„ „
$1\frac{1}{2}$ „ „ „ „ „ „ „ „	: 149 „ „	„ „
2 „ „ „ „ „ „ „ „	: 147 „ „	„ „
$2\frac{1}{2}$ „ „ „ „ „ „ „ „	: 148 „ „	„ „

De laatste bepaling werd ook in het bloed van de haarvaatjes van den vinger verricht. De uitkomst was 140 mg%.

Men ziet, dat de *toename* van het bloedsuikergehalte vrij *aanzienlijk* was; dat de *vermindering* ervan wel op tijd begon, maar dat ze $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ uur na het toedienen der suiker praktisch *niet plaats vond*.

Wanneer men de veranderingen van het gehalte aan bloedsuiker in een kromme weergeeft, dan krijgt men onderstaande figuur. Plaatst men de bloedsuikerkromme, die op het einde van 1933 gemaakt werd, in dezelfde tekening, dan treden enkele verschillen duidelijk naar voren:

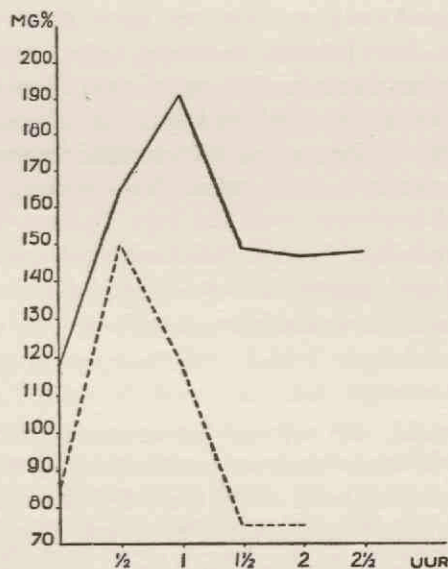


Fig. 1.

- - - Bloedsuikerkromme (Creselius-Seifert) na belasting met 50 gr. glucose (1933).
— Bloedsuikerkromme (Folin-Wu) na belasting met 50 gr. glucose (1935).

1. het bloedsuikergehalte van het nuchtere bloed was volgens Folin-Wu in 1935 *groter*, dan volgens Creselius-Seifert in 1933;

2. de toename van het bloedsuikergehalte gedurende het eerste $\frac{1}{2}$ uur na de toediening van de glucose, was in 1933 *groter* (65 mg %) dan in 1935 (47 mg %);
3. in 1933 nam het gehalte aan bloedsuiker in het tweede $\frac{1}{2}$ uur van het onderzoek met 32 mg % *af*, in 1935 nam het met 27 mg % *toe*;
4. in het derde en vierde half-uur lopen de krommen haast volkomen evenwijdig.

Nu kunnen er bezwaren aangevoerd worden tegen een vergelijking van bovenstaande krommen. Men zal zich bij dezen patiënt afvragen, of het vetrijke dieet en de campolon-milt-polyglandon behandeling niet van belang zijn voor de beoordeling van de gegeven bloedsuikercurven. Dat er door deze therapie veranderingen in het lichaam ontstaan zijn, staat wel vast. Er moge nog even herinnerd worden aan de volumevermindering der lever en de verbetering in de diurese. Straks zal nog blijken, dat er een groot onderscheid bestaat tussen de bloedsuikercurven na een adrenaline-inspuiting in 1933 en in 1935.

Ook de verschillen in het bloedsuikergehalte, die nuchter blijken te bestaan, manen tot voorzichtigheid.

Verder kunnen de werkwijzen van Folin-Wu en Creselius-Seifert aan gerechtigde kritiek onderworpen worden.

Hier zij vermeld, dat wij met het *eerste* model van het door Creselius & Seifert aangegeven instrument gewerkt hebben.

Met een injectie-spuitje werd ongeveer $\frac{1}{2}$ cc bloed uit een gestuwde ader van den arm genomen en op een horlogeglasje overgebracht. Met de bij het toestel behorende pipet zoog men 0,2 cc bloed op. Dit werd met 1,8 cc gedestilleerd water in een kleine reageerbuis gehaemolyseerd. Men voegde daarna 1 cc waterige picrinezuur-oplossing van 1,2% er bij, schudde en filtreerde met behulp van een kleinen trechter en filtreerpapier van 5 c.M. middellijn. Het filtraat werd in een verdeelde pipet opgezogen, de hoeveelheid afgelezen en daarna in een droog reageerbuisje overgebracht. Nu werd nauwkeurig 1/10 vol. natronloog van 10% toegevoegd. Dit mengsel kookte men

driemaal kort op, koelde het dan af onder de kraan, en bracht het over in het bij het toestel behorende buisje. Er werden vijf aflezingen verricht en het gemiddelde hiervan genoteerd.

Steeds werd op dezelfde wijze gewerkt, ongeacht het suikergehalte van het bloed. Was dit klein, dan werd dus niet langer gekookt, zoals het oorspronkelijke voorschrift aangeeft.

We gebruikten steeds verse reagentia, terwijl aan het begin van een reeks bepalingen een blanco verricht werd. De kleur van de blanco was vaak iets lichter dan die van den standaard bij het nulpunt.

We willen uit de vergelijking van de bloedsuikerkrommen, die in 1933 en 1935 verkregen zijn na belasting met 50 gram glucose geen gevolgtrekkingen maken. Men vraagt zich echter af, of de bloedsuikercurven elkaar dekken, als men in één zelfde bloedmonster twee bepalingen verricht, één volgens Folin-Wu en één volgens Creselius-Seifert. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, hebben de schrijver van deze verhandeling en zijn analyste, geheel onafhankelijk van elkaar, onderstaande krommen vervaardigd, met het doel, de veranderingen in het bloedsuikergehalte na te gaan na een inspuiting van $\frac{1}{2}$ mg. *adrenaline* onder de huid van den patiënt (fig. 2).

Bij nadere beschouwing van de bloedsuikercurven vallen de volgende punten op:

1. Volgens Creselius-Seifert was het nuchtere bloedsuikergehalte iets *groter* dan volgens Folin-Wu.
2. In de eerste 20 minuten van de proef maken beide krommen een *dalende* in plaats van een *stijgende* beweging en snijden elkaar, zodat het bloedsuikergehalte volgens Creselius-Seifert nu ongeveer evenveel *kleiner*, dan dat volgens Folin-Wu is, als het bij den aanvang *groter* was.
3. In de volgende 20 minuten herhalen beide krommen de beweging in omgekeerde richting, zodat ze practisch haar uitgangspunten weer bereiken.
4. Gedurende de volgende periode van 20 minuten gaan de curven een *tegengestelde* richting uit en snijden elkander.

5. De daling, die de curve volgens Creselius-Seifert in deze periode vertoont, is vrijwel gelijk aan de verschillen, die beide krommen in de voorgaande perioden ten opzichte van elkaar aan den dag leggen.

6. Om een volledig beeld van de bewegingen der krommen te verkrijgen, dient het onderzoek van het bloedsuikergehalte langer dan $1\frac{1}{2}$ uur voortgezet te worden.

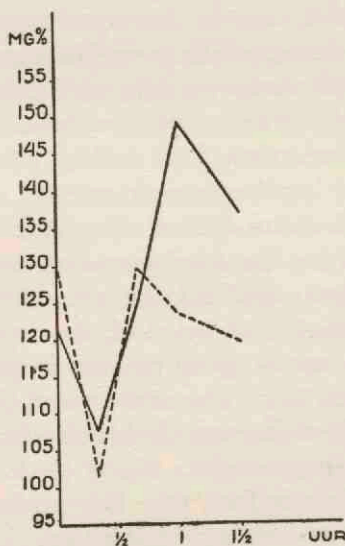


Fig. 2.

———— Bloedsuikerkromme volgens Folin-Wu.

----- Bloedsuikerkromme volgens Creselius-Seifert.

Beide tegelijk vervaardigd na de inspuiting van $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline onder de huid.

Op dezelfde wijze zijn de veranderingen in het suikergehalte van het bloed onderzocht na de inspuiting van 5 eenheden *insuline* (Organon) onder de huid, waardoor de volgende krommen verkregen zijn.

Als men deze bloedsuikercurven beziet, dan vallen de volgende bijzonderheden op:

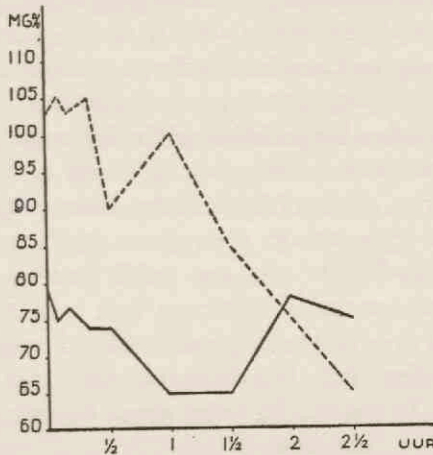


Fig. 3.

— Bloedsuikercurve volgens Folin-Wu.

- - - - Bloedsuikercurve volgens Creselius-Seifert.

Beide tegelijk vervaardigd na de inspuiting van 5 E. insuline onder de huid.

1. Het nuchtere bloedsuikergehalte is volgens Creselius-Seifert belangrijk *groter*, dan volgens Folin-Wu.
2. De veranderingen in het bloedsuikergehalte zijn in de eerste 20 minuten duidelijk *tegengesteld* aan elkaar: wordt het gehalte volgens Folin-Wu kleiner, dan neemt dat volgens Creselius-toe en omgekeerd.
3. In de daarop volgende 10 minuten blijft het bloedsuikergehalte volgens Folin-Wu *gelijk*, terwijl het volgens Creselius-Seifert *vermindert*.

Dezelfde veranderingen in het bloedsuikergehalte zijn waar te nemen in het derde half uur.

4. In het tweede half uur ziet men een *divergerend* verloop der krommen. De bloedsuikercurve volgens Creselius-Seifert ver- toont daarna een voortdurende daling.

5. In het vierde half uur neemt men een *convergerend* verloop en een snijden der krommen waar.
6. In het vijfde half uur valt een beweging der curven in gelijke, maar niet evenwijdige richting waar te nemen, terwijl het bloedsuikergehalte volgens Creselius-Seifert nu *kleiner* is, dan volgens Folin-Wu.
7. Als de bloedsuikergehalten zich in tegengestelden zin veranderen, dan doen ze dit met ongeveer gelijke bedragen.
8. De beide keren, dat het bloedsuikergehalte volgens Folin-Wu in een bepaald tijdsverloop even groot blijft, vermindert dat volgens Creselius-Seifert met een gelijk bedrag (15 mg %).
9. Aan de hand van deze krommen kan men zich geen juist oordeel vormen over de werking van insuline: volgens Creselius-Seifert vermindert het bloedsuikergehalte met 40, volgens Folin-Wu met 14 mg %. In ieder geval bestaat er *geen sterke gevoeligheid* t. o. v. insuline.
10. Een onderzoek, dat zich slechts over 2½ uur na de insuline-inspuiting uitstrekt, is blijkbaar te kort om een volledig beeld van de beweging der bloedsuikercurven te geven, aangezien de uitgangspunten der curven na dit tijdsverloop nog niet bereikt zijn.

Na deze analyses schijnt het op zijn minst twijfelachtig, dat de verschillen in de bloedsuikercurven geheel toegeschreven moeten worden aan de gebreken der methodes en haar gebruikers. Heeft er in het een of andere geval een vorming, of een vernietiging, of een verwijdering van reducerende stoffen plaats? Zijn er glucosido-lipoiden of glucosido-proteïden stoffen in het spel? Welke rol speelt het onteiwittingsmiddel en de zuurgraad ervan? De beantwoording van deze en andere vragen, die met het voorgaande verband houden, ligt buiten het plan van dit geschrift. Thans wordt aandacht gevraagd voor de verschillen tussen de aangegeven bloedsuikercurven. Bij het proef-ondervindelijk onderzoek wordt in beginsel aangetoond, dat een vergelijking tussen bloedsuikercurven, gelijktijdig vervaardigd

volgens Creselius-Seifert en Folin-Wu (of Hagedorn-Jensen, Miller-van Slyke), waarde heeft en waarschijnlijk in de toekomst van belang geacht zal worden, om bepaalde ziekelijke toestanden op te sporen.

In verband met de reeds opgespoorde afwijkingen, hebben we tegelijk met de bloedsuikerbepalingen, een aantal andere onderzoeken verricht. Het geheel der uitkomsten wordt in de twee volgende tabellen weergegeven.

5 Eenh. Insuline.

Tijd	7.30—8.30		8.30—9.30					9.30—10.30		10.30—11.30	
		8.30	8.35	8.40	8.50	9.—	9.30	10.—	10.30	11.—	11.30
Bloedsuiker (Folin-Wu) in mg %		79	75	77	74	74	65	65	78	75	—
Bloedsuiker (Creselius-Seifert) in mg %		103	105	103	105	90	100	85	75	65	—
Anorganisch phosphaatgeh. v/h bloed in mg % P		10.14	bloed stolt zeer snel					id.		10.5	—
Anorganisch phosphaatgeh. v.d. urine per uur in mg. P ₂ O ₅		32.3	58.05					36.6			
Chloridengeh. v.d. urine in mg. NaCl per uur		168	410					539			
Diastasegeh. v.d. urine per uur (Wohlgem.- Baum.) cc × eenh.		264	405					680			
Reductie		—	—					—			
Aceton		—	—					—			
Hoeveelheid urine in cc		33	135					85			

$\frac{1}{2}$ mg. Adrenaline.



Tijd	6.30—8.30		8.30—9.30			9.30—10.30	
	6.30	8.30	8.50	9.10	9.30	10.—	10.30
Bloedsuiker (Folin-Wu) in mg %	—	122	108	125	149	137	—
Bloedsuiker (Creselius-Seifert) in mg %	—	130	102	130	124	120	—
Anorganisch phosphaatgeh. v/h bloed in mg % P	—	11,12	—				
Anorganisch phosphaatgeh. v.d. urine in mg. P ₂ O ₅ per uur	60,48		41,43				
Chloridengeh. v.d. urine in mg. NaCl per uur	295.0		312,2				
Diastasegeh. v.d. urine in eenheden (Wohlgem.-Baum.) cc × eenheden	480		503				
Reductie	—		—				
Aceton	—		—				
Hoeveelheid urine in cc	120		126				

Alkali-reserve:

Deze werd bepaald met het toestelletje van Mook. De uitkomst was 107 vol. % CO₂, terwijl volgens Pincussen²¹⁹ de gewone reserve-alkaliciteit bij kinderen 46—63 vol. % bedraagt.

Chloriden in het serum: 5,93 ‰. (Volhardt).

Calciumgehalte van het bloedserum: 7,05 mg %. (Clark & Collip).

Wat bij de adrenalinewerking het meest opvalt, is de *vermindering* van het bloedsuikergehalte gedurende de eerste 20 minuten na de inspuiting van genoemde stof. Nu is er een ziektebeeld bekend, waarbij adrenaline een soortgelijke werking op het bloedsuikergehalte heeft. Vestigt men zijn aandacht op het CO₂-, P- en Ca-gehalte van het bloedserum, dan is het duidelijk, dat met dit ziektebeeld de *tetanie* bedoeld wordt. Het is dan ook begrijpelijk, dat onze intelligente jongen enkele malen in de vroege morgenuren zijn ouders angstig huilend gewekt heeft, omdat hij *helemaal stijf* was.

Men vraagt zich af, waardoor deze toestand ontstaan is. Zoals in het begin van deze ziektegeschiedenis aangegeven is, beantwoordde onze patiënt in 1933/1934 een adrenaline-inspuiting met een *vergroting* van zijn bloedsuikergehalte. Het ligt dus voor de hand, om te overwegen of de tetanie door de *behandeling*, die daarna plaats vond, ontstaan is. Men denkt dan in de eerste plaats aan het vetrijke en koolhydraatarme dieet, dat de jongen langen tijd gebruikt heeft. Volgens Sawyer, Baumann & Stevens⁴⁴⁶ leidt het gebruik van zeer veel vet tot een buitengewoon verlies van calcium en phosphorus met de faeces. Ongetwijfeld zal de vette voeding een rol gespeeld hebben bij het ontstaan der tetanie. Het is echter de vraag, of de *insufficiëntie der epitheellichaampjes* hieraan alléén toe te schrijven is. Men verlieze vooral niet uit het oog, dat deze jongen vanaf het begin van het onderzoek een zeer vetrijke voeding goed verdragen heeft, zonder dat er ooit ketonurie bestaan heeft,

terwijl zijn zusje met hetzelfde dieet in zeer korten tijd een positieve acetonreactie in de urine had. Men denke ook nog eens aan de geringe alkaliteit der urine na de toediening van 10 gram dubbelkoolzure soda, terwijl het niersecret er vóór slechts matig zuur was. Maar ook de sterk vermeerderde creatine-afscheiding, die bij onzen patiënt verscheen na de belastingsproef met creatinine, trekt in dit verband de aandacht. De glandulae parathyreoideae zouden immers betrokken zijn bij de vorming van creatine-phosphorzuur (phosphageen)⁴²⁹. Ook aan de schildklier kent men een zekere rol toe in de creatine-creatinine-stofwisseling. Twee derde van het aantal patiënten met Morbus Basedow heeft een creatinurie³⁹. Dit verschijnsel komt ook voor na de toediening van schildklier⁴⁵¹. Nu is de rechter kwab van de schildklier bij onzen jongen van het begin af aan vergroot geweest. Het is dus zeer goed mogelijk, dat er primair een functiestoornis van de glandulae thyreoidea en parathyreoideae bestaan heeft. Als vanzelf komt de zuigeling van Hertz & J e c k e l n²²⁴ met het myxoedeemachtige uiterlijk, niettegenstaande de aanwezigheid van een ogenschijnlijk normale schildklier, weer in het geheugen terug.

Na deze overwegingen dient men voorzichtigheid te betrachten, als men stoornissen der mineralenhuishouding in *onmiddellijk* verband wil plaatsen met een stoornis in de koolhydraatstofwisseling. We hebben, nadat enkele *insuline-inspuitingen* van 5 eenheden ter wille van het onderzoek, dus niet therapeutisch, hadden plaats gevonden, nogmaals het *Ca-* en *P-gehalte* van het bloed bepaald. Het calciumgehalte was nu normaal geworden (10,3 mg %), het anorganisch fosfaatgehalte was nog onveranderd. We hebben toen nog eens den jongen nuchter 50 gram glucose in water toegediend en de afscheiding van de *anorganische phosphaten* met de urine nagegaan. In het uur vóór het drinken van het suikerwater bedroeg de fosphaatafscheiding 59,8 mg. In het eerste uur er na was deze 64,1 mg., in het uur daaraanvolgend 67,5 mg. P_2O_5 . Men ziet dus, dat na het gebruik der glucose de fosphaatafscheiding

nog wel toeneemt, doch dat deze toename lang zo groot niet is, als bij de vorige proef.

Een inspuiting van 5 eenheden insuline, nuchter onder de huid toegediend, veroorzaakte nu *wel* een vermindering der phosphatafscheiding met de urine (vóór de insuline 46,0 mg., ná de insuline 32,0 mg. P_2O_5 per uur).

Bij de vorige proeven (bl. 67, 76) was de afscheiding der anorganische phosphaten met de urine na de toediening van suikerwater en na een insuline-inspuiting vermeerderd. Bij de laatst vermelde proeven bleek er een tegenstelling te bestaan, een lichte vermeerdering in het ene geval, een vermindering der anorganische phosphatafscheiding in het andere geval.

Na een *adrenaline-injectie*, evenals de insuline-inspuiting nuchter toegediend, zag men de afscheiding der *phosphaten* afnemen, hetgeen normaal is⁹⁶. Men bedenke hierbij, dat het suikergehalte van het bloed na de inspuiting van adrenaline kleiner werd.

Eén uur na de toediening van adrenaline kon de jongen niet wateren. Vermoedelijk moet dit toegeschreven worden aan de geringe *diuresis*. De werking van adrenaline is immers te dien opzichte gewoonlijk tweeledig²⁶. Eerst wordt de chloor- en vochtafscheiding langs de nieren geremd. Daarna wordt door een versterkte afscheiding van genoemde stoffen het verschil vereffend. Daar het *chloorgehalte* van de urine, die 2 uur na de inspuiting geloosd werd, per uur gerekend slechts weinig groter was, dan de nuchtere chloorafscheiding in hetzelfde tijdsverloop, is het waarschijnlijk, dat er tegelijk met de verminderde diuresis een chloorretentie heeft plaats gevonden.

Na een *insuline-injectie* werd een *vermeerderde* Cl-afscheiding met de urine waargenomen, terwijl men in gewone gevallen hierdoor een achterblijven van chloor in het lichaam ziet.

Na de toediening van *suikerwater* kwam er, tegelijk met de reeds besproken stoornis in de diuresis, gedurende het eerste uur der proef, een retentie van chloor voor. Met het afnemen van het bloedsuikergehalte kwam er ook een vermeerderde water- en chloorafscheiding voor den dag (blz. 67).

Zet men nu hiernaast de opvatting van dezen tijd ²³⁸, dat de toeneming van het bloedsuikergehalte na het gebruik van glucose niet enkel het gevolg zou zijn van een suikeropslorping uit de darm, maar in eersten aanleg veroorzaakt zou worden door een bepaalde werking van het sympathische zenuwstelsel en een vermeerderde adrenalinevorming, terwijl de vermindering van het bloedsuikergehalte door insuline bewerkt zou worden, dan is het zeer aanlokkelijk, met behulp van insuline- en adrenalinewerkingen de stoornissen in de mineralen- en waterhuishouding, misschien ook veranderingen in de serumcolloïden (men denke aan de gewijzigde stollingsprocessen na de toediening van insuline), te verklaren. In het voorgaande deel werd reeds met het oog op afwijkingen der schildklier en epitheellichaampjes, tot *voorzichtigheid* gemaand. Overweegt men verder, dat de schors der bijniere betrokken is bij de glycogeenvorming, ^{26, 484, 500}, dat klinische ^{1a} en proefondervindelijke ^{438a} ervaringen van den laatsten tijd, in verband met de ziekte van Addison, den belangrijken invloed van de bijnierschors op de huishouding der chloriden duidelijk in het licht gesteld hebben, dan is het van zelf sprekend, dat ook de bijniere in de beschouwingen en onderzoekingen over de huishouding der mineralen bij de thesaurismosis glycogenica ingeschakeld moeten worden. Het lijkt dus beter, dit gebied voor nader onderzoek open te laten, alvorens een verklaring voor de besproken verschijnselen op te stellen.

Desniettemin kan de vraag gesteld worden, of de bijniere bij onzen patiënt abnormaal waren. Het antwoord kan niet met zekerheid gegeven worden. Op grond van het voorgaande is men geneigd *pancreas, schildklier en epitheellichaampjes meer in gebreke te stellen dan de bijniere*. Het ontbreken van herhaalde infecties (*Von Gierke, I*) versterkt deze opvatting.

Met betrekking tot het adrenaline zij vermeld, dat de bloeddruk na de inspuiting niet groter werd, maar enigszins verminderde (van 90/50 naar 80/50).

De afscheiding van *diastase* was na de toediening van insuline

veel sterker dan na een adrenaline-inspuiting. De waardering van dit gegeven is moeilijk, daar de literatuur over het onderlinge verband der genoemde stoffen vol tegenspraak is ³⁸².

Voor de volgende stoffen werden in het bloedserum de achterstaande gewone waarden aangetroffen:

Creatinine: 1,5 mg % (Lewis-Benedict).

Bilirubine: 0,79 E. (Hijmans van den Bergh).

Ureum: 0,249 gr. per liter (ureasemethode van Folin).

Reststikstof: 0,27 ‰ (Folin).

Urinezuur: 0,03 ‰ (Benedict).

Diastase: 8 E. (Wohlgemuth).

Glycolyse:

2 cc nuchter veneus bloed werd gemengd met 0,4 cc citras kalicus oplossing (3,8%). De temperatuur van het mengsel werd op 37° C. gehouden. De uitkomsten van de bloedsuikerbepalingen (Folin-Wu) waren als volgt:

10 minuten na het afnemen van het bloed	83 mg%
60 „ „ „ „ „ „ „	71 „ „
105 „ „ „ „ „ „ „	66 „ „

Het glycolytisch vermogen van het bloed was dus normaal.

Glycogeengehalte:

Nuchter veneus bloed bevatte 47 mg % glycogeen (één bepaling, de duplo mislukte).

Een half uur na de inspuiting van 5 eenheden insuline onder de huid gaven dubbelbepalingen als uitkomsten 27 en 33 mg %, een half uur daarna 51 en 43 mg %.

Cholesterinegehalte:

In 1935 werd dit nogmaals in het bloedserum bepaald.

De uitkomst was 1,54 ‰.

Eiwitspectrum:

Toen de allereerste keer insuline ingespoten was, viel het op, dat het bloed zeer snel stolde. Later, nadat enkele malen insuline toegediend was, nam men juist het tegenovergestelde waar. In dezen tijd is het eiwitspectrum bepaald. De uitkomsten luiden als volgt:

globuline	0,54%	(normaal ³⁴)	1,5—4 %)
albumine	3,65%	(,,	4,2—5,8%)
fibrinogeen	0,72%	(,,	0,1—0,4%)
Totaal:	4,91%	(,,	7—8 %).

De eiwitten van het bloed waren dus duidelijk minder dan gewoon. Het fibrinogeen gehalte was sterk toegenomen. Het albumine-globuline quotiënt eveneens.

Vetgehalte van het bloed:

We hebben dit bepaald volgens de methode van *Festen*^{149a}. In plaats van de door genoemden onderzoeker aangegeven micro-buret hebben we gebruik gemaakt van een in honderdsten verdeelde pipet van 1 cc. Aan de punt werd een gummislangetje met injectienaald en klemkraan verbonden.

We deden 's morgens om half negen een nuchtere bepaling. De uitkomst ervan was 257 mg % (*Leites*³¹⁰ geeft voor gezonden als normale waarden op 60—90 mg %). De jongen kreeg toen 4 flensjes (80 gr. meel) met 75 gr. boter en 20 gr. rietsuiker als ontbijt. Vóór 6 uur 's avonds werd niets meer gegeten. Om 12, 15 en 17 uur werd opnieuw een vetbepaling verricht. De uitkomsten ervan waren: 192, 898 en 128 mg %. De urine werd bewaard, en onderzocht op reducerende bestanddelen en aceton. De reacties waren steeds negatief. Voor het geval, dat alleen β -oxyboterzuur aanwezig was, onderzochten we de urine met den polarimeter. Het polarisatievlak werd evenwel niet gedraaid.

Volgens *Leites*^{308, 310} zouden de veranderingen in het vetgehalte van het bloed in de eerste 9 uren na een belastingsproef

met vet niet afhankelijk zijn van de hoeveelheid, waarin deze stof toegediend is, maar van het gehalte aan bloedvet bij het begin der proef. Treft men een bloedvetgehalte aan, dat onder 60—90 mg % ligt, dan veroorzaakt de toediening van b.v. 75 gram boter, al of niet met 20 gram brood gegeven, bij gezonde volwassenen, die 14—16 uur geen voedsel tot zich genomen hebben, een hyperlipaemie met een hoogtepunt 3—7 uur na de belasting. Op de hyperlipaemie volgt gewoonlijk een hypolipaemische fase. Vertoont de lipaemische uitgangswaarde een bedrag, dat boven 60—90 mg % ligt, dan zou een belastingsproef met vet een hypolipaemie ten gevolge hebben.

Bij onzen patiënt verkregen we achtereenvolgens als uitkomsten der vetbepalingen: 257, 192, 898 en 128 mg %. De zogenaamde *endogene* lipaemie was groter dan 90 mg %. We verwachtten dus na het ontbijt, dat in een kwartier genoten werd, een vermindering der lipaemie. Deze zagen we inderdaad om 12 uur 's middags. Dit proces had evenwel geen voortgang, want om 15 uur kwam er een sterke toeneming voor, die drie uur later door een nog sterker vermindering gevolgd werd. De eind-waarde lag aan de grens van het normale en bedroeg ongeveer de helft van de uitgangswaarde. Leites vond bij gezonden, na een belastingsproef als aangegeven is, nimmer een hyperlipaemie, die 130 mg % te boven ging. Ten opzichte van de uitgangswaarde is dit een toename van ongeveer 100% maximaal. Bij onzen jongen was deze om en bij 350%.

Nu moet er rekening gehouden worden met het feit, dat wij een relatief grotere hoeveelheid boter hebben toegediend, dan Leites deed. De jongen was immers nog maar 15 jaar. Voorts, dat wij niet 20 gram brood, maar 80 gram meel en 20 gram rietsuiker gegeven hebben, om de proef smakelijker te maken. Het is de vraag, in hoeverre deze factoren van invloed zijn geweest op de lipaemische curve. Alles bij elkaar genomen schijnt het, alsof bij dezen patiënt het vetgehalte van het bloed op een hoger niveau ingesteld was en intensiever, dan normaal op een extra gift van boter reageerde.

Ook vraagt men zich af, of het vetrijke dieet, dat de jongen langen tijd gebruikte, van invloed geweest is op het verloop van voorgaand onderzoek. Terloops zij medegedeeld, dat *Leites* en zijn medewerkers dienaangaande proeven genomen hebben met honden. Nadat ze deze dieren een maand lang vet bijgevoerd hadden, werd een vetbelastingsproef gedaan. Men nam nu geen hyperlipaemie waar.

Ketolichamen in het bloed:

We hebben getracht, deze te bepalen in kleine hoeveelheden bloed volgens de destillatiemethode van *Lublin*¹²². Deze werkwijze bleek in onze handen niet betrouwbaar te zijn, zodat, helaas op grond hiervan geen inlichtingen verschaft kunnen worden over de ketolichamen van het bloed.

De enige mededeling, die in verband hiermede gedaan kan worden, betreft de zogenaamde *alimentaire ketogenese*. Tot voor kort nam men algemeen aan, dat de vetten, nadat ze in de darm opgeslorpt waren, onmiddellijk via den ductus thoracicus, dus buiten de lever om, naar de vetdepots vervoerd werden. Vandaar uit zou de lever ze kunnen betrekken, om als bron van energie dienst te doen. Deze opvatting nu, waaraan men in de kliniek, op grond van de ervaringen bij suikerziekte, reeds eerder getwijfeld heeft, is door de onderzoekingen van den allerlaatsten tijd sterk aan het wankelen gebracht^{72, 73}. Men stelt thans tegenover de vroeger alleen gehuldigde *endogene* vorming van ketolichamen, de *exogene* of *alimentaire*. Een gedeelte van het door den mond toegevoerde vet zou direct naar de lever getransporteerd worden om ten prooi te vallen aan de afbraak, d.w.z. aan de oxydatie en vorming van ketolichamen. Na elke vetvoeding van betekenis kan men dan ook in het bloed van het gezonde organisme een wijziging in de hoeveelheid der ketolichamen registreren, waarbij volgens *Leites*³¹⁰ ook een bepaalde autoregulatie als bij het neutrale vet van het bloed zou bestaan.

We hebben den jongen 's morgens om half negen, nuchter,

50 gram roomboter met een eierlepelkje op laten eten. Den gehelen dag werd verder niets gebruikt, behalve water. Elke portie urine werd onderzocht op reducerende bestanddelen en ketolichamen. De urine, die tussen 14.30 en 17.30 geproduceerd werd — de periode dus, waarin de lipaemische curve een steilen top vertoonde — gaf voor het eerst, en voor het laatst, tijdens den gehelen duur der waarneming een zwak positieve reactie volgens *Rothera*, terwijl die volgens *Legal* negatief was. Wanneer men overweegt, dat noch door enkele dagen vasten, noch door het nuchter toedienen van een adrenaline-inspuiting — adrenaline laat de vorming van ketolichamen in de lever ongestoord, maar belemmert enigen tijd de periphere afbraak ervan — een ketonurie voorkwam, dan is men geneigd om aan te nemen, dat de ketonaemie, dus ook de endogene vorming van ketolichamen niet groot geweest is. Maar ook de exogene ketonaemie schijnt niet overmatig te zijn geweest, gezien de zeer kleine hoeveelheid aceton, die na de belasting met boter met de urine afgescheiden is. Nu moet men in dit opzicht wel voorzichtig zijn. *Van Creveld* vond bij één zijner patiënten nuchter een duidelijke hyperketonaemie (20,4 mg %), terwijl de urine slechts een zwak positieve aceton reactie gaf. Volgens *Lites* komt de ketonaemie bij gezonde mensen na een belastingsproef met boter niet boven 14 mg %.

Behandeling:

Wanneer men zich nu samenvattend voor ogen stelt, dat

1. een koolhydraatrijk dieet klachten gaf,
2. een vetrijk en koolhydraatarm dieet 1½ jaar lang goed verdragen werd,
3. de lever door gewone, door koolhydraatrijke en door eiwitrijke voedingen in grootte toenam,
4. het bloedsuikergehalte nuchter soms vrij groot was,
5. het suikergehalte van het bloed na belasting met glucose aanmerkelijk steeg,

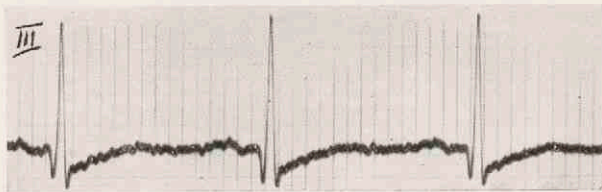
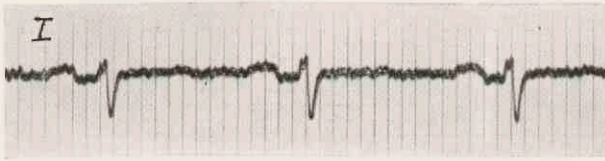
6. insuline een goeden invloed had op de huishouding van enkele anorganische stoffen,
7. insuline door den patiënt goed verdragen werd,
8. het glycogeengehalte van het bloed door insuline verminderd werd,
9. de vetlaag onder de huid gering was geworden, dan heeft men voldoende gronden om een behandeling met *insuline* te rechtvaardigen.

Op 31 October 1935 werd met de toediening van laatst genoemde stof begonnen, terwijl het vetrijke koolhydraatarme dieet gehandhaafd bleef. Het *lichaamsgewicht* bedroeg 40,5 Kg. de *lengte* was 1,528 M. De jongen kreeg 3 × daags 4 eenheden insuline $\frac{1}{2}$ uur voor de maaltijden. Geleidelijk werd de dosis vergroot. Op 27 November werden driemaal daags 12 eenheden ingespoten. Des avonds vertoonde de patiënt *lichte hypoglycaemische* verschijnselen. We hebben toen de koolhydraten in de voeding vermeerderd, zodat op 2 December 1935 en daarna 's morgens en 's avonds 4 boterhammen en 's middags 5 aardappelen met 200 gram groente genuttigd werden. Het een en ander was op de gebruikelijke wijze belegd en toeberaid, behalve dat zeer zoete stoffen, suiker, stroop, jam, hagelslag e.d., verboden bleven. De hoeveelheid insuline werd nu nog meer opgevoerd, zodat op 27 December de dosering 25—20—15 eenheden bedroeg. De leverrand stond thans even onder den ribbenboog, niettegenstaande de voeding veel koolhydraatrijker was dan voorheen. De kuur werd op dezelfde wijze voortgezet. Na ongeveer een week was de lever weer iets groter geworden. De vraag was, of hieraan de grote hoeveelheid insuline mede schuldig was. De dosering werd daarom verminderd tot 20—14—10 eenheden per dag. Op 7 Januari kwam de lever even onder den ribbenboog uit; ze was dus weer iets kleiner geworden. Gedurende de twee volgende weken bleef de leverrand dezelfde plaats innemen. Op 24 Januari 1936 werd de insulinekuur gestaakt. De jongen woog nu 45 Kg. In nog geen 3 maanden was hij dus 9 pond gegroeid.

Het dieet bleef in bovenvermelden, uitgebreiden vorm gehandhaafd. De lever hield zich, naar haar grootte te oordelen, bij dit menu zeer goed. Toen evenwel algehele vrijheid met betrekking tot de voeding gegeven werd, moest op *17 Maart 1936* vastgesteld worden, dat het volume van de lever weer toegenomen was. Den volgenden dag werd opnieuw een insulinekuur begonnen, geleidelijk stijgend tot 18—18—10 eenheden per dag, de grootste hoeveelheid, die goed verdragen kon worden. Blijkbaar was de tolerantie voor insuline minder groot dan de vorige maal. De grootte van de lever nam onder deze behandeling snel af, zodat reeds na een week de rand van de lever slechts weinig onder den arcus costarum uitkwam. Niettegenstaande voortgezette inspuitingen bleef de toestand van den patiënt in alle opzichten gelijk. Den *12den Mei* werd deze insulinekuur geëindigd. Het gewicht van den jongen was gelijk gebleven. De lengte bedroeg nu 1,558 M., een aanwas dus van 3 c.M. sinds 31 October 1935.

Het ging daarna met den jongenman heel goed. Hij kon nu van alles gebruiken, zonder dat er een verandering in het volume van de lever was waar te nemen. Op *19 October 1936* was het gewicht 43,5 Kg. en de lengte 1,579 M. *De jongen was dus in het afgelopen jaar 6 pond zwaarder geworden, terwijl zijn lengte 5 c.M. was toegenomen. In het jaar daarvoor was hij geen millimeter gegroeid.*

Den *28sten November* bedroeg de lengte nog 1,579 M. Om den groei wat aan te zetten, zijn we voor de derde maal een insulinekuur begonnen. De hoeveelheid, die nu zonder stoornissen verdragen werd, was weer minder dan tijdens de vorige kuur. Er werden nu per dag 14—14—10 eenheden toegediend. Op *9 Januari 1937* werd de toediening van insuline weer gestaakt. De jongen was toen 1,582 M. lang en woog 44 Kg. Den *derden Februari* was de lengte 1,589 M., den *26sten April* 1,599 M. Op dezen laatsten datum hebben we nogmaals een *phosphorus- en calciumbepaling* in het serum gedaan. Voor Ca werd gevonden 9,7 mg %, voor anorganische phosphorus 5,72 mg %. Deze waarden zijn normaal.



Electrocardiogram van eigen patiënt.

Den 6den Juni 1937 kwam de patiënt ter revisie op het spreekuur. De lichaamslengte was gelijk gebleven, 1,599 M., het gewicht bedroeg 45,5 Kg.

Ongeveer 5 weken later hebben weer dezelfde bepalingen plaats gevonden. De lengte was nu 1,612 M. bij een gewicht van 46 Kg. Hiermede was blijkbaar *spontaan* een nieuwe groei-periode ingeluid, want toen we den jongen op 26 Augustus 1937 onderzochten, bleek zijn lengte 1,620 M. en zijn gewicht 48,5 Kg. te zijn. De patiënt gevoelde zich in alle opzichten uitstekend. In de urine werd, als enige afwijking, een spoortje eiwit gevonden. De lever stond met haar vrij vasten rand even onder den ribbenboog. Secundaire geslachtskenmerken waren nog niet aanwezig.

De jongen is dus in het laatste $\frac{3}{4}$ jaar ongeveer 4 c.M. langer geworden, terwijl zijn gewicht in deze periode met 5 Kg. toenam. Wel is hij in zijn lichamelijke ontwikkeling nog ongeveer een jaar ten achter, maar de verbeteringen van den laatsten tijd geven gegronde hoop om aan te nemen, dat dit verschil mettertijd vereffend zal worden.

Naschrift:

Op 17 Juni 1937 onderzocht coll. Bolhuis te Utrecht den patiënt roentgenologisch. De schedelfoto gaf een geheel normale *selle turcica* te zien. In het gebit van de onderkaak zag men een carieuze kies, bovendien in onder- zowel als bovenkaak nog niet doorgebroken verstandskiezen.

Het linker *handwortelskelet* was normaal ontwikkeld. In het distale einde van den *radius* waren enkele groeiijntjes waar te nemen.

De foto's van de *wervelkolom* brachten geen bijzonderheden aan het licht. Ook kon coll. Bisschop te Dordrecht, die zo vriendelijk was enkele opnamen te maken van de hals- en het bovenste deel der borstwervelkolom, geen afwijkingen vast stellen.

Volgens coll. B o l h u i s bevatten de *longen* geen ziekelijke afwijkingen. Op één der opnamen zag men de schaduw van de *rechter nier*. Deze was normaal van grootte.

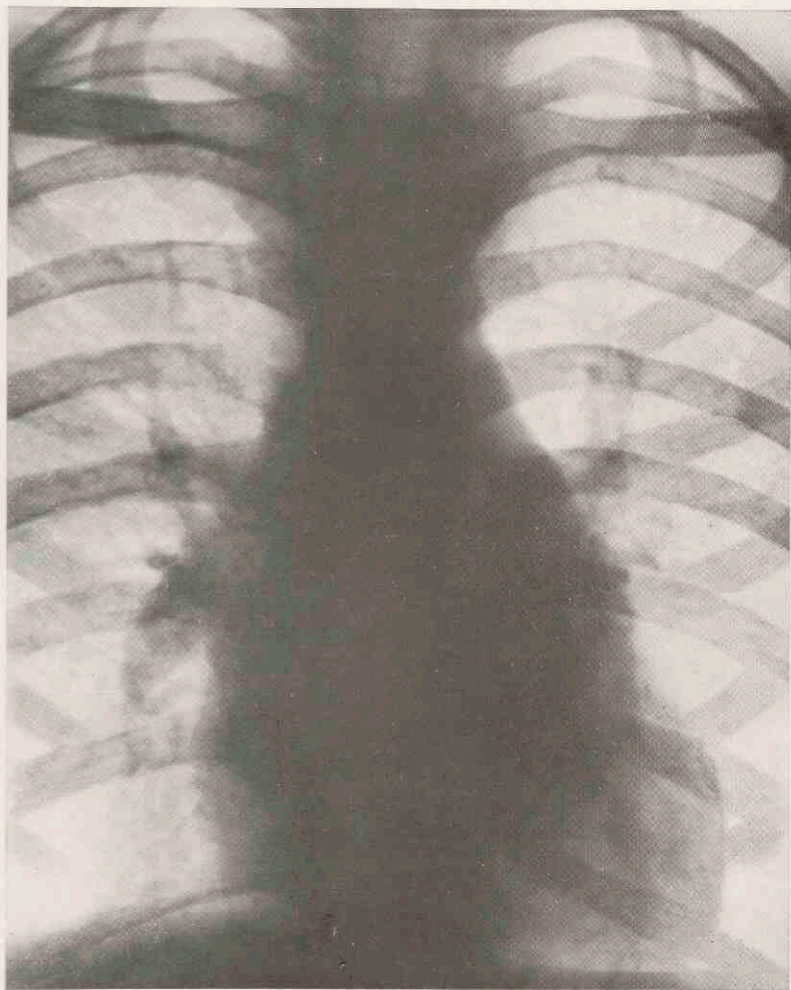
Verder vestigde laatstgenoemde collega de aandacht op de ongewone contouren en grootte der *hartschaduw*. Na den patiënt doorlicht te hebben, kwam hij tot de slotsom, dat de linkerkamer en de linker boezem vergroot waren. Het was niet met zekerheid vast te stellen, of de rechter boezem ook in volume was toegenomen. Naar achter was het hart niet vergroot. De rechterkamer was normaal van grootte. Coll. B o l h u i s vond, dat het beeld niet typisch was voor een bepaalde hartafwijking.

Deze bevindingen waren voor ons een grote verrassing. Het fysisch en functioneel onderzoek van het hart, dat nog eens herhaald werd, had nimmer enige afwijking opgeleverd.

Coll. H a r t m a n te N u m a n s d o r p was zo welwillend op 1 September 1937 een *electrocardiogram* te maken, dat ons een nieuwe verrassing bereidde. De verbrede en gespleten P-toppen waren in overeenstemming te brengen met de roentgenographische gegevens. De diepe S_I en hoge R_{III} daarentegen zouden wel passen bij een hypertrophie van de rechter, maar niet bij die van de linker kamer. De geleidingstijd was normaal, de T-toppen der drie afleidingen waren lager dan gewoon; R_I was gespleten.

Zou de vergroting van de linker kamer toegeschreven moeten worden aan een ongewone glycogeenstapeling?

* * *



Eigen patiënt.
Roentgenfoto van het hart.

PATHOLOGISCHE PHYSIOLOGIE.
PATHOGENESE.

Reeds Claude Bernard⁴⁴ heeft er op gewezen, dat de weefsels tijdens het intra-uterine bestaan van het organisme veel meer glycogeen herbergen, dan in de post-natale levensperiode. Von Gierke¹⁷² heeft aanvankelijk hierbij aansluiting gezocht, door de hepatomegalia glycogenica te beschouwen als een *ontwikkelingsstoornis*.

Harnapp²⁰⁶ beschouwt den aard der ontwikkelingsstoornis als een *degeneratieve*, daar de afwijking soms familiair voorkomt (Exchaquet¹⁴², Unshelm⁴⁹⁴). In verband hiermede acht hij het van belang, dat de moeder van de kinderen, die Unshelm beschreven heeft, een neuropathische dame was, terwijl een tante van haar eveneens aan een zenuwziekte leed. Verder heeft Harnapp nog de aandacht gevestigd op een patiënt van Hertz²¹⁹, die aan epilepsie leed en wiens moeder zelfmoord gepleegd heeft. Deze ontwikkelingsstoornis zou niet de organen met inwendige afscheiding betreffen, daar de buitensporige glycogeenstapeling in verschillende organen voor kan komen. Veel meer moet er gedacht worden aan een disfunctie van de cellen, die den ongewonen glycogeenvoorraad herbergen, in dien zin, dat er een versterking van de physiologische vorming, of een vermindering der physiologische afbraak van het glycogeen aan de afwijking ten grondslag ligt.

Van Creveld^{102, 103} heeft verband gelegd tussen den *foetalen toestand* van den mens en de glycogeenziekte.

Hij bepaalde namelijk bij een groot aantal vroeggeboren kinderen, vier tot vijf uur na den laatsten maaltijd, het bloedsuikergehalte. In tegenstelling met de bevindingen bij voldragen kinderen, vond Van Creveld zeer vaak kleine hoeveelheden suiker in het bloed, zonder dat dit tot hypoglycaemische verschijnselen aanleiding gaf. Hierin ligt dus een punt van overeenkomst met de glycogeenziekte. In zijn laatste verhandeling over deze aandoening acht Van Creveld ^{1b} het waarschijnlijk, dat er een tot dusverre niet overwogen factor ontbreekt, die normaliter de inwerking van glycogeensplitsend ferment op het glycogeen beïnvloedt. Hij vestigt voornamelijk den blik op de *hypophysis*. Proefondervindelijke onderzoeken hebben aangetoond, dat de glycogenolysis in de lever minder gemakkelijk plaats vindt, als de voorkwab van de hypophysis verwijderd is ^{99, 87, 158, 241, 242}. Voorts zijn er bij de glycogeenziekte een reeks verschijnselen waargenomen, die aan een hypofunctie van dit bijzondere deel van het lichaam, of met een stoornis in het tuber cinereum, verband kunnen houden (stabiliteit van het glycogeen in de lever, neiging tot hypoglycaemie zonder hypoglycaemische verschijnselen, overgevoeligheid ten opzichte van kleine hoeveelheden insuline, ongewone bloedsuikerkrommen na de toediening van koolhydraten, geringe invloed van het adrenaline op het bloedsuikergehalte, ongewone vetverdeling en vetophoping, vertraagde ontwikkeling van geraamte en tanden, osteoporose). Verder noemt Van Creveld nog de onderzoeken van Magistris en Chianca, volgens welke men door een langdurige toediening van het *ketogene hormoon* der hypophysis het glycogeen in de lever sterk zag toenemen. Dingemans kon echter bij één der patiëntjes van Van Creveld in een tijdvak, waarin een duidelijke ketosis bestond, geen ketogeen hormoon in het bloed en de urine aantonen.

Hildebrand ²²⁶ heeft aan de hypophysis eveneens

een grote rol toegekend. Hij is in zijn studie uitgegaan van een proef, die C u s h i n g & T h o m p s o n ⁴⁹¹ verricht hebben met een immature vrouwelijke fox-terrier. Zij wilden namelijk door een reeks inspuitingen van *gonadotroop hormoon* de verschijnselen van het zogenaamde *pituitary basophilism* opwekken. De hond kreeg een ziektebeeld, dat verscheidene trekken van overeenkomst vertoonde met de hepatomegalia glycogenica. Het dier werd erg vet; het had een vertraagden groei van het beenderstelsel, een vertraagde dentitie en een zeer langzamen haargroei. De bloeddruk was ongeveer normaal. Er bestond een matige anaemie. De lever was een derde groter, dan gewoon en zeer glycogeenrijk. De grondstofwisseling was echter verminderd en het calciumgehalte van het serum vergroot. Bovendien nam men een verminderde tolerantie voor suiker waar, terwijl de bloedsuikercurven hyperglycaemische waarden vertoonden. Nuchter was het bloedsuikergehalte eerder te klein dan te groot. Hart, milt, nieren en inwendige genitaliën bleken na den dood kleiner te zijn, dan gewoon. De schildklier had laag epitheel. De zona fasciculata van de bijniereen bevatte cellen, die door ophoping van lipoiden vergroot waren. De tubuli van de nieren waren vetrijk. H i l d e b r a n d moest evenwel zijn artikel besluiten met de opmerking, dat tot nu toe nimmer pathologisch-anatomisch een afwijking van de hypophysis in het licht gesteld is. Wel hebben E r b e n & K ü s t e r ¹³⁸ onlangs bij hun patiëntje een sella turcica op de X-foto waargenomen, die opvallend vlak en in de lengte verwijdd was. Daar de processus clinoïdeï, alsmede het dorsum sellae scherp begrensd en goed gevormd waren, durfde men toch niet besluiten, dat de hypophysis abnormal was.

M a u r i a c, ^{340, 341} D e b r é ¹¹³ en S é m e l a i g n e ¹¹⁵ menen, dat een fout in het *neuro-endocrine systeem* aansprakelijk gesteld moet worden voor de ontwikkeling van

de hepatomegalia glycogenica. Deze onderzoekers hebben vooral het oog op de zenuwcentra, den sympathicus, de buikspeekselklier en de bijnieren.

Koolhydraatstofwisseling:

Men heeft op tal van wijzen getracht, een verklaring te vinden voor de stoornissen, die in dit deel der stofwisseling bleken te bestaan.

Schönheimer⁴⁵⁸ heeft op grond van zijn proeven gemeend, dat het *glycogeensplitsende ferment* ontbrak, een opvatting, waarbij Von Gierke¹⁷³ zich destijds heeft aangesloten.

Unshelm⁴⁹⁴ toonde evenwel aan, dat de hoeveelheid amylase in de lever niet verminderd was. Voorts bleek uit zijn proeven, dat het glycogeen toch wel fermentatief afgebroken kon worden. Unshelm overwoog twee mogelijkheden: òf het substraat, òf het enzym genoot op de een of andere wijze een bijzondere bescherming, waardoor beide niet op elkaar inwerkten. Hij was geneigd, om aan te nemen, dat er een buitengewoon vaste adsorptie, of misschien wel een scheikundige binding bestond tussen *eiwit* en *glycogeen*. Naar aanleiding van de glazige sneevlakte, die Unshelm bij enkele glycogenotische organen aantrof, dacht hij aan de mogelijkheid, dat de eiwitten van de lever ongewoon van samenstelling waren.

Een adsorptie van het diastatisch enzym kwam volgens genoemden onderzoeker nauwelijks in aanmerking, gezien het krachtige amylolytische vermogen van plasma en leverbrei, dat bij zijn patiënt na den dood vastgesteld werd. Toch wilde hij deze mogelijkheid niet geheel uitschakelen, omdat de fermentproeven in een ander milieu plaats vonden, dan dat van het organisme.

Het feit, dat slechts twee derde van het glycogeen uit de glycogenotische lever verdween, nadat een gelijke hoeveel-

heid leverbrei van een volwassene er aan toegevoegd was, wilde U n s h e l m verklaren door het ontstaan van (een) remmende factor(en) aan te nemen.

B e u m e r ⁶⁵ meende ook, dat er een *ongewone eiwit-glycogeen-binding* in de lever aanwezig was. Hij overwoog de mogelijkheid, dat in de glycogeenlever een bepaalde factor ontbrak, die normaliter splitsend zou inwerken op de eiwit-glycogeen-complexen. Eerst na de inwerking van dit agens zou de leverdiastase zijn werkzaamheid kunnen ontvouwen.

K i m m e l s t i e l ²⁶⁹ nam aan, dat het *glycogeen* bij de glycogeenziekte *anders* was dan gewoon. F a b e r & V e n d é g ¹⁴⁴ hebben, op grond van een onderzoek, dat zij verrichtten met glycogeen, dat uit de lever van een der hierboven beschreven patiëntjes geïsoleerd was, deze opvatting niet kunnen bevestigen.

L o e s c h k e ³²⁹ hield zich bezig met de vraag, vanwaar de aanzienlijke hoeveelheid *diastase* kwam, die zijn patiënt met de urine afscheidde. Hij meende, dat de bron ervan niet in de alvleesklier gezocht moest worden, omdat alle tekenen van een gestoorde uitwendige afscheiding van deze klier ontbraken. Was de diastase van de lever afkomstig, dan zou men toch een vermeerderd gehalte van dit ferment in het serum mogen verwachten, terwijl het omgekeerde het geval was. Ook de onderstelling, dat het kind met glycogeenziekte wel diastatisch ferment vormde, maar niet fixeerde of benutte, kon hem niet bekoren, omdat men bij rachitis ook diastasurie ziet, zonder dat er van een buitengewone glycogeenstapeling in de lever sprake is. L o e s c h k e heeft in verband hiermee gewezen op de proeven van L e s s e r ³¹⁴⁻³¹⁸. Volgens dezen onderzoeker is *een verandering in den colloïden toestand van de levercel, of een verschuiving van den zuurgraad* — adrenaline zou beide wijzigingen teweeg kunnen brengen — van groot belang voor de werkzaamheid van de leverdiastase. De

slotsom waartoe *Loeschke* kwam, is, dat er bij de hepatomegalia glycogenica iets moet haperen aan het systeem *sympathicus-adrenaline-diastrase-glycogeen*.

*Hertz*²²⁰ wil de enzymen van de lever aan een nauwkeurig onderzoek onderwerpen. Hij heeft de aandacht gevestigd op de bevindingen van *Willstätter*⁵²⁷⁻⁵³⁰ en zijn medewerkers. Zoals bekend is, rangschikken deze onderzoekers de enzymen naar hun natuurlijke toestand in de cel onder drie hoofden. In de eerste plaats onderscheiden zij de *lyo-enzymen*. Deze gaan zonder meer uit de cel in een van de gebruikelijke oplosmiddelen, zoals glycerine, over. In de tweede plaats komen de *endo-enzymen*. Dit zijn ook lyo-enzymen, maar ze zijn als het ware in onderafdelingen van de cel opgesloten, waaruit ze alleen te verkrijgen zijn, door de cel stuk te maken. De saccharase uit de gist is een voorbeeld van een endo-enzym. Tenslotte zijn er de zogenaamde *desmo-enzymen*. Deze zijn chemisch aan protoplasma gebonden en in deze verbinding werkzaam. Zij kunnen alleen door een scheikundige behandeling met zuren of alkaliën, gedeeltelijk ook door eiwitsplitsende fermenten, vrij gemaakt worden. Een deel van de desmo-enzymen echter blijft onlosmakelijk verbonden met celresten. De desmo-amylasen nu zouden gemakkelijk in hun werking geremd worden. Bovendien acht *Hertz* het mogelijk, dat door den overgang van desmo- in lyo-amylase het glycogeen splitsend vermogen van het diastatisch enzym zeer versterkt wordt. Op grond van een onderzoek, dat onlangs verricht is met het diastatische leverferment van het kind, wiens ziektegeschiedenis^(XI) in het voorgaande deel beschreven is, meent *Hertz*, dat er bij de glycogeenziekte inderdaad een *tekort aan werkzame orgaandiastrase* bestaat. *Hormonale*, en mogelijk ook *nerveuse* invloeden, zouden hierbij van betekenis zijn.

*Popper & Wozacek*⁴¹⁰ hebben de ziektegeschie-

denis van een zuigeling medegedeeld, die door een behandeling met insuline hypoglycaemisch gestorven was. Na den dood vond men een glycogeenrijke lever en een verminderde diastatische werkzaamheid. Eppinger¹³⁶ zoekt daarom verband tussen het *hyperinsulinisme* en de glycogeenziekte.

Lichtwitz³²³ huldigt een soortgelijke opvatting. De bijnieratrophie, die men in enkele gevallen heeft waargenomen, doet hem vermoeden, dat er bij de glycogeenziekte een *relatief hyperinsulinisme* bestaat.

Linneweh³²⁶ meent, dat er bij deze ziekte een *versterkte insuline-werking* bestaat, waardoor een overmatige adsorptie van diastase in de lever plaats vindt.

Junkersdorf²⁵⁹ heeft aan de *glycogeen-mestproeven*, die hij met zijn medewerkers op dieren verrichtte, waarde toegekend in verband met de opvatting en behandeling van de hepatomegalia glycogenica. Zoals bekend is, kregen de honden van Junkersdorf,^{257, 260} na enigen tijd gevast te hebben, grote hoeveelheden koolhydraten toegevoerd. Bovendien verschaften men ze zoveel eiwitten in hun voeding, dat het grootste deel van de stofwisseling er door bestreden kon worden. In de eerste week nam het gewicht van de lever zeer sterk toe, dank zij een vergroting van het water- en glycogeengehalte. Eenmaal bevatte de lever van een volwassen hond 18% glycogeen! Tegelijk met de vermeerdering van het glycogeen in de lever, nam ook het glycogeen- en vetgehalte van het bloed toe. Verder kon men ook hypoglycaemische verschijnselen in het bloed waarnemen. Junkersdorf heeft dit toegeschreven aan een overvulling van de levercellen met glycogeen, die daardoor enigermate in haar normale werking gestoord zouden zijn. Gebruikte men jonge proefdieren, dan traden de verschillende verschijnselen vroeger en in versterkte mate aan den dag. Gaf men een eenzijdige *eiwitvoeding*, dan kon men de op boven aangegeven wijze verkregen glyco-

geenlever aanmerkelijk in grootte en glycogeenrijkdom laten afnemen ²⁵⁸.

In de voeding van kinderen met glycogeenziekte heeft men geen redenen kunnen vinden voor de leververgroting. In ons geval is gebleken, dat een eiwitrijke voeding de glycogeenlever in grootte kan doen *toenemen*.

Schall ⁴⁴⁹ heeft zich bij Junkersdorf aangesloten om de vormen der bloedsuikerkrommen, die hij bij zijn patiëntje verkreeg, te verklaren. Hij nam aan, dat de bloedsuikercurve na een belasting met koolhydraten een geprotaheerd verloop had, omdat de met glycogeen volgepropte lever stapelingsmoeilijkheden zou ondervinden ten opzichte van nieuw te vormen glycogeen.

De kleine waarden van het bloedsuikergehalte, die men bij de hepatomegalia glycogenica aan kan treffen, en die vaak opmerkelijk weinig klachten veroorzaken, hebben vooral Van Creveld ^{101, 104, 105, 108, 109, 110} tot onderzoeken gebracht bij twee kinderen, die hoogstwaarschijnlijk aan glycogeenziekte leden. De *restreductie* en het *glutathiongehalte* van het bloed waren gewoon. Evenmin bestond er een versterkte *glycolyse* in het bloed. Ook heeft hij het *respiratorisch quotiënt* te baat genomen, om de geheimen van de hepatomegalia glycogenica te ontsluiëren, evenwel beseffend, dat deze hulpkracht met voorzichtigheid daartoe benut moet worden. Zijn slotsom was, dat als oorzaak van de hypoglycaemie niet een snelle verbranding van suiker aangenomen kon worden. Hij meende, dat juist het tegendeel het geval was, een mening waarbij Biederma n n & Hertz ^{59, 60} zich naar aanleiding van gaswisselingsproeven en het vertraagde verdwijnen van de acetonurie na de toediening van suikers bij een van hun patiëntjes hebben aangesloten. Glucose, fructose en, volgens Van Creveld, ook dioxyaceton zouden *langzaam verbrand* worden, terwijl adrenaline de oxydatieve processen geheel of bijna geheel ten koste van vet versterken zou.

L i n n e w e h ³²⁶ vond, dat na een belastingsproef met *dioxyaceton* bij een kind met glycogeenziekte het bloedsuikergehalte toenam en wisselingen vertoonde. Het bloed bevatte, in tegenstelling met het gewone, geen spoor *dioxyaceton*. Evenmin vond er een vermindering van de reserve-alkaliciteit van het bloed plaats, zoals men dat bij gezonde proefpersonen ziet door het ontstaan van melkzuur en enkele andere zuren. Bovendien was het R. Q. niet belangrijk toegenomen. Volgens L i n n e w e h pleiten deze bevindingen tegen een snelle verbranding van *dioxyaceton* en vóór een *versnelde suikervorming* in de lever.

Met betrekking tot de *glycogeenvorming* uit koolhydraten nam V a n C r e v e l d aan, dat deze vermoedelijk wel plaats vond, terwijl S c h a l l ⁴⁴⁹ uit de veranderingen van het respiratorisch quotiënt na de toediening van glucose de conclusie trok, dat uit suiker vet ontstaat, omdat de glycogeendepots overvol zijn. De alvleesklier zou hierbij een rol spelen. Het verloop der bloedsuikercurven, na het gebruik van glucose en fructose, deed hen vermoeden, dat de glycogeenvorming uit genoemde suikers in geringer mate en op een later tijdstip dan gewoon, plaats vond.

E r b e n & K ü s t e r ¹³⁸ zagen bij hun patiëntje, van wie zij aannamen, dat het eveneens een grote glycogeenlever had, nuchter een te klein bloedsuikergehalte, dat na den eersten maaltijd vrij snel hyperglycaemisch werd en dit in den voormiddag ook bleef. Des middags werd de hoeveelheid suiker in het bloed minder, niettegenstaande de voedselopname gewoon plaats vond, terwijl ze in den loop van den nacht kleiner dan normaal werd.

De vraag, of glycogeen een verminderde *splitsbaarheid* bezit bij de hepatomegalia glycogenica, heeft men tijdens het leven trachten te beantwoorden door o.a. de werking van insuline en adrenaline na te gaan. Zoals men weet, zijn verschillende merken insuline verontreinigd door stoffen, die het bloedsuikergehalte van het bloed vergroten. Deze

stoffen ontvouwen haar werkzaamheid dadelijk na de inspuiting en veroorzaken dan, vóór dat de eigenlijke insuline-werking verschijnt, een kort durende toename van de hoeveelheid bloedsuiker, die men als *initiale insuline-hyperglycaemie* bestempeld heeft. Daar deze werking het duidelijkst gezien wordt, als men insuline in de poortader spuit, en ook aanwezig is bij bijnierloze dieren, heeft men een directen invloed van genoemde stof(fen) op het glycogeen van de lever aangenomen^{82, 83}. Het ontbreken nu van deze initiale insuline-hyperglycaemie meenden Van Crevel en enkele andere onderzoekers te moeten toeschrijven aan een verminderde splitsbaarheid van het leverglycogeen.

Het moge bekend verondersteld worden, dat *adrenaline* een vergroting van het suiker- en melkzuurgehalte van het bloed veroorzaakt, die in eersten aanleg op een mobilisering van leverglycogeen zou berusten, voor zover het de bloedsuiker betreft, terwijl het melkzuur uit het glycogeen der spieren gevormd zou worden⁹³. Het ontbreken, of het in verminderde mate toenemen van het bloedsuikergehalte en de geringe toename van het melkzuur in het bloed na de toediening van *adrenaline*, is door Van Crevel beschouwd, als uitdrukking van het feit, dat het glycogeen in lever en spieren minder gemakkelijk gesplitst wordt dan gewoon. Biederma n & Hertz⁶⁰ nemen een ander standpunt in. Zij geloven, dat de *adrenaline-hyperglycaemie* eerder afhankelijk is van den toestand, waarin het *neuro-humorale* systeem verkeert, en van de mate, waarin de omzetting van glycogeen plaats vindt, dan van den glycogeen-voorraad der lever. Hertz & Kruckenberg konden namelijk een duidelijke *adrenaline-hyperglycaemie* waarnemen bij geheel uitgehongerde, atrophische zuigelingen, terwijl de *initiale insuline-hyperglycaemie* ontbrak.

Van Crevel^{108, 109} heeft, tot steun van zijn opvatting, de splitsbaarheid van het *bloedglycogeen* bepaald.

In het normale bloed zou, volgens G a b b e ¹⁶⁸, het glyco-geen, zelfs na gedurende verscheidene uren bij 37° C. bewaard te zijn, zeer weinig verminderen, ondanks de aanwezigheid van een glycogeensplitsend ferment. Van C r e v e l d daarentegen vond bij normale kinderen niet zelden een splitsing van betekenis. Werd steriel opgevangen bloed van zijn patiëntjes 1½ uur bij 37° C. bewaard, dan verminderde het glycogeen niet. Bewaarde hij dit bloed 2 × 24 uur bij 37° C., dan bleek het glycogeengehalte afgenomen te zijn, maar niet in die mate, als gemiddeld bij gezonde kinderen het geval was. Voegde Van C r e v e l d aan het serum van zijn patiëntjes en aan dat van gezonde kinderen glycogeen toe, dan werd deze stof in alle gevallen even sterk en even snel gesplitst. E l l i s & P a y n e ¹³² vestigen in verband hiermede de aandacht op het feit, dat het grootste deel van het bloedglycogeen in de cellen voorkomt, en daardoor minder gemakkelijk door het diastatisch enzym van het serum beïnvloed wordt.

De *diastase-versterkende* werking van het bloedserum vond Van C r e v e l d ^{108, 109} bij zijn kinderen normaal, hetgeen wil zeggen, dat serum het amylolytisch vermogen van pancreasamylase op gewone wijze deed toenemen.

Tenslotte nog iets over de *anorganische phosphaten* in het lichaam na de toediening van suikers. Er werd reeds aan herinnerd, dat bij gezonden het anorganisch-P-gehalte van het bloed en de urine na het gebruik van glucose afneemt. De weefsels zouden phosphorzuur nodig hebben, om dit in het assimilatieproces der koolhydraten aan glucose te binden. Enkele kinderen met glycogeenziekte scheidde na belasting met glucose meer phosphaten af met de urine, in plaats van minder. Van C r e v e l d vond na de toediening van glucose of fructose, dat de vermindering in de afscheiding der anorganische phosphaten in de meeste proeven wel aantoonbaar was, maar zich doorgaans later voordeed, dan bij gezonden en

nimmer zo sterk was. Na het gebruik van *oxanthine* onderging het fosphaatgehalte der urine weinig of geen verandering, terwijl bij gezonde proefpersonen dan eveneens een sterke vermindering in de afscheiding valt waar te nemen. Van Creveld vond bij zijn kinderen het anorganisch-phosfaat- en *phosphatasegehalte* van het bloed normaal.

Eiwitstofwisseling:

Biedermann & Hertz²¹⁹ hebben naar aanleiding van het feit, dat één van hun patiëntjes, van wie zij aannemen, dat ze aan glycogeenziekte lijdten, een versterking van de *grondstofwisseling* vertoonde, die tussen plus 79 en 120 % lag, de eiwitstofwisseling aan een nauwkeurig onderzoek onderworpen. Zij vonden, dat van de *voedingsstikstof* 68—77 % met de urine afgescheiden werd, hetgeen normaal geacht kan worden. De *aminozuren* waren in gewone hoeveelheid in de urine aanwezig. De verhouding van de aminozure- tot de totaal-stikstof vertoonde dan ook geen afwijkingen. Een belastingsproef volgens *Morawitz-Mancke* met 25 gram gelatine in 250 cc water veroorzaakte geen vermeerderde afscheiding der aminozuren. Kortom, de N-stofwisseling kon in geen enkel opzicht in gebreke gesteld worden. In verband met het versterkte basaal metabolisme heeft dit feit de verwondering der onderzoekers gewekt. Van Creveld nam bij zijn patiënten eveneens een iets versterkte grondstofwisseling waar. Bij één ervan bepaalde hij de *specifiek dynamische werking* der eiwitten^{104, 105}. Deze was gewoon.

Met betrekking tot de *creatine-creatinine-afscheiding* merkten Biedermann & Hertz²¹⁹ op, dat deze bij één van hun patiëntjes met een slechts matig ontwikkeld en hypotonisch spierstelsel, opvallend sterk was. Het kind was 6 jaar oud en scheidde per dag af: 560 mg. creatinine

en 170,3 mg. creatine in 665 cc urine. Van Creveld^{108, 109} vond bij zijn kinderen een normaal creatinegehalte van de urine. Er zij herinnerd aan de bijzonderheden, die zich in dit opzicht bij onzen patiënt voordeden.

De eiwitten van het bloed vertoonden volgens Van Creveld^{108, 109} geen bijzonderheden. Hertz⁵⁸ daarentegen nam een verminderde stabiliteit der serumcolloïden waar, terwijl het fibrinegehalte van het plasma afgenomen was. De bezinkingssnelheid van de rode bloedlichaampjes was in dit geval groter dan gewoon.

Het ureum- en reststikstofgehalte van het bloedserum was, voor zover dat nagegaan is, normaal. Alleen vonden Dupérié & Maupetit¹²³ in het met bloed vermengde lumbaalvocht, dat zij na den dood den patiënt ontnomen hebben, een ureumgehalte van 1,05 ‰, hetgeen voor bloed zowel als lumbaalvocht zeker te groot is.

Indien het meisje, dat Parnas & Wagner^{387, 511} reeds in 1921 onderzochten, een glycogeenlever had, zoals vele onderzoekers menen, dan verdienen de klinische gegevens van dit kind, ook in verband met de eiwitstofwisseling, de aandacht. Deze patiënte had nuchter bijna geen suiker in haar bloed, terwijl de urine 's morgens veel aceton bevatte. Na een voeding kwamen zeer grote hoeveelheden suiker in het bloed voor (tot 430 mg %!); de gewone reacties op ketolichamen in de urine vielen nu negatief uit. De enige afwijking, die in de N-stofwisseling bestond, was een positieve proef van Labbé, d.w.z. het gehalte aan aminozuren in de urine was na de toediening van pepton toegevoegd. De stikstofafscheiding was bij stikstofvrije voeding gewoon. Gaf men het meisje vlees, dan kon men een duidelijke vergroting van het bloedsuikergehalte waarnemen. Het lichaam was blijkbaar in staat, uit eiwit suiker te vormen. Om de ongekend kleine hoeveelheden suiker, die nuchter in het bloed vastgesteld werden, aannemelijk te maken, nam men aan, dat het eiwit uit de weefsels niet

aan de suikervorming werd prijs gegeven. Nu hadden Eppinger, Falta & Rudinger¹⁴⁶ opgemerkt, dat de extirpatie van het pancreas bij een hond, die door een voorgaande operatie van zijn schildklier beroofd was, geen vermeerdering van de stikstofafscheiding ten gevolge had, terwijl dat wel het geval was, als de schildklier in het lichaam bleef. Op grond van deze onderzoekingen geloofden Parnas & Wagner, dat de werking van de glandula thyreoidea bij het meisje gestoord was. Het kind was voor thyreoidin zeer ongevoelig. Het lichaamsgewicht begon pas te verminderen, toen een halve gram van deze stof per dag gegeven werd. Eerst met $\frac{3}{4}$ gram thyreoidin begon het bloedsuikergehalte van het bloed toe te nemen. Nadat de laatste dosis vier dagen toegediend was, verschenen gelijktijdig lipaemie, lipurie en steatorrhoe, die nog drie dagen, nadat het medicament gestaakt was, bleven bestaan. Gedurende deze dagen verminderde de acetonafscheiding aanmerkelijk, terwijl het bloedsuikergehalte weer op zijn oorspronkelijke grootte kwam. Toen later nogmaals thyreoidin, maar nu met een practisch vetvrije voeding, voorgeschreven werd, verscheen er na 5 weken een xerophthalmie, vóór dat er enige invloed van het geneesmiddel op het bloedsuikergehalte merkbaar was. Op zestienjarigen leeftijd is de ziekte van dit meisje overgegaan in *diabetes mellitus*.

Vetstofwisseling:

De hoeveelheid *neutraal vet* was in het bloed van sommige kinderen met glycogeenziekte aanzienlijk vermeerderd. In verband hiermede heeft men het *lipasegehalte* van het bloed onderzocht. Van Creveld^{108, 109} vond dit onveranderd. Kinine- of atoxylresistente lipasen kwamen bij zijn kinderen niet voor. Hertz^{58, 220} daarentegen vond een vermeerdering der lipasen, door de aanwezigheid

van chinine-resistente vormen naast de weinig veranderde eigen lipasen van het serum.

Beumer & Loeschke⁵⁵ hebben een parallel getrokken tussen de lipaemie van de glycogeenziekte en die van de suikerziekte. Men zou ze kunnen beschouwen, aldus deze onderzoekers, als een gelijksoortige reactie van het organisme op een onvoldoende suikerverbranding. Naast de lipaemie kan in beide gevallen een lipoïdaemie en een acidotische stofwisseling voorkomen.

De *ketosis*, die men in verschillende gevallen van hepatomegalia glycogenica kan waarnemen, heeft onlangs Van Creveld^{1b} weer bezig gehouden. Hij heeft nog eens de aandacht gevestigd op de onderzoeken van Snapper & Grünbaum⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁹. Volgens deze heren zou de vorming van ketolichamen in de lever, de afbraak ervan in de nieren en spieren plaats vinden. Een vermeerderde productie van genoemde lichamen in de lever, of een verminderde afbraak ervan in de spieren, of een combinatie van beide factoren kunnen aanleiding zijn tot het ontstaan van *ketosis*. Daar bij de glycogeenziekte ongewone glyco-genophopingen in genoemde organen kunnen voorkomen, moet met een stoornis in bepaalde intermediaire functies rekening gehouden worden. Het is duidelijk, dat de bepaling van de ketolichamen in de urine alleen, geen juist beeld geeft van hun stofwisseling. Er kan een hyperketonaemie bestaan zonder een gelijktijdige hyperketonurie en omgekeerd, aldus Van Creveld. Hij illustreert dit met het volgende voorbeeld: „Onlangs bepaalden wij de ketonlichamen in het nuchtere (veneuze) bloed van ons meisje. De waarde, verkregen voor alle ketonlichamen, uitgedrukt in aceton, bedroeg 20,4 mg. per 100 cc, tegenover normale waarden van 0—3 mg. De urine van dezelfde periode gaf echter slechts een zwak positieve acetonreactie!” Van Creveld besloot hieruit, dat de betekenis van de *ketosis* voor de herkenning van de glyco-

geenlever niet verminderd wordt door het feit, dat een acetonurie bij sommige glycogenotische kinderen in nuchteren toestand ontbrak. Soms kan men de afscheiding van ketolichamen eerst na kort vasten⁵¹² of na een groentedag⁵⁸ waarnemen. Eén der kinderen van *Beumer*^{52a, 430} vertoonde een acetonurie, die steeds des morgens tussen 9 en 10 uur, het sterkst was, ongeacht de tijden en aard der voedingen. Men nam aan, dat het zenuwstelsel hierbij een rol speelde.

De oorzaak der ketonurie heeft men steeds gezocht bij de onbenutbare glycogeenvoorraden en een z.g. *inwendigen hongertoestand*. Handelend over de betekenis der *hormonale* factoren voor de verklaring der ketosis bij de glycogeenziekte, meent *Van Crevel*^{1b}, dat er, behalve met een gewijzigde vorming van *insuline* en *schilddklierhormoon*, rekening gehouden moet worden met een stoornis in de werking der *hypophysis*. In het voorgaande deel werd hierover reeds gesproken. We merkten toen al op, dat het ketogene hormoon van *Anselmino & Hoffmann*²¹, hetgeen onafhankelijk van de koolhydraatstofwisseling de vorming van ketolichamen in het lichaam doet toenemen, vermoedelijk niet in overmaat gevormd wordt. *Dingemans*^{1b} kon immers het ketogene hormoon bij één der patiëntjes van *Van Crevel* in het bloed niet aantonen. Daardoor lijkt me echter de mogelijkheid, dat de een of andere hypophysaire stof in overmaat bij het glycogenotische proces in de aangetaste organen betrokken is, niet uitgesloten. Men zou zich kunnen voorstellen, dat de glycogeenlever een bijzondere affiniteit voor één of meer hypophysaire stoffen bezat, zodat er door een overvloedige binding in de lever b.v., in meer of mindere mate een tekort aan deze hormonen in het bloed ontstaat. Een plaatselijk teveel, een te weinig voor het geheel, en daardoor een schijnbare insufficiëntie van de hypophysis! De boven vermelde proeven met het gonadotrope (*Cushing &*

106

Thompson) en het ketogene (Magistris & Chianca) hormoon van het hersenaanhangsel krijgen dan weer nieuwe betekenis voor de thesaurismosis glyco-genica. Daardoor zou ook verklaard worden, waarom men tot op heden, niettegenstaande insufficiëntie-verschijnselen, de hypophysis pathologisch-anatomisch steeds normaal vond. Ook wekt het dan geen verwondering, dat een ander hormoon van Anselmino & Hoffmann, n.l. het zogenaamde leverglycogeenverminderend hormoon der hypophysis¹⁹, door Hertz²²² in gewone hoeveelheden bij de glycogeenziekte werd aangetroffen.

Rohleder⁴³⁰ nam een versterkte acetonurie waar na de toediening van iliren, een bijnierschorsextract. Präphyson, een preparaat uit de voorkwab der hypophysis, werkte in dit opzicht sterker en langduriger. Verder wees hij er op, dat er geen betrekking bestaat tussen de grootte van het bloedsuikergehalte en den graad der ketonurie. Deze laatste zou niet zonder meer het gevolg zijn van een moeilijke glycogenolyse. De hypophysis zou er direct, of via de bijniere, een rol bij spelen.

Voorts vond Van Creveld^{104, 105} bij één van zijn kinderen in nuchteren toestand een belangrijke afscheiding van β -oxyboterzuur. Diende hij dezen patiënt 20 gram lactas calcicus toe, dan steeg het bloedsuikergehalte gemiddeld $6\frac{1}{2}$ mg %, terwijl gedurende 2 uren de hoeveelheid β -oxyboterzuur, die met de urine uit het lichaam verwijderd werd, met 90% toenam. Het nuchtere melkzuur-gehalte van het bloed was steeds normaal.

Van Creveld^{108, 109} heeft ook nog een onderzoek laten instellen naar de stofwisselingsproducten van Verkade^{498, 499}, die op een ω -oxydatie van vetzuren zouden wijzen. Deze werden evenwel in de urine van zijn patiënten niet aangetroffen.

Zoals uit de meegedeelde ziektegeschiedenissen gebleken is, treft men naast normale, ook te grote waarden

voor het *cholesterinegehalte* van het bloed aan. De verhouding tussen vrij en gebonden cholesterine was, voor zover deze bepaald is, steeds normaal. *Beumer*^{52a} heeft bij één van zijn kinderen zowel colorimetrische als gravimetrische cholesterinebepalingen in het serum verricht. Met de eerst genoemde werkwijze vond hij 515 mg %, met de tweede 630 mg %, waarvan 235 mg % cholesterineesters waren. Hij heeft zich afgevraagd, of er misschien een vergroot gehalte aan dihydrocholesterine in het bloed aanwezig was, daar dit met de eerstgenoemde methode geen kleurreactie geeft.

Verder stelde *Beumer* door balansproeven en cholesterine-vrije voedingen vast, dat de hypercholesterinaemie *endogeen* van oorsprong was, en dat retentie van cholesterine niet plaats vond.

*Exchaguet*¹⁴² heeft verband gezocht tussen de stoornissen der koolhydraat- en die der cholesterinestofwisseling. Hij vestigde de aandacht op de onderzoeken van *Remesow*⁴⁵² en zijn medewerkers, waarbij men dieren cholesterine inspoot en daarna krommen van het cholesterine- en suikergehalte van het bloed vervaardigde. Het verloop der curven ging in tegengestelden zin: een vermindering van het bloedsuikergehalte ging gepaard met een vermeerdering van de hoeveelheid cholesterine in het bloed en omgekeerd.

Zuur-alkali-huishouding:

Het uitvoerigst is deze bestudeerd door *Biedermann & Hertz*⁵⁸. Zij vonden een normale tot iets verminderde *alkali-reserve* van het bloed. Het totaal aan serumbasen (Na, K, Ca, Mg) vertoonde ten opzichte van het totaal aan serumzuren (Cl, CO₂, P) een gewoon anionendeficit. Het Cl-, Ca- en P-gehalte van het serum was normaal. In

de urine werd de verhouding bepaald van het titreerbare zuuroverschot plus ammoniak ten opzichte van het totaal stikstofgehalte. De slotsom van al deze analyses was, dat bij hun patiëntje noch een organische, noch een anorganische acidosis aanwezig was.

Van Creveld^{104, 105} bepaalde in één geval de *alveolaire koolzuurspanning* en vond des morgens acidotische waarden.

Beumer & Loeschke⁵⁵ beschouwden het verminderde chloorgehalte van het bloed in hun geval als de uitdrukking van een bestaande acidosis.

De alkalotische toestand, dien wij bij onzen jongen vonden, moge in de herinnering teruggeroepen worden.

Alles bij elkaar genomen, kan de stofwisseling bij de hepatomegalia glycogenica met betrekking tot de zuurbasen-huishouding normaal zijn, maar acidotische zowel als alkalotische verschuivingen kunnen voorkomen.

Waterhuishouding:

Sterk zweten, gepaard met de afscheiding van geringe hoeveelheden urine met een groot soortelijk gewicht⁴⁹⁴, ontmoet men naast een zeer geringe vochtafscheiding langs de huid en de vorming van grote hoeveelheden urine met een soortelijk gewicht, dat zich in concentratieproeven betrekkelijk weinig laat vergroten^(XIII). Behalve de bijzonderheden der diurese, die wij in ons geval vonden, trof Van Creveld^{104, 105} bij één zijner kinderen een verlate waterafscheiding langs de nieren aan, een afwijking, die men heeft willen toeschrijven aan een onvoldoende sponswerking van de lever. Bij de meeste glycogenotische kinderen schijnt de waterverwerking op gewone wijze plaats te vinden.

Kleurstoffen:

De *galkleurstof* in het bloed was nimmer vermeerderd. Bij één der kinderen bepaalde men de galkleurstofafscheiding na een intraveneuse inspuiting van bilirubine. Behalve dat er een acetonurie optrad, kon men geen afwijkingen vast stellen ^{58, 219}.

Een ander kind ^{422, 541} werd bromsulphaleïn ingespoten, zonder dat ook hiermede een stoornis in de afscheidende werking der lever voor den dag kwam.

Alleen was er in sommige gevallen een vermeerderde urobiline-afscheiding waar te nemen ^{108, 109, 142}.

Groei:

Reeds in het laatst van de vorige eeuw hebben Franse onderzoekers (Tissier, Fournier & Gilbert ^{174, 175} de aandacht gevestigd op de groeistoornissen, die men bij leverziekten kan aantreffen. Lereboullet ³¹¹ was de eerste, die, vooral met het oog op de vertraagde ontwikkeling van het genitaalapparaat, den term *hepatisch infantilisme* gebruikt heeft. Pfaunder en Thoenes ⁴⁹⁰ hebben zich bij de zo even genoemde heren aangesloten en elk een bepaald type van dwerggroei beschreven. Unshelm ⁴⁹⁵ meende, dat men de kinderen met glycogeenziekte onder één van deze twee kan rangschikken. Openbaart zich de ziekte tussen het eerste en vierde levensjaar, hetgeen volgens Unshelm meestal het geval zou zijn, dan heeft de patiënt den *vroeg-kinderlijken* habitus: een betrekkelijk groot hoofd met korten hals, een dik gezicht met onderkin, een groten romp bestaande uit een sterk gewelfde borstkas en een langen buik, en korte ledematen (Pfaunder). Oefent de leverziekte haar invloed op de lichamelijke ontwikkeling eerst na den vijf- of zesjarigen leeftijd uit, dan zijn de omvang van het hoofd en

110

het lichaamsgewicht die, welke behoren bij een bepaalden *schoolleeftijd*. De hals en armen zijn dan langer, het gezicht is wat schraler. De patiënt vertoont niet het kleuter-type, maar dat van het schoolgaande kind (Thoenes).

Behalve dat de groeistoornis zich openbaart in den vertraagden lengtegroei en in de verhoudingen der lichamelijke onderdelen, is de disharmonie ook merkbaar aan één bepaald systeem. De *verbening* in het geraamte b.v. kan in verschillende punten zo verscheiden zijn, dat ze niet met één bepaalden leeftijd te karakteriseren is⁴⁹⁰. Zo kan de ossificatie van het skelet meer ten achter zijn, dan de lengtegroei. Verder kan de groei in wisselend tempo plaats vinden, getuige de dwarse lijntjes, die men nu en dan in de lange pijpbeenderen heeft waargenomen^{104, 105, 422, 541}. Unshelm⁴⁹⁵ heeft er nog op gewezen, dat door den tragen groei rachitische verschijnselen aan het geraamte soms niet tot uiting komen.

Enkelen^{490, 221} menen, dat de directe aanleiding tot de groeistoornis te zoeken is in het endogene koolhydraatgebrek, dat vaak, in weerwil van den glycogeenvoorraad, bestaat. Hertz²²¹ en anderen^{113, 115, 116} nemen bovendien nog een stoornis in het hypophysis-tussenhersenen-systeem aan. Van Creveld^{104, 105} heeft gewezen op de veranderingen in het glycogeen gehalte van het kraakbeen, die normaliter aan de verbening vooraf gaan. Het zou niet onmogelijk zijn, dat bij de glycogeenziekte hierin stoornissen bestonden. Mauriac³⁴¹ vermoedt, dat de lever het vermogen, om de bijkomstige voedingsstof A te stapelen, verloren heeft. Ook Thoenes⁴⁹⁰ acht het niet onmogelijk, dat de lever, als orgaan, dat in een reeks van hormonale processen ingeschakeld is, een indirecte rol bij de groeistoornissen speelt.

* * *

DIFFERENTIEEL DIAGNOSE.

De meeste aandacht is geschonken aan de verschilpunten, die er bestaan tussen de LEVERCIRRHOSE en de hepatomegalia glycogenica. Deze twee afwijkingen bezitten inderdaad veel gemeenschappelijke trekken, die gemakkelijk tot vergissingen aanleiding kunnen geven. De cirrhose kan evenals de glycogeenlever reeds spoedig na de geboorte ontstaan. Eveneens heeft men er grote, gladde levers met groeistoornissen, hyper- en hypochrome anaemieën, lymphocytosen, stoornissen in de koolhydraatstofwisseling enz. bij aangetroffen ^{174, 175, 200, 311}.

Van Creveld heeft bij de glycogeenziekte een reeks verschijnselen aangewezen, die hij in de gegeven combinatie kenmerkend acht voor deze afwijking. Deze zijn: de langdurige hypoglycaemie in nuchteren toestand, gepaard gaande met ketosis; de geringe vermeerdering van het bloedsuikergehalte na een adrenaline-inspuiting, gepaard gaande met een versterking der ketosis; de ongewone bloedsuikerkrommen na belasting met koolhydraten, terwijl de suikerafscheiding met de urine gering is, of ontbreekt.

Anderzijds ontbreken bij de glycogeenziekte verschillende verschijnselen, die bij de cirrhoses in een vroeger of later stadium aanwezig plegen te zijn. Deze zijn: icterus, ascites, oedemen, miltvergroting; een belangrijke afscheiding van suiker met de urine na de toediening van laevulose of galactose, een aanzienlijke vermeerdering van het globulinegehalte van het bloed, een vermindering van cholesterinesters en een toeneming van bilirubine in het bloedserum.

Nog drie leverfunctie-proeven mogen vermeld worden,

omdat men daaraan een zekere differentiëel diagnostische waarde toegekend heeft. Met betrekking tot de koolhydraatstofwisseling hebben Biedermann & Hertz⁶⁰ gebruik gemaakt van de insuline-suiker-water-belastingsproef van *Althausen-Mancke*. De patiënt kreeg nuchter 10 eenheden insuline onder de huid; 20 min. later 25 gr. glucose in 250 cc water per os; daarna werd nog 500 cc water gedronken. Vanaf dit ogenblik begon de tijdrekening. De hoeveelheid suiker, die 3 uur daarna in het bloed aanwezig was, werd vergeleken met het nuchtere bloedsuikergehalte. In gewone omstandigheden is het verschil niet groter dan 20 mg %. Bij de twee kinderen van Biedermann & Hertz weken de uitkomsten der proef niet van het normale af. Kinderen met een beginnende levercirrhose zouden, als uitdrukking van een overgevoeligheid ten opzichte van insuline, een veel groter verschil tussen de twee bloedsuikergehalten vertonen.

Een tweede proef, die Biedermann & Hertz²¹⁹ benut hebben, is de gelatine-water-belastingsproef volgens *Morawitz-Mancke*. Nadat het kind enkele dagen een gelijkmatig, eiwitarm dieet gekregen heeft en op den dag vóór de proef 750 cc water gedronken heeft, krijgt het 's morgens nuchter 25 gr. gelatine in 250 cc water. Daarna wordt nog 500 cc water gedronken. De geloosde urine wordt in 4-uurs-porties bewaard. Hierin bepaalt men het gehalte aan aminozuren en vergelijkt deze uitkomsten met die, welke gelijke bepalingen den vorigen dag opleverden. Het onderzoek van de urine, die gedurende de eerste 4 uren van de proef gevormd wordt, is het belangrijkste. Bij gezonde personen treft men een geringe toename van aminozuren aan, die evenwel 15% niet overschrijdt. Biedermann & Hertz vonden in hun geval normale uitkomsten. Bij een beginnende levercirrhose zou er een grotere hoeveelheid aminozuren dan gewoon afgescheiden worden.

Linneweh³²⁵ wendde *dioxyaceton* aan als differentiëel diagnosticum. Hij gaf des morgens, al naar den leeftijd, 15—25 gram van deze stof in thee. Na 10, 20, 30 en 45 minuten, en daarna nog eens of meermalen om het uur, werden bloedsuikerbepalingen volgens Hagedorn-Jensen verricht. Tegelijkertijd deed hij dioxyacetonbepalingen in oxalaatbloed volgens Campbell. Bij de glycogeenziekte zou men zelfs sporen dioxyaceton niet in het bloed aantreffen, terwijl de levercirrhose aanleiding zou geven tot een grotere concentratie, dan voor genoemde stof gewoon is.

Beumer & Loeschke⁵⁵ hebben een *vetbelastingsproef* bij hun patiënt gedaan. Zij gaven het kind nuchter 150 cc room (28,4% vet). Het vetgehalte van het bloed was nuchter duidelijk vermeerderd. Vier en twintig uur na de toediening van den room waren vet- en cholesterinegehalte van het bloed nog niet tot hun uitgangswaarde teruggekeerd. Bij de levercirrhose zou de vetresorptie zo langzaam geschieden, dat een toeneming van betekenis uitblijft. In gewone omstandigheden wordt na 4 uur een hoogtepunt bereikt in de lipaemische kromme, terwijl 8 uur na de vetbelasting het bloed zijn normale gehalte aan vet weer bezit. Beumer vermoedt, dat een verlenging der alimentaire lipaemie gebonden is aan een vergroot cholesterinegehalte van het bloed. Harnap²⁰⁶ vond bij zijn patiëntje met glycogeenziekte, dat een gewoon cholesterinegehalte van het bloed bezat, een volkomen normale vetverwerking.

De urobiline-afscheiding moge bij de hepatomegalia glycogenica nu en dan vermeerderd zijn, een zwak positieve reactie van Takata-Ara, die men als uitdrukking van een bindweefselvermeerdering in de lever pleegt te beschouwen, moge eenmaal gevonden zijn,^{108, 109} als regel vindt men deze verschijnselen in veel sterker mate bij de levercirrhose.

Dat de differentiële diagnose tussen glycogeenziekte en levercirrhose den arts grote moeilijkheden bieden kan, blijkt zeer duidelijk uit een mededeling van H a r n a p p ²⁰⁶. Deze onderzocht een meisje van 1½ jaar, dat sedert de vijfde levensmaand, misschien zelfs vanaf de geboorte, een te grote lever had. Bovendien had het kind een aanzienlijke groeistoornis, een nuchtere hypoglycaemie, een iets vertraagde toeneming van het bloedsuikergehalte na galactosebelasting en een ketonurie. De uitkomsten van de vetbelastingproef waren gewoon. Een inspuiting van adrenaline onder de huid veroorzaakte een behoorlijke vermeerdering van het bloedsuikergehalte. Het globuline- en bilirubinegehalte van het bloedserum was normaal. De reactie van Takata-Ara was negatief. Miltvergroting, ascites en geelzucht ontbraken. Urobiline en urobilinogeen werden nooit in vermeerderde mate met de urine afgescheiden, terwijl de acetonreacties herhaaldelijk positief uitvielen. De diagnose glycogeenziekte was dus zeer waarschijnlijk. Histologisch onderzoek van een proefuitsnijding der lever bracht onmiskenbaar een levercirrhose aan het licht met een glycogeengehalte van 0,16 %!

Anderzijds had een patiëntje van H a r n a p p ^(VII) een glycogeenlever, die behalve haar ongewone grootte, geen enkele afwijking veroorzaakte.

Komt naast de leververgroting een donker-bruine verkleuring van de huid voor, zoals dat het geval was bij een patiëntje van B e l l i n g h a m S m i t h & O'F l y n n ³⁵, dan dient men aan de CIRRHOSE BRONZÉE te denken, vooral omdat bij deze ziekte de glucosurie gering kan zijn en in het begin zelfs geheel kan ontbreken. Deze bijzondere vorm van levercirrhose treft evenwel voornamelijk volwassen mannelijke personen. Vaak gaat een periode van asthenie en vermagering aan de ziekte vooraf. Gebrek aan eetlust en diarree komen er dikwijls bij voor. Soms staan hartbezwaren en circulatiestoornissen op den voorgrond

(SYNDROME ENDOCRINO-HÉPATO-MYOCARDIQUE ⁴⁹⁷). De lever is als regel veel vaster van consistentie, dan bij de glyco-geenziekte, terwijl de leverfunctieproeven duidelijk stoornissen aantonen. Stuwingsverschijnselen treft men vroeger of later in het poortadergebied aan. Het verloop der ziekte is steeds dodelijk ²⁹⁷.

Bij de differentiële diagnose tussen de glycogeenlever en de IDIOPATHISCHE VETLEVER (Debré ^{114, 206, 270}) denke men er aan, dat de laatste vaak begint met maag-darmverschijnselen als braken, diarree, anorexie, meestal gepaard gaande met koorts, die weken kan duren. Tegelijkertijd, soms eerst na een paar maanden, verschijnt de leververgroting. In de urine kan elke ziekelijke afwijking ontbreken. Soms vindt men echter verschijnselen van nephritis in den vorm van albuminurie en cylindrurie. Dan weer vindt men bilirubine en galzuren of (en) positieve suiker-reacties, die echter bij denzelfden patiënt niet regelmatig aanwezig behoeven te zijn. Onderzoekt men het bloed, dan kan men een lichte anaemie, een leucocytose en een lymphocytose aantreffen. Nuchter kan er een hypoglycaemie voorkomen (kleinst waargenomen waarde 8 mg %), maar ook normale bloedsuikergehalten heeft men ontmoet. De toeneming van de hoeveelheid suiker in het bloed na een adrenaline-inspuiting kan, doch behoeft niet uit te blijven. De acetonurie ontbrak met zekerheid in enkele gevallen. Vergelijkt men deze verschijnselen met die van de glycogeenlever, dan is het duidelijk, dat men grote moeilijkheden kan ondervinden, als men de glyco-geen- van de vetlever wil onderscheiden. Het is dus zeer wel mogelijk, dat niet alle gevallen, die als glycogeenlever of vetlever geboekt staan, het werkelijk zijn. Unshelm ⁴⁹⁶ heeft dan ook, vooral met het oog op de STÉATOSE HÉPATIQUE, een herziening der ziektegeschiedenissen nodig geoordeeld. Het is evenwel zeer de vraag of deze thans met vrucht kan

plaats vinden, daar de verschillenmerken op het ogenblik gering en onzeker, de gemeenschappelijke trekken daarentegen vele zijn, zodat *Debré* beide leveraandoeningen zelfs onder één hoofd wil verenigen (bl. 14). Volgens onze huidige kennis dient men steeds het bestaan van een vetlever, naast een glycogeenlever te overwegen. Aan den eerstgenoemden vorm van leververgroting zal men in het bijzonder denken, als bij een kind in de prille jeugd, na of tijdens een periode van koorts met stoornissen van het maag-darmkanaal, zich een gladde, onpijnlijke, grote lever ontwikkelt, terwijl in de urine met tussenpozen afwijkingen voorkomen, die doen denken aan een fout in de lever- of nierwerking, of aan een gebrek in de koolhydraatstofwisseling.

Een derde ziekte waaraan gedacht moet worden, is het **NEUROBLASTOOM VAN DE BIJNIE**R (type *Pepper*), dat door metastasering een zeer grote lever kan verwekken. Bij den eersten patiënt van *Van Creveld* heeft men, onder anderen met het oog op deze afwijking, proeflaparotomie verricht. Ook *Ellis & Payne*¹³² vestigden de aandacht op dit gezwel van de glandula suprarenalis. Het schijnt, dat de tumoren van de nierstreek bij kinderen zich ongemerkt kunnen ontwikkelen, zodat de ouders pas den arts raadplegen, als de buikomvang van hun kind buitengewone afmetingen gaat aannemen. Hetzelfde komt ook nog al eens bij de glycogeenlever voor. Vergissingen zijn dus mogelijk. Een verhoogde bloeddruk met glucosurie, een intermitterende haematurie, verschijnselen van de ziekte van Addison, metastasen buiten de lever, de uitkomsten van het roentgenologisch-urologisch onderzoek kunnen de gedachten in de goede richting leiden.

*Exchaquet*¹⁴² stelde onder anderen de differentiëel

diagnose ten opzichte van de ziekten van Wilson, Gaucher, en Niemann-Pick.

Hij noemde het volgende trias van verschijnselen, die kenmerkend zijn voor de ZIEKTE VAN WILSON:

1. viscerale: hepato-splenomegalie;
2. cerebrale: motorische stoornissen door degeneratie van het corpus striatum;
3. oculaire: de bruin-groene pigmentring in de peripherie van de cornea.

De differentiële diagnose komt in aanmerking voor die gevallen van Wilsonse ziekte, waarin alleen de eerste groep van verschijnselen aanwezig is. Hierbij zullen echter steeds aanvallen van geelzucht en een vergrote milt voorkomen, terwijl de klinisch-chemische verschijnselen der hepatomegalia glycogenica ontbreken.

De ZIEKTE VAN GAUCHER ^{87a. 302} treft meestal vertegenwoordigsters van het Joodse ras; ze treedt in een derde der gevallen familiair op. De milt is van de prille jeugd af vergroot. De leververgroting en een in 45% der gevallen optredende eigenaardige geel-bruine verkleuring van de onbedekte delen der huid, komen later voor den dag. Het bloedbeeld is gekenmerkt door een hypochrome anaemie, leuco- en thrombopenie. Soms vindt men aan de conjunctiva der ogen een wigvormige, bruin-gele verdikking, die met de basis naar de cornea gericht is. Roentgenologisch kan men een marmering en verdunning van de cortex der beenderen waarnemen, terwijl de einden der dijbeenderen een fles-vorm bezitten. Door onderzoek van het milt- en beenmergpunctaat kan men de typische cellen van Gaucher, die gevuld zijn met kerasine, opsporen.

Dat ook dan nog vergissingen mogelijk zijn, bewijst de ziektegeschiedenis van het reeds genoemde patiëntje van Bellingham Smith & O'Flynn ³⁵. Bij dit zes-

tot zevenjarig, donker-bruin gepigmenteerd en achterlijk jongetje verrichtte men miltpunctie en vond grote heldere cellen, zodat de diagnose ZIEKTE VAN GAUCHER gesteld werd. Na den dood bleek, dat de milt nauwelijks vergroot was. De vermeende miltpunctie had plaats gevonden in de linker leverkwab! Na kennis genomen te hebben van de publicatie van Von Gierke over de hepatonephromegalia glycogenica, meenden genoemde onderzoekers, dat het jongetje niet aan de ziekte van Gaucher, maar aan de glycogeenziekte leed.

De ZIEKTE VAN NIEMANN-PICK ^{87a}, ³⁰² heeft veel overeenkomst met het voorgaande ziektebeeld. De gestapelde stof bestaat niet uit kersine, maar uit lecithine met vermoedelijk nog andere fosphatiden. Ook hierbij is van jongs af een vergrote milt aanwezig. De huid wordt eveneens op karakteristieke wijze verkleurd. Het bloed kan, als bij de glycogeenziekte, vet- en cholesterinerijk zijn. Het serum is dan melkachtig verkleurd. Het gehalte aan fosphatiden is vergroot. Het bloedbeeld vertoont een matige secundaire anaemie, een lichte leucocytose en vacuolen in de witte bloedlichaampjes. In het miltpunctaat, of in een snede van een uitgenomen lymphklier, zal men grote schuimcellen aantreffen, die met kleine, ronde, matig glanzende druppeltjes gevuld zijn en ronde, lichte kernen bezitten. Ze vertonen een positieve reactie met soedan III en met de proef van Lorrain-Smith-Dietrich. De kinderen, die aan deze ziekte lijden, sterven gewoonlijk reeds in de zevende of tiende levensmaand.

Men zou ook nog kunnen denken aan de ZIEKTE VAN SCHÜLLER-CHRISTIAN ^{87a} die vaak tussen het derde en tiende levensjaar begint, en waarbij men soms een hepato-splenomegalie, soms hypophysaire verschijnselen als de dystrophia adiposo-genitalis aan kan treffen, naast een hyper-

cholesterinaemie en een lipaemie. In het klinische beeld staan echter de veranderingen aan de beenderen, in het bijzonder die van den schedel, met oogverschijnselen (exophthalmus) op den voorgrond.

Verder kan ook de ophoping van AMYLOID in de lever een vergroting van dit orgaan doen ontstaan. Behalve dat er steeds een aanleidende oorzaak, een chronisch etteringsproces, lues, tuberculose, malaria, enz. in het spel is, en de amyloidlever meestal een deel van een algemene amyloïdose vormt, zodat er ook verschijnselen van de zijde der nieren, darm, enz. zijn, is de amyloidlever vast tot plankhard, terwijl de glycogeenlever matig vast tot vast is. Natuurlijk zal ook het stofwisselingsonderzoek in geval van amyloidlever andere uitkomsten opleveren dan bij een glycogeenlever.

Ook door HYPERINSULINISME kan de lever vergroot zijn en veel glycogeen bevatten ⁵²⁶. Tegen deze afwijking en vóór de glycogeenziekte pleiten de aanwezigheid van aceton in de urine, het geprotaheerde verloop van de bloedsuikercurve en het ontbreken van het hypoglycaemisch symptomcomplex.

Tenslotte zijn er nog enkele andere leververgrotingen, die de aandacht verdienen, maar toch weinig moeilijkheden zullen bieden bij de diagnose, wanneer gelet wordt op afwijkende bevindingen bij het betasten van de lever, of op voorkomende bloedafwijkingen, of wanneer een huidreactie verricht, of serum op antilichamen onderzocht wordt, enz., terwijl de typische stoornis in de koolhydraatstofwisseling afwezig is. Zo laten we dan de LUES, de ECHINOCOCCUSCYSTE, de CONGENITALE CYSTENLEVER, de LEVERABSCESSEN, de MALIGNEN en BENIGNEN LEVERGEZWELLEN, de BLOEDZIEKTEN, mogelijk ook een zeldzame vorm van

LYMPHOGRANULOMATOSIS, die in eersten aanleg de lever schijnt aan te grijpen, de TUBERCULOSE en MALARIA aan onzen geest voorbij gaan. Het samengaan van hart-afwijkingen met een grote glycogeenlever zou iemand kunnen doen denken aan de FOIE CARDIAQUE, zoals men die bij rheumatische, maar vooral bij cardio-tuberculeuse aandoeningen aan kan treffen. Een nauwkeurig physisch onderzoek, het temperatuursverloop, het verschijnen van ascites en oedemen aan de benen, de anamnese, enz. zullen den juiststen weg wijzen naar een goede diagnose.

* * *

THERAPIE.

Van Creveld^{104, 105, 108, 109} schreef zijn patiëntjes, in verband met de hypoglycaemie en acetonurie een gemengd *koolhydraatrijk dieet* voor met veel groente, vers vruchtensap en weinig vet. Dit is in overeenstemming met de voorkeur, die zijn patiëntjes hadden voor koolhydraten. De vraag ligt voor de hand, of door deze voeding de lever niet groter werd, dan ze al was. Volgens Van Creveld was dit niet het geval.

Worster-Drought⁵³⁶ gaf aan zijn patiënte, die vermoedelijk ook een glycogeenlever had, om dezelfde redenen een koolhydraatrijk dieet. De uitwerking ervan was niet gunstig: het kind werd prikkelbaar en lusteloos, terwijl de eetlust er veel slechter door werd.

Er moge aan het jongetje, wiens ziektegeschiedenis onder XIII beschreven is, herinnerd worden. Zijn lever werd door een voeding, die rijk aan meelspijzen en suiker was, onmiskkenbaar groter, terwijl het ventje volgens de moeder niet zo levenslustig was als anders. Een *eiwitrijke* voeding veroorzaakte eveneens een vergroting van de lever, een ervaring, die ook Linneweh³²⁶ opgedaan heeft. Het beste beviel een *vetrijk en koolhydraatarm* dieet.

Erben en Küster¹³⁸ geven de voorkeur aan *veelvuldige kleine* maaltijden. Zij menen dat enkele grote maaltijden de toch reeds overvulde depots nog verder zullen belasten.

Het spreekt vanzelf, dat men heil gezocht heeft bij de hormonen. Van Creveld^{104, 105} heeft *thyroxine, pulvis*

glandulae thyreoideae en een preparaat uit de voorkwab van de *hypophysis* beproefd, zonder evenwel een gunstig resultaat te kunnen boeken. Exchaquet¹⁴² gaf *adrenaline*, zowel door den mond als onder de huid. Hij zag hiervan geen gunstige uitwerking. Onze eigen patiënt vertoonde een duidelijken lengte-groei na de toediening van *insuline*, terwijl het vetrijke menu door een gewoon vervangen kon worden (bl. 86). Harnapp²⁰⁶ ging van het feit uit, dat verschillende kinderen op lateren leeftijd een verbetering in hun ziekte vertoonden. Misschien speelden de geslachtshormonen hierbij een rol. Hij gaf daarom aan zijn patiëntje om den anderen dag $\frac{1}{2}$ mg. *proviron* (*androsteron*) (25 H. E.). Na 8 weken deze stof toegediend te hebben, was geen verandering in den toestand merkbaar. Onze patiënt gebruikte 6 weken lang *polyglandon masc.* (Organon) zonder dat een verbetering te bespeuren viel.

Hertz²¹⁹ zag geen invloed van *hypophysispreparaten* op het bloedsuikergehalte.

Unshelm⁴⁹⁶ gaf zonder succes aan één zijner patiëntjes een leverpreparaat. *Campolon* en *miltextract* (Organon) schenen bij onzen patiënt een geringe verbetering te weeg te brengen.

Van Creveld^{108, 109} kon een gunstigen invloed waarnemen van *choline*. Best⁵⁰ en zijn medewerkers hebben namelijk aangetoond, dat vette degeneratie of overmatige vetafzetting in de lever voorkomen of sterk verminderd kan worden, als men het proefdier door den mond *choline* toedient. De glycogeenlever herbergt soms een vrij belangrijke hoeveelheid vet. Het zou dus niet onmogelijk zijn, dat *choline* op de ketosis van patiëntjes met glycogeenziekte enigen invloed uitoefende. Van Creveld begon met zijn kinderen 30 mg. per dag te geven. Hij steeg langzaam tot 600 mg. Na ongeveer 5 maanden deze stof toegediend te hebben, was de af-

scheiding der ketolichamen gemiddeld belangrijk kleiner, dan voorheen. Het glycogeen-, cholesterine- en nuchtere bloedsuikergehalte veranderde er niet door. Na het beëindigen der choline-kuur is de acetonurie bij het jongetje zeer gering gebleven. Vaak was de nuchtere urine zelfs vrij van aceton. Bij het meisje daarentegen is na het ophouden der behandeling met choline de ketonurie weer sterker geworden.

H a r n a p p ²⁰⁶ diende *stomopson* toe, uitgaande van de bewering van R o s e n f e l d ⁴³³, dat insuline door proteolytische fermenten vernietigd zou worden. Eerstgenoemde onderzoeker kon echter op de klinische verschijnselen, noch op de nuchtere hypoglycaemie enigen invloed bespeuren.

In het voetspoor van U n s h e l m ⁴⁹⁶ gaande, heeft H a r n a p p ²⁰⁶ bij glycogeenziekte een behandeling met *roentgenstralen* beproefd. Met tussenruimten van verscheidene weken bestraalde hij de leverstreek in twee velden, rechts 10 × 15 c.M., links 8 × 10 c.M., viermaal met 15% der H. E. D. (focus-huid-afstand 40 c.M., filter 0.5 m.M. Cu, 180 KV, 4 mA). In den loop van de volgende 4—5 dagen nam de levergrootte twee vingerbreedten af, om na 2—3 weken weer haar oorspronkelijke afmetingen aan te nemen. In den algemenen toestand van het kind en in de koolhydraatstofwisseling waren geen veranderingen waar te nemen.

Het patiëntje van H a r n a p p, dat in deze verhandeling beschreven is (VII), vertoonde na een proeflaparotomie een opvallende verbetering. De grootte van de lever nam twee vingerbreedten af. Na een bestraling volgens de hierboven aangegeven techniek nam men een verdere verkleining van 1—2 vingerbreedten waar.

S c h a r f f ⁴⁵⁰ zag in zijn geval van laatstgenoemde behandeling geen nut.

Roentgenbestraling lijkt V a n C r e v e l d ^{1b} in het

algemeen geen aanbevelenswaardige therapie, daar de pathogenese van de ziekte nog vele onzekerheden biedt, de structuur van de lever zeker niet in alle gevallen gelijk en de algemene toestand van den patiënt meestal zeer goed is.

L i n n e w e h ³²⁶ toonde met behulp van doorstromingsproeven aan, dat galzuren de glycogenolyse in de lever van *Rana esculenta*, die men in den herfst gevangen had, deed toenemen. Naar aanleiding hiervan gaf hij zijn patiënt met glycogeenziekte 6—8 pillen per dag met *bilival*, een moleculaire verbinding van natriumcholaat en leci-thine. Na dit geneesmiddel drie maanden gebruikt te hebben, was de buikomvang $6\frac{1}{2}$ c.M. kleiner geworden, terwijl de gewichtskromme in dit tijdsverloop een scherpe stijging vertoonde.

Prophylactisch dient men kinderen, die aan glycogeen-ziekte lijden, zoveel mogelijk voor infecties te behoeden, daar sommige er zeer gevoelig voor zijn.

*
*
*

ZIEKTEBELOOP.

Over het beloop der hepatomegalia glycogenica zijn we onvoldoende ingelicht, daar deze afwijking nog maar een gering aantal jaren in de sfeer van het wetenschappelijk onderzoek geplaatst is.

Worster-Drought & Parkes Weber⁵³⁵ hebben een meisje, dat vermoedelijk aan glycogeenziekte leed, voor het eerst onderzocht toen het 10 jaar oud was. De lever, die aanvankelijk 7½ c.M. onder den rechter ribbenboog reikte, leek vijf jaar later wat kleiner geworden te zijn. De menstruatie begon op zeventienjarigen leeftijd. Toen de patiënte 20 jaar oud was, bestond er nog een lichte hypoglycaemie, terwijl de bloedsuikercurve nog een vertraagde daling vertoonde. De bloedarmoede, de anisomen poikilocytose, die in het begin gevonden waren, bestonden, behalve een iets te klein haemoglobine gehalte, niet meer. Toen de zieke 22 jaar oud was, bedroeg haar lengte 174 c.M., haar gewicht 120 pond. De lever kon nu niet meer gevoeld worden. De adem rook evenwel nog vaak naar aceton, terwijl deze stof gewoonlijk ook in de urine voorkwam. Diaceetzuur was er niet meer in. Glucosurie heeft nimmer bestaan.

Van Creveld^{1b, 104, 105, 108, 109} vermeldt, dat zijn beide patiëntjes belangrijk in lengte en gewicht toenamen. Bij den jongen waren op twaalfjarigen leeftijd alle tanden nog melktanden. Daarna is hij gaan wisselen. Het nuchtere bloedsuikergehalte is de laatste jaren iets toegenomen. De lever is wat kleiner geworden. Er bestaat nog een lichte

leucopenie. De ketosis, die vroeger zeer sterk was, is bijna verdwenen. Een belastingsproef met suiker doet deze stof niet overgaan in de urine.

Het meisje is van haar 5de—10de jaar geobserveerd. Tussen haar 7de en 8ste jaar heeft de verbening van het polsskelet snellen voortgang gemaakt. Toen ze 7 jaar was, vertoonden de X-foto's van rechter en linker hand geen os naviculare (gewoonlijk voor het einde van het 4de jaar aanwezig) en geen ulna-epiphyse, die er voor den leeftijd van $6\frac{1}{2}$ jaar dient te zijn. Een jaar later was rechts zowel als links het polsgeraamte volledig. De afmetingen van de lever zijn ongeveer gelijk gebleven. Het nuchtere bloedsuikergehalte is iets toegenomen. De andere afwijkingen in de stofwisseling zijn niet veranderd.

Ook Biederma n & Hertz ⁵⁸ konden tegen het einde van den kinderleeftijd bij één hunner patiënten enige verbetering vast stellen.

Exchaquet ¹⁴² meende, dat men niet al te somber gestemd moet zijn over het lot van deze kinderen. Hij heeft zich afgevraagd, of er niet een of ander onbekend mechanisme is, dat de glycogenolyse langzamerhand normaal doet worden.

Thoenes ⁴⁹⁰ kon in den loop van 3 jaren bij zijn patiëntje geen veranderingen waar nemen. Schall kon dit evenmin over een periode van 4 jaren bij het meisje, wier ziektegeschiedenis hierboven is medegedeeld (IV).

Unshelm ⁴⁹⁶ wil drie tijdvakken in het beloop der glycogeenziekte aannemen:

1. dat waarin de ziekteverschijnselen zich ontwikkelen en de lever al maar groter wordt;
2. een vrij langdurige periode, waarin weinig of geen veranderingen plaats vinden;
3. een tijdvak, waarin een langzaam voortschrijdende verbetering waarneembaar is. Een der eerste verschijnselen ervan zou zijn een toeneming van het bloedsuikergehalte.

Het ziektebeeld van de patiënte van Parnas & Wagner⁴¹¹ heeft zich in de puberteitsjaren gewijzigd in dat van de diabetes mellitus. Toen het meisje 20 jaar oud was (1934), vertoonde haar lichamelijke ontwikkeling een aanzienlijken achterstand.

Naar Van Creveld^{1b} mededeelt, kon Anderson in twee gevallen een (voorbijgaande?) verkleining van de lever waarnemen. In het ene geval leed het kind aan kinkhoest, in het andere aan icterus catarrhalis. De ketosis nam tegelijkertijd af. Bij het patiëntje met geelzucht was dit slechts van tijdelijken aard. Intussen is deze bevinding belangrijk in verband met de ervaringen van Linneweh³²⁶ (bl. 125).

Verskillende kinderen met glycogeenziekte hadden veel van infecties te lijden. Aandoeningen van de luchtwegen nemen een voorname plaats in. De vijf sterfgevallen, die men hierboven vermeld vindt, zijn veroorzaakt door een bronchitis of een broncho-pneumonie, waaraan zich verschijnselen van hartzwakte paarden. Wanneer men overweegt, dat in de literatuur dertig tot veertig patiënten als lijdend aan glycogeenziekte geboekt staan, dan is een sterfte van vijf op genoemd aantal betrekkelijk groot te noemen. Men dient evenwel te bedenken, dat de reeks klein is. Voorts, dat de ziekte, waarover het hier gaat, nog geen algemene bekendheid verworven heeft. Bovendien is het gebleken, dat men geruimen tijd een glycogeenlever met zich om kan dragen, zonder klachten, terwijl het mogelijk geacht moet worden, dat spontane genezing meer dan eens voorkomt. De prognose is dus waarschijnlijk veel gunstiger, dan men op grond van de boven genoemde getallen kan aannemen. Het optreden van een bronchitis of broncho-pneumonie zal men echter steeds met bezorgdheid gadeslaan.

PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK

Inleiding.

Von Bergmann & Stroebe³⁹ tonen in hun verhandeling over de ziekten van de lever en de galwegen bijzondere belangstelling voor de ziekte van Wilson. Voor het ontstaan van deze afwijking wordt een neuro-humorale stoornis als een mogelijke oorzaak genoemd. Het feit, dat men bij verschillende vormen van Parkinsonisme, zowel bij de echte morbus Parkinson, als bij de encephalitische en arteriosclerotische, beschadigingen der lever aantreft, voornamelijk wanneer men de uitkomsten der bilirubine-belastingsproef nagaat, schijnt deze gedachte te steunen. Het verwekken van de levercirrhose langs *neuralen* weg is voor Von Bergmann & Stroebe geen utopie meer.

Verschillende onderzoekers hebben ook bij de glyco-geenziekte aan het zenuwstelsel een rol in de pathogenese toegekend. Mauriac^{340, 341} sprak immers van *un vice de régulation neuro-endocrino-sympathique*. Endocrinologisch heeft men aan deze ziekte zeker voldoende aandacht geschonken. Vraagt men zich echter af, welke ziektekundige afwijkingen van het vegetatieve zenuwstelsel er bij aanwezig zouden kunnen zijn, dan geraakt men in grote verlegenheid. De klacht van Eppinger & Hess¹⁸¹, dat het den arts, die ziekten van inwendige organen behandelt, bijna beschaamd moet maken, als hij, gezien den groten omvang, dien de ziektekunde van het periphere

zenuwstelsel genomen heeft, bekennen moet, dat er eigenlijk heden ten dage geen pathologie van het zenuwstelsel der inwendige organen bestaat, is nog volkomen gewettigd. De medische wetenschap heeft hier een groten achterstand in te halen. Wel heeft Debré,¹¹³ zich beroepend op de bevindingen van Lhermitte,³¹⁹⁻³²² Roussy en Mosinger⁴³⁸, er op gewezen, dat bij de glycogeenziekte de centra van het zenuwstelsel waarschijnlijk op een of andere wijze gestoord zijn, maar hij, noch Mauriac, noch iemand anders heeft, bij mijn weten, beproefd, de veronderstelde fout in het zenuwstelsel nader te localiseren. Toch zal dit nodig zijn, alvorens men proefondervindelijk kan trachten, de glycogeenziekte langs neuralen weg te verwekken.

Nu zijn er in de ziektegeschiedenissen, die we vermeld hebben, verschillende gegevens aanwezig, die benut kunnen worden, om met enige mate van waarschijnlijkheid vast te stellen, welke *zenuwbanen* bij de glycogeenziekte gestoord zijn.

De stapeling van het glycogeen kan plaats hebben in verschillende organen afzonderlijk, hart of lever b.v., maar ook in enkele organen tegelijkertijd, hart en lever, lever en nieren, enz. Als er een letsel van het zenuwstelsel aan de onderhavige ziekte ten grondslag ligt, dan zal dit dus een wisselende uitbreiding hebben en vermoedelijk in dat deel van het zenuwstelsel gelocaliseerd zijn, waar de zenuwvezels, die verbindingen met de genoemde organen onderhouden, in elkaars nabijheid liggen. Op grond van deze overwegingen is het niet waarschijnlijk, dat de afwijking in het perifere zenuwstelsel ligt. Men dient den blik te vestigen op het *centrale zenuwstelsel*, hersenen en ruggemerg.

We hebben het waarschijnlijk geacht, dat er bij den jongen, dien wij konden onderzoeken, o.a. een stoornis van het thyreoïde-parathyreoïde systeem bestond. De zenuwverzorging hiervan vindt haar oorsprong in het

onderste hals- en bovenste thoracaalmerg, waar de sympathische vezels langs de spinaalwortels het centrale zenuwstelsel verlaten. Caudaalwaarts gaande, grenst dit deel van het ruggemerg onmiddellijk aan het oorspronggebied van de nervi splanchnici, de sympathische zenuwen, die lever, pancreas, bijniere, enz. verzorgen. Nu is de lever het orgaan, waarin de ziekelijke glycogeenstapeling het vaakst is waargenomen. Tevens heeft men, blijkens voorgaande ziektegeschiedenissen, in de alvleesklier en de bijniere afwijkingen aangetroffen. Ook bij onzen patiënt meenden we een stoornis in de werking van het pancreas te moeten aannemen.

Wanneer men den ontdekker van het glycogeen, Claude Bernard^{43, 47}, en enkele van zijn tijdgenoten, o.a. J. Mayer³⁴⁴, geloven mag, dan bestaat er een bijzonder verband tussen het achtste paar cervicaalzenuwen van het ruggemerg en de glycogeenvorming in de lever. Wertheimer & Battez⁵²¹, alsmede Freund & Schlagintweit¹⁶⁶ hebben in later jaren het vijfde en zesde wortelpaar van het borstmerg als de zenuwen aangegeven, waarlangs de glycogenolyse in de lever, via de bijniere, geregeld wordt.

Uit het ruggemerg in het onderste hals- en bovenste borstgebied gaan zenuwen naar de neus, de keel, den mond, enz. De invloed van het zenuwstelsel op ontstekingsprocessen is bekend^{227, 264, 481}. Het is de vraag, of de herhaalde ontstekingen van de luchtwegen, waarvan sprake is in de eerste mededeling van Von Gierke¹⁷², niet aan een stoornis in de innervatie toegeschreven moeten worden. Dezelfde vraag kan gesteld worden in verband met de neusbloedingen, de diffuse haaruitval aan het hoofd, de vergrote amandelen, enz. Ook de hart- en longafwijkingen kunnen in hetzelfde licht bezien worden, al moet men steeds een open oog houden voor andere ziekteverwekkende factoren.

Het schijnt dus, dat het ruggemerg met zijn zenuwwortels in het bovenste en middelste thoracale gebied, zeer belangrijk is in verband met de glycogeenziekte.

Wat kan de oorzaak van een letsel in het aangegeven gebied zijn? Zoals reeds medegedeeld is, treedt in vele gevallen de hepatomegalia glycogenica spoedig na de geboorte aan den dag. Is het dan niet vanzelfsprekend, dat men het eerst aan een *obstetrisch letsel* denkt? Men kent immers de geboorteverlamming van *Klumpke*, waarbij het achtste cervicale en eerste thoracale paar spinaalzenuwen betrokken zijn. Het is toch niet te verwachten, dat de miosis, de ptosis en de enophthalmus de enige sympathische stoornissen zijn, die er bij kunnen voorkomen, terwijl langs genoemde zenuwen impulsen gaan, die voor de stofwisseling zeer belangrijk moeten zijn. Niet alleen, omdat zij klieren met inwendige afscheiding verzorgen, maar volgens *Greving* en *Raab*³⁶⁵ herbergen genoemde zenuwen ook banen, die belangrijk zijn voor de eiwit- en vetstofwisseling, alsmede voor de zogenaamde scheikundige warmteregeling van het lichaam. De spierverlammingen, die na een verloskundig letsel optreden, zijn inderdaad de meest opvallende, maar daarom nog niet de belangrijkste. Men moet hierbij niet alleen aan een verscheuring of overrekking van zenuwen denken, maar ook andere afwijkingen in het oog vatten.

*Litzmann*³²⁸ beschreef reeds in 1880 een spinale geboorteverlamming, die te wijten was aan een bloeditstorting in den arachnoïdaalzak. Hij heeft deze bloeditstorting toegeschreven aan *circulatiestoornissen*, die door meervoudige omstrengeling ontstaan zouden zijn. Vóór *Litzmann* zou *Weber* bij 81 jonggeborenen de wervelkolom geopend hebben. Deze vond 33 maal bloeditstortingen, waarvan 19 zeer uitgebreid waren.

In 1896 heeft *Pfeiffer*³⁹⁶ een belangrijk artikel in het licht gegeven over ruggemergsbloedingen en centrale

haematomyelie. De voornaamste rol in de genese der haematomyelie schreef hij toe aan het trauma: stoot tegen de wervelkolom, val op den rug, op het zitvlak, enz. Ook noemde hij de *geforceerde buiging* van het hoofd. De wervelkolom kan daarna zijn ogenschijnlijk normalen stand direct weer innemen, terwijl het merg reeds beschadigd is. Verder heeft hij gewezen op kleine *bloedingen*, die na stuwning kunnen voorkomen. In de meerderheid der gevallen vindt men ze in de grijze stof van het ruggemerg, omdat deze weker en rijker gevasculariseerd is, dan de witte. Bloeduitstortingen in dit deel van het merg breiden zich voornamelijk in de lengte uit. Kleine bloedingen kunnen geresorbeerd worden, grotere laten vaak een door pigmentkristallen gekleurd litteken achter. Ook kunnen er kazige, brokkelige massa's ontstaan met haematoidinekristallen. Soms blijven er cysten achter. Tenslotte heeft P f e i f f e r nog gewezen op de omstandigheid, dat het cervicaalmerg meer gevaar loopt, dan de andere gedeelten van het ruggemerg, omdat hier het beweeglijkste, aan het meest onbeweeglijke deel van de wervelkolom grenst.

Een jaar later publiceerde S c h a e f f e r ⁴⁴⁸ zijn onderzoekingen over bloeduitstortingen in het wervelkanaal van pasgeborenen. Hij vond ongeveer één ruggemergsbloeding op 10 autopsieën van zuigelingen, die op of voor den tienden levensdag gestorven waren. Hij was er van overtuigd, dat er tal van kleine bloedingen na de geboorte voorkomen, die weinig of geen verschijnselen geven. Voorts wees hij op de broosheid der vaten bij te vroeg geboren.

In 1930 heeft F ö d e r l ¹⁵⁹ aangetoond, dat het ruggemerg beschadigd kan worden door overmatige buig- en strekbewegingen van den hals, waarbij zelfs *subluxaties* kunnen ontstaan.

H a u s b r a n d t & M e i e r ²⁰⁹ hebben in den aller-

laatstentijd (1935) een uitgebreid pathologisch-anatomisch onderzoek ingesteld bij 138 zuigelingen, die binnen 22 dagen na de geboorte overleden waren. Bij 103 ruggemergssecties konden ze 31 maal een verwonding van de medulla spinalis vast stellen. Ook zij aanvaardden het ontstaan van wervelsubluxaties, waarvoor zij één en hetzelfde mechanisme aannemen: buiging of strekking der wervelkolom met gelijktijdige druk- of trekbelasting in cranio-caudale richting, of omgekeerd. Door de ongewone vormen, die de wervelkolom aan te nemen heeft, zouden abnormale spanningen der ruggemergsvliezen met samendrukking der kleine interspinaal aderen, en soms zelfs verscheuringen kunnen voorkomen. Al deze factoren, tezamen met stuwning, begunstigen, vooral in het bovenste deel van het ruggemergskanaal, waar vele aderen weinig elastische vezels bezitten, het ontstaan van bloedingen, zowel in den duraalzak als in het ruggemerg zelf. In het borstgebied van de medulla spinalis ziet men deze bloedingen iets minder vaak, dan in het halsgebied. Meestal vindt men ze langs de kleine spinaal aderen in de zona intermedialis, een voor den sympathicus belangrijk gebied.

In een gering aantal der gevallen komen kleine verwekingshaarden in het ruggemerg voor, die men toeschrijft aan een onmiddellijke inwerking van geweld, of ook wel aan een stoornis in den arteriëlen bloedstoevoer, b.v. afsluiting van de rami spinalis, die met de zenuwen het foramen intervertebrale passeren. Tussen deze traumatische verwekingen en boven vermelde bloedingen zouden alle mogelijke overgangen voorkomen.

Met nadruk wordt er op gewezen, dat alle genoemde geboorteleletsels zowel bij spontane als bij operatieve geboorten ontstaan kunnen.

Op grond van deze bevindingen menen Hausbrandt & Meier, dat er in de toekomst een ander licht op zal gaan over menig geval van aangeboren tetanie,

of een korten tijd na de geboorte optredende pylorospasmus, indien men maar aandacht aan het ruggemerg wil schenken.

Neviny³⁷⁷ (1936) sluit zich practisch geheel aan bij de vorige onderzoekers. Hij is de mening toegedaan, dat de geboortetraumata, zowel bij primi- als multiparae, in de overgrote meerderheid der gevallen toe te schrijven is aan een snelle opeenvolging der weeën met daarbij voorkomende stuwingsstoestanden. Neviny denkt verder nog aan een *toxische* beschadiging van het zenuwstelsel van het kind, omdat in ongeveer de helft der door hem onderzochte gevallen een toxicose van de moeder bestaan heeft.

Het is dus werkelijk niet denkbeeldig, dat bij de geboorte juist die delen van het zenuwstelsel gelaedeerd worden, die genetisch verband kunnen houden met de glycogeenziekte. Men verwondert zich dan niet meer over het wisselende beeld, dat de glycogeenstapelingsziekte vertoont. Het wordt zelfs aannemelijk, dat vóór de geboorte soortgelijke letsels kunnen worden toegebracht. Men overwege slechts, dat het nog niet geboren kind een betrekkelijk groot en zwaar hoofd heeft, dat door de zeer beweeglijke halswervelkolom met den romp verbonden is. Het schijnt niet onmogelijk, dat *intra-uterien*, vooral als hoofd of romp gefixeerd is, door verloskundige handgrepen, of door plotselinge bewegingen van de moeder, misschien zelfs door kindsbewegingen, „geboortelletsels” ontstaan, die aansprakelijk gesteld kunnen worden voor de binnenaarmoederlijke ontwikkeling van de thesaurismosis glyco-genica. Evenmin lijkt het onmogelijk, dat dezelfde stoornissen ook *na de geboorte*, door de inwerking van een of ander trauma, verkregen kunnen worden. Men behoeft dan de ouders van een kind met glycogeenziekte niet meer te verdenken van een onnauwkeurigheid in hun waarnemingen, als zij beweren, dat hun kleine de eerste levens-

jaren geheel normaal was, en eerst daarna de buik dikker geworden is. Natuurlijk moet ook met een langen *latentie-tijd* rekening gehouden worden. Het is immers bekend, dat traumata van de wervelkolom soms pas na maanden verschijnselen geven ^{256, 384}. Het lijkt dus niet onmogelijk, dat het letsel bij de geboorte heeft plaats gevonden, terwijl veel later de hepatomegalia glycogenica aan den dag treedt. In dit verband moet ook *Speransky* ⁴⁸¹ genoemd worden, die met nadruk gewezen heeft op de symptoomvrije periode, nadat hij bij dieren op bijzondere wijze het zenuwstelsel gelaedeerd had.

Mauric ³⁴³ vestigt in zijn verhandeling over de tussenwervelschijf de aandacht op kleine wervelverschuivingen, die vaak met de hedendaagse roentgenologische techniek niet aantoonbaar zijn, maar desniettemin klachten veroorzaken. Volgens *Lavezari* zouden deze kleine verplaatsingen der wervels invloed kunnen uitoefenen op het sympathische zenuwstelsel. Verder noemt *Mauric* de osteopathie, die als niet medische, in hoofdzaak in Amerika vertegenwoordigde geneeswijzen den blik gevestigd heeft op deze *microtraumatismes rachidiens*.

Intussen is de boven ontwikkelde beschouwing over de pathogenese der glycogeenziekte slechts theorie. Deze proefondervindelijk te bewijzen, is het doel van het thans volgende verslag der gedane proeven.

* * *

PROEFNEMINGEN.

De eerste vraag, die we ons stelden, was, welk *proefdier* er voor deze onderzoekingen het meest geschikt zou zijn. Daar het proefondervindelijk werk *thuis* en niet in een laboratorium geschiedde, was het practisch onmogelijk, om grote proefdieren, b.v. honden, te gebruiken. Konijnen waren het meest geschikt, voor zover het de plaatselijke omstandigheden betrof. C o r i⁹⁶ heeft er echter op gewezen, dat ratten voor het stofwisselingsonderzoek veel voordelen bezitten boven konijnen. Eerstgenoemde dieren zijn omnivoren, terwijl de andere plantenetters zijn. Verder vertoont het glycogeen gehalte van de rattenlever niet zulke sterke seizoenveranderingen als dat van de konijnenlever. Tenslotte is de lever van de rat tegenover die van het konijn klein, zodat de eerste in haar geheel op glycogeen onderzocht kan worden, terwijl men de tweede bezwaarlijk op deze wijze kan behandelen. Toch hebben we het *konijn* gekozen. Behalve dat dit proefdier zich beter voor de omgeving leende, had de rat toch dit bezwaar, dat ze vrij snel „oud” is. Daar de glycogeenziekte, voor zover op het ogenblik bekend is, alleen jonge mensen als slachtoffers kiest, leek het gewenst met jonge dieren te experimenteren. Bovendien was te verwachten, dat de operaties, die verricht moesten worden, bij kleine proefdieren met veel moeilijkheden gepaard zouden gaan.

De tweede vraag was, hoe men de boven besproken geboortelletsels enigermate kon nabootsen. We hebben gezien, dat circulatiestoornissen er een belangrijke rol bij speelden. De voorgaande mededelingen hebben o.a. de aandacht gevestigd

op de kleine bloedvaatjes, die in het foramen intervertebrale lopen.

De eerste proef hebben we genomen met een vrij groot konijn op 28 October 1936. Het was een voedster, die op 1 Mei 1936 geboren was. Gewicht: 3320 gram. Ras: gemengd. Narcose: $4\frac{1}{2}$ cc evipan-natrium in een ader van het oor. Desinfectie: na wegnippen van het haar in het gebied van de bovenste thoracalwervels, desinfectie met een alcoholische picrinezuuroplossing. Incisie over een lengte van 6 c.M., één c.M. rechts van de processus spinosi der bovenste borstwervels. De rechter processus transversus van thoracale V en VI werden bloot gelegd en een zijden draad onmiddellijk naast het tussenliggende foramen intervertebrale gevoerd, waarbij de pleura even werd aangeprikt. De draad werd nu zó geknoopt, dat de weefsels, die het tussenwervelgat verlieten, enigszins gesnoerd waren. Daarna werd de wond weer gesloten.

Urineonderzoek op 6 November 1936: alb. —, red. +, gisting +; osazonproef: glucosazon, draaiing $0,2^\circ$ naar rechts, dus 0,4% glucose, reactie van Bial —, reactie van Seliwanoff —, aceton en diaceet —, urobiline niet vermeerderd.

Verder zij opgemerkt, dat het konijn, in tegenstelling met vroeger, weinig brood en aardappelen wilde gebruiken en het liefst hooi at. Het dier had een verminderde diurese en droge faeces. In de week na de operatie nam het lichaamsgewicht toe met 340 gram. De controle, een ram uit hetzelfde nest, kwam in dien tijd van 3290 gram op 3415 gram, een aanwas dus van 125 gram.

Langzamerhand is de glucosurie geringer geworden en tenslotte geheel verdwenen. Het proefdier werd in enkele maanden veel dikker dan het niet geopereerde, het kreeg de bekende kwab aan den hals. Op 18 Mei 1937 woog het proefdier 5400 gram, het controle dier 4465 gram. Een verschil dus van ongeveer 1000 gram, terwijl het gewichtsverschil vóór de operatie slechts 30 gram bedroeg. In het algemeen zag het geopereerde dier er veel

ouder uit dan het gezonde konijn. Er deden zich hierbij vragen voor met betrekking tot *vetzucht* en *suikerziekte*. Het plan van dit geschrift noodzaakte ons, de behandeling hiervan enigen tijd te laten rusten.

Het was duidelijk, dat op de aangegeven wijze veranderingen in het lichaam teweeg gebracht konden worden. Toen we evenwel met konijntjes van een paar maanden oud en jonger wilden gaan werken, bleek het technisch met de *gewone* middelen onmogelijk, deze operatie uit te voeren, daar de ruimte tussen de proc. transversi te klein was. We hebben toen getracht om met kleine u-vormig gebogen *platinaklemmetjes* hetzelfde effect op te wekken, door ze tussen de dwarsuitsteeksels van verschillende wervels in het onderste hals- en bovenste borstgebied te plaatsen en daarna dicht te knijpen. Een klein aantal dieren, dat zo behandeld was, en door bijzondere omstandigheden in het fysiologisch-chemisch laboratorium te Utrecht onder dak werd gebracht, waar mejuffrouw W. A. C. v a n E s s e n ze observeerde, ging na verloop van enkele weken, terwijl er onder het personeel griep heerste, met verschijnselen van *encephalo-myelitis* ten gronde. Merkwaardig was, dat twee controle dieren, die met de vorige in één hok zaten, deze ziekte niet kregen. Zij zijn later aan *coccidiosis* bezwaken. De vraag naar het verband tussen zenuwlaesie en infectie kwam hierdoor naar voren.

Andere proefdieren vertoonden, na op de aangegeven wijze geopereerd te zijn, voornamelijk wanneer het letsel in het gebied van de N. thoracalis III en IV was toegebracht, slappe *spierverlammingen* aan de achterpoten, gevolgd door contracturen. Eén van deze dieren had bovendien een te klein haemoglobinegehalte van het bloed met anisocytose, zodat de gedachten als vanzelf in de richting van de *pernicieuse anaemie* geleid werden.

Een ander konijn kreeg, nadat bepaalde laesies in hals- en borstwervelkolom waren toegebracht, een volslagen gebrek aan eetlust. De sectie bracht een maag met *multiple ulcera* aan het

licht, een beeld, dat den dierenarts te Strijen, den heer Feberwee, geheel onbekend was.

Intussen zijn we op deze bevindingen niet nader ingegaan, daar ons een ander doel voor ogen stond. *Ze hebben ons echter de overtuiging geschonken, dat het mogelijk is, langs neuralen weg verschillende ziektebeelden op te wekken.*

Het gebruik van metaal had het voordeel, dat tijdens het leven roentgenologisch nagegaan kon worden, of de klemmetjes op de goede plaats waren aangebracht, en of ze daar ook bleven zitten. De juiste plaatsing ervan leverde, vooral in het onderste deel van de halswervelkolom, veel moeilijkheden op. Verder gebeurde het nog al eens, dat er bij het opzoeken van het foramen intervertebrale moeilijk te stelpen bloedingen ontstonden. Enkele malen werden we daardoor genoopt, de operatie af te breken. Verder bestond er grote kans, dat de spinaalzenuw zelf gewond werd, terwijl het opwekken van stoornissen in de bloedvoorziening het enige doel der behandeling was. Om enkele bezwaren uit den weg te ruimen, hebben we een gaatje in den dorsalen wand van het tussenwervelgat geboord en hierin een kort *metalene pennetje* geplaatst. Maar ook deze manier van werken voldeed ons niet, daar de gewrichtsuitsteeksels van de betrokken wervels in vele gevallen onbeweeglijk met elkaar verbonden moesten worden, en de te verwachten beenresorptie in de omgeving van het pennetje er toe zou medewerken, het metaal te verplaatsen.

Tenslotte is de volgende wijze van opereren ons het beste bevallen:

Het konijn wordt zeer langzaam zoveel van een evipan-natrium oplossing (10%) in een oorader ingespoten, dat de ademhaling duidelijk langzamer wordt. Het operatieterrin wordt daarna met de tondeuse geknipt en een alcoholische picrinezuuroplossing van 4% er op gebracht. Het dier wordt vervolgens in buikligging op een houten cylindersegment van

20 c.M. lengte, 20 c.M. breedte en $4\frac{1}{2}$ c.M. hoogte geplaatst, zó dat de wervelkolom in het te opereren gebied een kyphose vertoont. Nu wordt nogmaals evipan-natrium in een ader van het oor gespoten, daarbij vooral acht gevend op de ademhaling. Treedt onverhoopt ademstilstand op, dan passe men dadelijk kunstmatige ademhaling toe, waardoor het dier bijna steeds te redden is. Een dosering van het genoemde narcoticum naar het gewicht, heeft ons, vanwege de zeer uiteenlopende gevoeligheid der proefdieren, niet voldaan.

Is de narcose voldoende diep, dan worden op de punten van de oren een paar metalen doekklemmen gezet en deze naast den kop gelegd. De voorpoten worden gekruist om geen hinder van de schouderbladen te ondervinden. Men legt de huidsnede even naast de processus spinosi. Daarna dringt men vlak langs de doornuitsteeksels van de wervels, waartussen het zenuwpaar loopt, dat men in zijn werking tracht te storen, naar de diepte tot aan de laminae vertebrae. Met behulp van een loupe van Berger, waarop een lampje bevestigd wordt, kan men goed in de wond kijken. Vervolgens schuift men met kleine pincetten het spierweefsel van de bogen der wervels af. De kapsel, die de gewrichtsuitsteeksels omgeeft wordt in een richting loodrecht op de as van de wervelkolom met een lancetmesje gekliefd. Met een irispincetje houdt men de kapsel open en schuift dan een *platina-plaatje* van $1 \times 1,5 \times 0,4$ m.M. tussen de gewrichtsvlakten van de processus articulares. Het is van groot belang, dat niet tegelijk met het plaatje een deel van de kapsel tussen de gewrichtsvlakten gedrongen wordt. Het gewricht moet niet verder geopend worden, dan noodzakelijk is om gemakkelijk het plaatje er in te schuiven. Men gaat door deze voorzorgsmaatregelen verplaatsingen van het metaal tegen. De wond wordt in lagen gesloten. Daarna appliceert men nogmaals picrinezure alcohol. Verband is in generlei vorm noodzakelijk.

We hebben op deze wijze verschillende konijnen, die niet ouder waren dan 2 tot 3 maanden, geopereerd en een plaatje

tussen twee wervels aangebracht. De meeste operaties zijn verricht tussen thoracale I en X. Om de vraag te beantwoorden, of de koolhydraatstofwisseling door deze wijze van werken beïnvloed werd, hebben we vele bloedsuikerbepalingen gelijktijdig gedaan volgens Hagedorn-Jensen en Creselius-Seifert, zowel na belasting met glucose als na een adrenaline- of insuline-inspuiting. Werden de gevonden waarden in krommen weergegeven, dan kwamen zeer verschillende beelden voor den dag, maar die toch voor bepaalde gebieden van de wervelkolom trekken van overeenkomst vertoonden.

Het belangrijkste voor ons was, dat het aanbrengen van een plaatje bij een normaal konijn rechts tussen Th. I en II, of tussen Th. V en VI, een *grotere gevoeligheid* dan gewoon veroorzaakte ten opzichte van *adrenaline*, zich uitend in een sterke toeneming van het bloedsuikergehalte en een zeer duidelijke glucosurie na de inspuiting van $\frac{1}{4}$ mg. van genoemde stof onder de huid. Bovendien is het ons bij de proeven herhaaldelijk opgevallen, dat het opwekken van een innervatiestoornis in de zo juist genoemde gebieden, *gelijktijdig* vervaardigde bloedsuikerkrommen volgens Hagedorn-Jensen en volgens Creselius-Seifert, na een adrenaline-injectie, practisch deed samenvallen, terwijl dit tevoren niet het geval was, ongeacht het feit, dat het proefdier al of niet een gelijksoortige operatie in een ander gebied van de wervelkolom ondergaan had. Met andere woorden, het bovenste en middelste deel van het borstmerg bezitten de *suprematie* ten opzichte van andere delen van het ruggemerg voor zover het de koolhydraatstofwisseling betreft, en oordelend naar de werking van adrenaline op het suikergehalte van het bloed, gelijktijdig bepaald volgens Hagedorn-Jensen en Creselius-Seifert. Een deel der verrichte proeven moge thans volgen om het een en ander nader aan te tonen. De bloedsuikerkrommen, die verkregen zijn na belasting met glucose blijven achterwege, omdat de suiker niet steeds op dezelfde wijze toegediend werd en de curven onderling dus niet vergelijkbaar zijn.

In het voorjaar van 1937 beschikten we over een viertal konijntjes, die alle op 23 Januari 1937 uit dezelfde moeder geboren waren. Ras: witte Vlaamse Reus.

Op 20 April 1937 woog het controle dier 1160 gram. Nadat bloed voor een suikerbepaling was afgenomen, spoten we het dier $\frac{1}{4}$ mg. *adrenaline* onder de huid in en bepaalden daarna op verschillende tijden het bloedsuikergehalte. De uitkomsten, in een kromme weergegeven, gaven het volgende beeld:

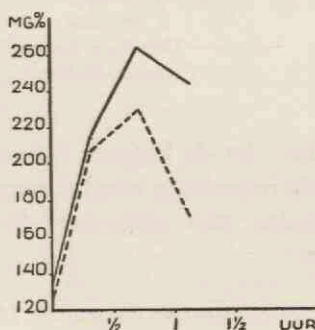


Fig. 4.

Controle konijn
 $\frac{20}{4}$: $\frac{1}{4}$ mg. *adrenaline*.
 — Hagedorn-Jensen.
 - - - Creselius-Seifert.

Ongeveer 40 minuten na de inspuiting bereikte het suikergehalte van het bloed een maximum. Er had in dezen tijd een toename van bijna 130 mg % (Hagedorn-Jensen) plaats gevonden.

Den 5den Mei deden we een soortgelijke proef, maar nu spoten we 1 eenheid *insuline* (Organon) onder de huid. We verkregen toen de volgende kromme:

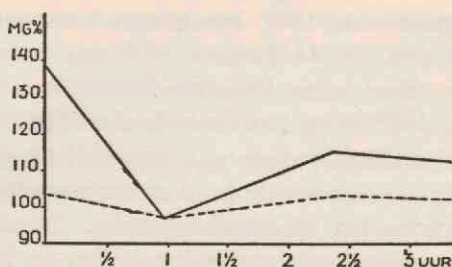


Fig. 5.

Controle konijn.

$\frac{5}{5}$: 1 E. insuline.

— Hagedorn-Jensen.

- - - Creselius-Seifert.

Hieruit ziet men dus, dat de kleinste hoeveelheid suiker in het bloed, één uur na de inspuiting werd waargenomen. In dien tijd was het suikergehalte met ongeveer 40 mg % (Hagedorn-Jensen) afgenomen.

Bij één der andere konijntjes werd op 16 Maart 1937 langs den bekenden operatieven weg een innervatiestoornis opgewekt tussen Th. I en II rechts. Den 17den April woog het dier 1260 gram. Het was dus 100 gram zwaarder dan de controle. We bepaalden nu weer de gevoeligheid ten opzichte van *adrenaline* en *insuline* met behulp van bloedsuikerbepalingen, na $\frac{1}{4}$ mg. *adrenaline* of 1 E. *insuline* ingespoten te hebben. De uitkomsten, in curven weergegeven, vertoonden de volgende beelden (fig. 6 en 7, blz. 145).

Men ziet hieruit, dat de grootste hoeveelheid suiker in het bloed één uur na de *adrenaline*-injectie werd waargenomen. In dezen tijd was het suikergehalte met ongeveer 250 mg % (Hagedorn-Jensen) toegenomen, een toeneming, die ongeveer 100% groter is, dan die van het controle dier onder dezelfde omstandigheden. De urine gaf dan ook een sterk positieve suiker-

reactie, terwijl die bij het gezonde konijn na de toediening van adrenaline slechts zeer zwak positief was.

Tevens ziet men, dat de uitkomsten van de suikerbepalingen in het bloed volgens Hagedorn-Jensen en Creselius-Seifert vrijwel gelijk zijn. Het verschil, dat één uur na de inspuiting waargenomen werd, is misschien toe te schrijven aan het feit, dat de werkwijze van Hagedorn-Jensen, bij een bloedsuikergehalte, dat groter is dan 350 mg %, geen betrouwbare uitkomsten meer geeft ¹²².

De vermindering van het bloedsuikergehalte (70 mg %) na de toediening van insuline was *veel sterker en langduriger*, dan bij het controle dier.

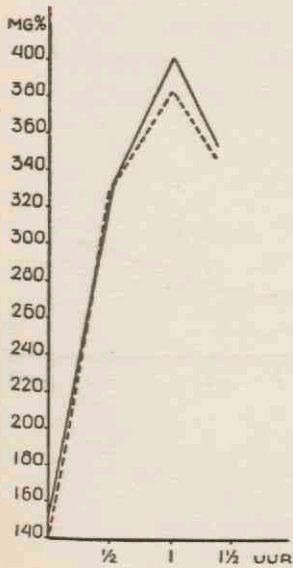


Fig. 6.

¹⁶/₃: Operatie Th. I/II rechts.
¹⁷/₄: 1/4 mg. adrenaline.
 — Hagedorn-Jensen.
 - - - Creselius-Seifert.

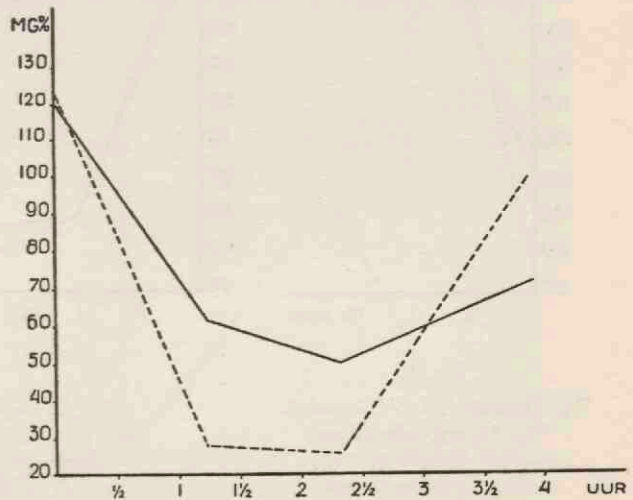


Fig. 7.

¹⁶/₃: Operatie Th. I/II rechts.
²⁶/₈: 1 E. insuline.
 — Hagedorn-Jensen.
 - - - Creselius-Seifert.

Op 18 Maart 1937 hebben we een ander konijn uit hetzelfde nest rechts tussen Th. V en VI op de bekende wijze geopereerd. Den 17den April 1937 woog dit dier 1040 gram. Dezelfde bepalingen werden gedaan als bij de voorgaande dieren. De resultaten worden in de volgende curven weergegeven:

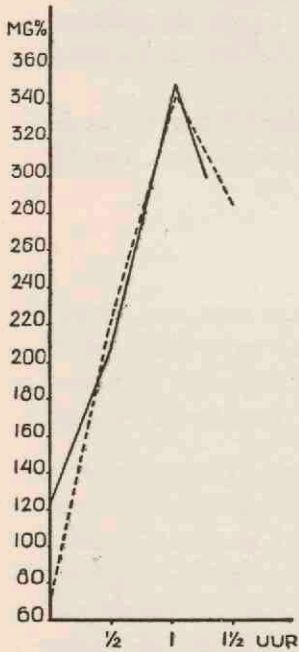


Fig. 8.

$^{18}/_3$: Operatie Th. V/VI rechts.
 $^{17}/_4$: $1/4$ mg. adrenaline.
 ——— Hagedorn-Jensen.
 - - - Creselius-Seifert.

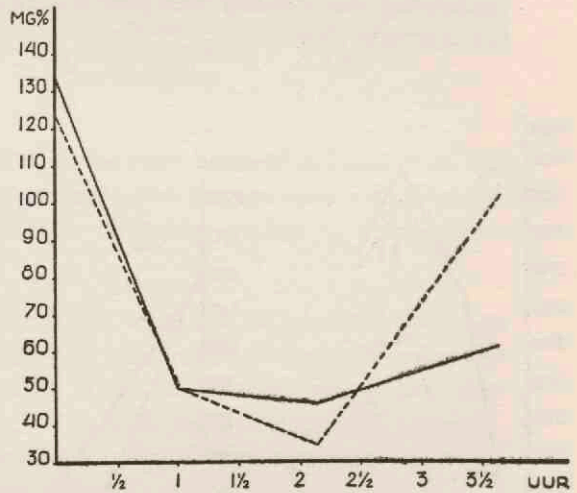


Fig. 9.

$^{18}/_3$: Operatie Th. V/VI rechts.
 $^{20}/_5$: 1 E. insuline.
 ——— Hagedorn-Jensen.
 - - - Creselius-Seifert.

Eén uur na de *adrenaline* inspuiting was het bloedsuikergehalte dus met 225 mg % (Hagedorn-Jensen), tegenover 130 mg % bij de controle, toegenomen. Afgezien van het begin der krommen, vallen de curven volgens Hagedorn-Jensen en die volgens 146

Creselius-Seifert vrijwel samen. Ook in dit geval gaf de urine een sterk positieve suikerreactie.

De gevoeligheid van dit dier ten opzichte van *insuline* was nog groter, dan die van het voorgaande dier. De vermindering van het bloedsuikergehalte bedroeg bij dit konijn 88 mg % (Hagedorn-Jensen). Tegelijk schenke men aandacht aan het feit, dat de curven volgens Hagedorn-Jensen en Creselius-Seifert gedurende de eerste uren der insulineproef elkaar veel dichter benaderen, dan het geval was na de toediening van insuline bij het vorige konijn.

Als laatste proef hebben we bij een ander konijn uit hetzelfde nest op 18 Maart 1937 een innervatiestoornis teweeg gebracht tussen Th. VII en VIII. Op 17 April 1937 — het dier woog toen 1130 gram — hebben we een onderzoek met *adrenaline* verricht. De uitkomsten van dit onderzoek worden weergegeven in fig. 10

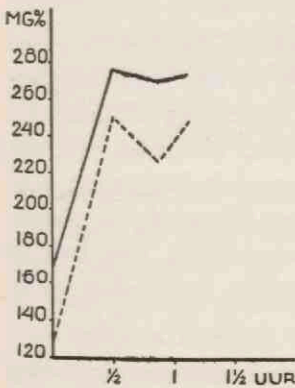


Fig. 10.

$^{18}/_3$: Operatie Th. VII/VIII rechts.
 $^{17}/_4$: $1/4$ mg. adrenaline.
 ————— Hagedorn-Jensen.
 - - - - - Creselius-Seifert.

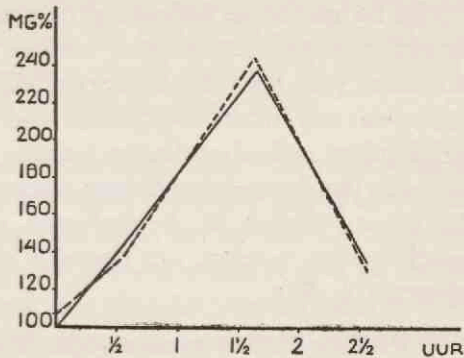


Fig. 11.

$^{18}/_3$: Operatie Th. VII/VIII rechts.
 $^{27}/_4$: Operatie Th I/II rechts.
 $^{20}/_4$: $1/4$ mg. adrenaline.
 ————— Hagedorn-Jensen.
 - - - - - Creselius-Seifert.

Men ziet, dat de gevoeligheid ten opzichte van adrenaline niet zo groot was, als na een operatie tussen Th. I en II, of tussen Th. V en VI, oordelend naar het bedrag, waarmede het bloedsuikergehalte toenam. De glucosurie was ook minder sterk, dan bij de vorige geopereerde dieren.

Den 27sten April hebben we bij dit dier een *tweede operatie* verricht, ten einde een innervatiestoornis op te wekken tussen Th. I en II. Op 29 April 1937 hebben we opnieuw een onderzoek verricht met adrenaline. De uitkomsten worden weergegeven in fig. 11.

Men lette er op, dat de kromme volgens Hagedorn-Jensen en die volgens Creselius-Seifert nu practisch volkomen samen vallen. Ook in deze proef ziet men, oordelend naar de toename van het bloedsuikergehalte en het tijdstip, waarop de hoeveelheid suiker in het bloed het grootst was, dat er een *verminderde gevoeligheid* bestond ten opzichte van adrenaline, waarvoor blijkbaar de eerste operatie verantwoordelijk gesteld moet worden.

Het lag niet in de bedoeling, de problemen, die deze proeven in zich bevatten, nader uit te werken. De zoeven vermelde uitkomsten van het proefondervindelijk onderzoek dienen tot steun van een in het voorgaande deel gedane uitspraak, n.l. dat gelijktijdige suikerbepalingen volgens Creselius-Seifert en volgens één van de moderne titratie-werkwijzen (Hagedorn-Jensen, Miller-van Slyke) in de toekomst waarschijnlijk van belang geacht zullen worden, om bepaalde ziekelijke toestanden op te sporen (bl. 75).

We hebben bij de proeven met de laatste drie konijntjes nog enkele andere ervaringen opgedaan, die terloops medegedeeld mogen worden. Gedurende 7—10 dagen na een operatie tussen Th. I en II was de *diuresis* sterker dan normaal. De urine was donker *wijnrood* van kleur. Door aanzuren verdween de rode kleur. De geel-bruine urine, die dan ontstond, kon door alkalisch maken niet veranderd worden in de oorspronkelijke, wijn-
148

rode. Na een operatie tussen Th. V en VI daarentegen, was de diurese *verminderd* gedurende 1 tot 2 weken. De urine was in dit geval licht *geel* van kleur. Ze veranderde door aanzuren niet, voor zover het de kleur betrof. Ze bevatte enige dagen na de operatie kleine hoeveelheden *eiwit*. Schudde men de wijnrode urine met $\frac{1}{3}$ vol. *aether*, dan scheidde de laatste stof zich langzaam van de urine af en werd na even gestaan te hebben in een gelei veranderd, terwijl dit met de licht gele urine niet het geval was. Tenslotte zij medegedeeld, dat het laatste konijntje der reeks, na dat het de twee operaties had ondergaan, enigen tijd *aceto-precipitabele lichamen* in de urine had.

Intussen dwaalden we met deze onderzoekingen min of meer van het ons gestelde doel af, namelijk het verwekken van een glycogeenlever langs neuralen weg. We hebben daarom verschillende dieren op onderscheiden plaatsen in de wervelkolom geopereerd en korter of langer tijd er na het glycogeengehalte van de lever bepaald.

Aanvankelijk waren de uitkomsten weinig bevredigend. De waarden varieerden van 0,08% tot 0,91%. Het is bekend, dat de konijnenlever in den *zomer*, vooral wanneer de dieren uitsluitend groenvoer krijgen, *weinig* glycogeen bevat.

Op 22 Juli 1937 maakten we een mannelijken blauwen Vlaamsen Reus af, die geruimen tijd alleen groenvoer gehad en bovendien ongeveer 16 uur voor den dood gevestigd had. De lever van dit dier was iets groter, dan we gewoon waren te zien bij dieren van gelijken leeftijd, terwijl het gewicht van de bijnieren 25% onder het gemiddelde bleef. Het glycogeengehalte van de lever was, geoordeeld naar de omstandigheden, vrij aanzienlijk: 1,67%. Nu was dit konijn aan beide zijden tussen Th. VI en VII geopereerd. De operatie was echter niet geheel bevredigend verlopen, zodat het dier verder onvoldoende onderzocht was. De resultaten van het onderzoek na den dood wekten het vermoeden, dat een innervatiestoornis aan twee zijden van de

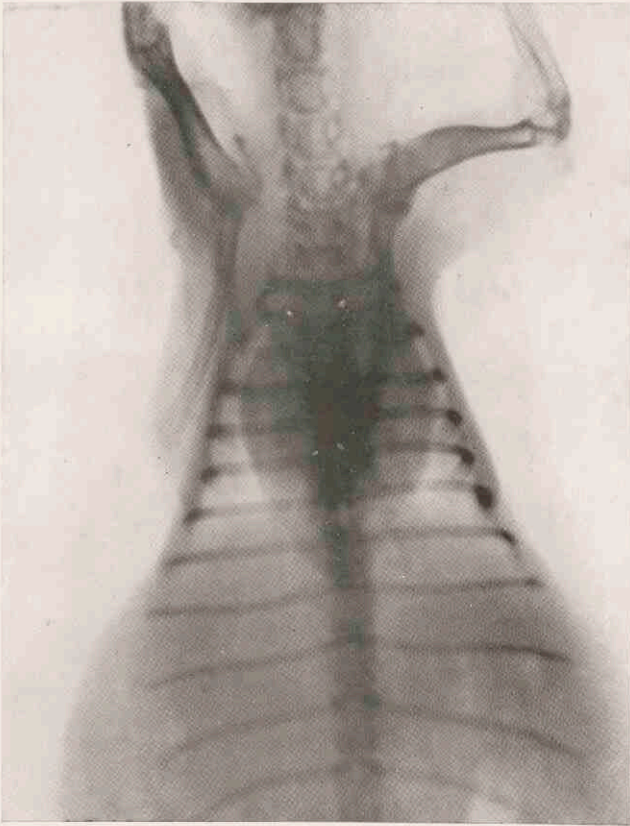
wervelkolom bevorderlijk was voor het ontstaan van de glyco-geenziekte.

In aansluiting aan de laatst genoemde bevindingen hebben we op 30 Juli 1937 een mannelijken blauwen Vlaamsen Reus geopereerd, die 7 Mei 1937 geboren was. Van 15—26 Juli is de urine vijfmaal onderzocht op hoeveelheid, kleur, helderheid, s.g., reactie, eiwit, reductie, aceton, urobiline, galzuren, gal-kleurstoffen, creatine-, creatinine-, diastase- en fosphaatgehalte. Om de voeding zo constant mogelijk te doen zijn, hebben we een meel van de volgende samenstelling laten klaarmaken:

20	kg.	havermeel,
15	„	maïsmeeel,
10	„	lucernemeel,
10	„	tarwemeel,
10	„	gerstemeel,
10	„	sojaschroot,
5	„	suikerpulp,
5	„	bonenmeel,
3	„	lijnmeel,
3	„	erwtenmeel,
3	„	zonnepittenmeel,
$2\frac{3}{4}$	„	aardnotenmeel,
$2\frac{1}{2}$	„	vlaskaf,
$\frac{1}{4}$	„	gist,
$\frac{1}{4}$	„	levertraan,
$\frac{1}{4}$	„	keukenzout.

Totaal 100 kg.

Dit mengsel bevat aan verteerbare stoffen ongeveer 46% koolhydraten, 11% eiwit en 4% vet. Het operatiedier zowel als de controle kregen hiervan per dag 120 gram, gemengd met 150 cc water, verdeeld in vier porties en telkens vers bereid, omdat



Roentgenfoto van het geopereerde dier.

het mengsel spoedig verzuurt. Nadat we ons overtuigd hadden, dat beide proefdieren gezond waren, is één van hen geopereerd. Het was de bedoeling, rechts zowel als links dezelfde operatie te verrichten en platina-plaatjes te plaatsen tussen Th. I en II en tussen Th. V en VI. De X-foto van 1 Sept. 1937 toont aan, dat aan één zijde de plaatjes op de gewenste plaats zitten, maar dat ze aan de andere zijde niet in het bedoelde gewricht gebleven zijn. We komen hierop straks nog terug. De wondheling geschiedde ongestoord.

Vanaf 2 Augustus heeft het bovenvermelde onderzoek dagelijks, behalve des Zondags, bij de twee proefdieren plaats gevonden. De voornaamste resultaten er van zijn in fig. 12 weergegeven. De voeding is erbij genoteerd. Alleen zij nog vermeld, dat de dieren des avonds, tot 11 Augustus 1937, een klein handje vers gras kregen. De uitkomsten van de bovengenoemde onderzoekingen, die niet vermeld zijn, waren normaal.

Bezien we de curven van 2—6 Augustus, dan valt enig verschil in de *diuresis* op. Behalve een iets vermeerderde urinevorming, was het *anorganische fosphaat-* en *totaal-creatininegehalte* van het niersecrēt bij het geopereerde konijn meer wisselend, dan bij het controle dier. Uit het volgende tabelletje blijkt, dat er ook een verschil in de *creatine-afscheiding* bestond.

	18 (controle)	20 (geopereerd)
2 Aug.	4,3mg/24 uur	0,8 mg/24 uur
3 „	12,7 „ „	2,3 „ „
4 „	18,0 „ „	4,9 „ „
5 „	12,0 „ „	2,4 „ „
	<hr/>	<hr/>
	47,0	10,4
Gemiddeld:	11,75 mg/24 uur	2,6 mg/24 uur.

De creatine-afscheiding bij het controle dier was dus ruim viermaal zo groot als bij het geopereerde konijn.

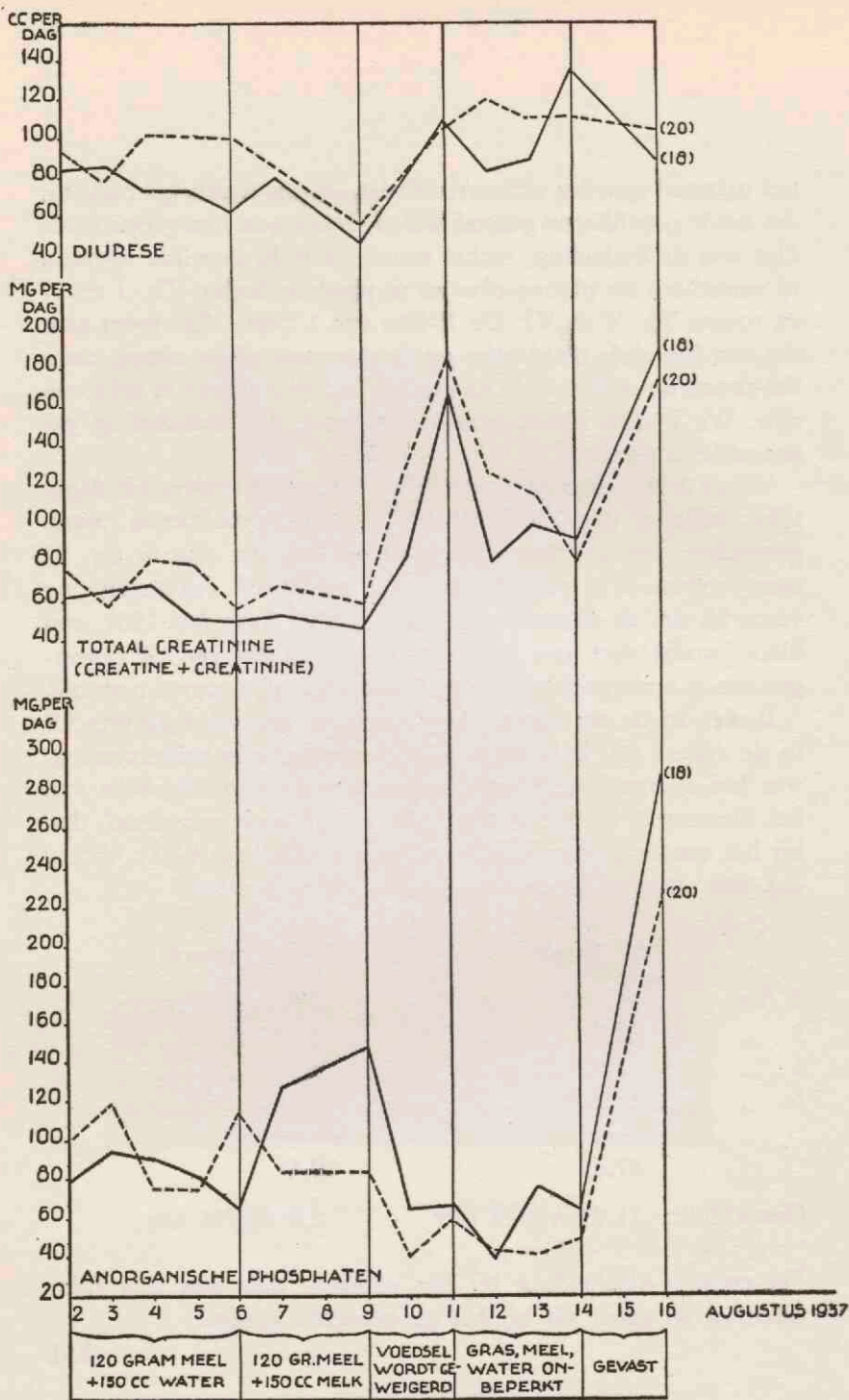
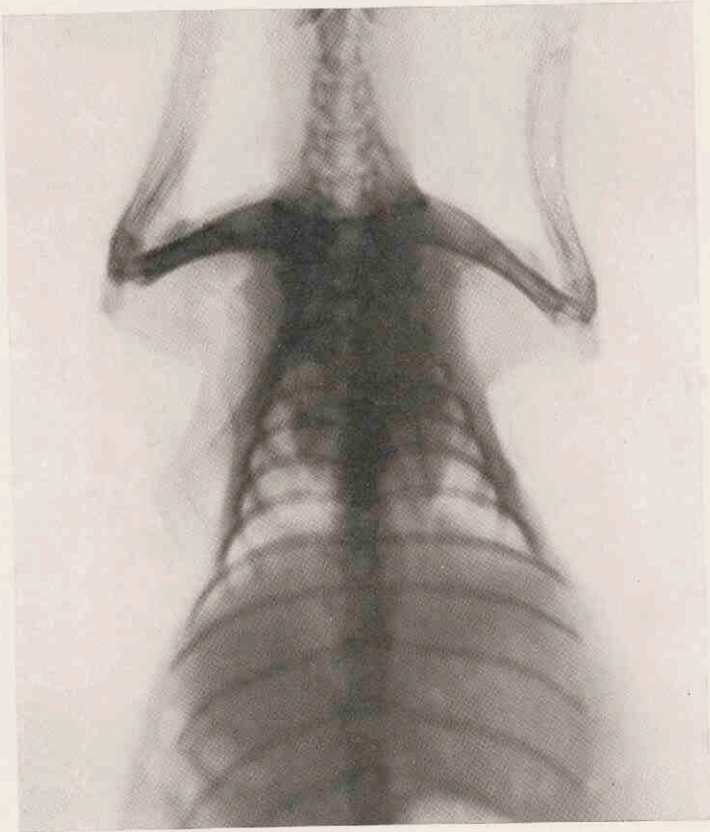


Fig. 12.

Diuresis. Gehalte aan totaal-creatinine en anorganische phosphaten per 24 uur in de urine.

---- Geopereerd dier. Th. I/II; Th. V/VI (20).

———— Controle (18).



Roentgenfoto van het controledier.

Daar de glycogeenziekte zich vaak spoedig na de geboorte ontwikkelt, als het kind dus veel melk gebruikt, hebben we ons afgevraagd, of dit voedingsmiddel enigen invloed op het beloop der ziekte uitoefent. In plaats van met water, hebben we vanaf 6 Augustus het meel met een gelijke hoeveelheid koemelk aangemaakt. Bezieet men de delen der curven, die bij 6—9 Augustus behoren, dan valt het op, dat de veranderingen in de vochtaf-scheiding den eersten dag van het meel-melk-dieet *tegengesteld* aan elkaar zijn.

De wijzigingen in de afscheiding van het totaalcreatinine zijn niet zeer sprekend. De veranderingen in de *creatine-af-scheiding* daarentegen zijn veel groter, zoals het volgende tabelletje aangeeft.

	18 (controle)	20 (geopereerd)
6 Aug.	5,4 mg/24 uur	16,5 mg/24 uur
7 „	12,9 „ „	1,1 „ „
8/9 „	33,8 „ „	24,4 „ „
(2 × 24 uurs-portie)	33,8 „ „	24,4 „ „
	85,9	66,4
Gemiddeld:	21,5 mg/24 uur	16,6 mg/24 uur

De afscheiding van creatine is bij het controle konijn na de toediening der melk nog niet verdubbeld, bij het geopereerde dier is deze meer dan zesmaal zo groot geworden, vergeleken met de gemiddelden der vorige tabel.

Vat men thans de afscheiding der *anorganische phosphaten* in het oog, dan ziet men hier toch wel een zeer duidelijk verschil. Onder invloed der melk wordt het anorganisch-phosphaatgehalte der urine bij het gezonde dier veel *groter* (de toename bedraagt weinig minder dan 100%), terwijl het bij het geopereerde konijn *kleiner* wordt.

De stofwisseling van het geopereerde dier reageerde blijkbaar

anders dan die van het controle konijn. Op grond van de voorgaande onderzoekingen valt het niet uit te maken, of melk een gunstigen, dan wel ongunstigen invloed op de ziekte van het geopereerde konijn uitoefende. Het schijnt wel gewenst, dat een uitgebreider onderzoek in die richting ingesteld wordt.

Van 9 tot 11 Augustus aten de dieren zeer weinig van de meel-melk-brei. Het geopereerde konijn scheidde nu, in tegenstelling met de voorgaande dagen, meer *creatine* af met de urine, dan het gezonde dier. Bij het eerste konijn vonden we op 10 en 11 Augustus gemiddeld per 24 uur 75,0 mg., bij het laatste 64,4 mg. De vermindering in de afscheiding der *anorganische phosphaten* was bij het behandelde dier veel geringer, dan bij de controle. Ook in de *diurese* van beide dieren was enig verschil waar te nemen.

Tijdens de nu volgende herstelperiode (11—14 Augustus) lette men op het verschil in de *urine-afscheiding*. Op 12 Augustus vormde het geopereerde dier 50% meer urine dan het controle konijn. Verder viel het op, dat de *diurese* van het behandelde dier in deze en de volgende periode zo „vlak” was, vergeleken met die van het gezonde dier. Ook zijn de wisselingen in de *phosphaatafscheiding* bij het eerst genoemde dier geringer, dan bij het andere konijn. Ten opzichte van *totaal-creatinine* namen bij het geopereerde dier een sterkere afscheiding waar, dan bij de controle. De hoeveelheden *creatine*, die in deze periode uit het lichaam der dieren verwijderd werden, zijn in de volgende tabel opgegeven.

	18 (controle)	20 (geopereerd)
12 Aug.	8,3 mg/24 uur	20,5 mg/24 uur
13 „	23,3 „ „	48,6 „ „
14 „	4,2 „ „	5,3 „ „

Opmerkelijk was, dat de laatste uitkomsten zo dicht bij elkaar lagen, terwijl die van de vorige dagen aanzienlijke verschillen vertoonden.

Tenslotte hebben we de dieren *twee dagen* laten vasten. Het verschil in de afscheiding van totaal-creatinine was niet groot. De hoeveelheden *creatine*, die met de urine in deze periode afgescheiden werden, liepen sterker uiteen. Bij het gezonde dier was deze 104,9 mg/24 uur, bij het geopereerde konijn 63,5 mg/24 uur. Ook was de *phosphaatafscheiding* bij het eerste dier krachtiger, dan bij het laatstgenoemde.

Om nog een beter inzicht in de stofwisseling der proefdieren te krijgen, hebben we enkele malen het *stikstofgehalte* van de urine bepaald. De uitkomsten waren als volgt:

	18 (controle)	20 (geopereerd)
4 Aug.	0,818 gr. N per dag	1,035 gr. N per dag
13 „	0,915 „ „ „ „	0,958 „ „ „ „
16 „	2,512 „ „ „ „	2,940 „ „ „ „

Het geopereerde konijn scheidde dus iets meer stikstof met de urine af, dan het gezonde. Het verschil is het grootst na twee dagen vasten. De *benutbare* glycogeenreserve zal dus bij het behandelde dier zeker niet groter geweest zijn, dan bij het normale konijn.

Op 12 Augustus werd de hoeveelheid *Ca* bepaald, die per dag met de urine afgescheiden werd. Bij de controle vonden we 11,9 mg., bij het geopereerde dier 43,5 mg. Een aanzienlijk verschil dus.

Mij dunkt, dat we op grond van het voorgaande wel mogen besluiten, dat de verrichte operatie stoornissen in de diurese, in de huishouding der mineralen en in de creatinine-creatinestofwisseling teweeg gebracht heeft. We zullen hieraan geen beschouwingen vastknopen, daar we dit reeds bij onzen eigen patiënt gedaan hebben, die gelijksoortige afwijkingen vertoonde.

Nuchter vonden we de volgende *suikergehalten*, bepaald volgens Miller-van Slyke en Creselius-Seifert in het door hartpunctie verkregen bloed:

	18 (controle)		20 (geopereerd)	
	M.-v. S.	Cr.-S.	M.-v. S.	Cr.-S.
18 Aug.	99,9	—	104	—
27 „	95,4	87	116,7	99
2 Sept.	113,9	74	120,1	82

Het geopereerde dier had dus nuchter een iets grotere hoeveelheid suiker in het bloed, dan de controle, zonder dat overigens de grenzen van het gewone overschreden werden. Er moge nog opgemerkt worden, dat we de methode van Miller-van Slyke gebruikt hebben, omdat deze werkwijze nauwkeuriger uitkomsten zou geven, dan die van Hagedorn-Jensen, vooral wanneer het suikergehalte van het bloed groter dan 350 mg% is ⁵⁰¹.

Na *belasting* met 3 gram glucose per Kg./dier door den mond verkregen we de volgende bloedsuikercurven:

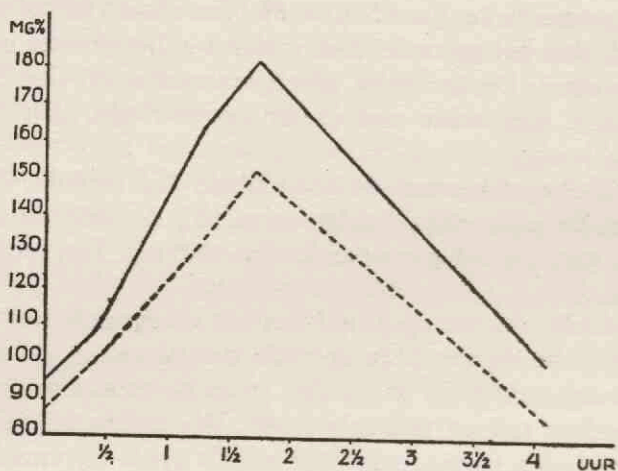


Fig. 13.

Controle konijn.

^{27/8}: 3 gr. glucose per Kg./dier per os.

— Miller-vanSlijke.

- - - Creselius-Seifert.

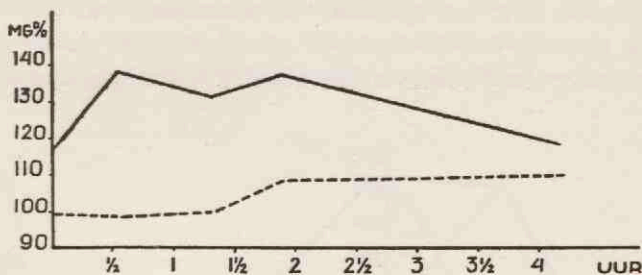


Fig. 14.

Geopereerd konijn.

$27/8$: 3 gr. glucose per Kg/dier per os.

— Miller-van Slijke.

- - - Creselius-Seifert.

Men ziet, dat er tussen deze twee figuren een duidelijk verschil bestaat. Nuchter had het geopereerde konijn meer suiker in zijn bloed, dan het gezonde. Na de toediening van glucose nam het suikergehalte slechts weinig toe bij het zieke dier. Daarna werd het gedurende enigen tijd kleiner, om vervolgens weer groter te worden. Tenslotte nam het geleidelijk af. Men lette vooral ook op de zeer geringe veranderingen in het bloedsuikergehalte, toen men dit bepaalde volgens Creselius-Seifert.

De wijzigingen, die in het suikergehalte van het bloed voorkwamen na de toediening van $\frac{1}{4}$ mg. *adrenaline* onder de huid, worden in de volgende figuur weergegeven (pag. 158).

Opmerkelijk is, dat gedurende $1\frac{1}{2}$ uur na de *adrenaline*-injectie de toeneming van het bloedsuikergehalte bij de twee konijnen precies gelijk is. Na deze periode nam het suikergehalte van het bloed bij het geopereerde dier snel af, terwijl het bij het gezonde dier een uur lang nog enigszins toenam. In overeenstemming hiermede was, dat de glucosurie, die beide konijnen hadden na de inspuiting met *adrenaline*, bij het geopereerde dier vroeger ophield, dan bij het gezonde. De gevoeligheid

van het zieke dier ten opzichte van adrenaline was dus weinig minder, dan die van de controle, oordelend naar de toeneming van de hoeveelheid suiker in het bloed. De werking van adrena-

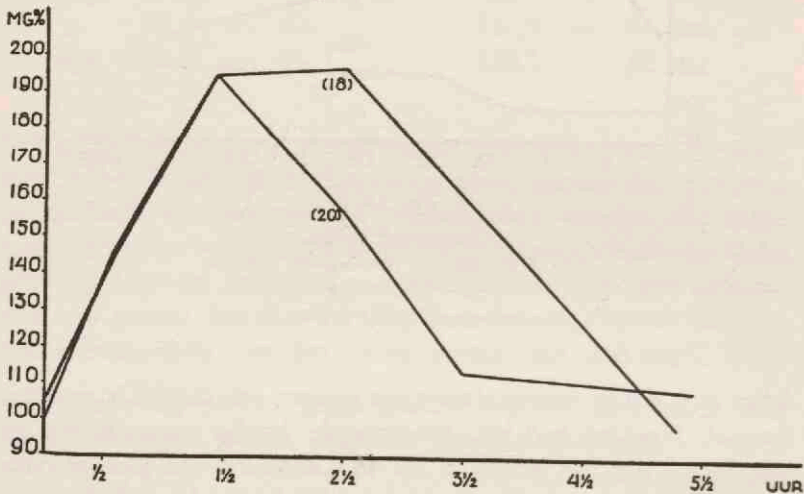


Fig. 15.

(18) Controle konijn.
 (20) Geopereerd konijn.
 $\frac{18}{8}$; $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline.

— Miller-van Slyke in aderlijk bloed.

line werd echter bij het behandelde konijn eerder teniet gedaan, dan bij het andere konijn.

Hetzelfde onderzoek heeft plaats gevonden na de inspuiting van 1 eenheid *insuline* onder de huid van elk der proefdieren. De uitkomsten worden door de volgende gebroken lijnen in beeld gebracht (blz. 16 en 17):

Beide dieren vertoonden dus het verschijnsel van de zogenaamde *initiale insuline-hyperglycaemie*. Gelet op de afneming van het bloedsuikergehalte, was de gevoeligheid ten opzichte van *insuline* bij de twee konijnen weinig verschillend. Het

onderzoek is reeds na $1\frac{1}{2}$ uur afgebroken, omdat het gezonde konijn heftige krampen kreeg, die we met adrenaline en glucose bestreden hebben. Het geopereerde konijn heeft in het geheel

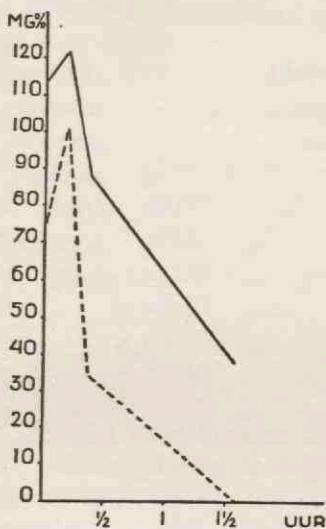


Fig. 16.

Controle konijn.
 $\frac{2}{9}$: 1 E. insuline.
 — Miller-van Slyke.
 - - - Creselius-Seifert.

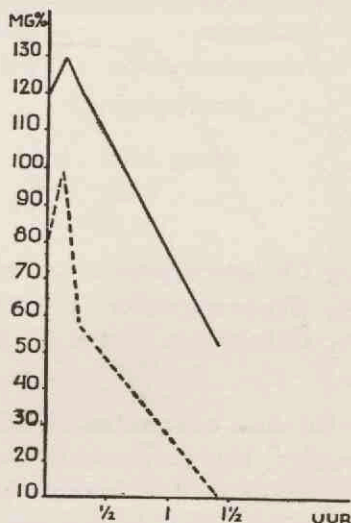


Fig. 17.

Geopereerd konijn.
 $\frac{2}{9}$: 1 E. insuline.
 — Miller-van Slyke.
 - - - Creselius-Seifert.

geen krampen gehad. Het is de vraag, of dit alleen te danken was aan het iets grotere suikergehalte van het bloed. Overgevoeligheid ten aanzien van insuline bestond er bij het zieke konijn in ieder geval niet.

Voorzover niets vermeld is bij de verrichte scheikundige bepalingen, werd het vereiste bloed verkregen door hartpunctie.

De andere onderzoekingen, die in het bloed verricht zijn, vermeldt de onderstaande tabel.

	18 (controle)	20 (geopereerd)
¹⁹ / ₈ : Haemoglobinegehalte	: 11,6 gr/100 cc	11,7 gr/100 cc
Erythrocyten per mm ³ :	5.210.000	6.500.000
Kleurindex	: 1	kleiner dan 1
Leucocyten „ „	: 5100	4200
Peroxydasereactie	: 7% gekorrelde,	37% gekorrelde,
	waarvan	waarvan
	3 gewoon	21 gewoon,
	3 zwak	2 zwak,
	1 sterk	13 sterk,
		1 zeer sterk.
¹⁷ / ₈ : Cholesterinegehalte	: 136,5 mg%	157 mg%
³⁰ / ₈ : Glycogeengehalte	: 29,0 „	59,5 „
⁶ / ₉ : Gehalte aan aceton	: 0,5 „	1,6 „

Bij deze uitkomsten dienen enkele opmerkingen gemaakt te worden. Het geopereerde konijn begon al spoedig *minder meel* te gebruiken, dan de controle, en dan het gewoon was tot zich te nemen, voor de operatie had plaats gevonden. Groenvoer werd in matige hoeveelheden genuttigd. Opmerkelijk was, dat het dier ná de injectie van 1 E. insuline plotseling meer meel ging eten, al duurde dit slechts 1—2 dagen. Deze ervaringen wekten het vermoeden, dat het dier, in verband met zijn ziekelijke afwijking, *koolhydraatrijk* voedsel niet goed verdroeg. We hebben het konijn gedurende de laatste week van zijn leven met opzet *uitsluitend meel* gegeven, vermoedend, dat de ziekte er door zou verergeren. Het dier nam slechts 10—15 gram meel per dag tot zich. Op grond van het te grote aantal rode bloedlichaampjes, dat het konijn per mm³ had, stelden we ons de vraag, of het dier misschien te weinig vocht toegevoerd kreeg. Deze mogelijkheid leek ons onwaarschijnlijk, omdat met het meel, dat op gewone wijze met water aangemaakt was, gemiddeld 15 cc water per dag genuttigd werd. Het is bekend, dat konijnen met een nog kleinere hoeveelheid water geheel

normaal blijven. Er moest dus een andere oorzaak gevonden worden voor de toeneming van het aantal erythrocyten. Wanneer men het volgende gewichtslijstje raadpleegt, dan valt het op, dat het geopereerde konijn in zijn laatste 2 levensweken 260 gram in gewicht is toegenomen, niettegenstaande het zo weinig voedsel tot zich nam.

	18 (controle)	20 (geopereerd)
14 Juli	: 1540 gram	1645 gram
22 „	: 1690 „	1900 „
28 „	: 1930 „	2110 „
4 Aug.	: 2230 „	2360 „
11 „	: 2470 „	2780 „
18 „	: 2200 „	2360 „
25 „	: 2540 „	2700 „
7 Sept.	: 2720 „	2960 „

Het controle konijn, dat normaal at, was in 14 dagen 180 gram aangekomen. Het was ons opgevallen, dat het eerstgenoemde konijn nu en dan kortademig was. Na de adrenaline-inspuiting op 18 Augustus vertoonde het een heftige *dyspnoe* met grote onrust, herhaalde urinelozingen en defecaties. Na het toedienen van de glucose-oplossing op 27 Augustus en na het afnemen van 1,2 cc bloed op 30 Augustus door middel van hartpunctie, ten einde een glycogeenbepaling te kunnen verrichten, was de benauwdheid eveneens zeer sterk. Aan het hart waren auscultatoir geen afwijkingen te bespeuren; alleen klopte het sneller dan gewoon. Toen we op 6 September weer ruim 1 cc bloed afnamen voor de bepaling van ketolichamen — eveneens door hartpunctie — maakte het dier rolbewegingen, was zeer onrustig, sprong uit de mand, rolde over den vloer, begon hard te schreeuwen en bleef dood door *hartverlamming*, terwijl de ademhaling nog enigen tijd doorging. Als men nu nog eens de X-foto's van beide dieren beziet, die op 1 September door coll. B i s-

s c h o p te Dordrecht gemaakt werden, dan past de grote hartschaduw van het geopereerde konijn volkomen bij het zo even getekende beeld. De gewichtstoename van de laatste 14 dagen moest toegeschreven worden aan de *retentie van vocht* in de weefsels, al hebben we objectief geen oedemen aan kunnen tonen. Het is de vraag, of het hart hierbij een rol speelde. Er moet ook rekening gehouden worden met stoornissen in het endocrine systeem (bijnieren, schildklier) en met het feit, dat de lever veel vocht in zich herbergde, zoals dadelijk zal blijken uit de sterke toeneming van haar glycogeengehalte, nadat een stukje ervan 26 uur in absoluten alcohol bewaard was.

De diurese is na 16 Augustus niet nagegaan. Ook hebben we het gewicht van het konijn niet nauwkeurig genoeg gecontroleerd; evenmin hebben we onderzocht, of het dier uit de omringende lucht vocht opnam, zodat we, alles te zamen genomen, op 19 Augustus geen juiste opgaven kunnen doen over de waterstofwisseling van het geopereerde dier. Wanneer men overweegt, dat van 2—16 Augustus de diurese bij dit dier gemiddeld genomen sterker was, dan bij de controle, terwijl er bovendien vermoedelijk retentie van vocht in de weefsels plaats vond, gelet op de gewichtstoename tussen 4 en 11 Augustus, dan is men geneigd het grote aantal rode bloedlichaampjes toe te schrijven aan een *indikking* van het bloed, hetgeen men echter zou moeten nagaan door verschillende bepalingen (droogrest, ureumgehalte, enz.), terwijl ook de invloed van zuurstofgebrek en het afnemen van bloed op de erythropoëse dient te worden overwogen.

Vermoedelijk is het gehalte aan *cholesterine* en *aceton* in het bloed normaal geweest. Het *glycogeengehalte* van het bloed was echter beslist te groot. Ten overvloede zij nog eens medegedeeld, dat in de urine *nimmer een spoor aceton* aangetoond kon worden, terwijl ook met den polarimeter geen afwijkingen gevonden werden.

Onderzoek na den dood:

Bij de sectie vonden we inderdaad een te groot en slap hart. In alle holten ervan bevonden zich stolsels. De kleppen waren geheel normaal. De tekening van de hartspier was hier en daar onduidelijk.

De lever was eveneens sterk vergroot. De tekening der eilandjes was zeer gemakkelijk waar te nemen; het was, alsof men een normaal leveroppervlak met een zwak vergrootglas bekeek. De kleur van het orgaan was veel bleker, dan gewoon, uitgesloten de paars-rode strepen, die landkaartachtige figuren vormden aan den buitenkant der lever.

Het *pancreas* was macroscopisch geheel normaal. De *bijnieren* waren kleiner dan gewoon, maar vertoonden overigens geen afwijkingen. De andere organen hadden evenmin afwijkingen.

De volgende tabel geeft de gewichten der verschillende organen aan:

	18 (controle)		20 (geopereerd)	
Lever	: 117	gram	183	gram
Hart	: 7,7	„	12,4	„
R. nier	: 9,7	„	9,2	„
L. nier	: 9,7	„	9,4	„
Milt	: 1,95	„	2,75	„
Thymus	: 6,1	„	4,5	„
R. bijnier	: 0,140	„	0,070	„
L. bijnier	: 0,145	„	0,105	„
R. long	: 7,1	„	8,9	„
L. long	: 4,9	„	6,5	„
R. testikel	: 2,90	„	3,05	„
L. testikel	: 2,95	„	2,95	„
Schildklier	: 0,130	„	0,210	„

Het controle konijn hebben we gedood, door 20 cc *lucht* in een ader van het oor te spuiten, op deze wijze de doodsoorzaak van het andere dier enigszins nabootsend. Bij de sectie bleek, dat het eerstgenoemde dier volkomen gezond was.

Uit de tabel ziet men duidelijk, dat de gewichten van hart, lever, milt en longen te groot waren. Thymus en bijniere daarentegen waren te licht. Met betrekking tot de schildklier zij opgemerkt, dat dit orgaan, blijkens de microscopische coupes, niet vrij van spierweefsel was, zodat het opgegeven gewicht niet geheel juist te achten is. De schildklier was namelijk bleker dan gewoon en niet goed te onderscheiden van het omgevende weefsel.

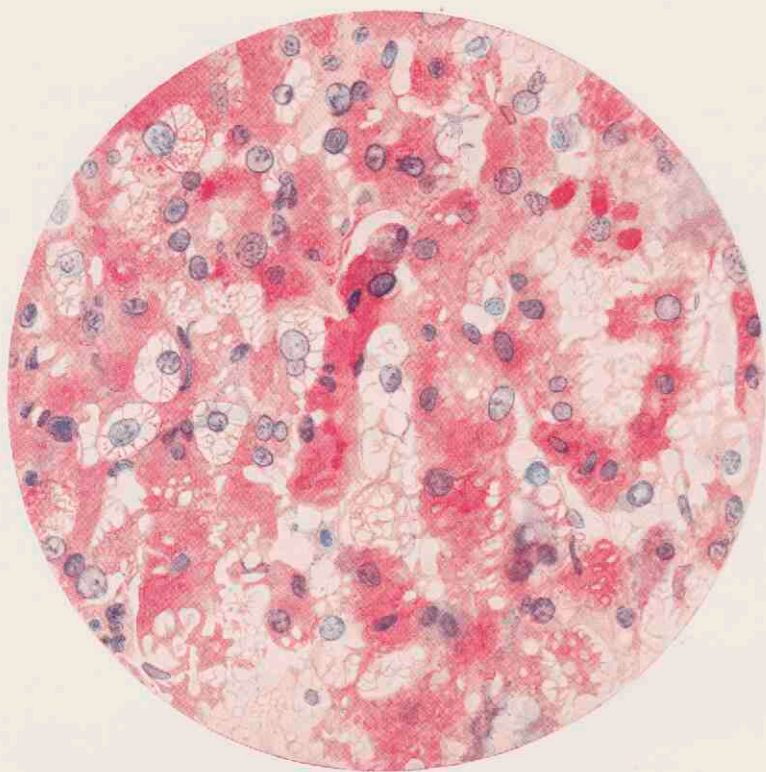
Verder hebben we, aan de hand van de roentgenfoto, na den dood nauwkeurig de *plaats der platina-plaatjes* bepaald. Twee ervan waren op de bedoelde plaats blijven zitten. Eén zat er in het gewricht, dat gevormd wordt door de linker proc. articulares van Th. I en II. Het andere zat in het gelijksoortige gewricht rechts tussen Th. V en VI. Het plaatje, dat rechts tussen Th. I en II aangebracht was, bevond zich, in bindweefsel ingebed, naast het rechter dwarsuitsteeksel van Th. II. Het vierde plaatje zat tussen de linker laminae van Th. V en VI en was ook door bindweefsel gefixeerd.

Histologisch onderzoek:

Lever:

In de met *haematoxyline-eosine* gekleurde snede springen de uitgezette venae hepaticae onmiddellijk in het oog. De cellen om deze bloedvaatjes zijn nog enigermate in balkjes gerangschikt. Aan de peripherie der acini sluiten ze zonder tussenuitruimten tegen elkaar aan. Het bindweefsel om de takken der venaporta is niet vermeerderd; het is niet celrijker dan dat van het controle dier.

De levercellen zijn groot, scherp begrensd en licht gekleurd. In vele cellen is het protoplasma alleen door wat kleine korreltjes



Lever geopereerd konijn.
Glycogeenkleuring volgens Best. Vergroting $450\times$. Verkleining $7/8$.

en vezels vertegenwoordigd. Verschillende cellen hebben twee kernen. De kernen zijn rond en zien er gewoon uit.

In het *soedanpreparaat* valt een geringe vervetting waar te nemen, die het duidelijkst is om de portale gebieden. Dat grote delen van het protoplasma der levercellen in de haematoxyline-eosine-snede ongekleurd waren, is dus niet toe te schrijven aan vet.

In de met *karmijn* gekleurde coupe zijn verschillende cellen geheel rood gekleurd; andere vertonen in het rood lichter gekleurde gedeelten, zodat deze cellen er enigszins honigraatvormig uitzien; weer andere bezitten, door een netwerk van vezeltjes en enkele rode korreltjes, schuimstructuur. Er bestaan alle mogelijke overgangen van een egaal rood gekleurd protoplasma naar protoplasma, dat slechts uit een netwerk van fijne vezeltjes en korreltjes bestaat. Blijkbaar zijn alle cellen opgevuld geweest met een stof, die door karmijn rood gekleurd wordt. Met het oog op de uitkomsten van het chemisch onderzoek en het feit, dat menselijk zetmeel door karmijn rood gekleurd wordt, mogen we wel aannemen, dat deze stof glycogeen is.

Hart:

De hartspiervezels zijn in het algemeen vergroot en iets lichter gekleurd, dan gewoon. De kernen zijn groter, dan normaal, maar zien er overigens goed uit. Het interstitiële weefsel is celrijk. Dit is grotendeels toe te schrijven aan een vermeerdering van bindweefselcellen; gedeeltelijk wordt de kernrijkdom veroorzaakt door plasmacellen en enkele lymphocyten; polynucleaire leucocyten treft men slechts sporadisch aan. Op een bepaalde plaats in de met *haematoxyline-eosine* gekleurde snede treft men een infiltraat om enkele uitgezette bloedvatjes aan, voornamelijk bestaande uit lymphocyten en plasmacellen, terwijl de polynucleaire elementen gering zijn.

In een volgens *Best* gekleurde coupe ziet men slechts weinig glycogeen. Een vetkleuring kon niet gedaan worden, daar het hart in absoluten alcohol bewaard werd.

Zwezerik:

In een met haematoxyline-eosine gekleurde coupe lijkt het, alsof het mergweefsel is toegenomen, terwijl de schors in eilandjes verdeeld is. Hier en daar begint vetweefsel tussen de kwabjes in te groeien. De lichaampjes van Hassall zijn vrij groot in aantal vergeleken met die van het gezonde dier. Op verschillende plaatsen in de snede treft men capillaire bloedinkjes aan.

Bijnieren:

De met haematoxyline-eosine gekleurde snede toont aan, dat de cellen van de verschillende lagen kleiner en donkerder dan gewoon zijn. Vooral geldt dit van de zona fascicularis. De haarvaten van de schors zijn gestuwd.

Hypophysis:

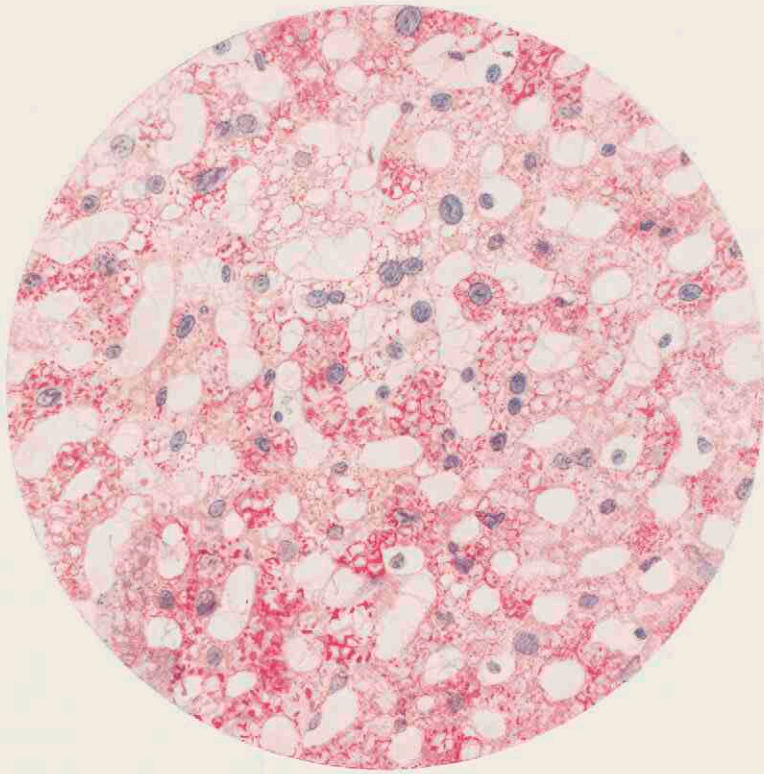
Ook het hersenaanhangsel van het geopereerde dier is iets compacter, dan dat van het controle dier. De cellen zijn iets kleiner en donkerder gekleurd, dan die van het gezonde konijn. Ook hier treft men stuwingsverschijnselen aan. Kleuring: haematoxyline-eosine.

Schildklier:

In het haematoxyline-eosine preparaat ziet men, dat de blaasjes gevuld zijn met colloïd. Hun epitheel is plat tot cubisch. Onder de kapsel, bevindt zich een klein gebied, waar het bindweefsel duidelijk vermeerderd is, de cellen ordeloos naast elkaar liggen, de kernen kleiner, donkerder en groter in aantal zijn dan elders in het preparaat (adenoom?).

Epitheellichaampjes:

In verschillende delen van deze kliertjes zijn de cellen kleiner, dan gewoon en bezitten kleine, donkere, hoekige kernen. Kleuring: haematoxyline-eosine.



Lever controle konijn.
Glycoegenkleuring volgens Best. Vergroting $450 \times$. Verkleining $7/8$.

Alveesklier:

Door een vergissing is dit orgaantje niet bewaard. Histologische bijzonderheden kunnen dus niet medegedeeld worden.

Dwarsgestreept spierweefsel (dij); pylorus:

Hierin wordt met de kleuring volgens Best weinig of geen glycogeen aangetroffen.

Longen:

In het algemeen zijn de alveolen duidelijk zichtbaar. De wanden zijn verdikt. De bloedvaten zijn overvuld met bloedlichaampjes. In sommige delen van het preparaat zijn de longblaasjes verdwenen; hier ziet men een kernrijk weefsel waarin uitgezette haarvaatjes lopen. Het lymphocyttaire weefsel in de nabijheid der luchtwegen is vermeerderd. Kleuring: haematoxylineosine.

Nieren:

In deze organen was met de *glycogeenkleuring* van Best geen menselijk zetmeel aantoonbaar.

Wanneer men het histologische beeld van de konijnenlever vergelijkt met de beschrijvingen van het microscopisch onderzoek der menselijke glycogeenlever, dan wordt men getroffen door de *volkomen overeenkomst*, die tussen beide blijkt te bestaan.

Beziet men de tekeningen van de volgens Best gekleurde levercoupes van het gezonde en het zieke dier, dan kan men het effect van de operatie het duidelijkst waarnemen. Men lette vooral op de grootte der cellen en de vorm, waarin het glycogeen in de levercellen is afgezet.

De afwijkingen aan het hart waren blijkbaar toe te schrijven aan een ontstekingsproces, een *myocarditis*.

De thymus verkeerde in een *involutiestadium*. Deze bijzonderheid heeft men ook meer dan eens bij de glycogeenlever van

den mens waargenomen. De zwezerik van het controle dier was geheel normaal; hij vertoonde geen regressieve verschijnselen.

De veranderingen in de longen laten zich overeen brengen met enigen tijd bestaande *stuwing*.

Aan de histologische bijzonderheden van bijnieren, schildklier, hypophysis en epitheellichaampjes wil ik liever geen conclusies vastknopen, maar het oordeel van meer evaren deskundigen hierover afwachten.

Scheikundig onderzoek:

In de lever van het *controle dier* vonden we 4 uur na den dood 2,25% glycogeen.

De lever van het *geopereerde dier* bevatte 5 uur na den dood 5,99% glycogeen, dus meer dan $2\frac{1}{2}$ maal zoveel als bij het gezonde konijn. Dit verschil in glycogeengehalte krijgt nog groter betekenis als men bedenkt, dat het zieke konijn den laatsten tijd van zijn leven heel weinig gegeten heeft, zodat de lever van een gezond dier onder dezelfde omstandigheden nog slechts sporen van dierlijk zetmeel zou bevatten. Het bovengenoemde controle konijn was goed gevoed; het had den avond voor zijn dood nog een meelvoeding gehad.

De lever had 26 uur na den dood (bewaard bij 18°—20° C.) een glycogeengehalte van 4,19%. De afbraak van het glycogeen geschiedde dus langzamer, dan men bij de gegeven omstandigheden zou verwachten.

Nadat een stukje van de lever van het geopereerde konijn 26 uur in absoluten alcohol bewaard was, hebben we opnieuw het glycogeengehalte ervan bepaald. We vonden nu 9,78%! Een verschil dus van bijna 4%. Gewoonlijk is dit nog niet 1%.

Daar de lever niet veel vet herbergde, moet het verschil wel toegeschreven worden aan een groot watergehalte van de lever. Dit feit is in overeenstemming met de mening van Unshelm⁴⁹⁶, dat de gewichtstoename van de glycogeenlever bij den mens

voor een groot gedeelte op rekening van het vochtgehalte komt. Hij vond in een glycogeenlever van 1600 gram meer dan 1100 gram water.

Verder hebben we bij het zieke dier 5 uur na den dood nog enkele glycogeenbepalingen verricht. De uitkomsten hiervan waren als volgt:

Hart	: 0,40 %
Nier	: 0,19 „
Pyloris	: 0,43 „
Biceps	: 0,32 „

De vergroting van het hart was dus niet toe te schrijven aan een vermeerdering van de hoeveelheid glycogeen, zoals ook gebleken is uit het microscopisch onderzoek. De andere uitkomsten waren evenmin vermeerderd.

Diagnose:

Men dient zich thans de vraag te stellen, of het geopereerde konijn werkelijk aan glycogeenziekte geleden heeft. Wanneer men de uitkomsten van het onderzoek nog eens overziet en deze vergelijkt met de verschijnselen, die bij onzen patiënt gevonden werden, dan zijn er veel punten van overeenkomst.

Patiënt (XII).

1. Leververgroting.
2. Hartvergroting.
3. Stoornissen in de diurese.
4. Stoorn. i/d creatine-creatinine-stofwisseling.
5. Stoorn. i/d minerale stofwisseling.
6. Nuchterbloedsuikergehalte iets te groot.
7. Ongewone bloedsuikercurve na belasting met glucose.

Proefdier.

1. Leververgroting.
2. Hartvergroting.
3. Stoornissen in de diurese.
4. Stoorn. i/d creatine-creatinine-stofwisseling.
5. Stoorn. i/d minerale stofwisseling.
6. Nuchter bloedsuikergehalte iets te groot.
7. Ongewone bloedsuikercurve na belasting met glucose.

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 8. Normale gevoeligheid t.o.v. adrenaline, de periode der latente tetanie uitsluitend. | Normale gevoeligheid t.o.v. adrenaline. |
| 9. Initiale insuline-hyperglycaemie. (Creselius-Seifert). | Initiale insuline-hyperglycaemie. (Creselius-Seifert). |
| 10. Geen overgevoeligheid t.o.v. insuline. | Geen overgevoeligheid t.o.v. insuline. |
| 11. Cholesterinegehalte van het bloed normaal. | Cholesterinegehalte van het bloed normaal. |
| 12. Glycogeengehalte van het bloed vermeerderd. | Glycogeengehalte van het bloed vermeerderd. |
| 13. Acetongehalte van het bloed gewoon. | Acetongehalte van het bloed gewoon. |
| 14. Koolhydraatarm dieet verbetert de afwijkingen. | Groenvoer wordt verkozen boven meel. |
| 15. Insuline-therapie brengt veel verbetering. | Eén insuline-inspuiting maakt, dat het konijn meer meel eet. |
| 16. Patiënt is een kind. | Konijn is jong. |

De doodsoorzaak van het konijn bevreemdt ons niet, als men zich herinnert, dat in enkele van de voorgaande ziektegeschiedenissen het sterven plaats vond onder verschijnselen van hart- en circulatiezwakte. Natuurlijk vraagt men zich af, of de dood van het konijn niet veroorzaakt is door de hartpunctie. Dat deze mogelijkheid bestaat, willen we gaarne toegeven. De aandacht moge evenwel gevestigd worden op de dyspnoe na de toediening van de glucose-oplossing, en nadat we adrenaline ingespoten hadden. Deze omstandigheden bewijzen, dat het aanpassingsvermogen van het hart-vaatstelsel reeds tot het uiterste benut was, terwijl het leven van het dier zijn gewonen, kalmen gang ging. Men kan dus de hartpunctie vergelijken met de laatste druppels, die den beker doen overlopen. Toch geeft dit te denken in verband met den fatalen afloop van pneumonieën bij glycogeenziekte. Zou het bloed, dat in de long(en) aan de circulatie onttrokken wordt, hierbij een rol spelen?

Vergelijkt men de resultaten van het onderzoek na den dood

van het konijn met de bevindingen, die in de literatuur vastgelegd zijn, dan heeft men ook nu geen moeite om punten van overeenkomst te vinden. Het histologische beeld van de konijnenlever is een getrouwe reproductie van de hepatomegalia glycogenica bij den mens. Atrophische bijnieren zijn geen bijzonderheid. Het involutiestadium van den zwezerik brengt geen onderzoeker in verwondering. Het gehalte aan glycogeen, dat de lever bezit, is wel is waar niet zo heel groot. Maar het is toch meer dan $2\frac{1}{2}$ maal zo groot als dat van het normaal gevoede controle dier, terwijl het geopereerde dier in de laatste levensweken zeer weinig gegeten heeft. Dat er een remming in de fermentatieve afbraak van het leverglycogeen bestaan heeft, kon eveneens aannemelijk gemaakt worden, al was deze niet zo uitgesproken als die, waarvan men opgaven in de literatuur vindt.

Alles bij elkaar genomen, lijkt het me, dat de diagnose hepatomegalia glycogenica bij het geopereerde konijn vast staat. Ik behoef thans toch niet op nieuw te verdedigen, dat de hypoglycaemie, de verminderde gevoeligheid ten opzichte van adrenaline en de ketosis niet obligaats gesteld kunnen worden voor de diagnose? Deze opvatting, die gegrond is op gegevens van enkele voorgaande ziektegeschiedenissen, vindt steun, althans voor zover het de adrenaline werking en ketosis betreft, in de volgende proef, waarbij de genoemde verschijnselen, evenals bij het vorige proefdier, door een innervatiestoornis van dezelfde ruggemergsgebieden, opgewekt zijn.

Ten einde het effect van een van buiten inwerkend geweld op de koolhydraatstofwisseling na te gaan, hebben we een vrouwelijke, blauwe Vlaamse Reus, uit hetzelfde nest als de vorige twee konijnen, den 10den Augustus 1937 op een wijze geopereerd, die thans beschreven wordt:

Onder evipan-natrium-narcose werden de uiteinden van de doornuitsteeksels van Th. II en Th. VI bloot gelegd. Met een lancetmesje in de diepte doordringend, maakten we de spieren

van hun aanhechtingsplaatsen aan de achter- en zijvlakten van genoemde proc. spinosi los. Het dunne einde van een blaaspijpje uit een anatomische prepareerdoos werd, evenwijdig aan de as van het lichaam, op de punt van een der vrij gemaakte doornuitsteeksels geplaatst, en een hamertik gegeven in craniale richting tegen het brede uiteinde van de pijp. De andere proc. spinosus werd op dezelfde manier behandeld. De wond sloten we daarna op de gewone wijze.

Op 11 Augustus onderzochten we de urine. De reacties op eiwit, suiker, aceton, galzuren en galkleurstoffen waren negatief; de urobiline was niet vermeerderd.

Op 13 Augustus werd per dag met de urine afgescheiden 0,929 gr. N. Het dier vastte van 14—16 Augustus. Op laatst genoemden datum vonden we, dat bij het konijn, in tegenstelling met de twee andere dieren, die hierboven onderzocht zijn, de stikstofafscheiding practisch niet toegenomen was: 1,305 gr. N per 24 uur. In aansluiting aan het vasten, gaven we $\frac{1}{2}$ mg. adrenaline onder de huid. Er ontstond een kort durende, geringe glucosurie, maar geen acetonurie. Op 17 Augustus was de voeding van het dier onbeperkt. Het kreeg zowel gras, als meel.

Op 18 Augustus spoten we het dier nuchter $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline onder de huid in, nadat we bloed uit een ader van het oor hadden afgenomen voor een bepaling van het suikergehalte. Daarna deden we nog verschillende bloedsuikerbepalingen (Miller-van Slyke). De uitkomsten ervan worden door een van de onderstaande curven weergegeven (blz. 173).

Wanneer men nu deze kromme vergelijkt met de gelijksoortige van het controle dier (bl. 158), dan ziet men duidelijke verschillen. De gevoeligheid ten opzichte van adrenaline was bij dit dier blijkbaar veel geringer, dan normaal. Verder lette men op het eigenaardige biphasische karakter der curve. De urine bevatte na de adrenaline-injectie geen reducerende bestanddelen, noch aceton.

Den 21sten October hebben we hetzelfde onderzoek herhaald. De veranderingen in het suikergehalte van het bloed werden

tegelijkertijd volgens Miller-van Slyke en Creselius-Seifert bepaald. Fig. 18 geeft de uitkomsten in twee curven weer. Men ziet, dat de mate van ongevoeligheid, die bij de eerste proef werd aangenomen, plaats gemaakt heeft voor een zekere overge-

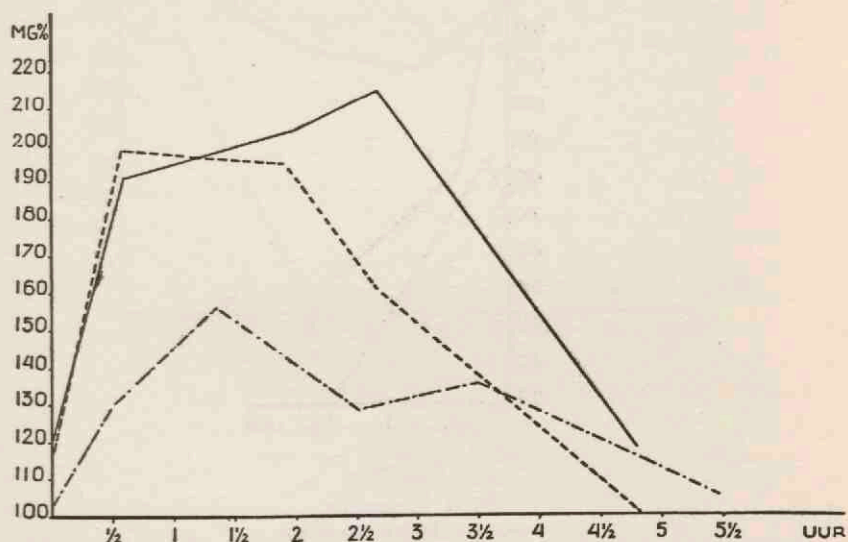


Fig. 18.

$\frac{18}{8}$: $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline.
 - · - · - Miller-van Slyke.
 $\frac{21}{10}$: $\frac{1}{4}$ mg. adrenaline.
 — Miller-van Slyke.
 - - - - Creselius-Seifert.

voeligheid t.o.v. adrenaline, gelet op de snelle toeneming van het bloedsuikergehalte en de vrij langdurige hyperglycaemie. In de urine waren glucose en aceton niet aantoonbaar.

Een gelijksoortig onderzoek hebben we verricht met één eenheid *insuline* op 2 September 1937. De uitkomsten ervan worden door de volgende krommen weergegeven (fig. 19).

Volgens de methode van Miller-van Slyke bestond er geen initiale insuline-hyperglycaemie in dit geval. De werkwijze van

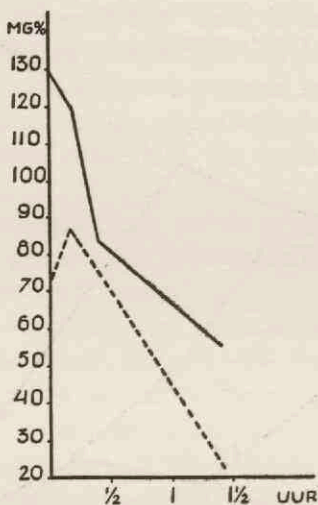


Fig. 19.

$\frac{2}{3}$: 1 E. insuline.

— Miller-van Slyke.

- - - Creselius-Seifert.

Creselius-Seifert gaf het tegenovergestelde aan, juist als bij onzen patiënt.

Hetzelfde onderzoek werd nog eens verricht op 22 October 1937. De uitkomsten zijn uit de volgende figuur af te lezen (blz. 175).

Nu bestond er wél een initiale insuline-hyperglycaemie volgens Miller-van Slyke, maar niet volgens Creselius-Seifert. Verder lette men op de sterke vermindering van het suikergehalte van het bloed, wanneer men dit bepaalde met de methode van Creselius-Seifert. Daarentegen gaf de werkwijze van Miller-van Slyke een afneming van het suikergehalte aan, die nog niet de helft bedroeg van die volgens Creselius-Seifert.

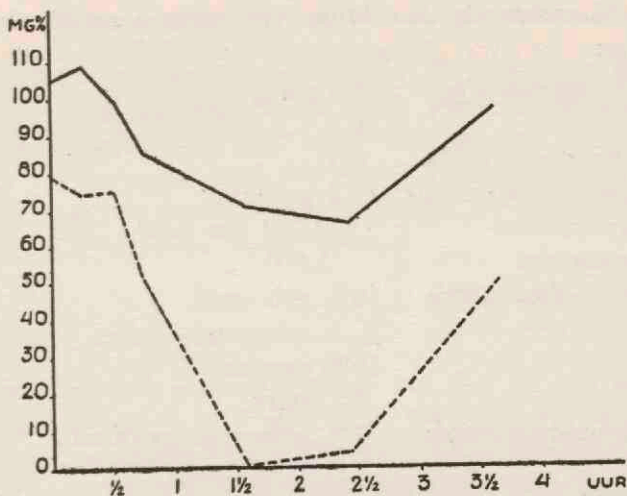


Fig. 20.

$\frac{23}{10}$: 1 E. insuline.
 — Miller-van Slyke.
 - - - Creselius-Seifert.

Op 27 Augustus 1937 hebben we, tegelijk met de twee andere blauwe Vlaamse Reuzen, een belastingsproef met *glucose* gedaan. We verkregen toen de onderstaande curven (blz. 176).

Vergelijkt men deze met die van het gezonde proefdier, (blz. 156) dan ziet men, dat de toename van het bloedsuikergehalte bij het geopereerde dier ongeveer 10 mg % kleiner was.

Op 4 September 1937 bepaalden we het *acetongehalte* van het bloed. De uitkomst was 6,2 mg %. We gebruikten voor deze en de vorige bepalingen van het acetongehalte de methode van Brentano^{72, 73}. Konijnen hebben gewoonlijk des morgens, nuchter, slechts zeer kleine hoeveelheden aceton in het bloed. ($\frac{1}{2}$ —2 mg %). Ons proefdier had dus zeker iets te veel aceton in het bloed.

Onderzoek na den dood:

We hebben het dier afgemaakt door 20 cc lucht in een ader van het oor te spuiten. Bij de sectie werden weinig of geen afwijkingen gevonden. De lever was normaal van grootte (140 gr.). Haar oppervlakte was te glad. De tekening der lever-eilandjes was niet duidelijk waar te nemen. De zwezerik was iets te klein. De bijniere waren gewoon.

Scheikundig onderzoek:

De lever bevatte, niettegenstaande het dier 24 uur voor zijn dood gevestigd had, 6,84% glycogeen. Na 12 dagen vonden we het glycogeen gehalte van een stukje, dat in absoluten alcohol bewaard was, 8,71%. Het vochtgehalte van deze lever is dus zeker niet groot geweest, in tegenstelling met die van het andere geopereerde konijn. De nieren bevatten slechts 0,16% glycogeen.

Ter controle hebben we op 10 November een iets jongeren, gezonden, witten Vlaamsen Reus afgemaakt. Bij de sectie werd geen enkele afwijking gevonden. De lever woog 129 gram. Het glycogeen gehalte ervan was 2,9%. Een stukje werd 23 uur in absoluten alcohol bewaard. Hierin werd een glycogeen gehalte van 3,2% aangetroffen. Dit witte konijn had voor zijn dood niet gevestigd en was goed gevoed.

Diagnose:

Had de geopereerde voedster ook een pathologische glycogeen-lever? Het feit, dat dit orgaan zo weinig, of in het geheel niet vergroot was, pleit er tegen. Nu moet niet uit het oog verloren worden, dat dit dier ruim een maand later geopereerd is, dan de andere beschreven blauwe Vlaamse Reus. Nu is een maand voor een konijn een heel verschil in leeftijd. Het laatst geopereerde dier begon den geslachtsrijpen leeftijd al dicht te benaderen. De vraag is dus, of het voor het onderzoek eigenlijk niet te oud

was. Let men echter op het glycogeengehalte van de lever, nadat het dier 24 uur gevast had, en plaatst men dat van de controle er tegenover, dan vraagt men zich af, of zich bij het dier niet een aan de glycogeenziekte verwante toestand heeft ontwikkeld. Het grote glycogeengehalte van het bloed en van de lever, de verminderde gevoeligheid ten opzichte van adrenaline en het iets te grote gehalte aan aceton in het bloed leiden de gedachten zeker in de richting der glycogeenziekte, als men zich het door Van Creveld getekende beeld voor ogen stelt.

Men bedenke verder, dat de glycogeenlever bij den mens tussen het 12de en 15de levensjaar de neiging heeft spontaan kleiner te worden. Men heeft nog nimmer aangetoond, dat dan ook het glycogeengehalte kleiner wordt. De mogelijkheid is dus zeker niet uitgesloten, dat men hier een glycogeenlever uit het regressieve stadium der ziekte voor zich heeft. Het konijn is overigens niet uitvoerig genoeg onderzocht, om dit met zekerheid te kunnen vaststellen. We plaatsen dus een vraagteken achter de diagnose hepatomegalia glycogenica.

Deze proefneming toont echter duidelijk aan, dat door een uitwendig letsel, toegebracht in het bovenste en middelste thoracale gebied van de wervelkolom, veranderingen in de koolhydraatstofwisseling ontstaan kunnen.

Ten tweede ziet men, dat het mogelijk is, vanuit de ruggermergssegmenten, die genetisch verband houden met de hepatomegalia glycogenica, zoals in de voorlaatste proefneming aangetoond werd, een verminderde gevoeligheid t.o.v. adrenaline op te wekken.

Ten slotte schijnt het, dat ook de ketosis met dezelfde delen van het zenuwstelsel in verband gebracht kan worden, al spelen vermoedelijk nog andere factoren hierbij een rol. Twee belangrijke verschijnselen, namelijk de hypoglycaemie en de hypercholesterinaemie, zijn in de vorige proeven nog niet aangetroffen, evenmin als een markante overgevoeligheid t.o.v. insuline. Nu zijn er in de literatuur proeven vermeld, die er op wijzen, dat

in het halsgebied zenuwbanen lopen, die te maken hebben met de gevoeligheid van het organisme ten aanzien van insuline²³³.

In den afgelopen zomer hebben we een ervaring bij een konijn opgedaan, die met het voorgaande verband kan houden. Het betrof een mannelijken, witten Vlaamsen Reus, die op 24 Januari 1937 geboren is, bij wien we op 18 Maart een innervatiestoornis opwekten rechts tussen Th. IX en X. Op 23 April kreeg het dier een inspuiting van $\frac{1}{4}$ mg. *adrenaline*. Er ontstond een flinke hyperglycaemie. Op 25 Juni brachten we een letsel aan rechts tussen C. III en C. IV. Op 5 Juli 1937 herhaalden we de adrenaline-proef. Het nuchtere bloedsuikergehalte was 94 mg% (Hagedorn-Jensen). Eén uur na de adrenaline-inspuiting was dit 90 mg %, 2 uur later 85 mg %, 3 uur later weer 90 mg %. In plaats van een toeneming werd dus een vermindering van het bloedsuikergehalte na adrenaline waargenomen, een verschijnsel, dat ook in de literatuur der hepatomegalia glycogenica niet vreemd is.

Men moet dus rekening houden met de mogelijkheid, dat voor het opwekken van de glycogeenziekte in den zin van Van Creveld naast een letsel in het middelste en in het bovenste thoracale gebied, een innervatiestoornis in den nek noodzakelijk is.

Er is nog een factor, die men bij ketosis niet uit het oog mag verliezen. Volgens onderzoekingen van Butts, Deuel & Gulick^{86, 118} zouden er *sexuele verschillen* bestaan met betrekking tot de vorming van ketolichamen in het organisme en de afscheiding ervan. Vrouwelijke personen zouden in een vastenperiode van 4 dagen, $2\frac{1}{2}$ tot $10\frac{1}{2}$ maal zoveel ketolichamen met de urine afscheiden als mannelijke. Dienden zij ratten of Guinese biggetjes aceto-acetas natricus toe, dan namen genoemde onderzoekers dezelfde *sexuele verschillen* waar. Na vasten konden ze deze echter niet vast stellen. Verder vonden ze, dat de N-afscheiding na vasten bij mannelijke dieren groter was, dan bij vrouwelijke. Daar de laatste blauwe Vlaamse Reus der

vermelde proefdieren een voedster was, dient met de genoemde onderzoekingen rekening gehouden te worden.

Als laatste punt moge, ter verklaring van de verschillen, die waargenomen zijn tussen de twee geopereerde blauwe Vlaamse Reuzen, de aard van het letsel enige aandacht hebben. Bij het dier met de hepatomegalia glycogenica zaten de plaatjes aan één zijde van de wervelkolom in de bedoelde gewrichten. Geeft men een tik tegen een wervel, zoals deze in het voorgaande deel nader omschreven is, dan verwacht men een letsel in het gehele ruggemergssegment en de naastbij gelegen weefsels. De vraag doet zich dus voor, of een monolateraal letsel, een eenzijdige innervatiestoornis, aansprakelijk gesteld moet worden voor de eerst beschreven vorm van hepatomegalia glycogenica (konijn (20)), en of een bilateraal letsel geacht moet worden de laatste vorm op te wekken (konijn (21)). Of moeten in het tweede geval locale commoties van het ruggemerg aangenomen worden?

Men zal nog verscheidene proeven moeten nemen, om het een en ander op te helderen. Ook zal door ter zake kundigen het zenuwstelsel op de aangegeven plaatsen aan een nauwkeurig pathologisch-anatomisch onderzoek onderworpen moeten worden. De voorgaande proefnemingen hebben evenwel aangetoond, dat de hepatomegalia glycogenica experimenteel opgewekt kan worden. Het vrij zeldzame voorkomen van deze ziekte is thans geen beletsel meer voor een uitvoerig onderzoek. De hoop is dan ook volkomen gewettigd, dat het beeld der glycogeenziekte, hetwelk ogenschijnlijk zo verward is door zijn uiteenlopende verschijnselen, binnenkort goeddeels opgehelderd zal zijn.

OVERZICHT EN SLOTBESCHOUWING.

Aan de hand van de opvattingen over de glycogeenziekte, zoals Van Creveld, Mauriac en Debré ze verdedigd hebben, moest in de inleiding van dit geschrift vastgesteld worden, dat het onderwerp van deze verhandeling nog geen vaste en scherp omschreven plaats in de pathologie verkregen heeft. Daar het niet zeker is, dat alle als glycogeenziekte aangediende ziektegevallen dezen naam met recht dragen, werd het nodig geoordeeld, deze studie te beginnen met mededelingen over patiënten, bij wie de gestelde diagnose pathologisch-anatomisch gecontroleerd is.

Eén ziektegeschiedenis maakt een uitzondering op de reeks, namelijk die, welke Mauriac medegedeeld heeft, omdat, voor zover mij bekend is, tot op heden geen dezer patiënten pathologisch-anatomisch onderzocht kon worden. Het werd evenwel waarschijnlijk geacht, dat het patiëntje van Dupérié & Maupetit, bij wien obductie verricht is, tot de reeks van Mauriac behoort. In aansluiting hieraan werd voorgesteld, de *primaire* hepatomegalia glycogenica te onderscheiden van de *secundaire*, de zogenaamde idiopathische van die, welke bij jeugdige lijdens aan suikerziekte tijdens de behandeling met insuline aan den dag treedt.

Met behulp van enkele ziektegeschiedenissen uit de literatuur werd er op gewezen, dat er bij de hepatomegalia glycogenica verschijnselen kunnen voorkomen, die fundamenteel afwijken van die, welke Van Creveld

geregistreerd heeft. Het onderzoek van e i g e n p a t i ë n t heeft dit opnieuw aangetoond.

Deze jongen is den 19den October 1920 iets te vroeg, snel en zonder deskundige hulp ter wereld gekomen. Behalve dat hij enkele kinderziekten gehad heeft, was het kereltje steeds gezond. Op een avond in het laatst van Augustus 1933 klaagde hij over hoofd- en kuitpijn. Ruim een dag later werd hij in den vroegen morgen wakker vanwege vrij heftige pijn in de maagstreek, die in den loop van enkele uren verdween. Het ventje was een paar dagen wat hangerig en flets. Daarna klaagde hij over een gespannen gevoel in den bovenbuik. De moeder constateerde ter plaatse een zwelling, die haar noodzaakte den huisarts te raadplegen. Behalve den tumor in de maagstreek, een matige leververgroting, een lichte leucocytose en een iets vergrote rechter schildklierkwab werden geen afwijkingen gevonden. De reactie van Von Wassermann en de tuberculineproef luiden ontkennend. Van 5—9 September verminderde zijn lichaamsgewicht van 36,5 kg. tot 35,5 kg.

In een ziekenhuis trachtte men tevergeefs den aard van het gezwel te bepalen. Bij de proeflaparotomie vond men een grote, gladde lever als enige bizonderheid in de buikholte. Het pathologisch-anatomisch onderzoek van een uitgenomen stukje lever bracht de diagnose „glycogeenlever” als resultaat met zich.

In het voetspoor van Van Creveld gaande, werd een koolhydraatrijk dieet voorgeschreven. Dit maakte den jongen evenwel traag en de lever groter. Het bloedsuikergehalte (Creselius-Seifert) vertoonde, na belasting van de stofwisseling met glucose, de gewone veranderingen. Hetzelfde kan gezegd worden na een adrenaline-inspuiting. Het cholesterinegehalte van het bloed was gewoon. Belastingsproeven met galactose en laevulose leverden geen afwijkingen op. De urine bevatte geen ketolichamen.

Er bestond een vertraagde diurese na vochttoediening en slechts een matig concentratievermogen der nieren.

De jongen kreeg nu koolhydraat-arm en vetrijk voedsel, dat bij zijn twee jaar jongere zuster in 24—36 uur een sterke acetonurie opwekte. Niettegenstaande dit 10 maanden lang genuttigd werd, vertoonde de urine nimmer enige afwijking, behalve een geringe en wisselende albuminurie. Het resultaat van het dieet was, dat de jongen zich in alle opzichten normaal gedroeg, terwijl de lever aanzienlijk in grootte afnam.

Met gewoon of eiwitrijk voedsel werd de lever groter, haar rand stomper en weker. Daarom keerden we steeds weer terug naar het koolhydraat-arme en vetrijke dieet.

Ten einde verdere verbetering tot stand te brengen, werden injecties van campolon en miltextract toegediend, die de lever nog iets in grootte deden afnemen, terwijl het gewicht van het ventje iets toenam. Polyglanon masc. had niet het minste succes. Werd geen dieet gehouden, dan nam de lever ook nu nog in grootte toe. In de lengte groeide de jongen geen streep.

Het onderzoek van den patiënt werd uitgebreid. Het bleek, dat de albuminurie gedeeltelijk orthostatisch was. Gedurende de afscheiding van een gift joodkali, die door den mond toegediend was, bevatte de urine geen spoor eiwit. De afscheiding van bicarbonas natricus scheen vertraagd plaats te vinden, oordelend naar den zuurgraad der urine. Na een belastingsproef met creatinine, die op gewone wijze met de urine afgescheiden werd, nam men een versterkte diurese en een aanzienlijke creatinurie waar. Na het gebruik van druivensuiker nam het anorganisch fosphaatgehalte van de urine toe. Het chloorgehalte daarentegen nam tijdens het eerste uur der proef af; daarna vond een versterkte chloorafscheiding plaats, die samenging met een versterkte diurese en een vermindering in de hoeveelheid bloedsuiker. De urine

bevatte gewone hoeveelheden ammoniak en aminozuren. Polysacchariden konden er niet in aangetoond worden. De reacties van Aschheim & Zondeck en Takata-Ara waren negatief. In het bloed bestond een sterk positieve oxydase- en een zwak positieve peroxydase-reactie. Het bloedsuikergehalte was nuchter soms iets te groot en vertoonde vrij sterke wisselingen. Na belasting met glucose nam het bloedsuikergehalte aanzienlijk toe. De vermindering ervan was vertraagd. Het viel op, dat de bloedsuikerbepalingen volgens Creselius-Seifert en die volgens Folin-Wu uitkomsten opleverden, welke belangrijk verschilden. Na een adrenaline- en na een insuline-inspuiting werden daarom volgens beide werkwijzen de veranderingen in het gehalte aan bloedsuiker bepaald en in krommen weergegeven. Op grond van een nauwkeurige beschouwing der curven leek het waarschijnlijk, dat de verschillen niet toe te schrijven waren aan de gebreken der methodes en haar gebruikers, maar dat andere, in het bloed gelegen factoren, de uiteenlopende krommen bepaalden. Intussen bestond er t.o.v. insuline geen overgevoeligheid. In afwijking met het gewone nam de fosphaat- en chloorafscheiding langs de nieren door insuline toe, terwijl het stollingsproces van het bloed ook wijzigingen onderging. Na adrenaline vertoonde de bloedsuikerkromme aanvankelijk een daling in plaats van een stijging. Tegelijk verminderde de afscheiding der anorganische fosphaten met de urine. Vermoedelijk was in eersten aanleg ook de vocht- en chloorafscheiding geremd. Het diastasegehalte van de urine was kleiner, dan gewoon. Adrenaline bracht in dit opzicht weinig verandering teweeg, insuline daarentegen deed de hoeveelheid diastase in de urine duidelijk toenemen. De alkalireserve van het bloed was veel groter, dan men gewoonlijk waarneemt. Het calciumgehalte van het serum was te klein en het anorganisch-phosphorusgehalte te groot. Alles bij elkaar was het nu duidelijk, dat aanvallen van

stijfheid, waarover de jongen enige malen geklaagd heeft, toe te schrijven waren aan tetanie. De oorzaken hiervoor werden gezocht in het vetrijke dieet en een insufficiëntie der epitheellichaampjes. Tevens werd vermoed, dat ook de schildklier een afwijkende werking bezat. Voortgezet onderzoek bracht aan het licht, dat het calciumgehalte van het bloed en de afwijkende hoeveelheden der anorganische phosphaten in de urine na enkele insuline-injecties minder abnormaal geworden waren. Het glycogeengehalte van het bloed was te groot. Insuline deed het kleiner worden. Glycolyse, creatinine-, bilirubine-, ureum-, reststikstof-, urinezuur- en diastasegehalte van het bloed waren normaal. Het eiwitgehalte van het bloed was verminderd; het fibrinogeen en het albumine-globuline-quotiënt waren toegenomen. Het vetgehalte van het bloed was te groot. Een belasting met boter en koolhydraten veroorzaakte een sterke toename van het bloedvet, die gevolgd werd door een nog sterker vermindering ervan. Bij deze proef kwam het niet tot een acetonurie. Een zeer geringe acetonafscheiding, de enige tijdens den gansen duur der waarneming, vond plaats na nuchter een half ons roomboter toegediend te hebben. Na 2 dagen gevast te hebben, en na adrenaline-inspuitingen trof men nimmer acetonurie aan. Vermoedelijk weken zowel de alimentaire als endogene vorming van ketolichamen weinig of niet van het normale af.

Op grond van een negental redenen werd een *behandeling met insuline* ingesteld:

1. een koolhydraatrijk dieet gaf klachten,
2. een vetrijk en koolhydraatarm dieet werd 1½ jaar lang goed verdragen,
3. de lever werd door gewone, door koolhydraatrijke en door eiwitrijke maaltijden groter,
4. het bloedsuikergehalte was nuchter soms vrij groot,
5. het suikergehalte van het bloed nam na belasting met glucose aanmerkelijk toe,

6. insuline had een goeden invloed op de huishouding van enkele anorganische stoffen,
7. insuline werd door den patiënt goed verdragen,
8. het glycogeen gehalte van het bloed werd door insuline kleiner,
9. de vetlaag onder de huid was gering geworden.

De eerste insulinekuur begon 31 October 1935. Het lichaamsgewicht van den patiënt bedroeg toen 40,5 Kg., zijn lengte 1,528 M. We begonnen met kleine hoeveelheden insuline $\frac{1}{2}$ uur voor de maaltijden in te spuiten. De dosis werd geleidelijk vergroot, de hoeveelheid koolhydraten in het voedsel vermeerderend, zodra er hypoglycaemische verschijnselen waargenomen werden. De maximale hoeveelheid insuline, die den jongen toegediend werd, was 60 eenheden per dag. We meenden, dat de optimale dosis bij 44 eenheden lag. Deze kuur werd op 24 Januari 1936 geëindigd. De jongen was 9 pond gegroeid, de lever was kleiner geworden, de tolerantie voor koolhydraten was toegenomen.

Het nuttigen van zeer zoete spijzen bleef nog enigen tijd verboden. Toen met betrekking tot de voeding algehele vrijheid gegeven werd, nam het volume der lever weer toe. Van 18 Maart 1936 tot 12 Mei 1936 werd de tweede reeks insuline-inspuitingen toegediend. De gevoeligheid t.o.v. insuline was toegenomen: in plaats van 60 werden nu slechts 46 eenheden per dag goed verdragen. De grootte van de lever was door deze behandeling weer snel afgenomen. Het lichaamsgewicht was iets kleiner, dan aan het eind van de vorige kuur, maar de lengte was met 3 c.M. toegenomen. Op 19 October 1936 was de jongen 6 pond zwaarder en 5 c.M. langer, dan bij het begin der insuline behandeling.

Het bleek, dat de lengtegroei niet voortdurend, maar in perioden plaats vond. De derde en laatste insulinekuur werd, ter stimulering van den groei, van 28 November 1936

tot 9 Januari 1937 toegediend. We gaven nu slechts 38 eenheden per dag. We konden weer een duidelijken aanwas in lengte noteren. Einde April 1937 werd het calcium- en phosphorusgehalte van het serum nog eens bepaald. De uitkomsten waren gewoon.

In Mei 1937 groeide de jongen geen millimeter. In Juni evenwel werd spontaan een nieuwe groeiperiode ingeluid. In $2\frac{1}{2}$ maand nam het lichaamsgewicht met 6 pond, de lengte met 2 c.M. toe. Nadat de insulinebehandeling begonnen is, werd *in nog geen 2 jaar tijd een gewichtstoenname van 16 pond en een lengtegroei van ruim 9 c.M. verkregen*, terwijl in het laatste halfjaar geen dieet meer gehouden is en de lever daarbij niet in volume toenam, alhoewel nog een matige vergroting van dit orgaan op 26 Augustus 1937 vastgesteld moest worden.

Het roentgenologisch onderzoek, dat na de behandeling met insuline plaats vond, bracht, behalve enkele groei-lijntjes aan het distale einde van den radius, in het skelet geen bijzonderheden aan den dag. Een verrassing was, dat de hartfoto een vergroting naar links te zien gaf. Het electrocardiogram toonde daarentegen een overwegen van de rechter harthelft aan. Glycogeenhart?

Met betrekking tot de *pathogenese* der hepatomegalia glycogenica werd er op gewezen, dat verschillende onderzoekers een stoornis in het zenuwstelsel waarschijnlijk geacht hebben. Deze zochten wij aan de hand van verschillende verschijnselen in het bovenste en middelste deel van het thoracale merg. Als oorzaak hiervoor namen we, gelet op het vroegtijdige voorkomen der glycogeenziekte, een obstetrisch letsel aan. De aandacht werd daarbij gevestigd op zeer recente onderzoekingen, betreffende bloedingen, verwekingen enz. van het ruggemerg, benevens subluxaties van ruggewervels. Het werd niet onmogelijk geacht, dat in sommige gevallen een vóór, tijdens of na de

geboorte toegebracht letsel van ruggemerg of wervelkolom, aansprakelijk gesteld moest worden voor het ontstaan van een glycogeenlever.

Op grond van het bovenstaande scheen ons de bloedverzorging van de ruggemergssegmenten een belangrijk aangrijpingspunt voor de *proefnemingen*. Deze werden verricht met behulp van een aantal konijnen, die zelden ouder waren dan 2—3 maanden. Op verschillende wijzen is getracht, stuwing in bepaalde ruggemergssegmenten teweeg te brengen: omsnoering en afklemming van de, het foramen intervertebrale binnentredende weefsels; het uitoefenen van druk en prikkeling door metalen pennetjes in den dorsalen wand van een tussenwervelgat te plaatsen. Tenslotte beviel het beste de plaatsing van een platina-plaatje tussen de proc. articulares van bepaalde wervels. Het gelukte op deze manieren enige afwijkingen van uiteenlopenden aard o.a. glucosurie, vetzucht, maagulcera, anaemie, op te wekken. Het bleek ook mogelijk, door op de aangegeven wijze te opereren in het bovenste of middelste deel van de borstwervelkolom, de bloedsuikerkrommen volgens Creselius-Seifert en Hagedorn-Jensen practisch na een adrenaline-injectie te doen samenvallen, terwijl ze dit voor de operatie niet deden. Met een aantal proeven werd aangetoond, dat de veranderingen in het bloedsuikergehalte na de toediening van adrenaline, wanneer deze gelijktijdig volgens Creselius-Seifert en een der moderne titratiemethodes bepaald werden, karakteristiek kunnen zijn voor pathologische toestanden in bepaalde ruggemergssegmenten. Ook na de toediening van insuline treft men bij geopereerde dieren eigenaardige veranderingen en verschillen in gelijktijdig vervaardigde bloedsuikercurven aan. Verder bleek, dat door een operatie in een bepaald deel van de wervelkolom niet alleen het bijbehorende ruggemergssegment, maar ook andere delen van het ruggemerg in hun gevoeligheid t.o.v. adrenaline gewijzigd

werden, wanneer hierin een tweede operatie verricht werd. Dit alles heeft onze mening versterkt, dat er waarde toe te kennen valt aan gelijktijdige bepalingen van het bloedsuikergehalte volgens Creselius-Seifert en volgens een van de moderne werkwijzen.

Verder kon door proefnemingen bij enkele konijnen, die innervatiestoornissen tussen Th. I en II en tussen V en VI op de boven aangegeven wijze toegebracht waren, aangetoond worden, dat het mogelijk is de hepatomegalia glycogenica van den mens bij het dier te reproduceren. Eén konijn is hiertoe uitvoerig onderzocht. Evenals bij onzen patiënt vonden we bij dit dier een leververgroting, een hartvergroting, stoornissen in de diurese en in de creatine-creatinine- en minerale stofwisseling, een gemiddeld iets te groot nuchter bloedsuikergehalte, ongewone bloedsuikercurven na belasting met glucose, normale gevoeligheid t.o.v. adrenaline, geen overgevoeligheid t.o.v. insuline, een te groot glycogeen gehalte van het bloed, een normaal cholesterine- en gewoon acetongehalte van het bloed. Verder gaf het dier de voorkeur aan koolhydraatarm voedsel, terwijl insuline de tolerantie voor koolhydraten ook bij het konijn blijkbaar vermeerderde.

Het pathologisch-anatomisch en scheikundig onderzoek na den dood van het konijn, die door hartverlamming veroorzaakt werd, klopte vrijwel volkomen met hetgeen bij den mens ook aangetroffen is. Onder den microscoop kon men in de lever het eigenaardige plantencelachtige beeld waarnemen, terwijl tal van cellen nog vol glycogeen zaten. De zwezerik verkeerde in een involutiestadium. In het hart werden verschijnselen van myocarditis aangetroffen. De bijniere waren veel kleiner, dan normaal. In de longen waren verschijnselen van enigen tijd bestaande stuwung. De hypophysis was iets kleiner, dan het hersenaanhangsel van het gezonde dier. In schildklier en epitheellichaampjes

zag men enkele afwijkingen aan de cellen en kernen, waarvan het echter niet zeker was, of ze op veranderingen wezen, die ook tijdens het leven aanwezig geweest zijn.

Bij een ander proefdier gelukte het door de inwerking van uitwendig geweld op Th. II en Th. VI een verminderde gevoeligheid t.o.v. adrenaline en een lichte hyperketonaemie op te wekken. Verder ontbrak bij dit dier de initiale insuline-hyperglycaemie, wanneer men het bloedsuikergehalte bepaalde volgens Miller-van Slyke. Volgens Creselius-Seifert was ze wel aanwezig. Later werd juist het omgekeerde waargenomen. De lever van dit dier had een glycogeengehalte van 6,84%. Het cholesterinegehalte van het bloed der laatste twee proefdieren was wel iets groter, dan dat van de controle, een overtuigende hypercholesterinaemie bestond er evenwel niet.

Enkele verschijnselen, waaronder ook de hypoglycaemie, wachten dus nog op reproductie. In het geheel genomen zijn er echter zoveel symptomen van de hepatomegalia glycogenica door de reeds meermalen genoemde operatie bij het konijn nagebootst, dat twijfel aan de juistheid der opvatting, n.l. dat de glycogeenziekte zou berusten op een innervatiestoornis, nauwelijks bestaan kan. Natuurlijk dient dit onderzoek herhaald en uitgebreid te worden, ten einde er meer overredingskracht aan te verlenen. Toch meen ik, in alle bescheidenheid, dat het me gelukt is, het door mijn hooggeachten leermeester gestelde probleem, n.l. het experimenteel verwekken der glycogeenziekte, tot een oplossing te brengen.

De laatste vraag, die gesteld dient te worden, is, hoe men zich aan de hand van het voorgaande de pathogenese der hepatomegalia glycogenica moet voorstellen.

Men zal zich uit het hoofdstuk der pathologische fysiologie herinneren, dat Mauriac, Debré, Sémelaigne, Biedermann, Hertz een fout in het

neuro-endocrine systeem aansprakelijk gesteld hebben voor de ontwikkeling der glycogeenlever. Loeschke meende, dat er iets moest haperen aan het complex sympathicus-adrenaline-diastrase-glycogeen. Behalve dat Debré meer het oog had op de centra in het zenuwstelsel, terwijl Loeschke den blik vooral op den sympathicus richtte, hebben genoemde onderzoekers geen nadere localisatie van de afwijking beproefd. Ten opzichte van het endocrine systeem heeft men zich duidelijker uitgesproken. Van Creveld hield immers rekening met een gewijzigde vorming van insuline en schildklierhormoon en een stoornis der hypophysis Hildebrand, Erben en Küster dachten vooral aan het laatst genoemde orgaan, Eppinger en Linneweh aan het pancreas, Lichtwitz aan pancreas en bijnieren. In ons geval achtten we een afwijkende werking van epitheellichaampjes, schildklier en pancreas waarschijnlijk, de vraag in het midden latend of de bijnieren ook in haar werking gestoord waren. In de levercel zelf vermoedde men afwijkingen in de colloïden (Unshelm), in den toestand en de werking van het diastatische enzym (Hertz, Loeschke) en in de structuur van het glycogeen (Kimmelstiel). Linneweh meende een versnelde suikervorming te moeten aannemen.

Verder zij nog herinnerd aan de klinische vormen der hepatomegalia glycogenica, zooals Debré & Sémelaigne, alsmede Mauriac, ze opgesteld hebben.

In verband met de genoemde opvattingen en de resultaten van onze onderzoekingen stellen wij ons den gang van zaken bij de hepatomegalia glycogenica als volgt voor:

Vóór, tijdens of na de geboorte ontstaan er door een trauma, of door een stoornis in de bloedverzorging, zenuwletsels o.a. ter hoogte van Th. V en VI en Th. I en II. Er zijn nu in hoofdzaak twee mogelijkheden. Al naar den

aard van het letsel — als geboorteletsel b.v. kent men immers zowel de bloedingen als verwekingen in het ruggemerg — worden de getroffen delen van het zenuwstelsel overgevoelig of minder gevoelig resp. ongevoelig t.o.v. adrenaline, anders uitgedrukt: er ontstaat een hyper- of hypofunctie van het gelaedeerde zenuwweefsel.

Het middelste deel van het thoracale merg is door de nervi splanchnici verbonden met de lever, de bijniere, enz. Het bovenste deel van het borstmerg is door de grensstreng verbonden met de schildklier, de epitheellichaampjes, enz.

A. *Eerste mogelijkheid: hyperfunctie van het gekwetste zenuwweefsel.*

Een versterkte stroom van impulsen langs de suikerbanen in de nervi splanchnici zal aanleiding geven tot een versnelde suikervorming in de lever. Evenzo zal vanuit het bovenste deel van het thoracale merg, via den sympathicus, de schildklier tot sterker functie aangezet worden, waardoor eveneens de suikervorming in de lever bevorderd wordt. Het suikergehalte van het bloed neemt toe. Het pancreas reageert hierop met een vermeerderde vorming van insuline, om de hoeveelheid suiker in het bloed weer gewoon te maken. Er ontstaat dus een *werkelijk, reactief hyperinsulinisme* (Eppinger). Het gevolg hiervan is een remming van het diastatische ferment in de lever en een snelle omzetting van suiker in glycogeen. Door de dissimilatorische instelling van de koolhydraatstofwisseling kan het gevormde glycogeen moeilijk voor periphere doeleinden verwerkt worden. Er ontstaat in de lever glycogeenstuwing, gepaard met een vermeerdering van het vochtgehalte, dus leververgroting.

Het bloedsuikergehalte zal dus wisselend en soms aan den groten kant zijn, want zodra het gehalte aan suiker weer normaal geworden is, vermindert de insulinesecretie, waarna vanuit het zenuwstelsel de suikervorming weer de

overhand kan krijgen en het pancreas opnieuw geprikkeld wordt. De overgevoeligheid t.o.v. adrenaline wordt door de insulinerwerking gemaskeerd. Overgevoeligheid t.o.v. insuline wordt vanzelfsprekend niet aangetroffen, eerder het tegendeel. De constante voorraad aan suiker, plus de vermeerderde insuline-vorming, zullen het ontstaan van ketonaemie, en dus ook van ketonurie, belemmeren. Deze kinderen zullen gewoonlijk geen groten eetlust hebben. Het organisme krijgt immers, zij het van binnen uit, steeds suiker toegevoerd. De voorkeur, die het konijn met hepatomegalia glycogenica aan den dag legde ten opzichte van groenvoer, is volkomen begrijpelijk. Men begrijpt nu ook, dat een koolhydraatarm en vetrijk dieet, evenals een insulinekuur, in sommige gevallen van glycogeenziekte nuttig kan zijn.

Er wordt bij deze kinderen een voortdurend beroep gedaan op de perifere voorraadstoffen. Dit feit, gepaard met een minder goeden eetlust, verklaart de waarneming, dat sommige kinderen met glycogeenziekte mager zijn. Daar vooral de glandula thyreoidea betrokken is bij het prijsgeven van de eiwitten aan de suikervorming, kunnen stoornissen in de eiwit- en creatine-creatinestofwisseling bij dezen vorm van glycogeenziekte verwacht worden.

Wanneer men verder bedenkt, dat de sympathicus remmende vezels bevat voor de epitheellichaampjes, dan verwondert men zich ook niet meer over het voorkomen van een insufficiëntie van genoemde kliertjes en stoornissen in de stofwisseling der mineralen, zoals bij onzen patiënt.

Daar er aan de alvleesklier grotere eisen, dan normaal, gesteld worden, kunnen geringe veranderingen in de structuur van deze klier ontstaan. De atrophie der bijniere is misschien te wijten aan gewijzigde trophische invloeden vanuit het zenuwstelsel.

Het komt me voor, dat het ziektebeeld, hetwelk onze patiënt en het uitvoerig onderzochte konijn vertoonden,

op boven aangegeven wijze verklaard kan worden. Tevens wordt het begrijpelijk, dat bij de glycogeenziekte verschijnselen van suikerziekte kunnen voorkomen, en dat de eerstgenoemde ziekte in de tweede kan overgaan, als het pancreas faalt (P a r n a s & W a g n e r?). Maar ook het ontstaan van glycogeenziekte uit suikerziekte, wanneer de laatstgenoemde behandeld wordt met insuline (M a u r i a c), verwondert ons niet meer.

B. Tweede mogelijkheid: hypofunctie van het gekwetste zenuwweefsel.

In dit geval treft men heel iets anders aan. Er gaat slechts een zwakke stroom van impulsen langs de nervi splanchnici naar de lever. De glandula thyreoidea deelt, wat haar zenuwverzorging aangaat, in hetzelfde lot. De voorraadschuren aan de peripherie blijven gevuld, want de middelen om ze te ledigen zijn onvoldoende. Het contra-insulaire systeem is insufficiënt; men kan ook zeggen: er bestaat een *relatief hyperinsulinisme* (Lichtwitz). De koolhydraatstofwisseling is voortdurend assimilatorisch ingesteld. Aan het bloed wordt al maar suiker ontnomen; de perifere voorraden worden steeds aangevuld. Er ontstaan hypoglycaemische toestanden, die door de insufficiëntie van het contra-insulaire systeem weinig of geen verschijnselen veroorzaken. Het tekort aan bloedsuiker zal evenwel het hongergevoel gaande houden. Een goede eetlust en een voorliefde voor koolhydraten zijn bij dezen vorm van hepatomegalia glycogenica bekende verschijnselen. De kinderen met deze afwijking ondergaan een voortdurende interne insulinekuur. Het relatieve hyperinsulinisme maakt echter, dat het diastatische enzym in haar werking geremd is, zodat de afbraak van het glycogeen in de lever gestoord is. Inwendig koolhydraatgebrek is het gevolg. Het weefsel-eiwit kan door de niet

normaal werkende schildklier weinig diensten bewijzen bij de nieuwvorming van suiker. De vetreserves kunnen blijkbaar wel aangesproken worden. Lipaemie is het gevolg. De gluconeogenese verloopt evenwel door de assimilatorische instelling van de stofwisseling niet zoals het behoort. De ketolichamen verschijnen ten tonele, hyperketonaemie en ketonurie zijn het gevolg. De hypercholesterinaemie is vermoedelijk ook op dezelfde wijze te verklaren.

De geringe gevoeligheid t.o.v. adrenaline is blijkbaar toe te schrijven aan den aard van het letsel, dat aan bepaalde delen van het zenuwstelsel toegebracht is. Dat deze kinderen zeer gevoelig zijn voor insuline is alleszins begrijpelijk, want het contra-insulaire mechanisme is in zijn werking gestoord.

En zouden de bijzonderheden aan het skelet, die men vaak bij deze ziekte heeft waargenomen, ik denk o.a. aan de osteoporose, niet te wijten zijn aan een bepaalde hyperfunctie van de epitheellichaampjes, daar de sympathische innervatie van deze kliertjes een minus kan vertonen.

Bij het konijn met de verminderde gevoeligheid t.o.v. adrenaline vonden we na vasten slechts een geringe toename van de stikstofafscheiding met de urine. Is ook dit thans niet begrijpelijk geworden, evenals de geringe afwijkingen, die men bij dezen vorm van hepatomegalia glycogenica in de eiwitstofwisseling en creatine-creatinine-stofwisseling vindt?

Ik kom nog eens terug op het patiëntje van P a r n a s & W a g n e r. Zou dit kind niet dezen vorm van hepatomegalia glycogenica gehad hebben, terwijl de alvleesklier insufficiënt was? Men denke aan de nuchtere hypoglycaemie en de hyperglycaemische waarden van het bloed-suikergehalte na maaltijden en na belasting met glucose.

Hoe kon dit kind later suikerziekte krijgen? Men kan zich voorstellen, dat het pancreas langzamerhand slechter is

gaan functionneren en de intrede der puberteit veranderingen in het organisme teweeg gebracht heeft. Maar er moet met nog een andere mogelijkheid rekening gehouden worden. Men herinnere zich de tweede blauwe Vlaamse Reus, die een hamertik tegen de doornuitsteeksels van Th. II en van Th. VI gekregen heeft. Aanvankelijk namen we bij dit dier een verminderde gevoeligheid t.o.v. adrenaline waar. Later evenwel was deze overgegaan in een overgevoeligheid t.o.v. genoemde stof. Men zal dus in de menselijke pathologie ook deze verandering te overwegen hebben. Misschien kan de vorm B in den vorm A van hepatomegalia glycogenica overgaan. In hoeverre ook het omgekeerde voorkomt, moet nog bestudeerd worden, evenals de vraag, of hypo- naast hyperfunctie van de reeds meermalen genoemde delen van het zenuwstelsel voor kan komen.

Het is intussen goed te begrijpen, dat het beeld der hepatomegalia glycogenica zeer verschillend kan zijn, en dat het zeker niet door één bepaald symptomencomplex gekarakteriseerd is.

Thans dient nog enige aandacht gewijd te worden aan de verschijnselen der glycogeenziekte, die niet direct verband houden met de gestoorde stofwisseling. Ik denk b.v. aan de ontstekingen der luchtwegen, de afwijkingen aan het darmkanaal, de bloedarmoede, enz. We zullen op deze symptomen niet ingaan, daar hier weer nieuwe problemen liggen. Ook ten aanzien van deze ziekteverschijnselen houde men de innervatie van de zieke organen in het oog en rekene men met een wisselende uitbreiding van het letsel in het zenuwstelsel. Men denke aan de anaemie en de spierverlammingen, die door een innervatiestoornis ter hoogte van Th. II, III en IV bij konijnen opgewekt konden worden. Kortom, de werkwijze der neurologen moet overgebracht worden op het gebied der

interne geneeskunde. Aan de klacht van E p p i n g e r & H e s s, n.l. dat er geen pathologie van het zenuwstelsel der inwendige organen bestaat, moet alle grond ontnomen worden. De internist, ja ieder arts, zij neuroloog, kenner van het vegetatieve zenuwstelsel! Men zoeke naar middelen om de innervatiestoornis met physische methodes te meten. Misschien zijn er bioelectrische verschijnselen of andere vormen van energie te registreren. Dit zal de ontginning van een groot, belangrijk en goeddeels nog braak liggend terrein zeer bevorderen. Deskundigen mogen uitgenodigd worden, hetzij bij den mens of bij het dier, de veranderingen in het zenuwstelsel op te sporen, die gepaard gaan met de beschreven innervatiestoornissen. Men zoeke ook nieuwe wegen met betrekking tot de therapie van dit soort afwijkingen.

Tenslotte nog een enkel woord over de *prophylaxis* der glycoegeenziekte. Deze ligt voornamelijk op verloskundig gebied. Een uitvoerige behandeling van deze materie ligt buiten het plan van dit geschrift. Alleen zij medegedeeld, dat F ö d e r l¹⁵⁹, ter voorbehoeding van halsmergbeschadigingen, de barendende vrouw verbiedt op te staan, als het hoofd onbeweeglijk in het bekken staat. N e v i n n y³⁷⁷ wijst met het oog op het ontstaan van geboortelletsels het vroegtijdig breken der vliezen van de hand. Er dient volgens genoemden onderzoeker slechts een zeer matig gebruik van weeëndrijvende middelen gemaakt te worden, terwijl ook al te grote bezorgdheid voor het perineum niet gewenst is. Het ontwikkelen van de schouders dient omzichtig te geschieden. Veel waarde kent N e v i n n y toe, ter voorkoming van stuwing in het zenuwstelsel, aan cardiazol-inspuitingen zodra de kindertelijke harttonen tijdens de baring slecht worden, of als er bij de moeder, door struma of hartgebreken, circulatiestoornissen bestaan.

SAMENVATTING.

1. Aan de hand van verschillende ziektegeschiedenissen worden de kliniek, pathologische anatomie, pathologische physiologie, pathogenese, differentiële diagnose, therapie en decursus der thesaurismosis glycogenica besproken.
2. De aandacht wordt er op gevestigd, dat het biologisch-chemisch symptomencomplex van S n a p p e r-v a n C r e v e l d, hoe belangrijk dit moge zijn voor een bepaalden vorm van glycogeenziekte, niet obligaats gesteld kan worden voor de diagnose hepatomegalia glycogenica.
3. Deze opvatting wordt gesteund door een uitvoerig onderzoek van eigen patiënt, bij wien de diagnose hepatomegalia glycogenica door proeflaparotomie en pathologisch-anatomisch onderzoek van een proefexcisie gesteld kon worden, alsmede door de uitkomsten der dierproeven.
4. Voor de mening van M a u r i a c, dat een glycogeenlever zich bij diabetische kinderen onder insulinebehandeling kan ontwikkelen, wordt o.a. steun gezocht bij een ziektegeschiedenis van D u p é r i é & M a u p e t i t. Naar aanleiding hiervan wordt voorgesteld deze glycogeenlever als *secundair* te onderscheiden van den *primairen*, zogenaamd idiopathischen vorm van hepatomegalia glycogenica.
5. Onze patiënt, een jongen van 13 jaar, had een matige vergroting van de lever en een iets vergrote rechter schildklierkwab. Er bestond bij hem geen hypoglycaemie in nuchteren toestand, geen verminderde gevoeligheid t.o.v.

adrenaline en geen acetonurie. Het cholesterinegehalte van zijn bloed was normaal. Een diureseproef toonde aan, dat de vochtafscheiding langs de nieren vertraagd plaats vond.

6. Een koolhydraatarm en vetrijk dieet, dat in 24—36 uur bij een gezond controle kind acetonurie opwekte, werd 10 maanden lang goed verdragen, zonder dat ooit ketolichamen in de urine aangetoond konden worden. Door dit menu werd, in tegenstelling met gewoon, koolhydraatrijk of eiwitrijk voedsel, verdere vergroting van de lever voorkomen, terwijl de diurese verbeterde. Enkele malen had de jongen in de vroege morgenuren een aanval van algehele stijfheid, die aan tetanie toegeschreven werd.

7. Het onderzoek bracht vervolgens aan het licht: stoornissen in de stofwisseling der mineralen, o.a. een verminderd gehalte aan Ca, een vergroot gehalte aan anorganische P en een toegenomen alkali-reserve van het bloedserum; stoornissen in de koolhydraatstofwisseling, o.a. vrij sterk wisselende en soms iets te grote nuchtere bloedsuikergehalten, een aanzienlijke toeneming en vertraagde vermindering van het bloedsuikergehalte na belasting met glucose, een te groot glycogeengehalte van het bloed en ongewone veranderingen in het bloedsuikergehalte na de toediening van adrenaline onder de huid; stoornissen in de vetstofwisseling, o.a. een te groot nuchter vetgehalte van het bloed, dat abnormale wijzigingen vertoonde na een belastingsproef met room; een abnormaal eiwitspectrum van het bloed; stoornissen in de creatine-creatinine-stofwisseling; stoornissen in de diurese, gepaard gaande met een ongewone afscheiding van anorganische stoffen langs de nieren, als met het water tegelijk glucose toegediend werd. Op grond van de resultaten, die het onderzoek opleverde, en na theoretische overwegingen, werd een afwijkende werking van schildklier, epitheellichaampjes en alvleesklier waarschijnlijk geacht, een stoornis in de werking der bijnieren in het midden latend.

8. De tolerantie t.o.v. koolhydraten, geoordeeld naar de grootte van de lever, het gewicht en de lengtegroei van den patiënt, namen aanzienlijk toe na enkele injectiekuren met vrij grote hoeveelheden insuline (tot 60 E. per dag). Terwijl de jongen ongeveer gedurende 2 jaren, vóór deze behandeling begonnen werd, in het geheel niet groeide, is hij sinds de insulinekuren ruim 9 c.M. langer en 16 pond zwaarder geworden. In de laatste maanden viel er een spontane toeneming in lengte en gewicht waar te nemen. De patiënt eet nu van alles, zonder dat de lever in grootte toeneemt.

9. Na deze behandeling werd een roentgenologisch onderzoek verricht. De sella turcica was normaal, evenals het handwortelskelet; de radius vertoonde groeilijntjes. Het hart was naar *links* vergroot. Het electrocardiogram toonde daarentegen een overwegen van de *rechter* harthelft aan. Glycogeenhart?

10. Op grond van het feit, dat de glycogeenziekte vaak spoedig na de geboorte ontstaat, en naar aanleiding van recente onderzoekingen over de uitbreiding en aard der geboorteletsels met betrekking tot het centrale zenuwstelsel, wordt als oorzaak der glycogeenlever bij onzen patiënt, die snel en zonder deskundige hulp ter wereld gekomen is, een innervatiestoornis verondersteld. In verband met verschillende verschijnselen der glycogeenziekte wordt deze gezocht in het bovenste en middelste deel van het thoracale merg.

11. Zoveen genoemde onderzoekingen over geboortetraumata hebben in het bijzonder den nadeligen invloed van bloedsstuwung op het zenuwstelsel in het licht gesteld. Om stuwung in een bepaald segment van het ruggemerg op te wekken, hebben we op verschillende manieren getracht, het volume van de weefsels, die het foramen intervertebrale bij konijnen van 2—3 maanden oud passeren, te verkleinen. De werkwijze, waarbij een platina-

plaatje geplaatst wordt tussen de processus articulares van twee aangrenzende wervels, is ons het beste bevallen. Het gebruik van metaal heeft het voordeel, dat roentgenologische controle ten allen tijde mogelijk is.

12. Een aantal konijnen hebben we op de aangegeven wijze geopereerd. Uiteenlopende verschijnselen en ziektebeelden zijn daardoor verwekt.

13. Met het oog op de stofwisseling der koolhydraten werd in verschillende proeven de invloed van het bovenste en middelste deel van het thoracaalmerg hierop aangetoond. De aandacht werd gevestigd op het feit, dat het van belang kan zijn, in hetzelfde monster bloed een suikerbepaling te verrichten volgens Creselius-Seifert en volgens een der moderne titratie-methodes (Hagendorn-Jensen, Miller-van Slyke).

14. Een der konijnen vertoonde, na een innervatiestoornis tussen Th. I en II en tussen Th. V en VI opgewekt te hebben, een ziektebeeld, dat zeer veel punten van overeenkomst bezat met dat van onzen patiënt. Het microscopische beeld van de lever bevestigde de klinisch-chemisch gestelde diagnose bij dit dier, dat uitvoerig onderzocht werd.

15. Bij een ander konijn werd de invloed van het trauma der wervelkolom op de koolhydraatstofwisseling aangetoond door op bepaalde wijze een hamertik toe te dienen aan de doornuitsteeksels van Th. II en Th. VI. We vonden o.a. een verminderde gevoeligheid van het proefdier t.o.v. adrenaline en een iets toegenomen acetongehalte van het bloed, benevens een groot glycogeen gehalte der lever.

16. Op grond van het onderzoek, dat wij bij onzen patiënt verrichtten en de uitkomsten der dierproeven, worden *twee zuivere vormen* van primaire hepatomegalia glycogenica onderscheiden:

A. Die, welke berust op een *hyperfunctie* van de centra

in het bovenste en middelste deel van het thoracale merg, met als gevolg een *reactief hyperinsulinisme*. Men vindt hierbij een normaal tot iets te groot bloedsuikergehalte, een ogenschijnlijk normale gevoeligheid ten opzichte van adrenaline, een gewone of iets verminderde gevoeligheid ten aanzien van insuline, een normaal gehalte aan cholesterine en ketolichamen in het bloed (eigen patiënt).

B. Die, welke berust op een *hypofunctie* van de genoemde centra met als gevolg een *relatief hyperinsulinisme*. Men vindt bij dezen vorm van hepatomegalia glycogenica een hypoglycaemie, een verminderde gevoeligheid t.o.v. adrenaline, een overgevoeligheid t.o.v. insuline, een ketosis en een hypercholesterinaemie (V a n C r e v e l d).

17. De prophylaxis der glycogeenziekte ligt voornamelijk op obstetrisch gebied, terwijl met het oog op de therapie nieuwe wegen gezocht dienen te worden.

SUMMARY.

1. With reference to different case histories the clinical picture, morbid anatomy, morbid physiology, pathogenesis, differential diagnosis, therapy and course of the saurismosis glycogenica are discussed.
2. The attention is drawn to the fact that the biological-chemical syndrome of Snapper-van Creveld, however important this may be for a special form of glycogen disease, cannot be made obligatory on the diagnosis hepatomegalia glycogenica.
3. This conception is supported by a minute examination of a patient of our own, whose ailment was diagnosed as hepatomegalia glycogenica by an exploratory operation and histological examination of an excised piece of liver, together with experimental evidence obtained on rabbits.
4. The view of Mauriac that a glycogen liver may develop in diabetic children under insuline treatment, appears to be supported by a case history of Dupérieré & Maupetit. In connection herewith we proposed to distinguish a *primary*, so-called idiopathic form of glycogen liver from a *secondary* form of hepatomegalia glycogenica, which Mauriac has drawn attention to.
5. Our patient, a boy of 13, showed a moderate enlargement of the liver and a slightly enlarged right lobe of the thyroid gland. In the fasting condition there was no hypoglycemia, no diminished response of the blood sugar to adrenaline, no acetonuria, no over-sensitiveness with respect to insulin, no increased amount of cholesterol in

the blood. The excretion of fluid by the kidneys was retarded.

6. A diet poor in carbohydrates and rich in fat, which produced acetonuria with a healthy control-child in 24—36 hours, was agreed with during 10 months without ketone bodies appearing in the urine. By this menu, as against common food, or food rich in carbohydrates or proteins, further increase in the size of the liver was prevented, while the diuresis improved. Sometimes the boy suffered an attack of entire muscular stiffness in the early morning hours, which was ascribed to tetany.

7. Continued investigations brought to light disturbances in the metabolism of minerals, a.o. a decreased content of Ca, an increased content of inorganic P and an increased alkalireserve of the bloodserum; disturbances in the metabolism of the carbohydrates, a.o. a varying and sometimes too large a content of sugar in the blood; a considerable increase and retarded decrease of the percentage of blood sugar after the administration of glucose; an increased glycogen content of the blood; unusual changes of the blood sugar concentration after a subcutaneous injection of adrenaline, disturbances in the metabolism of fat, a.o. a high level of the fasting fat content of the blood, undergoing unusual alterations after the administration of cream; an abnormal protein spectrum; disturbances in the metabolism of cratin-creatinine; disturbances in the elimination of water, together with an extraordinary excretion of inorganic materials by the kidneys when glucose and water were administered at the same time. The results of our investigations, together with theoretical reflections, made probable a disordered action of the thyroid and parathyroid glands and pancreas, offering no definite opinion on the function of the suprarenal glands.

8. The tolerance for carbohydrates, judging from the size of the liver, the weight of the patient and the increase of

his length, increased considerably after a few series of injections with fairly large amounts of insuline (up to 60 U. a day). Whereas the boy during about two years before the beginning of this treatment did not grow at all, he gained about 4 inches in length and 18 pounds in weight since we started the insuline cure. In the last few months a spontaneous increase in weight and length could be recorded. The patient eats everything now, without the liver increasing in bulk.

9. After this treatment the boy was examined by X-rays. The sella turcica and carpal bones were normal, the radius showed lines of growth. The heart was enlarged to the *left*. The electrocardiogram on the other hand indicated *right* ventricular preponderance. Glycogen heart?

10. In virtue of the fact that glycogen disease makes often its appearance shortly after birth, and in connection with recent researches on the development and character of birth injuries with regard to the central nervous system, we surmise a disordered supply of nervous stimuli as the cause of the glycogen liver of our patient, who was born very rapidly and without skilful medical help. In view of several symptoms of glycogen disease, the source of faulty innervation is sought in the upper and middle part of the thoracic spinal medulla.

11. The above mentioned researches about birth traumata have commanded special attention to the deleterious influence of the damming up of blood on the nervous system. To produce congestion in a special segment of the spinal marrow of rabbits from 2—3 months old, we have tried in several ways to reduce the volume of the structures that pass the intervertebral foramen. We preferred the method, in which a small platinum plate is put between the articular processes of two adjacent vertebrae. The use of metal has the advantage of roentgenological control being possible at all times.

12. We have operated a number of rabbits in the manner indicated. Diverting phenomena and syndromes have been evoked.

13. The influence of the upper and middle part of the thoracic marrow on the metabolism of carbohydrates has also been proved in this way. Attention is called to the fact that it may be of importance to determine the sugar content in the same sample of blood by the method of Creselius-Seifert and by one of the modern titration procedures (Hagedorn-Jensen, Miller-van Slyke).

14. One of the rabbits, after having evoked a disordered innervation between Th. I and II, and between Th. V and VI, fell ill with a disease which showed close similarity with that of our patient. This animal was investigated thoroughly. Microscopic examination of the liver proved the diagnosis hepatomegalia glycogenica to be correct, thus upholding our theory on the cause of glycogen disease.

15. Another rabbit, after dealing a blow in a special way to the spinous processes of Th. II and Th. VI, developed a slight ketosis and lessened sensitiveness to adrenaline, judging by the rise of the blood sugar after a subcutaneous injection, together with a high content of glycogen in the liver.

16. Founded on the results of clinical and experimental investigations, *two basic forms* of hepatomegalia glycogenica are distinguished:

A. The form which is due to a *hyperfunction* of one or more centra in the upper and middle part of the thoracic spinal medulla. The concentration of the bloodsugar is normal or somewhat raised; the sensitiveness to adrenaline is apparently normal, that to insulin is normal or diminished; the contents of cholesterol and ketone bodies in the blood are normal. With this form of glycogen liver we find a *reactive hyperinsulinism* (own patient).

B. The form which is due to a *hypofunction* of said

centra bringing on a *relative hyperinsulinism*. With this form we find diminished sensitiveness to adrenaline; oversensitiveness to insuline; ketosis; hypercholesterolemia (Van Creveld).

17. The prophylaxis of glycogen disease belongs mainly to the duty of the obstetrician, whereas new therapeutic measures ought to be sought.

RÉSUMÉ.

1. En suivant les différentes histoires de maladies, on traite la clinique, l'anatomie pathologique, la physiologie pathologique, la pathogénie, le diagnostic différentiel, la thérapie et le cours de la thesaurismosis glycogenica.
2. On attire l'attention sur le fait que le syndrome biologico-chimique de Snapper-van Creveld, quelque'important que ceci puisse être pour une forme spéciale de la maladie glycogénique, ne peut pas être obligatoire pour la diagnose hépatomégalie glycogénique.
3. Cette conception est appuyée par l'examen détaillé d'un malade particulier, dont le diagnostic pouvait être fait après une laparotomie à titre d'essai et après l'examen pathologico-anatomique d'une excision du foie, ainsi que par suite des résultats d'expérimentations avec des bêtes.
4. Pour confirmer l'opinion de Mauriac qui déclare qu'un foie glycogénique peut se former chez des enfants diabétiques par suite d'un traitement d'insuline, on s'appuie sur une histoire de maladie de Dupérié & Maupetit. A l'occasion de ceci on propose de distinguer ce foie glycogénique comme étant *secondaire*, de la forme *primaire*, soi-disant idiopathique de l'hépatomégalie glycogénique.
5. Notre malade, un garçon de 13 ans, avait un agrandissement modéré du foie et le lobe droit du corps thyroïde un peu trop grand. Il n'y avait pas chez lui de hypoglycémie quand il était à jeun, son sensibilité á l'adrénaline ne diminuait pas et il n'avait pas d'acétonurie. La teneur

de son sang en cholestérol était normale. Une épreuve de diurèse montrait que la sécrétion d'urine était attardée aux reins.

6. Un régime pauvre en hydrates de carbone et riche en matières adipeuses qui suscite dans 24 à 36 heures de l'acétonurie chez un enfant contrôlé, en bonne santé, fut supporté bien pendant 10 mois, sans que jamais des corps cétoniques pussent être démontrés dans l'urine. Au moyen de cette nourriture, par opposition aux aliments riches en hydrates de carbone ou en albumines et au régime normal, on prévint l'agrandissement ultérieur du foie, et la diurèse s'améliorait. Quelquefois le garçon avait au point du jour un accès de rigidité complète qui fut attribuée à tétanie.

7. L'examen mettait ensuite en évidence: des troubles dans le métabolisme des minéraux, e.a. une teneur diminuée en Ca, une teneur agrandie en P inorganique et une réserve alcaline élevée du sérum du sang. Des troubles dans les échanges des hydrates de carbone, e.a. dans le sang, lorsque le garçon était à jeun, des teneurs en sucre, changeant assez fortement et étant quelquefois un peu trop élevées, une augmentation considérable et une diminution ralentie de la teneur du sang en sucre après être chargé de glucose une teneur en glycogène trop élevée et des changements inaccoutumés dans la teneur du sang en sucre après l'administration d'adrénaline sous la peau. Des troubles dans les échanges des matières adipeuses, e.a. lorsque le garçon était à jeun, une teneur trop grande du sang en graisse qui, nourri de crème à titre d'essai, montrait des changements insolites. Un spectre anormal d'albumines du sang. Troubles dans les échanges de créatine-créatinine. Troubles dans la diurèse, accompagnés d'une sécrétion insolite de matières inorganiques le long des reins, quand de la glucose fut donnée en même temps que l'eau. A cause des résultats obtenus par l'examen et après des réflexions théoriques, on croyait qu'un fonc-

tionnement différent du corps thyroïde, des parathyroïdes et du pancréas était vraisemblable, sans trancher la question de savoir si le fonctionnement des glandes sur-rénales était troublé.

8. La quantité tolérée des hydrates de carbone, à en juger d'après l'ampleur du foie, le poids et la longueur du malade, augmentaient considérablement après quelques injections d'assez grandes quantités d'insuline (jusqu'à 60 U. par jour). Le garçon, ne grandissant pas du tout pendant environ deux ans avant ce traitement, est devenu, depuis les cures d'insuline, plus long de 10 c.M. et plus lourd de 16 livres. Pendant les derniers mois on pouvait apercevoir une croissance spontanée en longueur et en poids. Le malade mange aujourd'hui tout sans que son foie s'agrandisse.

9. Après ce traitement un examen röntgenologique eut lieu. La selle turcique était normale, ainsi que le squelette du carpe. Le radius montrait des lignes de croissance. Le coeur était agrandi vers la *gauche*. L'électrocardiogramme montrait au contraire un surpoids du côté *droit* du coeur. Coeur glycogénique ?

10. A cause du fait que la maladie glycogénique se manifeste souvent bientôt après la naissance, et à propos de recherches récentes sur l'extension et la nature des traumatismes natals, offensant le système nerveux central, nous supposons un trouble d'innervation comme cause du foie glycogénique de notre malade, qui est entré dans le monde d'une façon rapide et sans l'assistance d'un expert. Ce trouble doit être cherché, en rapport avec de différents symptômes de la maladie glycogénique dans la partie supérieure et centrale de la moelle thoracique.

11. Les recherches susdites sur les traumatismes natals ont mis en évidence en particulier l'influence nuisible de la congestion sur le système nerveux. Pour exciter la stase sanguine dans un segment spécial de la moelle épinière,

nous avons essayé de différentes façons de réduire le volume des tissus qui passent le foramen intervertébral de lapins, âgés de 2 à 3 mois. La méthode, qui place une mince plaque de platine entre les apophyses articulaires de deux vertèbres contiguës, nous a plu le mieux. L'usage de métal a l'avantage que le contrôle röntgenologique est possible à tout moment.

12. Nous avons opéré un certain nombre de lapins de la façon indiquée ci-dessus. Nous avons suscité ainsi des maladies et des symptômes divergents.

13. En vue des échanges des hydrates de carbone, l'influence qu'exerce sur cela la partie supérieure et centrale de la moelle thoracique est démontrée par des expérimentations différentes. Nous attirons l'attention sur le fait qu'il peut être important de déterminer le sucre dans un même échantillon de sang selon Creselius-Seifert et selon une des méthodes modernes de titration (Hagedorn-Jensen, Miller-van Slyke).

14. Chez un des lapins se manifestait, après qu'on avait suscité un trouble d'innervation entre Th. I et II, et entre Th. V et VI, une maladie qui montrait beaucoup de points de contact avec celle de notre malade. L'image microscopique du foie confirmait le diagnostic clinico-chimique de cette bête qui fut examinée en détails.

15. Sur un autre lapin l'influence du traumatisme de la colonne vertébrale, causé d'une façon spéciale par un coup de marteau, sur les échanges des hydrates de carbone fut démontrée. Nous trouvons e.a. une sensibilité moins grande de l'animal en expérience à l'égard de l'adrénaline, une plus grande quantité d'acéton dans le sang et une teneur agrandie du foie en glycogène.

16. A cause de l'examen auquel nous avons soumis notre malade et des résultats des expérimentations avec des bêtes, nous distinguons *deux formes pures* de l'hépatomégalie glycogénique primaire:

A. Une forme, qui est fondée sur l'*hyperfonction* des centres dans la partie supérieure et centrale de la moelle thoracique, suivie par l'*hyperinsulinisme réactif*. Il en résulte une glycémie à jeun normale ou un peu trop élevée; après injection d'adrénaline, en apparence, une élévation normale du sucre du sang; après injection d'insuline, un abaissement normal ou trop lent de la glycémie; une teneur du sang en cholestérol et en corps cétoniques normale (notre malade).

B. Une forme, qui résulte d'une *hypofonction* des centres nommés ci-dessus, accompagnée d'un *hyperinsulinisme relatif*. On observe: une hypoglycémie à jeun; après injection d'adrénaline, une élévation du sucre du sang peu accentuée; après injection d'insuline, un fort abaissement de la glycémie; une quantité élevée du cholestérol et des corps cétoniques dans le sang (Van Creveld).

17. La prophylaxie de la maladie glycogénique appartient principalement au domaine de l'accoucheur, et on doit chercher de nouvelles voies thérapeutiques.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. An Hand verschiedener Krankheitsgeschichten werden die Klinik, die pathologische Anatomie, pathologische Physiologie, Pathogenese, Differentialdiagnose, Therapie und der Verlauf der Thesaurismosis glycogenica besprochen.
2. Es wird darauf hingewiesen, dass der biologisch-chemische Symptomenkomplex Snapper-van Creveld wie bedeutend dieser auch für eine gewisse Form der Glykogenkrankheit sein möge, nicht obligatorisch sein kann für die Diagnose Hepatomegalia glycogenica.
3. Diese Auffassung wird gestützt durch eine ausführliche Untersuchung eines eigenen Patienten, bei dem die Diagnose Hepatomegalia glycogenica durch Probelaparotomie und pathologisch-anatomische Untersuchung einer Probeexzision gestellt werden konnte, sowie durch die Ergebnisse der Tierproben.
4. Für die Meinung von Mauriac, dass sich eine Glykogenleber bei diabetischen Kindern unter Insulinbehandlung bilden könne, wird eine Stütze gesucht bei einer Krankheitsgeschichte von Dupérieré & Maupetit. Diesbezüglich wird vorgeschlagen, diese Glykogenleber als sekundär von der primären sogenannten idiopathischen Form von Hepatomegalia glycogenica zu unterscheiden.
5. Unser Patient, ein Junge von 13 Jahren, hatte eine mässige Vergrösserung der Leber und eine geringe Volumenzunahme der rechten Lappen der Schilddrüse. Es bestand bei ihm keine Hypoglykämie in nüchternem

Zustände, keine geringere Empfindlichkeit gegen Adrenalin, keine Überempfindlichkeit gegen Insulin und keine Ketonurie. Der Cholesteringehalt seines Blutes war normal. Eine Diureseprobe zeigte, dass die Ausscheidung des Harns verzögert wurde.

6. Eine kohlehydratarme und fettreiche Kost, die in 24—36 Stunden bei einem gesunden Kontrollkinde Azetonurie erregte, wurde 10 Monate lang gut ertragen, ohne dass sich je Ketokörper in dem Urin zeigten. Durch dieses Menü wurde, im Gegensatz zur gewöhnlichen, kohlenhydratreichen oder eiweissreichen Nahrung weitere Vergrösserung der Leber vermieden, während die Diuresis verbesserte. Einige Male hatte der Junge in den frühen Morgenstunden einen Anfall von völliger Steifheit, die der Tetanie zugeschrieben wurde.

7. Die Untersuchung brachte später ans Licht: Störungen im Stoffwechsel der Mineralien, u.a. einen verringerten Ca-Gehalt, einen vergrösserten Gehalt des anorganischen P und eine zugenommene Alkalireserve des Blutserums, Störungen im Kohlehydratstoffwechsel, u.a. einen ziemlich stark wechselnden und zuweilen ein wenig zu grossen nüchternen Blutzuckergehalt, eine bedeutende Zunahme und verzögerte Abnahme des Blutzuckergehaltes nach Belastung mit Glykose, einen zu grossen Glykogengehalt des Blutes und eine ungewöhnliche Veränderung im Blutzuckergehalt nachdem man Adrenalin unter die Haut gespritzt hatte; Störungen im Fettstoffwechsel, u.a. einen zu grossen nüchternen Fettgehalt des Blutes, das ungewöhnliche Änderungen nach einer Belastungsprobe mit Sahne zeigte; ein abnormes Eiweisspektrum; Störungen im Kreatin-Kreatininstoffwechsel; Störungen in der Diuresis, verbunden mit einer ungewöhnlichen Absonderung anorganischer Stoffe durch die Nieren, wenn mit dem Wasser zugleich Glykose verabreicht wurde. Auf Grund der Resultate der Untersuchungen und nach theoretischen

Erwägungen wurde einer abweichenden Wirkung von Schilddrüse, Epithelkörperchen und Pankreas für wahrscheinlich gehalten; die Frage ob eine Störung in der Wirkung der Nebennieren bestehe, bleibe dahin gestellt.

8. Die Toleranz für Kohlehydrate, nach der Grösse der Leber, dem Gewicht und der Längenzunahme zu urteilen, nahm nach einigen Injektionskuren mit ziemlich grossen Insulinmengen (bis 60 E. pro Tag) bedeutend zu. Während der Junge ungefähr zwei Jahre lang ehe diese Behandlung angefangen wurde, gar nicht wuchs, ist er seit den Insulinkuren um ungefähr 10 c.m. länger und 8 kg schwerer geworden. In den letzten Monaten war eine spontane Längen- und Gewichtszunahme wahrzunehmen. Der Patient iszt jetzt alles, ohne dass die Leber in Grösse zunimmt.

9. Nach dieser Behandlung wurde eine röntgenologische Untersuchung angestellt. Die Sella turcica war normal, ebenso wie das Handwurzelskelett; der Radius zeigte Querlinien. Das Herz war nach links vergrössert. Das Elektrokardiogramm zeigte die Rechtsform. Glykogenherz?

10. Auf Grund der Tatsache, dass die Glykogenkrankheit oft bald nach der Geburt entsteht und anlässlich rezenter Untersuchungen nach der Ausdehnung und dem Charakter der geburtstraumatischen Schäden des Zentralnervensystems, wird als Ursache der Glykogenleber bei unserm Patienten, der schnell und ohne sachkundige Hilfe zur Welt gekommen ist, eine Innervationsstörung angenommen. Im Zusammenhang mit verschiedenen Erscheinungen der Glykogenkrankheit wird diese in dem oberen und mittlern Teil des Thorakalmarks gesucht.

11. Oben erwähnte Untersuchungen über Geburtstraumata haben namentlich den nachteiligen Einfluss der Stauung auf das Nervensystem ans Licht gebracht. Um Stauungshyperämie in einem bestimmten Segment des

Rückenmarks zu erregen, haben wir auf verschiedene Weisen versucht das Volumen der Gewebe, die durch das Foramen intervertebrale bei 2 bis 3 Monate alten Kaninchen die Wirbelsäule hineintreten, zu verkleinern. Das Verfahren wobei ein Platinplättchen zwischen die Processus articulares zweier nebeneinander liegenden Wirbel gestellt wird, hat uns am besten gefallen. Der Gebrauch eines Metalles hat den Vorzug, dass die röntgenologische Kontrolle zu allen Zeiten möglich ist.

12. Eine Anzahl Kaninchen haben wir in der erwähnten Weise operiert. Sehr verschiedene Erscheinungen und Krankheitsbilder sind dadurch erregt worden.

13. Mit Rücksicht auf den Kohlehydratstoffwechsel wurde in verschiedenen Proben der Einfluss des obern und mittlern Teils des Thorakalmarks hierauf gezeigt. Die Tatsache, dass es von Bedeutung sein kann, im selben Blutmuster eine Zuckerbestimmung zu verrichten nach Creselius-Seifert und nach einer der modernen Titrationsmethoden (Hagedorn-Jensen, Miller-van Slyke), erregte unsre Aufmerksamkeit.

14. Eines der Kaninchen zeigte, nachdem wir eine Innervationsstörung zwischen Th. I und II, und zwischen Th. V und VI erregt hatten, ein Krankheitsbild das grosse Übereinstimmung mit dem unseres Patienten aufwies. Das mikroskopische Bild der Leber bestätigte die klinisch-chemisch gestellte Diagnose Hepatomegalia glycogenica bei diesem Tiere, das eingehend untersucht wurde.

15. Bei einem andern Kaninchen fanden wir, nachdem auf eine bestimmte Weise den Dornfortsätzen einen kleinen Schlag zugebracht wurde, eine geringere Empfindlichkeit des Probetieres gegen Adrenalin, einen etwas vergrösserten Azetongehalt des Blutes und einen grossen Glykogengehalt der Leber.

16. Auf Grund der Untersuchung, die wir bei unserm Patienten verrichteten und der Ergebnisse der Tierproben.

werden zwei reine Formen der primären Hepatomegalia glycogenica unterschieden:

A. Die, welche sich gründet auf eine Hyperfunktion der Zentra im obern und mittlern Teil des Thorakalmarks, die einen reaktiven Insulinismus zur Folge hat. Man findet hierbei einen normalen bis etwas zu grossen Blutzuckergehalt, eine scheinbar normale Empfindlichkeit gegen Adrenalin, einen normalen Gehalt des Cholesterins und der Ketokörper im Blute (eigener Patient).

B. Die, welche sich gründet auf eine Hypofunktion der genannten Zentra, die einen relativen Hyperinsulinismus zur Folge hat. Man findet bei dieser Form der Hepatomegalia glycogenica eine Hypoglykämie, eine verringerte Empfindlichkeit gegen Adrenalin, ein Überempfindlichkeit gegen Insulin, ein Ketosis und eine Hypercholesterinämie (Van Creveld).

17. Die Prophylaxis der Glykogenkrankheit liegt vornehmlich auf obstetrischem Gebiete, während man in Anbetracht der Therapie neue Wege suchen soll.

LITERATUUR.

1. Aanwinsten op Diagnostisch en Therapeutisch Gebied.
 - a. De endocrine ziekten en haar orgaan- en hormoontherapie, I, II. Leiden 1935.
 - b. Kinderziekten, I, II. Leiden 1936.
2. E. Abderhalden: Über die Abhängigkeit des Vitamin- und Hormonbedarfs von bestimmten Bedingungen. Schweiz. med. Wschr. 1935, Nr. 47.
3. E. Abderhalden & E. Gellhorn: Beitrag zur Kenntnis des Insulins. Pfl. Arch. 1925, 208, 135.
4. E. Abderhalden & E. Wertheimer: Weitere Studien über die Wirkung des Thyroxins. Z. exp. Med. 1930, 72, 472.
5. E. Abderhalden & E. Wertheimer: Über das Verhalten des Glykogens im Organismus bei Abwesenheit des Vitamin-B-Komplexes in der Nahrung. Pfl. Arch. 1932, 230, 601.
6. M. Abeles: Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Med. Jahrb. 1877, 551.
7. I. Abelin & P. Kürsteiner: Einfluss der Schilddrüsensubstanzen auf den Fettstoffwechsel. Bioch. Z. 1928, 198, 45.
8. E. Adelid & F. Escardo: Congenital cavernous angioma of the liver. Arch. argent. de pédiatr. 1923, 3, 728.
9. Adler: Dysfunktion der Thymusdrüse und Myasthenie. Klin. Wschr. 1937, 436.
10. D. Adlersberg & M. Wachstein: Pankreas und Kochsalzstoffwechsel. Klin. Wschr. 1937, 85.

11. C. Aebly: Ueber den Einfluss des Winterschlafes auf die Zusammensetzung der verschiedenen Organe des Thierkörpers.
Arch. exp. Path. 1875, 3, 180.
12. G. C. Alberts & S. Dietrich: Ökonomie der Muskularbeit und intermediärer Stoffwechsel.
Klin. Wschr. 1937, 372.
13. G. Aldehoff: Über den Einfluss der Carenz auf den Glykogenbestand von Muskel und Leber.
Z. Biol. 1889, 25, 137.
14. R. Allendy: Orientation des idées médicales. Paris 1929.
15. E. Altenburger: Über die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Glykogengehaushalt der Leber.
Klin. Wschr. 1936, 1129.
16. F. Altmann: Gleichzeitiges Auftreten von Zucker und Aceton im Harn bei nichtdiabetischen Kindern (Glykoketonurie).
Z. Kinderh. 1933, 55, 639.
17. E. M. Anderson & J. B. Collip: Preparation of an antithyrotropic substance.
Lancet, 1934, 784.
18. Andral: De quelques faits pathologiques propres à éclaircir la question de la production du sucre dans l'économie animale.
C. r. Ac. Sc. 1855, 41, 109.
19. K. J. Anselmino, G. Effkemann & F. Hoffmann: Wirkung des Kohlehydratstoffwechselhormons.
Z. exp. Med. 1936, 97, 49.
20. K. J. Anselmino & F. Hoffmann: Über einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung bei Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 1934, 1048.
21. K. J. Anselmino & F. Hoffmann: Über die getrennte Beeinflussbarkeit von Leberglykogen und Blutketonkörpern durch das Kohlehydratstoffwechselhormon und das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 1934, 1052.
22. K. J. Anselmino & F. Hoffmann: Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus.
Z. klin. Med. 1935, 127, 24; 1936, 129, 733; 1936, 130, 588.

23. W. Antopol, J. Heilbrun & L. Tuchmann: Enlargement of the heart due to abnormal glycogenstorage. In von Gierke's disease.
Am. J. med. Sc. 1934, 188, 354.
24. E. F. & K. F. Armstrong: The carbohydrates. London 1934.
25. L. Asher: Die Funktion der Thymus.
Wien. med. Wschr. 1934, 21, 565.
26. L. Asher: Physiologie der inneren Sekretion.
Leipzig/Wien 1936.
27. J. Athanasiu: Über den Gehalt des Froschkörpers am Glykogen in den verschiedenen Jahreszeiten.
Pfl. Arch. 1899, 74, 561.
28. I. R. Bachromejew: Über den Komplex Innensekretion-Nerven u.s.w.
Pfl. Arch. 1933, 231, 448.
29. H. K. Barrenscheen & R. Berger: Beiträge zum Problem des Blutzuckers.
Bioch. Z. 1926, 177, 81.
30. H. K. Barrenscheen, F. Doleschall & L. Popper: Beiträge zum Problem des Blutzuckers.
Bioch. Z. 1926, 177, 39; 50; 67; 76.
31. H. K. Barrenscheen & A. Eisler: Beiträge zum Problem des Blutzuckers.
Bioch. Z. 1926, 177, 27.
32. E. Basch: Über einen insulinrefraktären Fall von Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 1924, 1861.
33. J. Bauer: Der Einfluss der Nebennieren und Hypophyse auf die Blutdruckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharakter beim Menschen.
Klin. Wschr. 1935, 361.
34. E. Becher: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Jena 1935.
35. E. Bellingham Smith & E. O'Flynn: Familial hepatomegaly of uncertain pathology.
Lancet 1933, 297.
36. W. M. Bendien & I. Snapper: Zusammenhang zwischen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und dem Eiweisspektrum.
Biol. Z. 1931, 235, 14.

37. W. M. Bendien & I. Snapper: Onderzoekingen over de binding van verschillende serumcolloïden met behulp van ultrafiltratie.
Gen. Bladen 1934, 31, 1.
38. E. Bendix & J. Wohlgemuth: Über Reindarstellung des Glykogens.
Pfl. Arch. 1900, 80, 238.
39. G. von Bergmann: Lehrbuch der inneren Medizin.
2. Aufl. Berlin 1934.
40. C. Bernard: Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 41, 461.
41. C. Bernard: Remarques sur la formation de la matière glycogène du foie.
C. r. Ac. Sc. 1857, 44, 1325.
42. C. Bernard: Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie.
C. r. Ac. Sc. 1857, 44, 578.
43. C. Bernard: Leçons sur la physiologie et pathologie du système nerveux. 1858.
44. C. Bernard: De la matière glycogène comme condition de développement de certains tissus chez la foetus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie.
C. r. Ac. Sc. 1859, 48, 673.
45. C. Bernard: Sur une nouvelle fonction du placenta.
C. r. Ac. Sc. 1859, 48, 77.
46. C. Bernard: Critique expérimentale sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie.
C. r. Ac. Sc. 1877, 85, 519.
47. C. Bernard: Leçons sur le diabète. 1877.
48. C. Bernard & C. Barreswil: De la présence du sucre dans le foie.
C. r. Ac. Sc. 1848, 27, 514.
49. F. Bertram: Zuckerkrankheit und vegetatives Nervensystem.
Klin. Wschr. 1937, 799.
50. C. H. Best: The rôle of the liver in the metabolism of carbohydrate and fat.
Lancet 1934, 1155; 1216; 1274.
51. F. Best: Über Karminfärbung des Glykogens und der Kerne.
Z. wiss. Mikrosk. 1906, 23, 319.

52. H. Beumer: Demonstration eines Falles von Glykogenspeicherkrankheit.
Klin. Wschr. 1937, 654.
- 52a. H. Beumer: Ueber den Cholesterinstoffwechsel bei der Glykogenspeicherkrankheit.
Münch. Med. Wschr. 1937, 1007.
53. H. Beumer & A. Loeschke: Zum Stoffwechsel bei der Glykogenspeicherungskrankheit.
Klin. Wschr. 1932, 1824.
54. H. Beumer & A. Loeschke: Zum Stoffwechsel bei der Glykogenspeicherungskrankheit.
Münch. med. Wschr. 1932, 79.
55. H. Beumer & A. Loeschke: Zum Stoffwechsel und zur Differentialdiagnose der Glykogenspeicherkrankheit.
Münch. med. Wschr. 1933, 377.
56. M. Bial: Über die diastatische Wirkung des Blut- und Lymphserums.
Pfl. Arch. 1892, 52, 137.
57. H. Biedermann: Zur Problematik der Stoffwechselforgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen.
Z. Kinderh. 1933, 55, 602.
58. H. Biedermann & W. Hertz: Zur Glykogenspeicherkrankheit.
Z. Kinderh. 1934, 56, 170.
59. H. Biedermann & W. Hertz: Die Verwertungsmöglichkeit genossenen Zuckers bei Glykogenspeicherkrankheit.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1934, 176, 267.
60. H. Biedermann & W. Hertz: Der Einfluss von Adrenalin und Insulin auf den Kohlehydratstoffwechsel bei Glykogenspeicherkrankheit.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1934, 176, 272.
61. G. Bischoff: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherungskrankheit.
Z. Kinderh. 1932, 52, 722.
62. Bizio: Nouvelles recherches sur le glycogène.
C. r. Ac. Sc. 1867, 65, 175.
63. A. Björum: The occurrence of fatty livers in families.
Act. paed. (Stockh) 1926, 6, 225.
64. R. C. Bodo & J. Neuwirth: The relation of insulin to liver glycogen.
J. biol. Chem. 1931, 92, XXV.

65. R. Boehm & F. A. Hoffmann: Über das Verhalten des Glykogens nach Injektion desselben in den Blutkreislauf.
Arch. exp. Path. 1877, 7, 489.
66. R. Boehm & F. A. Hoffmann: Beiträge zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels.
Arch. exp. Path. 1878, 8, 271.
67. Boller & Makrycostas: Über die Beeinflussung der Adrenalinhyperglykämie durch vorhergehende Kost und durch vorhergehende Insulinierung.
Klin. Wschr. 1935, 646.
68. C. Bomskov: Methodik der Vitaminforschung.
Leipzig 1935.
69. E. Bong: Untersuchungen über den Glykogengehalt des Blutes unter verschiedenen Versuchsbedingungen und seine Bedeutung für die Beurteilung der Stoffwechselfvorgänge.
Pfl. Arch. 1933, 292, 491.
70. H. P. Bott: Über die Bewertung des Staub-Traugott-Effektes im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Blutzuckerregulation bei Frühgeborenen.
Z. Kinderh. 1936, 57, 160.
71. G. L. Boyd: Blood cholesterol in diabetes.
Am. J. Dis. Childr. 1929, 38, 497.
72. C. Brentano: Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Ketonkörperstoffwechsels.
Z. klin. Med. 1933, 124, 237.
73. C. Brentano & S. Markees: Exogene bzw. alimentäre Ketonkörperbildung aus Fettsäuren.
Z. exp. Med. 1936, 99, 495.
74. E. M. Bridge & E. M. Bridges: The relation of glycogen to water storage in the liver.
J. biol. Chem. 1931, 93, 181.
75. R. Broca & J. Marie: L'année pédiatrique.
Paris 1936.
76. A. J. P. van den Broek: Untersuchungen über den Bau des sympathischen Nervensystems der Säugetiere.
Morph. Jahrb. 1908, 37, 202; 38, 532.
77. E. Brücke: Über eine neue Methode Dextrin und Glykogen aus thierischen Flüssigkeiten und Geweben abzuscheiden usw.
Sitz.ber. kais. Akad. Wien 1871, 63, 214.

78. E. Brücke: Studien über Kohlehydrate und über die Art wie sie verdaut und aufgesaugt werden.
Sitz.ber. kais. Akad. Wien Bd. 65, Abt. III, 1, 126.
79. T. Brugsch, K. Dresel & F. H. Levy: Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata.
Z. exp. Med. 1921, 25, 262.
80. T. Brugsch, S. v. Exten & H. Horsters: Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz beim Phlorrhizindiabetes, im Hunger und unter Insulin.
Bioch. Z. 1924, 150, 49.
81. M. Bufano: Die Wirkung auf die Nierenpermeabilität für Glukose.
Klin. Wschr. 1934, 403.
82. M. Bürger: Insulin und Glukagon in ihren Beziehungen zum Diabetes.
Klin. Wschr. 1937, 361.
83. M. Bürger & H. Kramer: Die primäre initiale Insulinhyperglykämie nach Nebennierenextirpation.
Z. exp. Med. 1929, 69, 57.
84. E. Burghard & H. Paffrath: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Z. Kinderh. 1928, 45, 68; 78.
85. E. Burghard & H. Paffrath: Erwiderung auf die Bemerkungen v. Rosenbaums.
Z. Kinderh. 1928, 45, 442.
86. J. S. Butts & H. J. Deuel: Sexual variation in starvation ketosis.
J. biol. Chem. 1933, 100, 415.
87. C. A. Campos, J. L. Curuschet & A. Lanari: Rôle du foie dans l'action diabétogène du lobe glandulaire de l'hypophyse du crapaud.
C. r. Soc. Biol. 1933, 113, 467.
- 87a. Capper, Epstein & Schless: Xanthomatosen or lipoidosen.
Am. Med. Sc. 1934, 188, 86.
88. Chauveau: Nouvelles recherches sur la question glycogénique.
C. r. Ac. Sc. 1856, 42, 1008.
89. N. H. Chittenden: Ueber Glykogen und Glycocoll in dem Muskelgewebe des Pecten irradians.
Liebigs Ann. 1875, 178, 266.

90. G. Clautriau: Etude chimique du glycogène chez les champignons et les levures.
Mém. Couronn. Bruxelles 1895/96.
91. G. Colin: De la formation du sucre dans l'organisme.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 1268.
92. J. A. Collazo & F. Cruz: Die antikreatinurische Wirkung von Leberextrakten bei den Muskeldystrophien.
Fortschr. Ther. 1936, 12, 263.
93. J. A. Collazo & J. Puyal: Adrenalinwirkung auf die Blutmilchsäure.
Klin. Wschr. 1932, 1947.
94. J. B. Collip & E. M. Anderson: The production of serum inhibitory to the thyrotropic hormone.
Lancet 1934, 76.
95. J. Comby: La maladie glycogénique du foie.
Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris 1934, 50, 1041.
96. C. F. Cori: Mammalian carbohydrate metabolism.
Physiol. Rev. 1931, 11, 143.
97. C. F. Cori & G. T. Cori: Effect of epinephrine on arterial and venous bloodsugar in men.
J. biol. Chem. 1929, 84, 699.
98. C. F. Cori & G. T. Cori: Influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilisation.
J. biol. Chem. 1929, 84, 683.
99. A. B. Corkill, H. P. Marks & W. E. White: Relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenalin.
J. o. Physiol. 1934, 80, 193.
100. M. Cremer: Physiologie des Glykogens.
Erg. d. Physiol. 1902, 803.
101. S. van Creveld: Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd.
N. Mschr. Gen. 1928, 347.
102. S. van Creveld: Over eenige stoornissen in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd.
N. T. v. Gen. 1929, I, 1634.
103. S. van Creveld: Carbohydrate metabolism of premature infants.
Am. J. Dis. Childr. 1929, 38, 912.
104. S. van Creveld: Chronisch hepatogene hypoglycaemie in den kinderleeftijd.
N. T. v. Gen. 1931, IV, 5870.

105. S. van Creveld: Chronisch hepatogene Hypoglykämie im Kindesalter.
Z. f. Kinderh. 1932, 52, 299.
106. S. van Creveld: Over de rol van het glycogeen bij het ontstaan van orgaanvergrotingen.
Mschr. Kindergen. 1932, 2, 123.
107. S. van Creveld: Über die Rolle des Glykogens bei der Entstehung von Organvergrößerungen.
Klin. Wschr. 1933, 529.
108. S. van Creveld: Onderzoekingen over de glycogeenziekte.
N. T. v. Gen. 1933, IV, 4659.
109. S. van Creveld: Investigations on glycogen disease.
Arch. Dis. Childh. 1934, 49, 9.
110. S. van Creveld: Investigations on glycogen disease.
Act. Brev. Neerl. 1933, III, 77.
111. Dann & Chambers: Factors influencing the metabolism of glucose ingested bij dogs.
J. biol. Chem. 1933, 100, 493.
112. K. M. Daoud & H. A. F. Gohar: The correlation between the action of insulin and adrenalin upon the muscle and liver glycogen.
J. o. Physiol. 1934, 80, 314.
113. R. Debré: Les Polycories.
Pr. méd. 1935, 40, 801.
114. R. Debré & G. Sémelaigne: Stéatose hypertrophique du foie chez un nourisson.
Pr. méd. 1930, II, 1742.
115. R. Debré & G. Sémelaigne: L'hépatomégalie polycorique.
Pr. méd. 1935, 43, 857.
116. R. Debré, G. Sémelaigne, Nachmannsohn & Gilbrun: Les hépatomegalies polycoriques.
Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris 1934, 50, 1023.
117. J. Delmas & G. Laux: Anatomie médico-chirurgicale du système nerveux végétatif.
Paris 1933.
118. H. J. Deuel & M. Gulick: Sexual variation in starvation ketosis.
J. biol. Chem. 1932, 96, 25.

119. H. J. Deuel, M. Gulick & J. S. Butts: The relative antiketogenic value of glucose and galactose.
J. biol. Chem. 1931, 92, XXIII.
120. Z. Dische & H. Popper: Über eine neue kolorimetrische Mikrobestimmungsmethode der Kohlehydrate in Organen und Körpersäften.
Bioch. Z. 1926, 175, 370.
121. G. Domagk: Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen.
Erg. inn. Med. 1928, 33, 30.
122. A. v. Domarus & R. Seyderhelm: Mikroskopie und Chemie am Krankenbett.
Berlin 1934.
123. R. Dupérieré & Maupétié: Hépatomégalie glyco-génique; coma acidosique terminal avec glycosurie.
Gaz. hebdom. Sc. méd. Bordeaux 1934, 55, 593.
124. W. Ehrlich: Über angeborene Hypoglykämie.
Klin. Wschr. 1934, 584.
125. Eichler: Über die Spezifität der Nervenaktionspotentiale.
Klin. Wschr. 1937, 1197.
126. O. Ehrismann: Antagonismus von Insulin und Schilddrüsenpräparaten.
Arch. exp. Path. 1927, 121, 299.
127. K. Eimer: Studien über den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel.
Z. exp. Med. 1931, 77, 455.
128. H. Elias & S. Weiss: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel.
Bioch. Z. 1922, 127/128, 1.
129. H. Elias & S. Weiss: Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel der Hefezellen.
Bioch. Z. 1922, 127/128, 12.
130. R. W. B. Ellis: Hepatomegalia glycogenica (von Gierke's disease) associated with infantilism in three siblings.
Proc. roy. Soc. Med. 1935, 28, 1180.
131. R. W. B. Ellis: Hepatomegaly in an infant. Hepatomegalia glycogenica? Hypertrophic steatosis?
Proc. roy. Soc. Med. 1935, 28, 833.
132. R. W. B. Ellis & W. W. Payne: Glycogen

- disease. Von Gierke's disease. Hepato(nephro)megalia glycogenica.
 Quarterl. J. Med. 1936, no. 17, 31.
133. G. Embden & L. K. Ferguson: Über die Einwirkung der Entleberung auf die Skelettmuskulatur.
 Pfl. Arch. 1930, 223, 195.
134. R. Engel: Coma diabeticum, Kochsalzhaushalt und Nebennierenfunktion.
 Klin. Wschr. 1937, 775.
135. Engelhart & Rimle: Einfluss des Corpus luteum auf den Glykogengehalt der Leber.
 Klin. Wschr. 1934, 101.
136. H. Eppinger: Die Leberkrankheiten.
 Wien 1937.
137. F. Erben: Ein Fall von Glykogenspeicherkrankheit.
 Klin. Wschr. 1936, 1781.
138. F. Erben & F. Küster: Glykogenspeicherkrankheit.
 Z. Kinderh. 1936, 58, 178.
139. E. Ernst: Spezifische Funktion und Stoffwechsel des Muskels.
 Pfl. Arch. 1931, 228, 700.
140. Z. Ernst & G. V. Magassy: Zum Mechanismus der alimentären Hyperglykämie.
 Z. exp. Med. 1931, 77, 388.
141. H. v. Euler & O. Svanberg: Über die Charakterisierung der Amylaselösungen.
 Z. f. Physiol. Chem. 1921, 112, 193.
142. L. Exchaquet: Infantilisme hépatique familial.
 Arch. d. Méd. d. Enf. 1931, 34, 656.
143. V. Faber: Über die Glykogenkrankheit (Hepatonephromegalia glycogenica).
 Frankf. Z. Path. 1935, 47, 443.
144. V. Faber & V. Vendég: Vergleichende Untersuchungen am Leberglykogen.
 Z. exp. Med. 1936, 97, 90.
145. W. Falta: Die Zuckerkrankheit.
 Wien 1936.
146. W. Falta, H. Eppinger & K. Rudinger: Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel.
 Wien. Verh. 25. Kongr. inn. Med. 1908, 345.

147. H. Fasold: Über die Wirkung des Vitamin A auf das Ovar des Pubertätsalters.
Klin. Wschr. 1937, I, 90.
148. D. Ferdmann: Zur Frage der Kreatinphosphorsäure und seiner Bestimmungsmethode.
Z. f. physiol. Chem. 1928, 178, 56.
149. D. Ferdmann & O. Feinschmidt: Zur Frage der Verteilung der Kreatinphosphorsäure in verschiedenen Muskeln und Organen des tierischen Organismus.
Z. f. physiol. Chem. 1928, 178, 173.
- 149a. H. Festen: Een werkwijze voor het onderzoek van het vetgehalte van het bloed.
N. T. v. Gen. 1933, II, 1893.
150. N. Fiessinger: Quelques vérités premières (ou soi-disant telles) sur les maladies du foie.
Paris 1936.
151. N. Fiessinger & H. Walter: Nouveaux procédés d'exploration fonctionelle du foie.
Paris 1934.
152. L. Figuier: Mémoire sur l'origine de sucre contenu dans le foie etc.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 228.
153. L. Figuier: Deuxième mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 674.
154. L. Figuier: Troisième mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 41, 461.
155. L. Figuier: Nouveaux faits et considérations nouvelles contre l'existence de la fonction glycogénique du foie.
C. r. Ac. Sc. 1857, 45, 132.
156. H. Fischbach & A. Terbrüggen: Vitamin C und Leberglykogen, sowie über die gegenseitige Beeinflussung von Ascorbinsäure, thyreotropem Hormon und Thyroxin.
Klin. Wschr. 1937, 1125.
157. E. Fischer & H. Kaiserling: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Lymphgefäßsystems im allergischen Geschehen.
Klin. Wschr. 1937, 1143.

158. M. Fluch, H. Greiner & O. Loewi: Hypophysenvorderlappen und Glykogenolyse.
Klin. Wschr. 1934, 883.
159. V. Föderl: Die Halsmarkquetschung, eine Unterart der geburtstraumatischen Schädigung des Zentralnervensystems.
Arch. f. Gynäk. 1930, 143, 598.
160. N. Frank & J. Förster: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Bioch. Z. 1925, 159, 52.
161. E. Frank, M. Nothmann & E. Hartmann: Bemerkungen zu der Arbeit von A. Grevenstuck & E. Laqueur: Glykogengehalt der Leber unter Insulinwirkung II.
Bioch. Z. 1926, 177, 132.
162. S. Fränkel: Studien über das Glykogen.
Pfl. Arch. 1892, 52, 125.
163. E. Freudenberg: Beziehungen zwischen Spaltung und oxydativem Abbau der Fette.
Klin. Wschr. 1934, 723.
164. H. Freund: Welche Bedeutung hat die Durchschneidung der Leberarterie und der die begleitenden Lebernerven für den Zuckerstich?
Arch. exp. Path. 1914, 76, 311.
165. H. Freund & F. Marchand: Über die Wirkungen des Zuckerstiches nach Nebennierenextirpation.
Arch. exp. Path. 1914, 76, 324.
166. H. Freund & E. Schlagintweit: Über Zuckerstichwirkung und Wärmeregulation.
Arch. exp. Path. 1914, 76, 303.
167. E. Gabbe: Über das Vorkommen von komplexen Kohlehydraten im Blute.
Verh. physik. med. Ges. Würzburg 1927, 52, 67.
168. E. Gabbe: Über den Glykogengehalt des Blutes.
Verh. physik. med. Ges. Würzburg 1927, 52, 126.
169. E. Gabbe: Über die Wirkung der Sympathicus auf den Stoffwechsel der Muskeln.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1928, 129.
170. O. Gagel & W. Mahoney: Zur Frage des Zwischenhirn-Hypophysensystems.
Z. Neurol. 1936, 156, 594.
171. J. Gautrelet: *Eléments de technique physiologique.*
Paris 1932.

172. E. von Gierke: Hepato-nephromegalia glycogenica.
Ziegler's Beitr. 1929, 82, 497.
173. E. von Gierke: Über Speicherungen und Speicherungs-
krankheiten.
Med. Klinik 1931, no. 16.
174. A. Gilbert & L. Fournier: La cirrhose hyper-
trophique avec ictère chez les enfants.
C. r. Soc. Biol. 1895, 47, 419.
175. A. Gilbert & L. Fournier: La cirrhose hyper-
trophique avec ictère chronique chez l'enfant.
Rev. Mal. Enf. 1895, 13, 309.
176. M. Gilbert, H. Schneider & J. C. Cock: Blood sugar studies.
J. biol. Chem. 1926, 69, 9; 67, 629.
177. E. Glaser & C. Halpern: Über Aktivierung von Insulin.
Bioch. Z. 1926, 177, 196.
178. Glatzel: Über das Kochsalzbedürfnis des Menschen.
Med. Ges. Göttingen 23 Apr. 1936.
Klin. Wschr. 1937, 213.
179. Glotz: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Z. Kinderh. 1933, 54, 394.
180. M. W. Goldblatt: Action of insulin in normal young rabbits.
Bioch. J. 1929, 23, 83.
- 181a. C. A. Good, H. Kramer & M. Somogyi: The determination of glycogen.
J. biol. Chem. 1933, 100, 485.
181. K. Goldstein: Über Neuroregulation.
Erg. inn. Med. 1932, 42, 741.
182. Gorup-Besanez: Über eine einfache Gewinnung und Reindarstellung des Glykogens.
Ann. d. Chem. & Pharm. 1861, 118, 227.
183. N. Gottschalk: Über Alterveränderungen und die sie bestimmenden Faktoren beim wachsenden Organismus.
Pfl. Arch. 1926, 212, 418.
184. O. Göttche: Ein Fall von hepatischem Infantilismus.
Mschr. Kinderh. 1927, 35, 505.
185. C. E. Graham & W. H. Griffith: Studies on growth. Growth factors in liver.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1929, 26, 715.

186. H. Grenet, R. Levant & Mourrut: Hypertrophie chronique du foie (stéatose hépatique).
Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1932, 42, 471.
187. A. Grevenstuk: Über freien und gebundenen Zucker in Blut und Organen. München 1929.
188. W. H. Griffith & C. E. Graham: Studies on growth. Effect of liver extract on food consumption, food utilisation and growth.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1929, 26, 862.
189. J. Grode & E. J. Lesser: Über die Wirkung des diastatischen Fermentes auf das Glykogen innerhalb der Zelle.
Z. Biol. 1913, 60, 371.
190. F. Groebbels: Untersuchungen über Wachstum, Entwicklung und Stoffwechsel von Froschlarven unter verschiedenen Bedingungen der Ernährung.
Pfl. Arch. 1925, 208.
191. C. G. Grulee: Enlargement of the liver.
Am. J. Dis. Childr. 1934, 47, 921.
192. Z. Gruzewska & Fauré-Frémiot: La localisation du glycogène dans le foie et dans les muscles des chiens nourris en vue de la production maximale.
C. r. Ac. Sc. 1921, 173, 454.
193. S. Grzycki: Muskelchemismus und Insulin.
Klin. Wschr. 1934, 1089.
194. Gürber: Die Glykogenbildung in der Kaninchenleber zu verschiedener Jahreszeit.
Sitzber. Würzburg 1895, 2, 17.
195. Guy Laroche, Lelourdy & Bussière: Un cas d'hypoglycémie spontanée avec accidents graves.
Soc. méd. Hôp. Paris 1928, 375.
196. P. Györgi & E. Hertzberg: Beitrag zum Mechanismus der glykämischen Reaktion nach subkutaner Adrenalinzufuhr.
Bioch. Z. 1923, 140, 401.
197. H. F. O. Haberland: Die operative Technik des Tierexperimentes. Berlin 1934.
198. L. Haberlandt: Über Glykogenbildung in Leukozyten nach subkutaner Stärkezufuhr.
Z. Biol. 1920, 70, 348.
199. H. Habs: Über das Verhalten der Kohlehydratreserven bei vermindertem Luftdruck.
Z. exp. Med. 1930, 72, 313.

200. T. Halbertsma: A case of familial cirrhosis of the liver with hypoglycemia.
(Ref. Am. J. Dis. Childr) Z. Kinderh. 1923, 53, 295
201. R. J. Hamburger: Über den Einfluss der Elektrolyte auf die Permeabilität der Gewebe für kristallinisches Insulin.
Act. Brev. Neerl. 1931, 1, 78.
202. Handovsky: Geschlechtsspezifische Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1928, 261.
203. H. Handovsky & H. Hintner: Über ein besonderes Verhalten der arbeitenden Skelettmuskeln kastrierter männlicher Kaninchen.
Pfl. Arch. 1930, 223, 221.
204. H. Hanke: Über die Rolle des Thymus bei Morbus Basedow.
Klin. Wschr. 1935, 395.
205. H. Hanke: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Schilddrüse auf die Knochenregeneration.
Dtsch. Z. Chir. 1936, 247, 317.
206. G. O. Harnapp: Zur Klinik der Hepatomegalien mit Kohlehydratstoffwechselstörungen.
Mschr. f. Kinderh. 1936, 66, 169; 184; 194.
207. v. Hattinberg: Beobachtungen über den Stoffwechsel bei Muskelarbeit und reiner Fettnahrung.
Arch. exp. Path. 1929, 145, 72.
208. F. X. Hausberger: Über die nervöse Regulation des Fettstoffwechsels.
Klin. Wschr. 1935, I, 77.
209. F. Hausbrandt & A. Meier: Zur Kenntnis der geburtstraumatischen und extrauterin erworbenen Schäden des Zentralnervensystems bei Neugeborenen.
Frankf. Z. Path. 1935, 49, 21.
210. H. Häusler: Über den Einfluss von Metallen auf den Kohlehydratstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1937, 1036.
211. W. N. Haworth: The molecular structure of carbohydrates.
Adv. o. Sc. 1935, Sept. 4—11, 31.
212. C. Hecht & H. Weese: Pharmakologisches über Vitamin B₁ (Betaxin).
Klin. Wschr. 1937, 414.

213. A. Held & C. H. Behr: Die Rolle des Reticuloendothels bei der Bildung des Fibrinogens.
Klin. Wschr. 1934, 1120.
214. V. Henriques & R. Ege: Glukosekonzentration in dem arteriellen Blut und in dem venösen Blut.
Bioch. Z. 1921, 119/120, 133.
215. V. Hensen: Ueber Zuckerbildung in der Leber.
Arch. path. Anat. 1857, 11, 395.
216. C. W. Herlitz: Rosenthal and Whites Leberfunktionsprobe (Bromsulphaleinprobe) bei Kindern unter einem Jahr und besonders bei Ikterus neonatorum.
Act. paed. (Stockh.) 1926, 6, 214.
217. W. Hertz: Zur Pathogenese der Glykogenspeicherkrankheit.
Klin. Wschr. 1933, 1144.
218. W. Hertz: Der postmortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten.
Z. Kinderh. 1933, 55, 410.
219. W. Hertz: Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit.
Z. Kinderh. 1933, 55, 588.
220. W. Hertz: Fermentuntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit.
Klin. Wschr. 1933, 1725.
221. W. Hertz: Analyse der Wuchsformen bei bisher beschriebenen Fällen von Glukogenose.
Z. Kinderh. 1934, 56, 177.
222. W. Hertz: Untersuchungen über das Kohlehydrathormon des Hypophysenvorderlappens im Blut bei Glykogenspeicherkrankheit.
Z. Kinderh. 1936, 57, 525.
223. W. Hertz: Untersuchungen über den vitalen und postmortalen Kohlehydratstoffwechsel bei Glykogenose und gestörter Schilddrüsentätigkeit.
Z. Kinderh. 1936, 58, 259.
224. W. Hertz & E. Jeckeln: Glykogenspeicherkrankheit unter dem klinischen Bilde des Myxödems.
Z. Kinderh. 1936, 58, 247.
225. A. A. Hijmans van den Bergh: Vorlesungen über die Zuckerkrankheit. Berlin 1926.
226. K. H. Hildebrandt: Glykogenspeicherkrankheit und Hypophyse.
Münch. med. Wschr. 1932, 694.

227. L. Hofbauer: Zur klinischen und experimentellen Pathologie der Entzündung. *Klin. Wschr.* 1937, 529.
228. Hoff: Schilddrüse und vegetative Funktionen. *Klin. Wschr.* 1937, 617.
229. F. Hoffmann: Über die gonadotrope Wirkung von Nebennierenextrakten. *Klin. Wschr.* 1937, 79; 1164.
230. A. Hoffmann, G. Lehmann & E. Wertheimer: Der Glykogenbestand des Knorpels und seine Bedeutung. *Pfl. Arch.* 1928, 220, 183.
231. F. Högl er: Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. *Klin. Wschr.* 1932, 1839.
232. F. Högl er: Über die Wirkung von Grosshirnnarcoticis auf den Blutzucker. *Klin. Wschr.* 1932, 1947.
233. F. Högl er & F. Zell: Über den Einfluss des Zentralnervensystems auf die Insulin- und Adrenalinwirkung. *Klin. Wschr.* 1933, 1719.
234. F. Högl er & F. Zell: Über den Einfluss der Entfernung verschiedener Anteile des Zentralnervensystems auf die Pyramidon- und Magnesiumhyperglykämie. *Klin. Wschr.* 1933, 1735.
235. F. Högl er & F. Zell: Über den Einfluss der Ausschaltung verschiedener Abschnitte des Zentralnervensystems auf den nüchtern Blutzucker und auf die alimentäre Hyperglykämie nach Zufuhr von körpereigenem Zucker. *Klin. Wschr.* 1933, 1736.
236. F. Högl er & F. Zell: Ein Beitrag zur Frage des Einflusses der Blutdruckzügl er auf den Zuckerstoffwechsel. *Klin. Wschr.* 1933, 1736.
237. O. Holmbergh: Studien über Leberamylase. *Hoppe Seyler's Z.* 1924, 134, 68.
238. F. Holtz: Kohlenhydrat auf ihrem Wege in den tierischen Organismus. *Bioch. Z.* 1931, 235, 104.

239. H. Horsters: Milz und Kohlehydratstoffwechsel.
Z. exp. Med. 1936, 97, 477.
240. H. Horsters & H. Rothmann: Glukosebelastung unter Berücksichtigung des Sollumsatzes.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1930, 167, 363.
241. B. A. Houssay: Diabeteserregende Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes.
Klin. Wschr. 1933, 773.
242. B. A. Houssay & A. Biasotti: Hypophyse et diabète pancréatique chez les batraciens et les reptiles.
C. r. Soc. Biol. 1933, 113, 469.
243. G. C. Huber & J. J. R. Macleod: Glycogen in the blood vessels of the liver.
Am. J. Physiol. 1917, 42, 619.
244. E. M. Humphrey & K. Kato: Glycogenstorage disease. Thesaurismosis glycogenica.
Am. J. Path. 1934, 10, 589.
245. Huppert: Ueber die spezifische Drehung des Glykogens.
Z. physiol. Chem. 1894, 18, 137.
246. F. Inrona: Endocrine equilibrium in diabetes.
Lancet 1934, 92.
247. S. Isaac: Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose.
Erg. inn. Med. 1925, 27, 423.
248. S. Isaac: Über Diabetes.
Klin. Wschr. 1935, 449.
249. Ishimori: Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens.
Bioch. Z. 1913, 48, 332.
250. D. Ionesco, I. Cosmulesco & M. Tomesco: Action hyperglycémiantie initiale de l'insuline.
C. r. Soc. Biol. 1929, 102, 167.
251. R. Iwatsuru: Über die Verteilung der Fette und Lipotide im Blute B-Vitamine frei ernährte Kaninchen.
Pfl. Arch. 1925, 208, 41.
252. C. E. Johnson & C. H. Wies: Amylase studies in dogs sera following ligation of the pancreatic ducts.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1930, 27, 407.
253. S. E. de Jongh: Über den angeblichen Einfluss der Thymus auf das Körperwachstum.
Act. Brev. Neerl. 1931, no. 1.

254. A. Jores: Einige prinzipielle Bemerkungen zur Hypophysenhormonforschung.
Klin. Wschr. 1934, 36.
255. H. Josephs: Spontaneous hypoglycemia.
Am. J. Dis. Childr. 1929, 38, 746.
256. P. Jottkowitz: Lehrbuch der Unfallheilkunde.
München 1928.
257. P. Junkersdorf: Das Verhalten der Leber bei der Glykogenmast.
Pfl. Arch. 1921, 187, 269.
258. P. Junkersdorf: Eiweissfütterung nach vorausgegangener Glykogenmast.
Pfl. Arch. 1921, 192, 305.
259. P. Junkersdorf: Glykogenspeicherung und Glykogenspeicherungskrankheit.
Klin. Wschr. 1933, 899.
260. P. Junkersdorf & K. Witsch: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss unphysiologischer Ernährung auf die Organzusammensetzung und das Stoffwechselgeschehen.
Arch. exp. Path. 1929, 145, 171.
261. Jusat: Beeinflussung des Serumcholesterins durch Vitamin A.
Klin. Wschr. 1934, no. 3.
262. P. Kaczander: Zur Diagnostik der Pankreasaffektionen mittels der Wohlgemuthschen Diastaseprobe im Urin.
Dtsch. med. Wschr. 1931, 1103.
263. R. H. Kahn: Über die zentrale Reizung der Nebennieren und der Paraganglien während der Insulinvergiftung.
Pfl. Arch. 1926, 212, 54.
264. K. Kaiserling: Allergische Entzündung und autonomes Nervensystem.
Klin. Wschr. 1937, 974.
265. I. Kalapos: Die Untersuchung der Wärmeregulation bei Ikterus und Diabetes mellitus.
Dtsch. Arch. klin. Med. 1936, 179, 168.
266. Kékulé: Über den zuckerbildenden Stoff der Leber.
Chem. Zbl. 1858, 300.
267. F. K. Kessel: Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms.
Erg. inn. Med. 1936, 50, 620.

268. O. Kiessel: Die Glykogenbildung in der Leber zu verschiedenen Jahreszeiten.
Verh. phys. med. Ges. Würzburg 1896, 30, 77.
269. P. Kimmelstiel: Über Glykogenose.
Ziegler's Beitr. 1933, 91, 1.
270. J. L. Kohn: Acute fatty enlargement of the liver in infants.
Am. J. Dis. Childr. 1924, 27, 376.
271. L. J. Koopman & N. Hoelandt: Ein einfaches Instrumentarium zur Herstellung des Elektrenkephalogramms.
Arch. Psych. 1936, 105, 49.
272. A. E. Kornmüller: Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrindfelder. Leipzig 1937.
273. N. Kotschneff: Strahlenwirkung auf den Glykogenumsatz einzelner Organe und auf die Glykogenverteilung zwischen Blutkörperchen und Plasma verschiedener Gefäßgebiete.
Z. exp. Med. 1936, 97, 771.
274. H. Kramm: Über Thymus persistens und Entbindung.
Mschr. Geburtsh. 1936, 102, 311.
275. R. Kühn: Die Wirkung des Phlorrhizins bei Ernährung mit kohlehydratfreier, eiweiss-fett-reicher Kost.
Pfl. Arch. 1925, 208, 616.
276. J. Kühnau: Abbau der β -Oxybuttersäure durch Fermente der Leber.
Bioch. Z. 1928, 200, 59.
277. E. Külz: Zur Kenntnis des menschlichen Leberglykogens.
Pfl. Arch. 1876, 13, 267.
278. E. Külz: Beiträge zur Lehre von der Glykogenbildung in der Leber.
Pfl. Arch. 1881, 24, 1.
279. E. Külz: Bewirkt die Injektion von kohlenurem Natron in die Pfortader Schwund des Leberglykogens?
Pfl. Arch. 1881, 24, 48.
280. E. Külz: Über den Einfluss angestrenzter Körperbewegung auf den Glykogengehalt der Leber.
Pfl. Arch. 1881, 24, 41.
281. E. Külz: Über den Einfluss der Abkühlung auf den Glykogengehalt der Leber.
Pfl. Arch. 1881, 24, 46.

282. E. K ü l z: Über die Natur des Zuckers in der totenstarren Leber.
Pfl. Arch. 1881, 24, 52.
283. E. K ü l z: Bildet der Muskel selbständig Glykogen?
Pfl. Arch. 1881, 24, 64.
284. E. K ü l z: Über eine Versuchsform Bernard's welche die Entstehung des Glykogens aus Eiweiss beweisen soll.
Pfl. Arch. 1881, 24, 70.
285. E. K ü l z: Über den Glykogengehalt der Leber winterschlafender Murmeltiere und seine Bedeutung für die Abstammung des Glykogens.
Pfl. Arch. 1881, 24, 74.
286. E. K ü l z: Über das Drehungsvermögen des Glykogens.
Pfl. Arch. 1881, 24, 85.
287. E. K ü l z: Über eine neue Methode das Glykogen quantitativ zu bestimmen.
Pfl. Arch. 1881, 24, 90.
288. E. K ü l z: Zur Kenntnis des Glykogens.
Ber. dtsch. chem. Ges. 1881, 15, 1300.
289. R. K ü l z: Zur quantitativen Bestimmung des Glykogens.
Z. Biol. 1886, 22, 161.
290. E. K ü l z & A. B o r n t r ä g e r: Über die elementare Zusammensetzung des Glykogens.
Pfl. Arch. 1881, 24, 19.
291. E. K ü l z & A. B o r n t r ä g e r: Über die Einwirkung von Mineralsäuren auf Glykogen.
Pfl. Arch. 1881, 24, 28.
292. A. K u n t z: The autonomic nervous system. 1929.
293. J. v. K u p: Der Zusammenhang zwischen der Zirbel und den anderen endokrinen Drüsen.
Frankf. Z. Path. 1936, 50, 152.
294. E. K y l i n: Studien über den kolloidosmotischen Druck.
Z. exp. Med. 1930, 72, 710.
295. M. L a b b é: Diabète et infantilisme.
Bull. Soc. Hôp. Paris 1934, 1235.
296. M. L a b b é & J. D. G r i n g o i r e: La croissance chez les diabétiques.
Bull. Soc. Hôp. Paris 1934, 1230.
297. M. L a b b é & G. V i t r y: Précis de pathologie médicale.
Tome VI, Paris 1934.

298. A. L á n c z o s: Über die Wirkung vegetativer Nerven-
gifte auf den Fettstoffwechsel.
Pfl. Arch. 1933, 231.
299. K. L a n g: Glykogenbildung in der Darmwand.
Bioch. Z. 1928, 200, 94.
300. C. d e L a n g e: Erworbene Lähmungen bei jungen
Säuglingen.
Act. paed. (Stockh.) 1936, 18, 142.
301. C. d e L a n g e: Verkregen verlammingen bij jonge
zuigelingen.
N. T. v. Gen. 1935, II, 2978.
302. C. d e L a n g e: Over de ziekte van Gaucher.
N. T. v. Gen. 1931, II, 2037.
303. J. W. L a n g e l a a n: De sympathicus als metabole
zenuw van het gestreepte spierweefsel.
N. T. v. Gen. 1933, III, 3723.
304. J. W. L a n g e l a a n: On the influence of the sympa-
thetic nerves upon the metabolism of the striped muscle
tissue of the frog.
Arch. Néerland. Physiol. 1934, 19, 78.
305. L e c o n t e: Recherches sur la fonction glycogénique
du foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 903.
306. C. G. L e h m a n n: Analyses comparées du sang de la
veine porte et du sang des veines hépatiques, etc.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 585.
307. C. G. L e h m a n n: Sur la recherche du sucre dans le
sang de la veine porte.
C. r. Ac. Sc. 1855, 41, 661.
308. S. L e i t e s: Studien über Fett- und Lipoidstoff-
wechsel.
Bioch. Z. 1927, 184, 273; 300; 310.
309. S. L e i t e s: Fettstoffwechsel nach Splenektomie.
Bioch. Z. 1928, 198, 162.
310. S. L e i t e s: Über Autoregulation beim Menschen.
Klin. Wschr. 1934, 29, 1056.
311. P. L e r e b o u l l e t: Les cirrhoses biliaires. Paris 1902.
312. A. L é r i: Les affections de la colonne vertébrale.
Paris 1926.
313. E. J. L e s s e r: Das Verhalten des Glykogens der
Frösche bei Anoxybiose und Restitution.
Z. Biol. 1911, 56, 467; 1913, 60, 388.

314. E. J. Lesser: Die räumliche Trennung von Glykogen und Diastase in der Leberzelle.
Bioch. Z. 1921, 119, 108.
315. E. J. Lesser: Untersuchungen über Diastasesekretion.
Bioch. Z. 1927, 184, 125.
316. E. J. Lesser: Liver diastase.
Bioch. J. 1927, 21, 1028.
317. E. J. Lesser & K. Zipf: Sind pankreasdiabetische Lebern adrenalinempfindlich?
Bioch. Z. 1923, 140, 435.
318. E. J. Lesser & K. Zipf: Über Herabsetzung des Blutzuckers beim normalen Kaninchen durch Ergotamin.
Bioch. Z. 1923, 140, 612.
319. J. Lhermitte: Pathologie du système végétatif cérébral.
L'Encéphale 1932, 27, 628.
320. J. Lhermitte: Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique.
Rapport Rev. neurolog. 1934, 55.
321. J. Lhermitte & P. Pagniez: Syndrome infundibulotubérien pseudo-hypophysaire.
Pr. méd. 1934, no. 32.
322. J. Lhermitte & J. O. Trelles: Physiologie et physio-pathologie du corps strié et des formations sous-thalamiques.
L'Encéphale 1932, 27, 235.
323. L. Lichtwitz: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936.
324. L. Lilienfeld: Zur Chemie der Leukocyten.
Pfl. Arch. 1878, 17, 164.
325. F. Linneweh: Zur Differentialdiagnose kindlicher Lebertumoren.
Mschr. Kinderh. 1936, 67, 422.
Klin. Wschr. 1936, 1379.
326. F. Linneweh: Zur Pathogenese der Glykogenkrankheit.
Mschr. Kinderh. 1937, 70, 238.
327. L. Lison: Histochemie animale. Paris 1936.
328. C. C. T. Litzmann: Ein Beitrag zur Kenntnis der spinalen Lähmungen bei Neugeborenen.
Arch. Gynäk. 1880, 16, 87.

329. A. L o e s c h k e: Zur Klinik der Glykogenspeicherungs-
krankheit (v. Gierkesche Krankheit).
Z. Kinderh. 1932, 53, 553.
330. L o n d o n & K o t s c h n e f f: Über einige physio-
logische Anreger der Inkretion der Bauchspeicheldrüse
und der Nebennieren.
Pfl. Arch. 1931, 228, 533.
331. L o n d o n & K o t s c h n e f f: Sekretion und Inkre-
tion.
Pfl. Arch. 1931, 228, 542.
332. B. L u c h s i n g e r: Experimentelle und kritische Bei-
träge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens.
Diss. Zürich, 1875.
333. H. L u c k e: Die Stellung des Hypophysenvorderlappens
in der Regulation des normalen Kohlehydratstoff-
wechsels.
Klin. Wschr. 1937, 580; 798.
334. H. L u c k e: Stellt die Entnervung der Nebennieren
eine aussichtsvolle Diabetesbehandlung dar?
Z. klin. Med. 1933, 125, 361.
335. J. J. R. M a c l e o d & S. D o n h o f e r: Über die
nervöse Regulation des Blutzuckerspiegels.
Klin. Wschr. 1933, 778.
336. F. M a i n z e r: Über Spättod nach Verabreichung gros-
ser Insulingaben.
Wien. klin. Wschr. 1936, 1231.
337. E. M a n c h é: Über die das Muskelglykogen betreffen-
den Angaben von Weiss & Chandelion.
Z. Biol. 1889, 25, 163.
338. S. M a r k e e s: Alimentäre Ketonkörperbildung aus
Nahrungsfetten beim Menschen.
Klin. Wschr. 1937, 841.
339. S. M a r k e e s: Alimentäre Ketonämie und „antiketo-
gene“ Traubenzuckerwirkung.
Klin. Wschr. 1937, 985.
340. P. M a u r i a c: Hépatomégalies de l'enfance avec trou-
bles de la croissance et du métabolisme des glucides.
Paris méd. 1934, 525.
341. P. M a u r i a c: Hépatomégalies de l'enfance avec
troubles de la croissance et du métabolisme des glucides.
Le diabète sucré.
Paris 1935, I.

342. P. Mauriac & M. Traissac: L'instabilité de la glycémie au cours de la cure par l'insuline chez certains enfants diabétiques.
Paris méd. 1934, no. 27, 14.
343. G. Mauric: Le disque intervertébral. Paris 1933.
344. J. Mayer: Beitrag zur Lehre der Glykogenbildung in der Leber.
Pfl. Arch. 1878, 17, 164.
345. D. Mc Alpine: Treatment of myasthenia gravis with ephedrine.
Lancet 1934, 180.
346. R. Mc Donnell: On the formation of sugar and amyloid substance in the animal economy.
Am. J. med. Sc. 1862, 43, 214.
347. R. Mc Donnell: On the amyloid substance of the liver.
Am. J. med. Sc. 1863, 46, 523.
348. A. Meier: Über geburtstraumatische Läsionen im Wirbelkanal des Neugeborenen.
Z. Kinderh. 1936, 58, 193.
349. R. Meier & O. Meyerhof: Die Verbrännungswärme des Glykogens.
Bioch. Z. 1924, 150, 233.
350. K. Meixner: Das Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten.
Kolisko's Beitr. Z. ger. Med. 1911, 1.
351. J. G. Menken: Over het gehalte van vitamine A en carotinoïden in het bloedserum van den mens en in de moedermelk.
Diss. Utrecht 1934.
352. v. Mering: Zur Glykogenbildung in der Leber.
Pfl. Arch. 1877, 14, 274.
353. P. F. Meyer: Glycogen storage and laevulose tolerance.
J. Physiol. 1934, 80, 480.
354. F. Meythaler & W. Julius: Beitrag zur hormonalen Regulation des roten Blutbildes.
Klin. Wschr. 1937, 646.
355. F. Meythaler & H. Mann: Über den Einfluss der Schilddrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1937, 983; 1009.

356. F. Meythaler & T. Naegeli: Untersuchungen über den Mechanismus der Blutzuckerregulation bei differenzierten Gefässanastomosen zwischen Leber und Abdominalorganen.
Arch. exp. Path. 1933, 172, 630.
357. F. Meythaler & E. Stahnke: Die Wirkung des Pankreashormons bei experimenteller Umgehung der physiologischen Leberpassage.
Arch. exp. Path. 1930, 152, 185.
358. M. Mizokami & S. Vishimura: Über den Einfluss der innersekretorischen Drüsen auf den Natriumchlorid- und Calciumstoffwechsel bei Hunden im Hungerzustande.
Kongr. bl. inn. Med. 1930, 41, 56.
359. J. Moleschott: Sur la sécrétion du sucre et de la bile dans le foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 1040.
360. P. Mollaret: Interprétation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination.
Paris 1937.
361. J. Monguio: Über eine synthetische Bildung von β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure im hungernden und diabetischen Organismus.
Klin. Wschr. 1934, 1116.
362. J. Monguio & F. Krause: Über die Bedeutung des NH_3 -Gehaltes des Blutes für die Beurteilung der Leberfunktion.
Klin. Wschr. 1934, 1142.
363. Moos: Untersuchungen über die zuckerbildende Funktion der Leber, insbesondere über deren Verhalten zum Nervensystem.
Arch. wiss. Heilk. 1860, 37.
364. P. E. Morhardt: Thésaurismoses; Lipoidoses et Glycogenosis.
Pr. méd. 1934, 68.
365. L. R. Müller: Lebensnerven und Lebenstriebe. 1931.
- 365a. P. Müller: Klinische methoden voor Scheikunde en Microscopie.
Utrecht 1934.
366. F. Musculus: Remarques sur la transformation de la matière amylacée en glucose et dextrine.
Ann. d. Chim. et d. Phys. 1860, 60, 203.

367. F. Musculus & v. Mering: Über die Umwandlung von Stärke und Glykogen durch Diastase, Speichel-, Pankreas- und Leberferment.
Z. physiol. Chem. 1878, 2, 403.
368. Nachmannsohn & Kuschinsky: Nebenniere und Muskelstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1933, 122.
369. P. Nakazawa: Beeinflussung des P- und Ca-Stoffwechsels durch Hypophysenpräparate.
Bioch. Z. 1928, 198, 361.
370. E. Nassau & H. Pogorschelsky: Untersuchungen über den Blutchemismus bei Bronchopneumonien im Säuglingsalter.
Z. Kinderh. 1926, 41, 326.
371. H. Nasse: Ueber einige Verschiedenheiten im Verhalten der Leber hungernder und gefütterter Thiere.
Arch. wiss. Heilk. 1860, 4, 77.
372. O. Nasse: Ueber Verbindungen des Glykogens.
Pfl. Arch. 1885, 37, 582.
373. O. Nasse: Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate.
Pfl. Arch. 1877, 14, 473.
374. B. Naunyn: Beiträge zur Lehre von Diabetes mellitus.
Arch. exp. Path. 1875, 3, 85.
375. J. Nerking: Quantitative Bestimmungen über das Verhältniss des mit siedendem Wasser extrahierbaren Glykogens zum Gesamtglykogen der Organe.
Pfl. Arch. 1901, 85, 313.
376. J. Nerking: Über die elementare Zusammensetzung und das Invertirungsvermögen des Glykogens.
Pfl. Arch. 1901, 85, 320.
377. H. Nevinny: Über geburtstraumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems. Stuttgart 1936.
378. I. I. Nitzescu & I. Gontzea: Wachstumshormon und Kreatinurie.
Klin. Wschr. 1937, 825.
379. G. Nörby: Bemerkungen über Schwankungen der Harndiastase mit der Harnkonzentration.
Kongr.bl. inn. Med. 1930, 56, 823; 57, 408.
380. Obraszow, Kallinikowa & Minker-Bogdanowa: Zur Physiologie des intermediären Stoffwechsels bei Zuckerbelastung.
Z. exp. Med. 1930, 72, 710.

381. S. Ochoa & Grande: Der Phosphagehalt im Meerschweinchenmuskel nach Entfernung der Nebennieren.
Pfl. Arch. 1933, 231.
382. C. Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen.
Suppl. Lf. 3. Den Haag 1936.
383. Oré: Influence de l'oblitération de la veine porte sur la sécrétion de la bile et sur la fonction glycogénique.
C. r. Ac. Sc. 1856, 43, 463.
384. P. Oudard, A. Hesnard & H. Coureaud: Le diagnostic dans les affections de la colonne vertébrale (chez l'adulte). Paris 1928.
385. B. J. Palmer: The science of chiropractic. Vol. II, V.
Davenport 1920; 1922.
386. I. A. Parfentjev, V. D. Suntzeff & B. T. Sokoloff: Lactate concentration in the blood of the rabbit after injection of sodium lactate.
J. biol. Chem. 1931, 93, 797.
387. J. K. Parnas & R. Wagner: Beobachtungen über Zuckerneubildung.
Bioch. Z. 1922, 127, 55.
388. G. Parturier: Foie et parathyroïdes. Paris 1936.
389. F. W. Pavy: On hepatic glycogenesis.
J. Physiol. 1897/1898, 22, 391.
390. F. W. Pavy: The physiology of the carbohydrates.
1894.
391. E. Pelouze: Sur la matière glycogène.
C. r. Ac. Sc. 1857, 44, 1321.
392. Pelouze, Rayet & Dumas: Rapports sur divers mémoires relatifs aux fonctions du foie.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 1281.
393. A. Pergola: Syndromes myo-parathyroïdiens.
Paris 1936.
394. J. P. Peters & D. D. van Slyke: Quantitative clinical chemistry. I, II. London 1932.
395. M. Petrunkin: Über die Veränderungen im Gange der Blutzuckerkurven während einiger infektiöser Krankheiten.
Z. Kinderh. 1936, 57, 138.
396. R. Pfeiffer: Ueber Rückenmarksblutungen und centrale Hämatomyelie.
Cbl. allg. Path. 1896, 7, 737.

397. E. Pflüger: Beiträge zur Physiologie der Fettbildung, des Glykogens und der Phosphorvergiftung.
Pfl. Arch. 1898, 71, 318.
398. E. Pflüger: Über das Verhalten des Glykogens in siedender Kalilauge.
Pfl. Arch. 1902, 92, 81.
399. E. Pflüger: Über den Glykogengehalt der Knorpel der Säugetiere.
Pfl. Arch. 1902, 92, 104.
400. E. Pflüger: Über die Darstellung des Glykogens nach V. Hensen.
Pfl. Arch. 1903, 95, 17.
401. E. Pflüger: Über den Glykogengehalt der fötalen Leber.
Pfl. Arch. 1903, 95, 19.
402. E. Pflüger: Glykogen.
Pfl. Arch. 1903, 96, 1.
- 402a. R. H. A. Plimmer: Organic and biochemistry.
London 1933.
403. Poggiale: Origine du sucre dans l'économie animale.
C. r. Ac. Sc. 1855, 40, 887.
404. L. Pollak: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation.
Erg. inn. Med. 1923, 23, 337.
405. L. Pollak: Der Mechanismus der Insulinwirkung.
Klin. Wschr. 1937, 887.
406. J. C. Pompe: Hypertrophie idiopathique du coeur.
Ann. d'anat. path. 1933, 10, 23.
407. J. C. Pompe: Cardiomegalia glycogenica.
Diss. Amsterdam 1936.
408. H. L. Popper: Diastasebestimmungen bei Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 1929, 1712.
409. H. Popper & O. Wozasek: Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber.
Z. exp. Med. 1931, 77, 414.
410. H. Popper & O. Wozasek: Über Diastasebestimmung in der Leber bei tödlich verlaufender Insulin Hypoglykämie.
Virch. Arch. 1933, 288, 673.
411. Priesel & Wagner: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. 1932, blz. 63.

412. H. Pringsheim: Die Polysaccharide. Berlin 1931.
413. S. J. Przylecki, W. Giedroyć & E. A. Sym: Structure and enzyme reactions.
Bioch. J. 1928, 22, II, 811.
414. S. J. Przylecki & H. Niedzwiecka: Structure and enzyme reactions.
Bioch. J. 1928, 22, I, 34.
415. S. J. Przylecki, H. Niedzwiecka & T. Majewski: Structure and enzyme reactions.
Bioch. J. 1927, 21, II, 1025.
416. S. J. Przylecki & J. Wójcik: Structure and enzyme reactions.
Bioch. J. 1928, 22, II, 1302.
417. W. Putschar: Über angeborene Glykogenspeicherungskrankheit des Herzens.
Ziegler's Beitr. 1932, 90, 222.
418. I. P. Rasenkov: Einfluss der Vagotonie auf die Sekretionstätigkeit des Pankreas.
Pfl. Arch. 1930, 223, 146.
419. F. Rathery, S. Gilbert & Y. Laurent: Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal sous l'influence d'injections répétées d'insuline.
Pr. méd. 1930, 894.
420. F. Rathery, S. Gilbert & Y. Laurent: Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréate sous l'influence d'injections répétées d'insuline.
Pr. méd. 1930, 1065.
421. C. P. Raven: Experimentelle Untersuchungen über den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibiengastrula.
Prc. Ac. Amst. 1933, 36, 566.
422. L. Rauh & C. Zelson: Disturbance in glycogen metabolism with hepatomegaly.
Am. J. Dis. Childr. 1934, 47, 808.
423. S. Recht: Über die Leberfunktion und die Bedeutung der Takata-Reaktion des Säuglings- und Kindesalters.
Z. Kinderh. 1935, 57, 419.
424. M. Reiss: Experimentelle Beiträge zur patho-physiologischen Analyse hypophysärer Krankheitsformen.
Klin. Wschr. 1937, 937.

425. I. Remesow & D. Matrossowitsch: Experimentell-chemische Studien über den Lipoidstoffwechsel.
Z. exp. Med. 1931, 77, 67; 87.
426. R. Rigler: Zur Pathologie der Nebenniereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 1937, 975.
427. O. Riml: Neues von der Funktion der Nebennierenrinde und vom Morbus Addison.
Klin. Wschr. 1937, 801.
428. P. Rissmann: Schädigungen des Rückenmarkes im Bereiche der Halswirbelsäule bei Neugeborenen ohne Läsionen im Cerebrum.
Zbl. Gynäk. 1930, 54, 913.
429. R. Rivoire: Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Paris 1935.
430. T. Rohleder: Über den Rhythmus der Acetonausscheidung bei einem Kinde mit Glykogenose.
Mschr. Kinderh. 1937, 70, 212.
431. F. Rosenbaum: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Z. Kinderh. 1928, 45, 441.
432. M. Rosenberg: Artifizierlicher und spontaner Hyperinsulinismus.
Klin. Wschr. 1932, 2097.
433. G. Rosenfeld: Ein eigenartiger Fall von Hyperinsulinismus.
Mschr. Kinderh. 1933, 57, 269.
434. F. Rosenthal: Krankheiten der Leber und der Gallenwege. 1934.
435. F. Rosenthal, I. Friedheim & R. Nagel: Über die insulinzerstörende Kraft der Erythrocyten.
Klin. Wschr. 1934, 1121.
436. F. Rosenthal, H. Licht & F. Lauterbach: Der Mechanismus der Hyperglykämie und des Temperatursturzes bei Kühl- und Krampfgiften.
Klin. Wschr. 1924, 1942.
437. L. G. Rowntree: The thymus gland.
J. A. M. A. 1935, 105, 592.
438. Roussy & Mosinger: Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système neurovégétatif.
Pr. méd. 20 mars, 1937.

- 438a. M. I. Rubin & E. T. Krick: Bijneren en omzet van zouten.
Proc. Soc. exp. biol. a. med. 1933, 31, 228. (Ref. N. T. v. Gen. 1934, III, 3178).
439. P. Rubino & J. A. Collazo: Untersuchungen über den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel bei Avitaminose.
Bioch. Z. 1923, 140, 258.
440. H. Rudy: Vitamine und Mangelkrankheiten.
Berlin 1936.
441. A. Sabanajew: Kryoskopische Untersuchungen der Colloide.
Z. physik. Chem. 1890, 5, 192.
442. M. Sahyun: Determinations of glycogen in tissues.
J. biol. Chem 1931, 93, 227.
443. A. Sake: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Z. Kinderh. 1928, 45, 93.
444. L. Salomonsen: Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber.
Act. paed. Bd. 9, Suppl. I.
445. A. Sanson: Note sur la formation physiologique du sucre dans l'économie animale.
C. r. Ac. Sc. 1857, 44, 1323.
446. M. Sawyer, L. Baumann & F. Stevens: Studies in acid production. II: The mineral loss during acidosis.
447. W. P. Schaffer: Die Behandlung der progressiven Muskeldystrophie mit Adrenalin und Pilocarpin.
Münch. med. Wschr. 1936, 1312.
448. O. Schaeffer: Über Blutergüsse in den Wirbelkanal bei Neugeborenen und deren Ursachen.
Arch. Gynäk. 1897, 53, 278.
449. L. Schall: Drei Fälle von Glykogenspeicherkrankheit.
Münch. med. Wschr. 1932, 2078.
450. I. Scharff: Zur Diagnose und Behandlungsfähigkeit der Glykogenspeicherkrankheit.
Mschr. Kinderh. 1936, 66, 397.
451. I. Scharff: Zur Wirkung des Thyronormans auf die Thyreoidin-Kreatinurie.
Mschr. Kinderh. 1937, 70, 205.

452. H. J. Scherer: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnveränderungen.
Virch. Arch. 1933, 288, 333.
453. Schiff: De la nature des granulations qui remplissent les cellules hépatiques. Amidon animal.
C. r. Ac. Sc. 1859, 48, 880.
454. A. A. Schmidt & K. Tuljtschinskaja: Beiträge zur Charakteristik der Serumeiweisskörper des Menschen und einiger Tiere.
Z. exp. Med. 1931, 77, 446.
455. H. Schnetz: Über eine insulinsparende Wirkung des Kupfers.
Klin. Wschr. 1937, 1036.
456. H. Schoenen: Untersuchungen über den Einfluss, der Art und Menge der Nahrung auf die Organzusammensetzung und das Stoffwechselgeschehen in verschiedenen Alterstufen.
Pfl. Arch. 1932, 230, 177.
457. B. Schöndorff: Ueber den Maximalwerth des Gesamttglykogengehalts von Hunden.
Pfl. Arch. 1903, 99, 191.
458. R. Schönheimer: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels.
Hoppe Seyler's Z. 1929, 182, 148.
459. G. Schulte Overberg: Über die Einwirkung hoher Aussentemperatur auf den Glykogenbestand der Leber.
Diss. Würzburg 1894.
460. F. Schultze: Ueber Befunde von Hämatomyelie und Oblongatablutung mit Spaltbildung bei Dystokien.
Dtsch. Z. Nervenhe. 1896, 8, 1.
461. C. Schulz: Beiträge zur Geschichte des Glykogens.
Diss. Berlin 1877.
462. W. Schulz: Studien über Hormonwirkungen auf den Blutzuckerspiegel des Menschen.
Z. exp. Med. 1936, 97, 343.
463. E. Schulze: Das Scleroedema neonatorum und seine Behandlung mit Thyroxin.
Mschr. Geburtsh. 1936, 102, 303.
464. H. Schur: Zur Diabetespathogenese und -behandlung.
Klin. Wschr. 1935, 71.
465. Schur, Löw & Krema: Der assimilatorische Teil

des Stoffwechsels in seinem Zusammenhang mit der Funktion des Inselorgans.

- Wien. klin. Wschr. 1934, 833.
466. J. Seegen: Über die Umwandlung von Glykogen durch Speichel- und Pankreasferment.
Pfl. Arch. 1878, 19, 106.
467. J. Seegen: Über Zucker im Blute mit Rücksicht auf Ernährung.
Pfl. Arch. 1885, 37, 348.
468. H. Sehestedt: Freie Kost und Blutzuckerkurven nach Oelbelastung.
Klin. Wschr. 1934, 985.
469. K. Seidel: Die Krankheiten des Kaninchens.
Berlin 1935.
470. O. Seifried: Die Krankheiten des Kaninchens.
Berlin. 1937.
471. L. Seitz: Allgemeines Körperwachstum und geschlechtsspezifisches Wachstum.
Med. Welt, 1936, 1645.
472. Serres: Des corps glycoéniqnes dans la membrane ombilicale des oiseaux.
C. r. Ac. Sc. 1859, 48, 86.
473. H. E. Sigerist: Geneeskunde. Leiden 1933.
474. I. Snapper & S. van Creveld: Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant.
Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris 1928, 1315.
475. I. Snapper & A. Grünbaum: Über den Abbau der Diacetsäure bei der Leberdurchströmung.
Bioch. Z. 1927, 181, 418.
476. I. Snapper & A. Grünbaum: Über den Abbau der β -Oxybuttersäure in der Leber.
Bioch. Z. 1927, 181, 410.
477. I. Snapper & A. Grünbaum: Über den Abbau von Diacetsäure und β -Oxybuttersäure in den Muskeln.
Bioch. Z. 1928, 201, 464.
478. I. Snapper & A. Grünbaum: Über den Abbau der Diacetsäure in der Niere.
Bioch. Z. 1927, 185, 223.
479. I. Snapper, A. Grünbaum & J. Neuberg: Über die Rolle der Niere bei dem Abbau der β -Oxybuttersäure.
Bioch. Z. 1926, 167, 100.

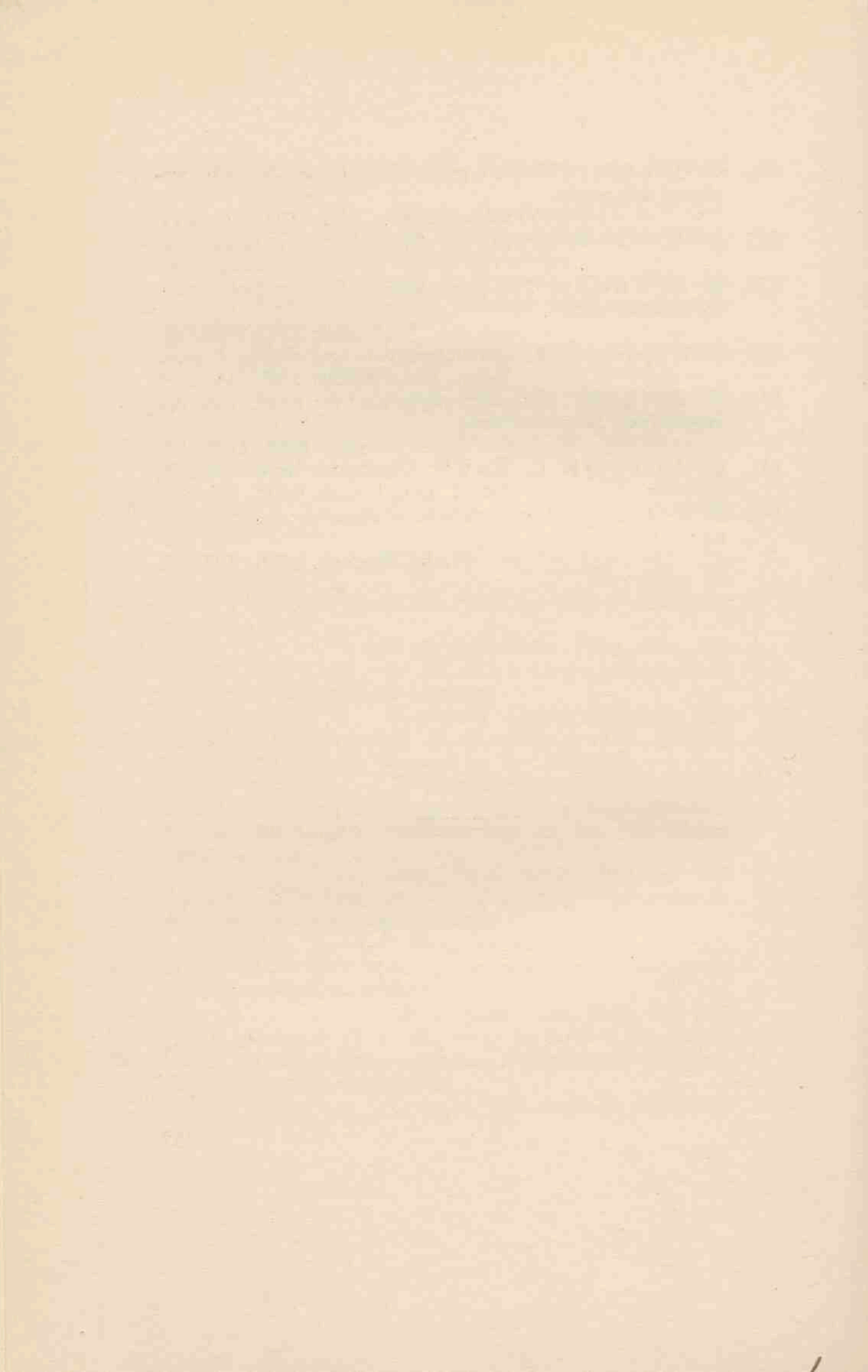
480. J. W. Sopp & H. Selbach: Untersuchungen zur Frage der Insulinwirkung auf die Umwandlung von Kohlehydrat in Fett.
Pfl. Arch. 1933, 292, 543.
481. A. D. Speransky: A basis for the theory of medicine.
New York 1936.
482. D. H. Sprunt: The influence of roentgenrays on the acid base equilibrium.
J. biol. Chem. 1931, 92, 605.
483. M. J. Stiemens: Anatomische Untersuchungen über die vago-sympathische Innervation der Baueingeweide bei den Vertebraten.
Verh. Kon. Akad. Wet. 1934, Dl. 33, Afd. Nat. 2de Sectie.
484. S. Thaddea: Beiträge zur Physiologie der Nebennierenrinde.
Klin. Wschr. 1937, 1196.
485. S. Thaddea & W. Fasshauer: Nebennierenrinde und Cholesterinstoffwechsel.
Naunyn Schmiedebergs Arch. 1936, 182, 477.
- 485a. S. Thaddea & W. Kühne: Nebennierenrinde und Ketonkörperstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1937, 1499.
486. S. J. Thannhauser: Stoffwechselprobleme.
Berlin 1934.
487. S. J. Thannhauser & H. Mezger: Über die Wirkung des Insulins auf die Acidosis beim gesunden Menschen in Kohlehydrathunger.
Klin. Wschr. 1924, 1989.
488. C. Tebb: Hydrolysis of glycogen.
J. Physiol. 1897/1898, 22 423.
489. P. Thomas: Manuel de biochemie.
Paris 1936.
490. F. Thoenes: Zur Frage des hepatischen Infantismus
Mschr. Kinderh. 1930, 48, 515.
491. K. W. Thompson & H. Cushing: Experimental pituitary basophilism.
Proc. roy. Soc. London 1934, 115, 88.
492. R. Tislowitz: Vitamin B₁ und Kohlehydratstoffwechsel.
Klin. Wschr. 1937, 226.
493. R. Truszkowski: Structure and enzyme reactions.
Bioch. J. 1928, 22, I, 767.

494. E. Unshelm: Die Glykogenkrankheit.
Jb. Kinderh. 1932, 137, 257.
495. E. Unshelm: Hepatogene Wachstumsstörungen. Zu
gleich ein Beitrag zur Diagnose der Glykogenkrankheit.
Mschr. Kinderh. 1933, 57, 418.
496. E. Unshelm: Über die Glykogenkrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 1934, 633.
497. E. R. Vericourt: Le syndrome endocrino-hépatomyocardique. Paris 1936.
498. P. E. Verkade c.s.: Untersuchungen über den
Fettstoffwechsel.
Z. phys. Chem. 1933, 215, 225.
499. P. E. Verkade & J. van der Lee: Untersuchungen
über den Fettstoffwechsel.
Z. physiol. Chem. 1934, 225, 230; 230, 207.
500. G. Viale: Die Bedeutung der Nebennierenrinde für
den Stoffwechsel der Kohlehydrate.
Klin. Wschr. 1933, 467.
501. E. Vincke: Untersuchungen über eine neue Mikromethode
zur Bestimmung des Blutzuckers.
Klin. Wschr. 1937, 883.
502. M. v. Vintschgau & M. J. Dietl: Ueber die
Einwirkung warmer Kalilösungen auf Glykogen.
Pfl. Arch. 1876, 13, 253.
503. M. v. Vintschgau & M. J. Dietl: Weitere
Mitteilungen über die Einwirkung von Kalilösungen auf
Glykogen.
Pfl. Arch. 1878, 17, 154.
504. H. Vollmer: Die zweiphasische Wirkung des Adrenalins.
Bioch. Z. 1923, 140, 410.
505. H. Vollmer & J. Serebryski: Stoffwechsel-
pathologie des Pylorospasmus.
Z. Kinderh. 1926, 41, 209.
506. C. Voit: Ueber die Wirkung der Temperatur der umgebenden
Luft auf die Zersetzungen im Organismus der
Warmblüter.
Z. Biol. 1878, 14, 57.
507. E. Voit: Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten.
Z. Biol. 1889, 25, 543.
508. M. Wachstein: Dioxyaceton und Leberfunktion.
Klin. Wschr. 1935, 1400.

509. M. Wachstein: Gestörter Fettstoffwechsel bei Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 1937, 169.
510. L. Wacker: Vergleichende Untersuchungen über die saure Totenstarre des glykogenhaltigen und die alkalische oder Erschöpfungstotenstarre des glykogenarmen Muskels.
Bioch. Z. 1927, 184, 192.
511. R. Wagner & J. K. Parnas: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus.
Z. exp. Med. 1921, 25, 361.
512. E. C. Warner: A case of hepatomegaly due to von Gierke's disease.
Lancet 1933, 1070.
513. E. C. Warner: Hepatomegaly of unknown origin (probably von Gierke's disease).
Proc. roy. Soc. Med. 1933, 26, 1006.
514. P. Watson (for A. King): Hepatomegaly. Von Gierke's disease?
Proc. roy. Soc. Med. 1935, 28, 150.
515. N. Wedenski: Zur Kenntnis der Kohlehydrate im normalen Harn.
Z. physiol. Chem. 1984, 18, 137.
516. H. Wendt: Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin-A-Stoffwechsels.
Klin. Wschr. 1935, 9.
517. H. Wendt: Hypercholesterinämie und Vitamin A.
Dtsch. med. Wschr. 1936, 1213.
518. E. Wertkeimer: Die Sonderstellung der Kohlehydratbestände in Zellen mit starker Wachstumsfähigkeit.
Pfl. Arch. 1930, 223, 619.
519. E. Wertheimer: Regulationen im Hungerstoffwechsel. Die Abhängigkeit der Muskelglykogendepots vom Nervensystem.
Pfl. Arch. 1927, 215, 779.
520. E. Wertheimer: Über die nervöse Regulation des Glykogenansatzes.
Pfl. Arch. 1927, 215, 796.
521. E. Wertheimer & G. Battez: Sur la glycosurie par piqûre du quatrième ventricule.
Arch. int. Physiol. 1910, 9, 140.
255

522. E. Wertheimer & G. Battez: Sur les nerfs glycosécréteurs.
Arch. int. Physiol 1910, 9, 363.
523. J. Wilder: Ein neues hypophysäres Krankheitsbild: Die hypophysäre Spontanhypoglykämie.
Dtsch. Z. Nervenhe. 1930, 112, 192.
542. J. Wilder: Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. Wien 1936.
525. R. M. Wilder: Tumor der Langerhanschen Inseln mit Hyperinsulinismus.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1928, 223.
526. R. M. Wilder, T. N. Allan, M. H. Power & H. E. Robertson: Carcinoma of the islands of the pancreas.
J. A. M. A. 1927, 89, 348.
527. R. Willstätter & M. Rohdewald: Amylase der Leukocyten.
Z. physiol. Chem. 1931, 203, 189.
1933, 221, 13.
528. R. Willstätter & M. Rohdewald: Pankreasamylase.
Z. physiol. Chem. 1933, 221, 202.
529. R. Willstätter & M. Rohdewald: Amylase der Leber und anderer Organe.
Z. physiol. Chem 1934, 229, 255.
530. R. Willstätter & M. Rohdewald: Zustand der Zuckerspaltenden Enzyme in der Hefezelle.
Z. physiol. Chem. 1932, 209, 38.
531. M. W. Woerdeman: Über den Glykogenstoffwechsel des Organisationszentrums in der Amphibien-gastrula.
Proc. Acad. Amst. 1933, 36, 189.
532. M. W. Woerdeman: Über den Glykogenstoffwechsel tierischer Organisatoren.
Proc. Ac. Amst. 1933, 36, 566.
533. K. Wolff: Beitrag zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit.
Beitr. path. Anat. 1936, 97, 289.
534. G. Worms & H. P. Klotz: Le thymus. Paris 1935.
535. C. Worster Drought: Hepatomegaly with persistent ketonuria in a child.
Br. med. J. 1933, 403.

536. C. Worster Drought: Hepatomegaly with persistent ketonuria.
Proc. roy. Soc. Med. 1935, 28, 829.
537. J. L. C. Wortman: Synthetische geneeskunde.
Haarlem 1936.
538. R. A. Young: The precipitation of the carbohydrates by neutral salts.
J. Physiol. 1897/1898, 22.
539. J. Zappert: Kinderrückenmark und Syringomyelie.
Wien. klin. Wschr. 1901, 14, 949.
540. K. Ziegler: Untersuchungen über die Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems.
Z. exp. Med. 1931, 77.
541. C. Zelson & L. Rauh: Glycogenic hepatomegalia.
Am. J. Dis. Childr. 1933, 46, 216.
542. E. Zeltner: Über den Wachstumstrieb im Säuglingsalter.
Arch. Kinderh. 1936, 108, 95.
-



STELLINGEN.

I.

De vegetatieve centra in de hersenen zijn anatomisch door hun ligging dicht bij de ventrikel- of hersenoppervlakte, door armoede aan merg, door rijke bloed vaatverzorging en door tekenen van secretie gekenmerkt.

Z. f. Anat. u. Entw.gesch. 1937, 106, 169.

II.

De behandeling van angina tonsillaris door middel van inspuitingen met bismuth verdient sterk aanbevolen te worden.

Klin. Wschr. 1937, Nr. 4, 122.

III.

Om den nadeligen invloed van circulatiestoornissen op het centrale zenuwstelsel van het kind tijdens de baring tegen te gaan, spuite men corvis in, zodra er meer of minder ernstige afwijkingen der kinderlijke harttonen ontstaan.

Beil.heft. Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 114.

IV.

Papillomata van het mondslijmvlies, rhinitis, otitis media, conjunctivitis en keratitis kunnen ontstaan ten gevolge van een neuro-dystrophisch proces, uitgaande van het vegetatieve zenuwstelsel.

A. D. S p e r a n s k y: A basis for the theory of medicine, 1935, bl. 197 e. v.

V.

Er komen klinisch bij den mens afwijkingen der hartspier voor, die te wijten zijn aan een innervatiestoornis in het bovenste thoracale merg.

VI.

Patiënten met myodegeneratio cordis, die niet of onvoldoende reageren op de gebruikelijke behandeling (digitalis, joodkali, diuretine, corvis), behandelde men met sympatol.

Klin. Wschr. 1937, Nr. 37, 1282.

VII.

Van de heilkundige bewerkingen, die thans in gevallen van megacolon congenitum verricht worden, verdient de resectie van de nervi praesacralis en mesenterici inferiores volgens R a n k i n & L e a r m o n t h de voorkeur.

Ann. of Surg. 1930, 92, 710.

VIII.

De pre- en postoperatieve behandeling met behulp van inspuitingen van solutio Lugoli fortior in een spier volgens Laméris, bij patiënten met thyreotoxicose, die een strumectomie moeten ondergaan of ondergaan hebben, is als een grote aanwinst der heekunde te beschouwen.

Ned. T. v. Gen. 1937, I, 435.

IX.

Bij de verklaring der gunstige werking van intramusculaire inspuitingen van solutio Lugoli bij thyreotoxicose, moet rekening gehouden worden met de inwerking van de injectievloeistof op de elementen van het zenuwstelsel ter plaatse van de inspuiting.

A. D. S p e r a n s k y: A basis for the theory of medicine, 1935, bl. 167.

X.

Zo mogelijk bij elke obductie zoeke men afwijkingen in die gebieden van de wervelkolom, het ruggemerg en aangrenzende deel van het periphere zenuwstelsel, welke in oorzakelijk verband kunnen staan met de ziekteverschijnselen, die tijdens het leven zijn waargenomen.

Rijksasyls voor Psychopaten
te Avereest,

