

№. 13.

28 September.

1889.

## W E E K B L A D

VAN HET

NEDERLANDSCH TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE.

T W E E D E D E E L.

De auteur, Barend Joseph Stokvis, werd op 16 augustus 1834 in Amsterdam geboren. Hij studeerde geneeskunde aan het Athenaeum van Amsterdam, waar met name Adriaan Heynsius (1831-1885), zelf een leerling van Gerrit Jan Mulder (1802-1880), en Jan van Geuns (1808-1880), de stichter van het Amsterdamse Laboratorium voor Fysiologie en Pathologie, Stokvis' belangstelling voor de klinische chemie hebben gewekt. Omdat de Amsterdamse school geen academische graden mocht verlenen, promoveerde Stokvis op 12 juni 1856 in Utrecht op een dissertatie over de glucogenese en de suikeruitscheiding bij diabetes mellitus (*De glucogenesi in hepate eiusque nexu cum excretionem sacchari in diabete mellito*).

In 1874 werd Stokvis tot opvolger benoemd van zijn leermeester Van Geuns; bij de verheffing van het Amsterdamse athenaeum tot universiteit (1877) werd hem het onderwijs in de pathologie, (inwendige) geneeskunde en farmacie opgedragen. Behalve door zijn vele publikaties over de pathologische chemie in de inwendige kliniek, werd Stokvis vooral bekend door zijn *Voordrachten over Homoeopathie* (Haarlem 1888) en het driedelige standaardwerk *Voordrachten over geneesmiddelenleer* (Haarlem 1892-1902). Ook schreef hij regelmatig over medisch-historische themata. Na zijn overlijden op 29 september 1902 beschreef zijn collega Caspar Hendrik Kuhn (1848-1926) hem in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* als 'de fiere, wijze zoon van het Oude Volk', de geboren clinicus 'die door echte, ware humaniteit de onmacht zijner kunst wist te doen vergeten en vergeven' en de begenadigde, veeltalige spreker, wiens oratorisch geweld 'de stroeve Virchow' tot een omhelzing deed besluiten en Koningin Margaretha bewoog 'om hem tot den handkus toe te laten'.

In het onderhavige artikel noemt Stokvis een vijftal collega's: zijn vriend Constant Charles Delprat (1854-1934), die in 1881 over hetzelfde onderwerp als van het proefschrift van Stokvis was gepromoveerd (*Over suikervorming in de lever*); de Amsterdamse hoogleraar verloskunde en gynaecologie Gerrit Hendrik van der Mey (1851-1895); de militair geneeskundige Jan Binnendijk (1842-1924), en nog twee leerlingen uit de Amsterdamse school: Willem Christiaan Kimmijzer (1859-1931), die in 1884 zijn these wijdde aan 'de reductie van chloraten in het leven organismus' en Reinhard Klees (1858-1890), die een jaar later een proefschrift verdedigde 'over chloorvermindering in de urine bij acute koortsige ziekten'.

OVER TWEE ZELDZAME KLEURSTOFFEN IN  
URINE VAN ZIEKEN,

DOOR

Prof. B. J. S T O K V I S.

*(Met een Plaat.)*

## I. LAKMOES (?) IN URINE NA GEBRUIK VAN RESORCINE.

In Maart 11. ontving ik door bemiddeling van Dr. c. c. DELPRAT een urine, die zich door haar donkerbruine kleur, haar hoog soortelijk gewicht, haren rijkdom aan ureum en acid. uric., maar bovenal aan indoxyl-zwavelzure

zouten onderscheidde. De urine bevatte zóóveel indoxyl-zwavelzuur, dat 5 C.C., met zoutzuur en chloorkalk behandeld, voldoende waren, om 30—40 C.C. chloroform intensief blauw te kleuren. De urine was afkomstig van een patiëntje, door perityphlitis en peritonitis aangetast, en haar rijkdom aan indoxyl-zwavelzuur was dus zeer verklaarbaar. Maar bij behandeling en schudden met aether, na toevoeging van een weinig phosphorzuur, bleek buitendien uit de urine in den aether een lichtróse kleurstof over te gaan. Deze vertoonde in het spectrum twee op de oxyhaemoglobine-strepen gelijkende absorptie-strepen, die aan de beide, in verdunde, neutrale of zwak zure oplossingen het langst zichtbare strepen van haemato-porphyrine herinnerden. Ook dit verschijnsel was mij niet nieuw. Reeds voor vele jaren, en meer dan eens, heeft mijn vroegere assistent, Majoor BINNENDIJK, en heb ik zelf in de urine van patiënten, die aan langdurige constipatie met kolieklpijnen leden, en vooral tijdens aanvallen van loodkoliek, haemato-porphyrine in de urine aangetroffen — meestal daarin gepraeformeerd als zoodanig voorkomend, of daaruit althans uiterst gemakkelijk (indien de urine geen eiwit bevatte) door behandeling en schudden met aether, na toevoeging van een weinig phosphorzuur, af te scheiden. Ook bij of na darmbloedingen, en nog veelvuldiger bij of na melaena vindt men haemato-porphyrine in de urine. De vraag, hoe het voorkomen van haemato-porphyrine in de urine in al deze gevallen verklaard moet worden, hangt innig samen met een tweede vraag, namelijk met die, of haemato-porphyrine tot de normale kleurstoffen der menschelijke urine behoort. Ofschoon naar aanleiding eener reeks van onderzoekingen, indertijd door mijn vroegeren assistent, Dr. R. KLEES, verricht, hoogst waarschijnlijk een toestemmend antwoord op die vraag moet gegeven worden, acht ik haar toch voorloopig niet op geheel afdoende wijze beslist. Met betrekking tot de bewuste urine maakte echter spoedig een geheel ander verschijnsel, dan het daarin voorkomen eener grootere of kleinere hoeveelheid haemato-porphyrine, onze belangstelling gaande. Den volgenden dag immers vertoonde het filtrum, dat tot filtreren der urine gediend had, een lichten blauwzwarten aanslag, terwijl uit de urine zelve, die inmiddels van zuur amphotair was geworden, en die vooral van boven af een nog donkerder kleur had aangenomen, zich tegen de wanden en op den bodem van het molglas een donker blauwzwart fijnkorrelig sediment in een zeer dunne laag had afgezet. Vier-en-twintig uren later was de urine duidelijk alkalisch en nog donkerder, bijna bruinzwart geworden, had vooral de aan de lucht blootgestelde bovenste laag een bijna zwarte kleur aangenomen, en was een betrekkelijk nog grootere hoeveelheid van het blauwzwarte bezinksel afgezet. Onder den microscoop bleek dit sediment uit uras ammoniae te bestaan. Op een filtrum verzameld en herhaaldelijk uitgewasschen gaf het dan ook de murexied-reactie op de meest ondubbelzinnige wijze. Op deze kristalletjes en kristalbrokken van pizzure ammonia had zich nu de blauwzwarte kleurstof afgezet, en alles scheen er voor te pleiten, dat wij hier een geval van zogenaamde indigurie — spontane afzetting dus van indigo-blauw uit de urine — voor ons hadden. Daar nu gevallen van ware indigurie uiterst zeldzaam zijn — zelf heb ik nog nimmer zulk een geval ontmoet — verzocht ik Dr. DELPRAT, mij ook verder de urine te willen blijven toezenden, daar mij vooral de vraag interesseerde, op welke wijze in zulke urines uit indoxyl-zwavelzure zouten spontaan indigo-blauw ontstaat. Het karakteristiek verschijnsel bleek echter in de urine van den volgenden dag reeds veel minder intensief, en was daags daarop geheel verdwenen. Betrekkelijk had ik dus slechts weinig urine ter beschikking, om de vraag op te lossen, of de blauwzwarte kleurstof, die oppervlakkig — men denke aan het lijden van het patiëntje en de werkelijk enorme hoeveelheid indoxyl-zwavelzure zouten — niet anders dan indigo-blauw schein te kunnen zijn, werkelijk indigo-blauw was. Toch bleek die hoeveelheid ruim voldoende, om de vraag: indigo-blauw of niet? afdoende te beslissen. De blauwzwarte kleurstof was geen indigo-blauw. Dit bleek eerstens daaruit,

<II-410>

<II-411>



C. Mooy Lith.

PROF. B. J. STOKVIS. — EENE EIGENAARDIGE ROODE KLEURSTOF  
 IN URINE.

dat in de urine, die het blauwzwart sediment had afgezet, geen vermindering van het indoxyl-zwavelzuur kon worden aangetoond. Maar in de tweede plaats was de kleurstof niet voor sublimatie vatbaar, en bleek zij totaal onoplosbaar in aether, chloroform, amyl-alcohol, petroleum-aether en absoluten alcohol. Nog altijd vasthoudende aan het denkbeeld, dat ik des ondanks toch misschien met een kleurstof uit de indol- of skatol-groep te doen had, overwoog ik, nadat ik mij overtuigd had (door zwavelzuur en chroomzure potasch), dat noch melanine, noch melangeen aanwezig was, een oogenblik de vraag, of ik hier ook een overgangspunct der indigo-kleurstoffen — aan indigo-blauw kon natuurlijk niet meer worden gedacht — voor mij kon hebben. Ofschoon nu de onoplosbaarheid in amyl-alcohol en absoluten alcohol bijv. tegen indigo-rood op afdoende wijze pleitte, besloot ik azijnzuur, waarin indigo-rood ook oplosbaar moet zijn, op de afgezette kleurstof te laten inwerken. In geconcentreerd azijnzuur, en vooral in ijsazijn, loste zij inderdaad met schoon roode kleur op. Toch was zij — dit spreekt wel van zelf — daarom geen indigo-rood. Ten overvloede bleek dit uit de omstandigheid, dat nauwkeurige neutralisatie met alkaliën de kleurstof uit de roode azijnzure oplossing in volkomen blauwe vlokken deed neder slaan, en dat omgekeerd de kleurstof ook in alkaliën, maar nu met schoon blauwe kleur, werd opgelost, en dat deze alkalische oplossing bij behandeling met een overmaat van zuur werd rood gekleurd, terwijl nauwkeurige neutralisatie met zuren ook in deze een blauw, vlokkig praecipitaat deed ontstaan. De kleurstof was dus in alkaliën met blauwe, in zuren met roode kleur oplosbaar, in neutralen toestand onoplosbaar, maar had in dien neutralen toestand dezelfde blauwe kleur als bij alkalische reactie. De buitengewone gevoeligheid der kleurstof voor den overgang der zure tot de alkalische reactie en omgekeerd, de aard der kleursverandering zelve, moesten terstond aan lakmoes doen denken, en mij een feit in herinnering brengen, door Dr KIMMYSER voor eenige jaren in het Pathologisch Laboratorium alhier waargenomen en beschreven 1). Dit feit is, dat de urine van den mensch, na het gebruik van resorcine, bij behandeling met chloorzink en ammonia binnen eenige — soms eerst na meerdere — uren een blauwe kleur aanneemt en een blauwe kleurstof afzet, die, zoo zij al niet geheel met lakmoes identisch is, dan toch in hooge mate daarop gelijkt.

Het patiëntje had inderdaad resorcine gebruikt, 4 of 6 dagen achtereenvolgend, 4 gram in het geheel (telkens 1 gram in 200 gram water). Ongeveer een week vóórdat de zoo donkere urine geloosd werd, was met het resorcine-gebruik begonnen. Een dag of vier na dat gebruik, één of twee dagen vóór het loozen der donkere urine waren verschijnselen opgetreden, die den indruk eener lichte intoxicatie maakten, zonder dat men die op rekening van het resorcine-gebruik had durven stellen. Toen deze verschijnselen aan het verdwijnen waren, werd de donkere urine geloosd. Met deze bijzonderheden werd ik eerst bekend, toen afzetting van blauwe kleurstof uit de urine reeds lang niet meer plaats vond. De nog voorhandene urine, die de blauwe kleurstof had afgezet, verkeerde reeds lang in ammoniakalen toestand. Een en ander moest de poging om uit deze urine nog resorcine te isoleeren, hetzij door directe behandeling met aether, hetzij door behandeling daarmee, nadat de urine vooraf met sterke zuren gekookt was (waarbij natuurlijk het koken dienen moest, om de mogelijk voorhandene resorcine-zwavelzure zouten te ontleden), reeds a priori als vrij wanhopig doen beschouwen. Toch werd de poging beproefd, maar het resultaat was negatief. Wel trok de aether uit de urine een stof uit, die zeer fraai kristalliseerde en ook voor sublimatie vatbaar bleek, maar het was niet anders dan ureum, dat op deze wijze uit de nog altijd veel ureum bevattende urine werd uitgetrokken. Zelfs in zeer weinig water opgelost, gaven deze kristallen niet het minste spoor eener reactie met ijzerchloride. Verder ont-

<II-412>

1) *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1883, blz. 725.

stond in de afgefiltreerde, sterk ammoniakale urine ook na dagen geen blauwe verkleuring, nadat chloorzink in overmaat was toegevoegd.

De geringe hoeveelheid kleurstof, die nog te mijner beschikking stond, maakte een meer uitgebreid chemisch onderzoek onmogelijk, te meer, daar zij zóó sterk met acid. uricum (uras ammoniae) verontreinigd was, dat elke poging om deze verontreiniging te verwijderen kleurstof te loor deed gaan. En zoo kan ik dus aan het besluit, dat uit de genoemde urine zich spontaan bij het optreden der alkalische reactie lakmoes afzette 1), slechts een hoogen graad van waarschijnlijkheid toekennen, en zal ik mij wel wachten hier van positieve zekerheid te spreken. De waarschijnlijke juistheid van dit besluit wordt intusschen gesteund door het feit, dat zelfs zeer verdunde oplossingen van resorcine in water na toevoeging van een weinig acid. uricum en van ammonia binnen eenigen tijd donker blauw worden en een op lakmoes gelijkende kleurstof afzetten, zoodat het acid. uricum — zij het ook iets langzamer — denzelfden invloed heeft, als die in de onderzoekingen van KIMMYSER door chloorzink, chloormagnesium, enz. werd uitgeoefend. In de genoemde urine waren dus alle voorwaarden vervuld, die tot het spontaan afzetten van lakmoes (?) uit resorcine-houdende urine kunnen leiden: zeer veel ureum, als bron voor den vereischten ammoniak, en zeer veel acid. uricum, en wellicht nog andere onbekende voorwaarden. Anderzijds mag ik niet voorbijzien, dat noch het gewone lakmoes uit den handel, noch het zoogenaamde lacmoid, noch eindelijk de uit resorcine-houdende vloeistoffen zich afzettende blauwe kleurstof bij nauwkeurige neutralisatie in vlokken neerslaat, zoo als met de kleurstof uit de bedoelde urine het geval was. Voor een deel kan ook dit verschijnsel nu wel misschien van verontreinigingen bijv. met kalkzouten afhankelijk zijn; maar in elk geval openbaart zich hier een verschil tusschen de kleurstof uit de urine en lakmoes of lakmoes-achtige stoffen, dat het trekken van een positief besluit voor het oogenblik moeielijk maakt.

In het spectrum vertoont een blauwe alkalische lakmoes-oplossing eene streep in het rood (even vóór D). De alkalische oplossing der spontaan afgezette kleurstof vertoonde op diezelfde plaats een wel is waar niet intensieve, maar toch duidelijke absorptie-streep. Ook door deze identiteitsreactie wint het besluit aan waarschijnlijkheid, dat de spontaan afgezette kleurstof tot de lakmoes-kleurstoffen in nauwe betrekking stond.

## II EEN EIGENAARDIGE ROODE KLEURSTOF IN URINE.

Door mijn collega VAN DER MEY werd in April l.l. in consult een zieke dame gezien, die, sinds jaren morphiniste, in de laatste nachten 1 gram sulfonal als hypnoticum had gebruikt, en die — zij was in hoogen graad anaemisch en geëxtenuëerd — aan verschijnselen van hartzwakte (zonder oedema of stuwingsverschijnselen) leed. Er bestond retentio urinae zoodat de urine met den katheter door collega VAN DER MEY werd ontlast. Deze urine vertoonde zulk een gesatureerd donker roode kleur, da haar gloed onwillekeurig aan portwijn deed denken, en mij de vraag ter beantwoording werd voorgelegd, aan welke kleurstof die roode gloed te wijten was. Ook met het oog op de niet geheel vaststaande diagnose en het niet volledig verklaard zijn van den snellen achteruitgang der patiënte scheen een nauwkeurig onderzoek der urine gewenscht.

1) Bij het optreden der alkalische reactie werd de urine tevens donkerder, en wel zóó, dat de bovenste bijna bruin-zwarte lagen door hare donkere kleur zich vrij scherp van de onderste onderscheiden. Dit zijn de karakteristieke teekenen eener zoogenaamde phenol- of carbol-urine, die, gelijk bekend is, door de oxydatie van het zich uit de aether-zwavelzure zouten afsplitsende pyrocatechine en hydrochinon worden verwekt. De urine bevatte dan ook inderdaad veel phenol, enz. Deze rijkdom aan phenol, pyrocatechine, enz. kan zoowel van het darmlijden en de langdurige constipatie (vermeerderde rotting in het darmkanaal) als van het resorcine-gebruik afhankelijk geweest zijn.

150 à 200 C.C. der donker roode, sterk zuur reageerende, volkomen heldere urine, wier soortelijk gewicht 1.023 bleek, werden te mijner beschikking gesteld. Het allereerst werd zij op eiwit onderzocht, daar de kleur oppervlakkig een oogenblik aan bloed had doen denken. Eiwit ontbrak geheel, zoodat van haemoglobine geen sprake kon zijn. Maar evenmin werd eenig ander, der bekende abnormale bestanddeelen daarin aangetroffen. Opzettelijk vermeld ik, dat galkleurstoffen totaal afwezig waren. Het karakteristieke, pathognomonische was en bleef die donker roode, gesatureerde kleur, die aan de lucht zeer weinig veranderde en zich in het spectrum door een reeks van scherpe absorptie-strepen onderscheidde. Veranderde men de reactie der urine door toevoeging van alkaliën of zuren, dan wisselde de kleur betrekkelijk weinig maar het spectroscopisch beeld bood duidelijk verschillen aan, zooals uit de volgende bepalingen, die met den grooten spectroscop van SCHMIDT en HAENSCH gedaan zijn, en waarbij de natriumstreep (D) op 55 lag, voldoende blijkt.

Spectroscopisch voorkomen der urine als zoodanig :

*Onveranderde urine. Drie strepen:*  $\alpha$  tusschen C en D, precies op het midden beginnende, zeer smal;  $\beta$  tusschen D en E, vlak bij D beginnende, breeder dan  $\alpha$ ;  $\gamma$  tusschen D en E, in het midden tusschen D en E beginnende, zeer breed; verdonkering begint tusschen  $b$  en F. (Plaat I, A).

<II-414>

*Urine na behandeling met alkaliën (NH<sup>3</sup>). Vier strepen:*  $\alpha$  tusschen C en D gelegen, even voor D eindigende, breed;  $\beta$  tusschen D en E, even achter D beginnende, smal;  $\gamma$  tusschen D en E, meer naar E gelegen, smal;  $\delta$  tusschen D en E, vlak voor E beginnende en bij E eindigende, breed; verdonkering achter  $b$  beginnende.

*Urine na behandeling met zuren (HCl). Drie strepen:*  $\alpha$  tusschen C en D, vlak voor D beginnende en op D eindigende, vrij breed;  $\beta$  tusschen D en E, even na D beginnende, de smalste van de drie;  $\gamma$  tusschen D en E, zeer breed, juist in het midden tusschen D en E beginnende en zeer duidelijk voor E eindigende. (Plaat I, B).

Het spectroscopisch voorkomen der urine moest aan de aanwezigheid van haemato-porphyrine doen denken. Haemato-porphyrine zelf kon intuschen wel niet voorhanden zijn. Eerstens niet, wijl het spectraal-beeld eenige afwijkingen aanbood; maar in de tweede plaats vooral niet, omdat noch door chloroform, noch door amyl-alcohol, noch door petroleum-aether, noch door eenige andere vloeistof, die gewoonlijk tot zulke doeleinden gebruikt wordt, de kleurstof aan de urine onttrokken kon worden, zelfs niet na toevoeging van kleinere of grotere hoeveelheden zuur. Haemato-porphyrine is daarentegen, ook zonder toevoeging van zuren, uiterst gemakkelijk in amyl-alcohol en chloroform oplosbaar.

Er moest nu een poging gedaan worden, om de kleurstof te isoleeren. Toen behandeling met zink- of lood-acetaat daartoe ongeschikt bleek, sloeg ik den weg in, vroeger door BAUMSTARK 1) ten opzichte van het urorubro- en urofusco-haematine ingeslagen. Ongeveer 50—60 CC. der urine werden gedialyseerd in een dialysator, die telkens door versch duinwater omspoeld werd. Mijn hoop, dat de kleurstof evenmin als het urorubro- en urofusco-haematine voor dialyse vatbaar zou zijn, bleek ijdel, en toen na eenigen tijd de omspoelende vloeistof duidelijk licht rôse gekleurd werd, werd de verdere dialyse gestaakt. Nu het op deze wijze niet mogelijk bleek de kleurstof te isoleeren, beproefde ik in aansluiting alweer aan BAUMSTARK's opgave, dat de door hem beschreven kleurstoffen in alcohol onoplosbaar waren, de kleurstof door alcohol neer te slaan. Dit gelukte volkomen. Zoowel de licht rôse gekleurde, gedialyseerde, als de oorspron-

1) PFLÜGER's *Archiv für die gesammte Physiologie*. IX, S. 568.

kelijke urine gaven, na behandeling met 3—4 volumina absoluten alcohol een fijn vlokkelig, rood gekleurd praecipitaat, dat 24 uren aan zichzelf werd overgelaten. In deze praecipitaten, die op het filtrum gebracht, slechts een uiterst klein volumen bleken in te nemen, was de kleurstof oogen-schijnlijk in vrij voldoende graad van zuiverheid voorhanden. Zij bleek nu allereerst in gedistilleerd water voor verreweg het grootste gedeelte hoogst gemakkelijk oplosbaar te zijn 2). Allereerst werd nu nagegaan, in hoe-  
 ver het spectroscopisch voorkomen der uit de oorspronkelijke urine neer-  
 geslagen kleurstof met dat van de uit de gedialyseerde urine verkregene  
 overeenstemde. De daarbij zich openbarende verschillen en de in het  
 spectraal-beeld der beide kleurstoffen onder den invloed van verschillende  
 reagentia plaats grijpende veranderingen zijn in de volgende regelen be-  
 schreven.

Spectroscopisch voorkomen der door alcohol gepraecipiteerde en  
 in water opgeloste kleurstof uit de

*Oorspronkelijke urine.*

I. *Oplossing in water als zoodanig.*  
 Kersrood: vijf strepen,  $\alpha$  tusschen C en D (smal);  $\beta$  vlak achter D (breed) en bijna samensmeltende met  $\beta'$  tus-schen D en E (smal);  $\gamma$  tusschen D en E (midden) vrij breed;  $\delta$  tusschen  $b$  en F (breed). (Zie Plaat I, E).

II. *Na toevoeging van alkaliën.*  
 Van *NaOH*. Kleur: bruinrood. Spec-trum: vier strepen,  $\alpha$  als in I;  $\beta$  als in I, maar ietwat naar het blauwe einde verschoven en niet in tweeën splitsbaar;  $\gamma$  en  $\delta$  als in I; van *NH<sup>3</sup>*. Kleur: kersrood (strepen volkomen als in I).

III. *Na toevoeging van organische zuren* (azijnzuur), in den aanvang spectrum als in I, maar spoedig vormt zich een nederslag van de kleurstof zelve, zoodat de vloeistof geen absorptie-strepen meer vertoont.

IV. *Na toevoeging van minerale zuren*, van *HCl*: schoon kersrood, drie stre-pen,  $\alpha$  tusschen C en D, vlak voor D en op D eindigende, vrij breed;  $\beta$  tusschen D en E, even na D be-ginnende, de smalste van de drie;  $\gamma$  tusschen D en E, de breedste, zeer spoedig na  $\beta$  beginnende en nog ruim voor E eindigende. (Plaat I, F); van *HNO<sup>3</sup>*: minder scherp, maar het-zelfde beeld.

*Gedialyseerde urine.*

I. *Oplossing in water als zoodanig.*  
 Donker bruinrood: twee strepen,  $\alpha$  dicht bij D beginnende (tusschen D en E), op zichzelf breed, maar smal-ler dan  $\beta$ , evenzeer tusschen D en E, ruim voor D eindigende. Het spec-trum wijkt van dat van oxyhaemo-globine slechts daardoor af, dat de tweede streep  $\beta$  meer naar E ligt, dan de tweede streep van het oxy-haemoglobine. (Plaat I, C).

II. *Na toevoeging van alkaliën.* Kleur: licht bruinrood. Spectrum als bij I.

III. *Na toevoeging van organische zuren* (azijnzuur) donker bruinrood. Spectrum als bij I en II, ietwat flauwer en daardoor schijnbaar ietwat naar D verschoven.

IV. *Na toevoeging van minerale zuren*, van *HCl*: rood, drie strepen,  $\alpha$  tus-schen C en D, vlak voor D beginnende en op D eindigende, niet zeer breed;  $\beta$  tusschen D en E, even na D begin-nende, de smalste van de drie;  $\gamma$  tus-schen D en E, de breedste, zeer spoedig na  $\beta$  beginnende en nog ruim voor E eindigende (Plaat I, D); van *HNO<sup>3</sup>*: minder scherp, maar het-zelfde beeld.

2) De onoplosbare rest was in alkali oplosbaar, maar niet geheel, zoodat een uiterst geringe hoeveelheid van een geheel onoplosbaar gedeelte overbleef.

Vergelijkt men de spectroscopische beelden van de beide geïsoleerde kleurstoffen onderling en der oorspronkelijke urine, dan doen zich vrij belangrijke verschillen voor. Maar in één punt komen zij alle overeen: te weten daarin, dat zij na behandeling met HCl — in sterk zure oplossing dus — hetzelfde identische spectroscopische beeld (één absorptiestreep tusschen C en D en twee tusschen D en E) vertoonen. (Vergel. Plaat I, B, D, F). Of zij vooraf in neutralen, alkalischen, dan licht zuren toestand verkeerden, of men de urine als zoodanig voor zich had, dan wel de oplossingen der door alcohol uit de oorspronkelijke of uit de gedialyseerde urine neergeslagene kleurstof, dit alles bleek niets ter zake te doen; na toevoeging van HCl vertoonden alle deze vloeistoffen steeds hetzelfde spectroscopische beeld. En dit beeld is bijna geheel identisch met het beeld van het door HCl zuur gemaakte, reeds in 1871 door mij beschrevene 1), fluoresceerende ontledingsproduct van bloedkleurstof, waarvan de identiteit met haemato-porphyrine-(ijzervrije haematine) in hooge mate waarschijnlijk is 2).

Nog één punt uit het spectroscopisch voorkomen verdient de aandacht, De overeenkomst namelijk der uit de gedialyseerde urine verkregen kleurstof in haar spectroscopisch voorkomen met dat van oxy-haemoglobine, zoolang namelijk de oplossing der kleurstof neutraal, alkalisch of zeer zwak zuur reageert. Van oxy-haemoglobine kan natuurlijk geen sprake zijn, daar eiwit geheel in de oplossing ontbreekt. Maar deze, op oxy-haemoglobine gelijkende strepen worden herhaaldelijk in haemato-porphyrine-houdende urine aangetroffen; en verdunde alkalische, neutrale of zwak zure oplossingen van haemato-porphyrine — die zich door vier of vijf strepen in het spectrum onderscheiden — vertoonen bij verdunning, wanneer de andere strepen verdwijnen, juist deze beide, op de oxy-haemoglobine-strepen gelijkende absorptie-strepen.

Verder werd geconstateerd, dat azijnzuur de kleurstof, zij het ook zeer langzaam, uit de oplossing in water neersloeg. Dit praecipitaat, op een filtrum geïsoleerd, loste met prachtig karmozijn-roode kleur in alkaliën op, en vertoonde dan geheel het spectroscopisch voorkomen der met alkaliën behandelde oorspronkelijke kleurstof, met dit onderscheid, dat het nog in het blauwe einde van het spectrum tusschen F en G, een breede absorptie-streep vertoonde, die aan één der luteïne-strepen herinnerde.

Noch reduceerende middelen (zooals zwavel-ammonium, koken met kali en suiker), noch oxydeerende (behandeling met baryum-hyperoxyde, hypermanganas kalie.) brachten veranderingen in de oplossing der geïsoleerde kleurstoffen teweeg. Alleen was de verandering merkwaardig, die de uit de oorspronkelijke urine geïsoleerde kleurstof onder den invloed van tinct. iodii, ClZn en ammoniak ondervond. Het op Plaat I onder E aangegevene spectrum ging dan verloren en maakte voor het in C geteekende plaats. De kleurstof ging dus in de spectroscopisch op oxy-haemoglobine gelijkende kleurstof over, die uit de gedialyseerde urine was verkregen. Van daar dan ook, dat ik mijn oorspronkelijke opvatting, als zou de kleurstof uit de oorspronkelijke urine een samengestelde zijn, en uit twee afzonderlijke bestaan, waarvan de eene voor dialyse vatbaar, de andere daarvoor onvatbaar is, gaarne prijs geef voor een andere, waarbij wordt aangenomen, dat de gemakkelijk in water oplosbare en dialyseerbare kleurstof tijdens de dialyse zelve, onder den invloed van het telkens voorbijstroomend water, langzaam geoxydeerd wordt. Zoo wordt het verschil tusschen de geïsoleerde kleurstof

&lt;II-417&gt;

1) *Maandblad voor Natuurwetenschappen*, 1871, n<sup>o</sup>. 9.

2) Opmerkenswaard blijft het, dat de drie absorptie-strepen, die ik steeds in de zoutzure haematoporphyrine gevonden heb, door geen der auteurs, die dit onderwerp behandelde, (HOPPE-SEYLER, MAC MUNN, NENCKI, LE NOBEL) beschreven worden. Steeds spreken zij van twee strepen. Naar mijn ervaring, die reeds van 1871 dagteekent, geldt dit slechts voor zeer geconcentreerde oplossingen; in gedilueerde bleek mij de tweede streep (tusschen D en E) steeds dubbel te zijn.



uit de oorspronkelijke en uit de gedialyseerde urine, mijns bedunkens, voldoende verklaard.

Ik heb vergeefs moeite gedaan, om in de literatuur eenige opgave te vinden, omtrent een in het menselijk organismus voorkomende, in water oplosbare, in alcohol en azijnzuur onoplosbare, door duidelijke absorptiestrepen zich onderscheidende roode kleurstof 1), die eenige gelijkenis met de beschrevene aanbood. Verder heb ik opzettelijk het spectraal-beeld, der waterige oplossingen van haematoxyline (Campèche-hout), »Heidelbeer''-kleurstof, carmijn enz. onderzocht, om te zien of één dezer kleurstoffen met de door mij beschrevene in eenig opzicht overeenstemde. Maar èn in haar spectraal-beeld, èn in haar verhouding tegenover zuren en alkaliën boden deze kleurstoffen zooveel verschil met de uit de urine geïsoleerde aan, dat ik voor het oogenblik aan geen dier kleurstoffen kan denken. Toch blijft het mogelijk, dat de zeer neurasthenische en wel eenigszins eigenzinnige patiënte buiten weten van haar medici een of ander geneesmiddel heeft gebruikt, waarvan de kleurstof in de urine is overgegaan. Maar een der bekende of gebruikelijke kleurstoffen schijnt niet in het spel te zijn. Dat er tusschen het gebruik van het sulfonal en de kleurstof in de urine verband zou bestaan, schijnt evenmin waarschijnlijk. De urine vertoonde slechts ééns dien donkerrooden gloed, ofschoon sulfonal herhaaldelijk en voortdurend gebruikt was; bij den dood van patiënte, werd de sectie niet toegestaan, zoodat omtrent den aard van het lijden niets naders bekend werd, en van zelf elk verder onderzoek gestaakt moest worden.

Van daar dan ook het onvolledige, en fragmentarische dezer mededeeling. Zij heeft slechts de bedoeling, de aandacht van anderen op een kleurstof te vestigen, die, zoo zij in het lichaam zelf ontstaan is, blijkens haar spectroscopische eigenschappen, dicht bij de haemato-porphyrine-groep moet worden geplaatst, maar in die groep zelve, waartoe NENCKI's hexahaemato-porphyrine 2), alsmeds LE NOBEL's iso-haematoporphyrine en haemato-porphyröidine 3) behooren, kan zij vooral wegens haar gemakkelijke oplosbaarheid in water, voorloopig niet geplaatst worden.

1) Opzettelijk zij hier nog vermeld, dat ook urorubro-haematine en urofusco-haematine — wier identiteit in spectroscopisch opzicht met haematoporphyrine gerustelijk kan worden aangenomen — in tal van essentiële eigenschappen van de bewuste kleurstof verschillen.

2) NENCKI u. SIEBER, *Archiv f. exp. Pathol.* Bd. XVIII, S. 401.

3) LE NOBEL, PFLÜGER's *Archiv f. Phys.* Bd. XL, S. 501.

---

## Bladvulling

### *Associatie van genees- en letterkunde; de trias van Asklepius*

Ettelijke malen per jaar ontvangt de redactie artikelen waarbij de schrijver aan de titel als ondertitel heeft toegevoegd: (1) ' . . . ; een valkuil', (2) ' . . . ; een adder onder het gras' of (3) ' . . . ; van oude mensen, de dingen die voorbijgaan'. Vriendelijk maar beslist ontraadt zij de auteur dit omdat uil, valk, adder, of oude mens dat jaar al eens in het Tijdschrift werd losgelaten.

Eén auteur, aldus ontdaan van zijn gewaande valk, riposteerde per kerende post:

*Van een oude man  
(in het voorbijgaan)*

Een Aesculaap met een bypass  
Ontwaarde een adder onder het gras  
Waarop neer vanuit de lucht  
Een valkuil viel met ras gerucht  
En de snelheid van een kogel.

Hevig geschrokken van de vogel  
Dacht hij: 'Hieraan was kort geleden  
Ik als wachtljster nog overleden!'

P.B.