

Coma hepaticum

DOOR DR. K. H. BRANDT, INTERNIST TE ARNHEM *

Het coma hepaticum is een eindfase van het syndroom van de hepatocellulaire insufficiëntie. De term „eindfase” moge somber klinken, wanneer deze fase is bereikt, is het einde in vele gevallen voor de patiënt onafwendbaar. De bedoeling van deze beschouwing is een overzicht te geven van wat er in de laatste jaren aan inzicht in dit ziektebeeld werd gewonnen en welke pogingen kunnen worden gedaan om de patiënt uit het coma te brengen.

Wij zijn ons ervan bewust, dat de definitie van het coma hepaticum niet in één zin is samen te vatten en zeker, zoals boven aangegeven, onvoldoende is. In de loop van deze beschouwing zal worden getracht tot een vollediger beeld te komen.

Bij het ontstaan van het coma, i.c. een toestand van bewusteloosheid, is het cerebrum betrokken. Voor een goede functie van alle lichaamscellen is een normale afwikkeling van het stofwisselingsproces vereist. Dit geldt zeker voor het centrale zenuwstelsel met name het cerebrum, dat bijzonder gevoelig is voor deraillementen van het stofwisselingsgebeuren.

De laatste jaren is men tot de overtuiging gekomen dat falen van de leverfunctie een terugslag heeft op het centrale zenuwstelsel. Men heeft dit gezocht in een onvoldoende verwerking van ammoniak door de zieke lever, hetwelk door de gezonde lever wordt geconjugeerd tot ureum, dat via de nieren het lichaam verlaat. De ammoniak ontstaat uit de afbraak van eiwitten respectievelijk aminozuren door de darmflora. Bovendien wordt ammoniak in de nier gevormd.

De neurologische en psychiatrische afwijkingen, waaronder ook het coma, worden toegeschreven aan een ammoniakintoxicatie van het centrale zenuwstelsel. Men neemt aan dat de pathologische hoeveelheden ammoniak een energiewinnend stofwisselingsproces, bekend onder de naam citroenzuurcyclus van Krebs, verstoren, waardoor de zenuwcellen niet normaal kunnen functioneren. In Engeland vindt men voorvechters van deze opvatting over het ontstaan van het coma hepaticum, doch anderen menen dat men niet één stof — de ammoniak — verantwoordelijk kan stellen, aangezien men gevallen van coma heeft waargenomen met normale ammoniakspiegels en gevallen met hoge ammoniak-

spiegels zonder coma. Deze laatste groep van onderzoekers wil de zaak minder „simplistisch” zien; er zouden nog andere factoren in het spel zijn, onder andere de suikerstofwisseling en het gehalte aan indirect reagerende bilirubine, die als een toxische stof wordt beschouwd. Aan deze discussie moge hier voorbij worden gegaan.

Schrijven we de neurologisch-psychiatrische verschijnselen toe aan een hepatocellulaire insufficiëntie, dan is dit in zijn algemeenheid juist.

Wij stellen dus de functie van de lever primair. Maar men kan het neurologisch-psychiatrisch syndroom ook benaderen van de kant van de portale circulatie.

Een van de belangrijkste taken van de lever is de verwerking van de vele produkten, welke dit orgaan van het intestinum uit via de vena portae bereiken. Bij deze produkten bevinden zich bouwstoffen voor het organisme, doch ook giftige stoffen (onder andere ammoniak), welke door de lever onschadelijk moeten worden gemaakt.

De Rus Eck slaagde erin bij honden een verbinding te maken tussen de vena portae en de vena cava inferior (de zogenaamde fistel van Eck) waardoor het bloed van het intestinum buiten de lever om het hart bereikt. Zijn landgenoot Pavlov merkte op, dat wanneer men honden met een portocavale anastomose veel vlees voerde, cerebrale verschijnselen optraden (de zogenaamde vleesvergiftiging), hoewel bij deze dieren de lever intact was.

Bij de mens kennen wij het beeld van de trombose van de vena portae waarbij de lever zelf niet is aangedaan. Het portale bloed bereikt buiten de lever om via een uitgebreid net van collateralen, onder andere via de oesophagus (varices), via de buikwand (bijvoorbeeld in de klassieke doch weinig voorkomende vorm van het caput medusae), via het rectum (hemorroïden), het stroomgebied van de vena cava. Het beeld van de obstructie in het portale stroombed, met als gevolg daarvan de ontwikkeling van een collaterale circulatie, staat bekend onder de naam *portale hypertensie*.

De portatrombose met intact leverparenchym komt zelden voor. Een meer voorkomende oorzaak van portale hypertensie is de levercirrose. Hierbij zijn er twee provocerende momenten met betrekking tot het neurologisch-psychiatrisch syndroom, namelijk een aandoening van het leverparenchym en een kortsluiting tussen het portale en het cavale stroomgebied, waarbij slechts een minderheid van het portale bloed de lever passeert.

* Uit het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem, Geneesheer-Directeur Dr. L. Schalm.

Samenvattend kunnen we zeggen dat neurologisch-psi­chiatrische stoornissen, met als extreme fase het coma hepaticum, kunnen ontstaan bij:

1. een ernstige leverfunctiestoornis zonder collaterale circulatie (bijvoorbeeld de acute gele leveratrofie);
2. een portocavale shunt zonder leverfunctiestoornissen (bijvoorbeeld de portatrombose met collaterale circulatie);
3. een combinatie van leverparenchymafwijkingen met een gestoorde leverfunctie en portocavale shunt (levercirrose met collaterale circulatie).

Zo is dus de in de aanhef van dit artikel gegeven definitie aanzienlijk uitgebreid.

In de angelsaksische literatuur wordt het neurologisch-psi­chiatrische beeld, waarbij de deviatie van de portale bloedstroom belangrijk is, weergegeven door de term „portal-systemic encephalopathy”.

De kliniek van het coma hepaticum. Bij de extreme vorm van het neurologisch-psi­chiatrisch syndroom, namelijk het coma hepaticum, is er sprake van een bewustzijnsstoornis. De patiënt is aanvankelijk zeer verward en onrustig en kan wild zijn. Er worden dan ongearticuleerde geluiden uitgebracht (Hippocrates beschrijft een patiënt met icterus die „blafte als een hond, niet te houden was en onbegrijpelijke dingen zei”). Karakteristiek is een grove tremor, waarneembaar aan de uitgestrekte armen. Er zijn snelle irregulaire bewegingen, aanvalsegewijze optredend, met flexie-extensie van de polsen en metacarpofalangeale gewrichten. Bovendien is er een fijne tremor (6 à 9 per seconde) aan de uitgestrekte vingers en ziet men ongecoördineerde schokkende bewegingen van de extremiteiten en trekkingen om de mondhoeken. Een opvallend verschijnsel is dat de patiënten nogal eens met opgetrokken knieën in bed liggen. Verdere verschijnselen kunnen zijn icterus — deze is echter zeker in het begin van de bewustzijnsstoornis niet obligaat —, onderhuidse bloedingen en slijmvliesbloedingen (stoornissen in het stollingsmechanisme). Braken deze patiënten, hetgeen nogals eens gebeurt, dan blijkt de maaginhoud bruinrood te zijn.

Bij onderzoek van de ogen wordt men dikwijls getroffen door de grote pupillen en het dwalen van de ogen. De turgor van de huid kan overvloedig zijn. De patiënt maakt dan een „sappige” indruk. Boven de longen kunnen vochtige rhonchi te horen zijn, vooral wanneer de circulatie gaat falen. Pulmonale

infecties zijn geen uitzondering. De ademhaling is vaak van het type Kussmaul, soms met perioden van Cheyne-Stokes ademen. De uitademingslucht heeft een typische geur, de zogenaamde foeter hepaticus. Deze geur heeft iets van het aroma van bouillonblokjes. De buik kan vrij vocht bevatten. Grootte van lever en milt is afhankelijk van het proces dat ten grondslag ligt aan de opgetreden verschijnselen. Heeft men te maken met een acute hepatitis dan kan het voorkomen dat lever en milt beide niet palpabel zijn. Is de patiënt een lijder aan levercirrose dan voelt men vaak een vaste lever met onregelmatig oppervlak. De milt kan ook te voelen zijn. Is de cirrotische lever geheel atrofisch geworden, dan kan deze de palperende hand ontgaan (retractie onder de ribbenboog).

Een punt van beschouwing wordt gevormd door de zogenaamde spin-naevi, ook wel naevi aranei genoemd. Een spin-naevus is een vaatanomalie van arteriële aard met een speldeknoop groot centrum, vanwaar een aantal kleine vaatjes uitstraalt. Treft men deze aan (altijd op de huid van de bovenste lichaamshelft) dan is het mogelijk dat men te maken heeft met een cirrose. Men ziet deze huidafwijking echter ook een enkele maal bij de acute hepatitis. In elk geval kan de spin-naevus ons bij de tot aan de opname nog onbekende patiënt diagnostisch behulpzaam zijn. Men moet echter niet vergeten dat men bij gezonde mensen ook wel spin-naevi kan aantreffen en wel in het bijzonder bij vrouwen tijdens de zwangerschap.

Bij het neurologisch onderzoek kan men soms het zogenaamde tandradfenomeen opwekken. Ook vindt men wel afwijkingen van de peesreflexen of pathologische voetzoolreflexen.

Samenvattend kan men een combinatie van extrapyramidale (striaire) en pyramidale verschijnselen vinden. Hierbij moet worden opgemerkt, dat de neurologische verschijnselen reeds kunnen optreden, terwijl de psyche nog ongestoord is. Dit is prognostisch en — zoals men zal zien — therapeutisch belangrijk.

Het *laboratoriumonderzoek* kan ons steunen bij de diagnose. Indien de patiënt geen manifeste icterus heeft kan men door de bilirubinebepaling aantonen dat er toch een hyperbilirubinaemie bestaat. Er blijkt dan een toename te zijn van de indirect reagerende bilirubine terwijl er bovendien directe bilirubine aanwezig is, hetgeen men in sera van gezonde mensen niet aantreft.

De troebelingsreacties zijn meestal gestoord. Bij ernstige gevallen van leverinsufficiëntie is ons echter



DE BEAUFORT - VAN CALCAR

voor bemiddeling bij

**praktijkovername
beroepsfinanciering
fiscale adviezen**

amsterdam vondelstraat 58 telefoon 020-184615 — hereweg 3 groningen

opgevallen dat de thymoltroebelingsreactie normaal kan zijn. Het bloedsuikergehalte is meestal normaal. Bij fulminante vormen van hepatitis met coma kunnen echter hypoglykemische perioden voorkomen. De delirante fase gaat over in een toestand van bewusteloosheid, dus in het coma in de ware zin des woords, waarna dan meestal de dood volgt. Obductie zal ons de oorzaak van de leverfunctiestoornissen aantonen (hetzij acute leverbeschadiging, hetzij cirrose; de protatrombose sec laten we even buiten beschouwing). Het is echter niet mogelijk door het morfologische beeld van de lever tot enige correlatie te komen met het klinische beeld.

Amerikaanse onderzoekers hebben onder andere een diepgaande studie van de hersenen gemaakt. Hoewel er afwijkingen aan de neuronen en in het gliaweefsel werden gevonden is ook hier geen duidelijk verband te leggen tussen de functionele uitval van zenuwweefsel en de morfologie.

Het coma hepaticum kan voorkomen bij leverparenchymafwijkingen door diverse oorzaken. Levernecrose met coma hepaticum door fosforvergiftiging (gele fosfor) of door paddestoelvergiftiging (amanita phalloides = groene knolzwam) is zeer gevreesd.

Als oorzaak van het ontstaan van het coma hepaticum moet ook de virushepatitis (de hepatitis infectiosa of de serumhepatitis) worden genoemd.

De virushepatitis kan op vier manieren verlopen:

1. *volledig goedaardig*;
2. *primair ernstig*. Hierbij is de pre-icterische fase reeds zeer verontrustend. De patiënt geraakt in zeer korte tijd in coma, waarin hij overlijdt. Dit kan zich in enkele dagen voltrekken. De ziekte kan zo snel verlopen dat de patiënt niet aan een manifeste icterus toekomt. Wel ziet men uitgebreide hemorragieën;
3. *primair goedaardig, later plotseling fulminerend*. De pre-icterische fase is niet verontrustend. Deze kan twee weken duren. Echter kan plotseling een ernstige icterus optreden, gepaard gaande met neurologisch-psychiatrische verschijnselen en uitlopende in een coma, dat tot de dood voert;
4. *rechute in de herstelfase*. In de periode van afnemende icterus kan het voorkomen, dat de icterus plotseling weer intens wordt. Deze rechute kan ernstig verlopen en via een coma tot de dood leiden.

Uit deze vier punten blijkt, dat de hepatitis een potentieel zeer gevaarlijke ziekte is. De medicus zal dus alles moeten doen om het uitbreken van deze ziekte te voorkomen. Hierbij noemen wij de serumhepatitis, welke kan worden overgebracht door injectienaalden, vaccinostyles (hetgeen is te voorkomen door goede sterilisatie van het te gebruiken materiaal) en transfusies van bloed en plasma (hierbij zijn de problemen zeker nog niet opgelost).

Verder volgt uit dit puntsgewijze overzicht dat observatie van de patiënt belangrijk is. Het coma kan onverhoeds optreden, doch vaak tonen kleine symptomen (bijvoorbeeld tremoren of plotselinge toename van de intensiteit van de icterus) aan dat er iets dreigt. Tijdig herkennen van deze dreiging maakt het mogelijk om te trachten de situatie het hoofd te bieden. Was vroeger het coma hepaticum prognostisch een volkomen infaust beeld, waartegen men niets kon uitrusten, thans beschikken we over enige middelen waarmee een aantal gevallen met succes kon worden behandeld.

Behandeling. De behandeling van precomateuze respectievelijk comateuze patiënten moet in een ziekenhuis plaats vinden. Wij willen thans een korte beschrijving geven van de klinische behandeling van deze patiënten.

Dieet

a. *Orale weg*. Zoals bekend is het dieet van een patiënt, lijdende aan hepatitis, samengesteld uit veel eiwit, veel koolhydraten en weinig vet (bijvoorbeeld 50 g per dag). Tot voor enige jaren werd dit dieet tot het bittere einde volgehouden, ook bij de precomateuze respectievelijk comateuze patiënten (zodanig per sonde). Hierin is thans verandering gekomen met dien verstande, dat men bij patiënten, die een neurologisch-psychiatrisch syndroom gaan vertonen, de eiwitten uit de voeding weglaat of drastisch beperkt. Men is dan vrijwel uitsluitend aangevoerd op koolhydraten (met een geringe hoeveelheid vet). In elk geval moet men aan de calorieënbehoefte trachten te voldoen. De reden van de eiwitbeperking is dat men de aminozuren, respectievelijk de ammoniakproductie tot een minimum beperkt. De toevoer van zouten met name kaliumzouten, moet worden geregeld, daar het gehalte aan kaliumionen in het serum bij het coma vaak zeer laag is. Daartoe zijn vruchtensappen zeer geschikt. Eventueel kan een kaliumdrank worden gegeven.

b. *Intraveneuze weg*. Wanneer het niet mogelijk is de voeding per os toe te dienen doordat de patiënt braakt, wordt een intraveneus infuus aangelegd, bijvoorbeeld met 20% invertsuiker (een mengsel van glucose en fructose). Verder worden zouten (natrium als NaCl en kalium) naar behoefte toegediend).

Purgeren. Aangezien normaliter producten uit de dikke darm (met name stikstofhoudende verbindingen) via de portastroom de lever bereiken moet men bij een patiënt in coma hepaticum, desnoods met krachtige laxantia of door middel van clysmata, regelmatig de dikke darm van zijn inhoud ontdoen. Vooral wanneer er bloedingen in de tractus digestivus optreden is dit gewenst, aangezien bloed een belangrijke hoeveelheid stikstofhoudende verbindingen bevat.

Medicamenten

1. Breedsppectrumantibiotica (neomycine en tetracyclineverbindingen, zoals aureomycine en terramycine). Hierdoor wordt de darmflora, die

mede voor de ammoniakproductie verantwoordelijk is, gedood. Het neomycine kan alleen per os worden gegeven, het terramycine ook intramusculair. Deze therapie wordt gecombineerd met de zorg voor regelmatige defaecatie (zie boven).

2. ACTH of bijnierschorshormonen. Deze middelen kunnen een gunstig effect hebben op toxische toestanden. In hoeverre deze hormonen werken bij het coma hepaticum is niet duidelijk. De ervaringen zijn enerzijds optimistisch, anderzijds teleurstellend. Soms valt de zieke na aanvankelijke vooruitgang weer terug in de begintoeestand.

3. Natriumglutamaat
Carbamylglutamaat
Arginine

Deze middelen kunnen een gunstige invloed uitoefenen op het eerder genoemde stofwisselingsproces de citroenzuurcyclus van Krebs. Het uiteindelijk doel is hierbij om het lichaam, met name de hersenen, te bevrijden van de overmaat aan ammoniak die de citroenzuurcyclus van Krebs deed ontsporen. Het natriumglutamaat (het natriumzout van glutaminezuur) bindt zich met ammoniak, waarbij glutamine ontstaat.

De resultaten van behandeling met deze drie middelen zijn zeer wisselend. Hoopgevende publikaties worden afgewisseld door defaitistische. Hieruit mag worden geconcludeerd dat niet alles om de ammoniak draait. Waar men echter meent successen te hebben gezien en de prognose somber is, mag men een poging wagen. Het is echter niet mogelijk om vooraf het resultaat vast te stellen.

4. Sedativa

Men geeft over het algemeen liever geen opiaten. Wil men daartoe toch overgaan, dan moet de dosering laag zijn. Het is echter beter om te beginnen met toedienen van fenobarbital, eventueel per injectie.

Controlemaatregelen. Hierbij rust een zware taak op het verplegend personeel, aangezien de patiënten zeer onrustig kunnen zijn. De diurese moet worden gecontroleerd. Bij falen van de leverfunctie ziet men vaak daling van de urineproductie, een beeld dat bekend staat onder de naam hepatorenaal syndroom. De nierbeschadiging (tubuli) is hierbij voornamelijk te wijten aan doorbloedingsstoornissen door tensiedaling in de meest ernstige fase van het coma. Het ureumgehalte kan normaal of verhoogd zijn, al naar gelang van het vermogen van de lever tot ureumsynthese. Controle van het ureumgehalte en van de elektrolyten van het bloed is belangrijk. Het kaliumgehalte, dat bij het coma met goede diurese vaak zeer laag is, kan bij oligurie abnormaal hoog worden. Op geleide van de bevindingen bij deze controlemaatregelen moet men de elektrolyten

en vochttoevoer regelen. Wordt de circulatie slechter en treedt longoedeem op, dan staat men meestal voor een irreversibele situatie.

Aanvullende opmerkingen. In dit klinisch gedeelte bespreken we het coma hepaticum bij de acute virushepatitis. Het neurologisch-psychiatrisch syndroom bij leverinsufficiëntie kan ook voorkomen bij de *cirrosis hepatis*. Het syndroom kan dan ontstaan doordat de leverfunctie langzaam achteruit gaat met ontstaan respectievelijk toename van ascites en icterus. Soms kan het coma worden ingeleid door een bloeding uit oesofagusvarices. Een haematemesis bij een nog onbekende patiënt kan veroorzaakt zijn door een ruptuur van oesophagusvarices. De anamnese op het gebied van de leverpathologie kan geheel negatief zijn. Leverfunctie-onderzoek en zonodig oesofagoscopie kunnen ons op dat spoor brengen. De anemie met de daardoor verminderde oxygenatie van de lever enerzijds en de aanwezigheid van bloed in de tractus digestivus (afbraak van eiwitten tot schadelijke stikstofhoudende verbindingen zoals ammoniak) anderzijds zijn belangrijke factoren. Maatregelen zoals purgeren, eiwitbeperking, toedienen van breed spectrumantibiotica en bloedtransfusie zijn hier aangewezen.

Heeft men te maken met cirroselijders met ascites bij wie men ontwateringstherapie wil toepassen, dan moet men kieskeurig zijn bij de keuze van de therapie. Ammoniumchloride is beslist af te raden, hetgeen na ons voorgaande betoog wel begrijpelijk is. Van het chloorthiazide dat als diureticum voortreffelijk werkt, is beschreven dat het een coma hepaticum zou hebben uitgelokt.

Voor choline en methionine wordt eveneens gewaarschuwd. Deze middelen — behorende tot de groep van de lipotrope stoffen — zouden bij patiënten met gestoorde leverfunctie het ontstaan van neurologisch-psychiatrische verschijnselen en zelfs coma in de hand werken.

Bij ascitespunctie moet men geen grote hoeveelheid vocht ineens aflaten, omdat ook daardoor het coma hepaticum kan ontstaan.

Het coma hepaticum bij chronische leverziekten zal men met dezelfde middelen behandelen als het coma beschreven bij acute leverziekten, dus hormonaal en met middelen zoals natriumglutamaat en dergelijke.

Het ontstaan van een neurologisch-psychiatrisch syndroom is meestal — wanneer men werkeloos toeziet — het begin van het einde. Er zijn echter patiënten die dit symptoom in lichte mate episodisch vertonen. Zij zijn dan wat suffig, kunnen moeilijk denken, bewegen zich traag en bij onderzoek vindt men soms de karakteristieke tremor. Men ziet dit beeld vooral bij patiënten die tengevolge van een portale hypertensie een ruime collaterale circulatie hebben, bijvoorbeeld varices langs de oesophagus, venenflexus op de buikwand of hemorroïden, waardoor het bloed van het portale stroomgebied buiten de lever om in het cavale gebied komt. Hiertoe behoren ook die patiënten, die wegens een portale hypertensie een shuntoperatie hebben onder-

gaan (hetzij een portocavale, hetzij een splenorenale anastomose).

Door de eiwitten in het voedsel te beperken is het mogelijk de neurologisch-psychiatrische verschijnselen te doen teruggaan. Dat de functie van de lever bij deze toestanden eveneens belangrijk is spreekt vanzelf, doch ook bij normale leverfunctie, waarbij shunts zijn ontstaan tengevolge van een blokkade in het stroomgebied van de poortader, kunnen episodisch cerebrale verschijnselen voorkomen.

Conclusie. Het coma hepaticum is een eindfase van een neurologisch-psychiatrisch syndroom. Over het algemeen is het ontstaan van dit syndroom te wijten aan leverinsufficiëntie. Tevens werd gewezen op het verband tussen de collaterale circulatie ten-

gevolge van portale hypertensie bij cirrose of poortadertrombose en het ontstaan van het coma hepaticum. Leidde vroeger het coma hepaticum in het algemeen tot de dood, thans is de prognose gunstiger. Bij toepassing van de hier beschreven geneesmiddelen is de prognose voor het coma door acute hepatitis beduidend gunstiger dan voor het coma door cirrose. Hoewel men van de werking van deze middelen nog niet zeker is moet men — aangezien men goede resultaten meent te hebben bereikt — ze zeker toedienen.

Er werd gewezen op de diagnostiek van de pre-comateuze fase. Hoe eerder men deze toestand herkent hoe beter. Tevens is het van belang te weten dat elke hepatitis tot een coma kan leiden en dat dit alarmerende beeld in zeer korte tijd kan ontstaan.

Problemen bij de glucose-bepaling in urine door middel van enzymatische reacties

DOOR DR. W. A. G. VAN EVERDINGEN*

De methode om glucose in de urine op te sporen door middel van enzymatische reacties is nog betrekkelijk jong (Froesch en Renold (1956); Hunt, Gray en Thorgood (1956)). Hoewel in de over deze methode verschenen literatuur met veel lof over de betrouwbaarheid en de eenvoud van deze reactie wordt gesproken, zijn er niettemin enkele punten die een nadere bespreking wettigen, daar het niet uitgesloten geacht kan worden dat het achterwege laten hiervan de methode misschien in diskrediet zou kunnen brengen. De methode berust op het toepassen van een uit schimmels bereid enzym: glucose-oxydase. Glucose wordt door dit enzym omgezet in gluconzuur en waterstofperoxyde. Bij aanwezigheid van peroxydase wordt een kleurstofindicator, het o-tolidine, geoxydeerd. Hierbij treedt een kleuromslag op van geel naar blauw.

Zowel de Ames Company** als Lilly zijn er onafhankelijk van elkander in geslaagd het glucose-oxydase, peroxydase en o-tolidine bijeen te brengen in een strip filtreerpapier, waarmede door bevochtiging met urine binnen één minuut de aanwezigheid van glucose kan worden aangetoond door een blauwe verkleuring. Onze onderzoeken zijn verricht met Clinistix (Ames), waaraan wij de voorkeur hebben gegeven, onder meer in verband met het feit, dat deze strips als afgesneden, geharde strookjes geleverd worden en hierdoor handzamer zijn.

Het enzym glucose-oxydase werd reeds 30 jaar geleden door Muller¹ gevonden. Hij stelde vast dat in aanwezigheid van zuurstof het enzym de oxydatie van glucose bewerkstelligt in glucosezuur en waterstofperoxyde. De door Ames en Lilly verwezenlijkte koppeling van dit enzym aan een reactorsysteem (peroxydase en o-tolidine) heeft een simpele colorimetrische vaststelling van glucose (o-tolidine-kleurreactie) mogelijk gemaakt.

In wezen bevat Clinistix dus twee enzymatische reacties die onafhankelijk van elkaar kunnen werken: het glucose-oxydase dat gebleken is specifiek te zijn en het peroxydase. Nu is het opvallend, dat in de literatuur over dit onderwerp wel aandacht wordt besteed aan de gevoeligheid en de specificiteit van het glucose-oxydase, maar dat er weinig of geen interesse bestaat voor de rol die het peroxydase speelt. Hoogstens wordt door enkele auteurs melding gemaakt van „vals positieve” reacties, waaronder dan verstaan wordt een blauwe verkleuring van de Clinistix bij afwezigheid van glucose.

Wat betreft de gevoeligheid vermelden vele auteurs, waaronder A. H. Free, C. Adams, Mary L. Kercher, H. M. Free, Marion Cook² en anderen, dat minder dan 0,01% glucose in water een positieve reactie geeft. Glucose in urine vereist een iets hogere concentratie voor een positieve reactie: 0,01% glucose geeft als regel een negatieve en 0,1% een positieve reactie. Keilin en Hartree³ delen mede, dat het glucose-oxydase een hogere specificiteit heeft voor glucose. Het enzym zou slechts in geringe mate reageren met mannose, maltose, xylose en galactose. Het bleek dat de navolgende suikers met glucose-oxydase

* Uit het laboratorium van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Utrecht. — Directeur: Dr. A. A. Koopal.

** Will-Pharma N.V., Amsterdam.