

## Otto Folin: een 'American Dream' in de klinische chemie

J.J. HEEREN

Otto Folin (1867-1934), ontvluchtte het arme Zweden voor een betere toekomst in de Verenigde Staten. Als bosbouwer behaalde hij daar in slechts 2 jaar de High School waarna hij een studie en verdere carrière aan de universiteit afsloot met een promotie. Daarna werd hij uitgezonden naar Europa vanwege zijn belangstelling voor de fysiologische chemie; een vak waar men in de USA veel van verwachtte. Samen met diverse Nobelprijswinnaars werkte hij in Uppsala, Marburg en Berlijn; aldus specialiseerde hij zich in het vak dat later klinische chemie is gaan heten. Terug in de VS vond hij werk in de voedingsindustrie, niet veel later in een psychiatrische ziekenhuis waar de leider geïnteresseerd was in de relatie tussen geestelijke gesteldheid en uitscheidingsproducten in de urine. Folin startte een uitgebreid onderzoek naar de eiwitstofwisseling op waarvoor hij diverse colorimetrische analysemethoden ontwikkelde daarbij gebruik makend van wolframzuur als precipitatie-reagent. Er volgde een benoeming bij de toen al prestigieuze Harvard Universiteit. Hier zette Folin zijn onderzoek voort daarbij ondersteund door jonge wetenschappers zoals J.A. Sumner, E.A. Doisy, W.R. Bloor, C.H. Fiske, Y. Subbarow, W. Denis, H. Wu, V. Ciocalteu, en zijn voormalige landgenoten: H. Berglund en Mevr. A. Svedberg. Daarnaast gaf hij onderwijs. Hij was medeoprichter van de American Society en editor van de *Journal of Biological Chemistry*. Folin werd tot zes keer toe genomineerd voor de Nobelprijs, overigens kregen twee van zijn leerlingen (J.A. Sumner en E.A. Doisy) deze prijs wel. Folin had een belangrijk aandeel in het verplaatsen van het epicentrum van de medische chemie van Duitsland naar de VS. Hij ijverde voor de aanstelling van chemici in ziekenhuislaboratoria. Zijn carrière biedt een goed inzicht in de ontwikkeling van de klinische chemie.

In de loop der eeuwen heeft de wereld een aanzienlijk aantal migratiestromen gekend die de levens van miljoenen mensen getekend en ingrijpend veranderd hebben. Eén van de meest ingrijpende was de emigratie van enige tientallen miljoenen Europeanen naar Noord-Amerika, naar de Nieuwe Wereld. Die emigratie kwam niet lang na de ontdekking van die Nieuwe Wereld al op gang maar raakte in een stroomversnelling in de loop van de 2<sup>e</sup> helft van de 19<sup>e</sup> eeuw; eerst in de jaren dertig van de 20<sup>e</sup> eeuw kwam er een einde aan.

Aanvankelijk waren het vooral avonturiers die de overtocht waagden, later gevolgd door hen die de scherpe religieuze tegenstellingen in Europa meer dan beu waren dan wel zelf slachtoffer van die tegenstellingen en van de ermee gepaard gaande godsdienstoorlogen. Vanaf het midden van de 19<sup>e</sup> eeuw waren het vooral mensen die op zoek gingen naar een minder uitzichtloze toekomst dan die in eigen land. In die jaren werden grote delen van Europa geteisterd door een ernstig voedseltekort; hier en daar was zelfs sprake van een regelrechte hongersnood. Ook zonder hongersnood waren voor vele burgers de leefomstandigheden slecht en de vooruitzichten voor een redelijk bestaan in eigen land waren dat nog meer. Miljoenen Europeanen, Ieren, Duitsers, Italianen, Scandinaviërs, maar ook anderen, waaronder ook vele Chinezen - gingen dan ook op zoek naar een mogelijk minder uitzichtloze toekomst, naar een beter bestaan. Aangelokt door hoopgevende berichten scheepten zij zich in. De Burgeroorlog was voorbij, voor de boeren zou er (goedkope) grond in overvloed zijn en bovenal was er grote behoefte aan arbeidskrachten voor de verdere ontwikkeling van de nieuwe en nu voor het eerst verenigde staten. Nieuwe en veiliger transportmiddelen droegen aan de migratie bij: de zeilvaart had het definitief afgelegd tegen de stoomvaart.

Ook vele Zweden gingen op weg, gedwongen door de armoede en de slechte vooruitzichten in eigen land. Geschat wordt dat tussen 1850 en 1920 een kwart van de toenmalige bevolking van Zweden naar Amerika emigreerde; in totaal ruim één miljoen mensen! Eén van hen was de toen 15-jarige Otto Folin.

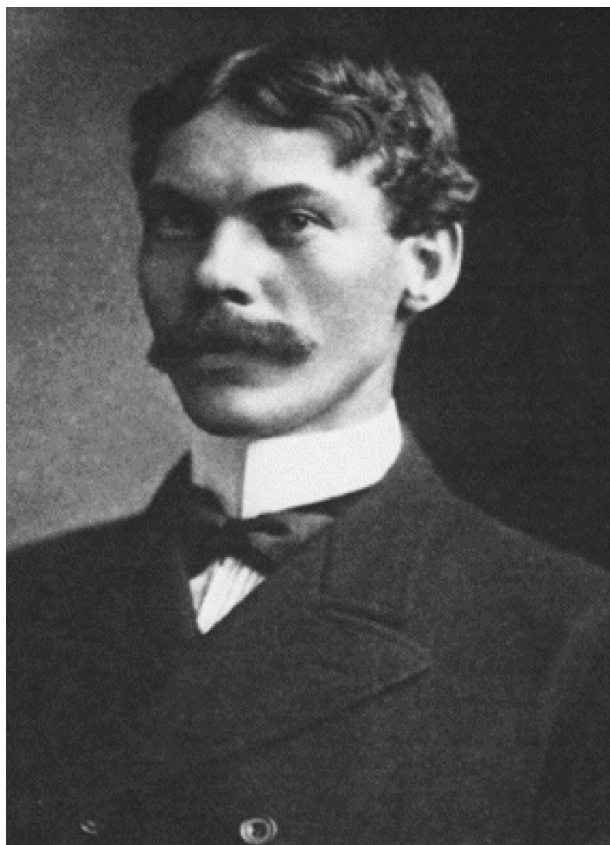
### Otto Folin: geboorte en jeugdjaren

In het kinderrijke gezin van Nils Folin en Eva Olson werd op 4 april 1867 Otto Knut Olof geboren als de jongste van twaalf zonen; na hem kwam nog een meisje. Van de dertien kinderen overleden er acht op jonge leeftijd. De vader was leerlooier, de moeder werd op latere leeftijd nog vroedvrouw. Het gezin woonde in Åseda, een klein dorp in de provincie Småland in het Zuiden van Zweden, in ronduit behoeftige omstandigheden. Zoals vele andere Zweden raakten ook de ouders van Otto Folin in de ban van een mogelijke emigratie naar Amerika.

In 1871 hadden zij hun oudste zoon, Axel (1854-1940) al zien vertrekken; hij was met een grote groep anderen, allen afkomstig uit de omgeving van Åseda, op weg gegaan naar een minder onzekere toekomst. Axel vond al snel een baan als bosbouwer en houtvester in Stillwater, Minnesota. Na enige jaren was hij in

staat de overtocht van zijn jongste broer te betalen en in augustus 1882 arriveerde Otto eveneens in Stillwater. Ook Otto Folin vond een baan, aanvankelijk ook als bosbouwer, later op de boerderij van een oom die eerder vanuit Zweden naar Amerika was geëmigreerd. Na een paar jaar was hij in staat het voor de overtocht van zijn broer geleende geld terug te betalen. Anders als Axel was Otto niet van plan een bestaan in bos- of landbouw te continueren. In Zweden was al gebleken dat Otto uitgesproken leergierig was en in tal van dingen geïnteresseerd.

Hij was 19 jaar toen hij naar de plaatselijke high school ging en kans zag de 4-jarige opleiding in 2 jaar af te maken. In 1888, 21 jaar oud, werd hij toegelaten tot de Universiteit van Minnesota voor een studie scheikunde. In 1892 behaalde hij een BSc-degree; hij had inmiddels de Amerikaanse nationaliteit verkregen. Folin vervolgde zijn scheikunde-opleiding aan de nieuwe, in datzelfde jaar 1892 gestichte Universiteit van Chicago en nam fysiologie als bijvak. In 1897 promoveerde hij in Chicago op een proefschrift over urethanen, de stabiele esters van het instabiele carbaminezuur en voorlopers van de huidige polyurethanen. Zijn hart ging echter uit naar de fysiologische chemie en hij besloot dan ook zijn toekomst in die richting te zoeken. Waarschijnlijk mede onder invloed van zijn hoogleraren John Neff (1862-1915), Jacques Loeb (1859-1924) en Julius Stieglitz (1867-1937), die allen hun opleiding of tenminste een deel van hun opleiding in Europa hadden genoten. Ook Otto Folin wilde zijn opleiding in dat werelddeel afronden.



**Figuur 1.** Otto Folin (1867-1934). De foto dateert van september 1900 bij de aanvang van zijn carrière bij het McLean Hospital in Boston.

### Fysiologische chemie in Amerika

Toen Herman Boerhaave, de ‘praeceptor europae’, in 1738 in Leiden overleed hadden zijn leerlingen, ruim de helft van zijn studenten waren van buiten Nederland afkomstig, zich over geheel Europa verspreid en daar zijn geneeskundige opvattingen uitgedragen. Gerard van Swieten (1700-1772) en Anton de Haen (1704-1776) kwamen in Wenen terecht waar Van Swieten het bracht tot de hofarts van keizerin Maria Theresia (1717-1780). Ook in Göttingen en andere Europese universiteiten deed de geneeskunde van Boerhaave opgang. In Edinburgh waren het Alexander Monro (1697-1767) en zijn volgelingen die in de geest van Boerhaave doceerden en het was vooral vanuit deze stad dat de Europese geneeskunde in Amerika terecht kwam. Na verloop van tijd ontwikkelden Boston, New York en vooral Philadelphia zich tot medische centra waar de artsen werden opgeleid waar Amerika in de bewogen jaren na de Burgeroorlog van 1861 tot 1865 behoefte aan had. Van een wetenschappelijke ontwikkeling in eigen land was echter nog nauwelijks sprake; universiteiten kwamen slechts geleidelijk tot ontwikkeling. Docenten waren in het algemeen in Europa gevormd en veelbelovende studenten gingen ter voltooiing van hun opleiding vooral naar Europese universiteiten. Op het gebied van de fysiologische chemie kende alleen de Universiteit van Yale, sinds 1882, een afdeling voor fysiologische chemie, geleid door Russell H. Chittenden (1856-1943). Chittenden, die enige jaren in Straatsburg en Heidelberg had gestudeerd, benadrukte in zijn ‘The development of Physiological Chemistry’ (New York, 1930) dan ook de noodzaak “for the American student to go to Germany for training in physiological chemistry”.

In de tweede helft van de 19<sup>e</sup> eeuw was Duitsland inderdaad hét centrum van de wetenschappelijke wereld; niet alleen op het gebied van de fysiologische chemie. In de voetsporen van Liebig (1803-1873) had de chemische en medische wetenschap in een paar decenia een enorme divergentie te zien gegeven, met name geconcentreerd in de universiteiten van Berlijn, Marburg, Heidelberg, Tübingen en Breslau. Buiten Duitsland kreeg vooral het Zweedse Uppsala bekendheid. De fysiologische chemie had in het kader van die divergentie een eigen gezicht gekregen met de oprichting in 1877 door Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) van het naar hem genoemde Hoppe-Seyler’s Zeitschrift für Physiologische Chemie. De fysiologische chemie werd ermee verheven tot een eigen, onafhankelijke discipline en 1877 wordt met de oprichting van dit tijdschrift wel gezien als het geboortjaar van de moderne biochemie.

De Amerikaanse overheid was zich overigens wel bewust van de dominante positie van Europa. In het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw stuurde zij de onderwijskundige Abraham Flexner (1866-1959) op studiereis naar Europa met de opdracht zich te verdiepen in het onderwijssysteem. Flexner bezocht vele universiteiten en was getroffen door de nadruk op de medische research die hij op de meeste plaatsen aantrof en die van nagenoeg elk academisch ziekenhuis een centrum voor experimentele pathologie maakte. In 1910

verscheen zijn verslag met aanbevelingen: 'Medical Education in the United States and Canada'. Zijn rapport deed veel stof opwaaien, niet in het minst door zijn voorstellen het aantal opleidingen te beperken en het aantal vrouwelijke studenten te reduceren. In dit rapport hield Flexner een krachtige pleidooi voor meer aandacht voor de klinische chemie bij de opleiding van medici: "*Experimental pathology and physiology have already won recognition, the next step in progress seems to lie in the field of clinical chemistry, thus far quite undeveloped in America*" (1).

### Een talent komt tot ontwikkeling

Het was dan ook vanzelfsprekend dat de jonge Folin voor zijn verdere opleiding en gegeven zijn ambities enige jaren in Europa zou doorbrengen. Hij begon zijn studiereis naar Europa in zijn geboorteland Zweden. Na een kort bezoek aan zijn ouders in Åseda, voor het eerst in 14 jaar, ging hij naar Uppsala. Hij bracht er ruim een jaar door in het laboratorium van prof. Olof Hammarsten (1841-1932), die in die tijd één van de meest vooraanstaande onderzoekers op het gebied van de fysiologische chemie in Europa was en ook buiten zijn vakgebied in Zweden zeer gerespecteerd werd. Vanaf 1905 was hij lid en van 1910 tot 1926 ook President van het Nobel Prize Committee. Het was bij Hammarsten dat Folin al kans zag een artikel met betrekking tot de hydrolyse van een glycoproteïne geplaatst te krijgen in bovengenoemd, toen en nu, gezaghebbende Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. Het is niet bekend of Folin in het jaar bij Hammarsten ook Ivar Bang (1869-1918) heeft ontmoet, deze was in die jaren een student bij Hammarsten; later introduceerde hij een aantal micro-methoden bij het bloedonderzoek en vooral ook zijn kookproef.

Na Uppsala ging Folin naar Marburg waar hij enige tijd werkte bij de befaamde fysioloog Albrecht Kossel (1853-1927), Nobelprijs chemie 1910, om daarna zijn studiereis af te sluiten in Berlijn bij de al even befaamde Ernst Salkowski (1844-1923). Bij Salkowski kreeg Folin voor het eerst met patiënten te maken en ontstond zijn belangstelling voor de praktijk van de klinische chemie; hij verbeterde 'en passant' een methode voor de kwantitatieve bepaling van urinezuur in urine die hij nog tijdens zijn verblijf in Europa zag gepubliceerd.

Van nog méér betekenis voor zijn latere rol als 'pioneer of clinical chemistry' was Folin's kennismaking, waarschijnlijk bij Kossel in Marburg, met de colorimetrie en wel in de gedaante van de Duboscq colorimeter. Dit instrument was rond 1854 door de Franse opticiën Jules Duboscq (1817-1886) ontwikkeld, kreeg gedurende enige decennia echter weinig bekendheid tot er tegen het einde van de eeuw in een tijdschrift weer de aandacht op werd gevestigd.

In de zomer van 1898 keerde Folin naar Amerika terug, met de ambitie een academische loopbaan op het gebied van de fysiologische chemie te verwerven. De mogelijkheden bleken evenwel beperkt. Zoals eerder aangegeven had alleen de Yale University een afdeling op dit gebied. Noodgedwongen accepteerde de inmiddels getrouwde Folin een baan bij een bedrijf dat zich

bezighield met de analyse van o.a. voedingsmiddelen. Dit werk gaf hem echter geen voldoening en na enige tijd accepteerde hij een baan als 'assistent professor of chemistry' aan de Universiteit van West Virginia in Morgantown om onderwijs te verzorgen in de analytische chemie en de basale fysiologische chemie.

Folin's ambitie lag echter elders en graag ging hij dan ook in op het verzoek van dr. Edward Cowles, geneesheer-directeur (1837-1919) van het McLean Hospital te Waverley (MA), een psychiatrisch ziekenhuis, niet ver van Boston, om research chemicus te worden bij een door Cowles te starten nieuw laboratorium. Het McLean Hospital was een particulier ziekenhuis maar had nauwe banden met het Massachusetts General Hospital in Boston. Cowles was al jaren in de ban van een mogelijk verband tussen de geestelijke gesteldheid van zijn patiënten en hun urine-uitscheiding en -samenstelling. Daartoe had hij al in 1889 een bescheiden laboratorium ingericht; één van de eersten op dit gebied in Amerika. Het onderzoek kwam echter nauwelijks van de grond en rond 1895 ontstond het plan een speciaal researchlaboratorium in te richten met een gekwalificeerd, professioneel chemicus aan het hoofd.

Folin ging graag op de uitnodiging in en in oktober 1900 werd hij benoemd. Hij kreeg de vrijheid een eigen researchprogramma te ontwikkelen, gericht op wat Cowles voor ogen stond. Door opleiding en interesse daartoe alleszins gekwalificeerd werden Folin ook de nodige faciliteiten in ruime mate ter beschikking gesteld. Hij startte zijn research met een uitgebreid onderzoek naar de eiwitstofwisseling bij zowel gezonde als psychiatrische patiënten door een zo nauwkeurig en compleet mogelijke bepaling van alle tot dusver bekende stikstofhoudende componenten in urine. Het was zaak referentiewaarden op te stellen en voor dit doel de bestaande kwantitatieve bepalingen te verbeteren en nieuwe methoden te ontwikkelen.

Hij greep daarbij terug op de tijdens zijn studiereis in Europa ontdekte Duboscq colorimeter en ontwikkelde als eerste de colorimetrische bepaling van kreatinine in urine, gebaseerd op de in 1886 door Max Jaffé (1841-1911) ontdekte kleurreactie van kreatinine met alkalisch picrinezuur. Deze bepaling, in 1904 gepubliceerd en sindsdien door velen gemodificeerd,



**Figuur 2.** Otto Folin in het biochemisch lab bij het McLean Hospital, Service Building, ca. 1905. Albumen print McLean Hospital Archives.

markeert volgens sommigen wel het beginpunt van de moderne klinische chemie. Het was een snelle, eenvoudige en goedkope methode die belangrijk bijdroeg aan de invoering van dergelijke methoden in ziekenhuislaboratoria.

Het bleef niet bij de bepaling van kreatinine; tijdens zijn periode in het Waverley Hospital ontwikkelde Folin ook colorimetrische, kwantitatieve methoden voor de bepaling van o.a. ammonia, ureum, urinezuur, kreatine en fosfaat in urine. Voordien was er een groot aantal kwalitatieve methoden voor deze componenten, uiterst bewerkelijk, storingsgevoelig en een grote hoeveelheid monster vereisend. Folin slaagde er bovendien in zijn methoden geschikt te maken voor gebruik in bloed dankzij de veel hogere gevoeligheid. Dit werk in de periode van 1900-1907 werd bekroond met 14 publicaties; ook volgens Folin zelf was dit zijn beste en meest vruchtbare periode.

De jaren bij het McLean Hospital brachten Folin prestige en internationale erkenning, maar zijn uiteindelijke ambitie: een hoog gekwalificeerde baan in de universitaire wereld, was nog niet gerealiseerd. Onduidelijk is in hoeverre hij daartoe zelf pogingen heeft ondernomen; er zullen zeker wel geruchten zijn geweest. In februari 1907 ontving het bestuur van Harvard University een brief van prof. H.P. Bowditch, als hoogleraar fysiologie aan die universiteit verbonden: "... *I have always urged the importance of placing at the head of that department the strongest physiological chemist the World can afford. Now do not imagine that I am writing this letter for the sake of indulging in vain regrets. My object is to urge action which will prevent a physiological chemist of the first rank, now in our neighborhood, from slipping through our fingers. I refer to Folin, now in Waverley, who, as I happen to know, is anxious to get a university position. ... I should regard it as a great misfortune if Folin were to accept a position in another university for it would seem an inability on our part to recognize a first class man ... or a failure to appreciate the important bearing of his work on the advancement of medical science....*".

Ook anderen pleitten voor 'the need for strengthening the department of biological chemistry and for hiring Otto in particular'. In 1907 werd Folin dan ook benoemd tot associate professor of biological chemistry aan de Harvard Medical School; de eerste niet medicus van de faculteit. Tot zijn dood in 1934 zou Folin aan Harvard verbonden blijven.

### Harvard University

De universiteit van Harvard, de oudste van de Verenigde Staten, in 1636 gesticht en genoemd naar de predikant John Harvard die zijn landgoed en bibliotheek aan de universiteit had vermaakt, was gevestigd in Cambridge, een voorstad van Boston en lag dus slechts op een korte afstand van die andere voorstad, Waverley, waar Folin zijn carrière aan het McLean Hospital was begonnen.

Aan Harvard University zette Folin zijn in het McLean Hospital begonnen research voort en maakte in korte tijd zijn afdeling tot een gerespecteerd centrum van onderzoek waarbij de nadruk lag zowel op analytische

methoden als op de klinische toepassing daarvan. Hij verzekerde zich daarbij van de medewerking van een aantal eminente medewerkers; daarnaast trok de faam van zijn afdeling talrijke veelbelovende studenten aan. Twee van hen zouden later een Nobelprijs verwerven: James B. Sumner (1887-1955) in 1926 en Edward A. Doisy (1893-1986) in 1943; maar voor de praktijk van de klinische chemie bleek later de inbreng van een aantal andere studenten en medewerkers van meer belang.

Walter R. Bloor (1877-1966) ontwikkelde methoden voor de bepaling van cholesterol en andere lipiden in bloed; Cyrus H. Fiske (1890-1978) en Yellapragada Subbarow (1895-1948) werden bekend met hun methode voor de bepaling van fosfaat in serum, maar nóg meer bekendheid kregen de bijdragen van Wiley Denis, Hsien Wu en Vintilo Ciocalteu.

Willey G. Denis (1879-1929) studeerde chemie in Chicago en promoveerde daar in 1907. Van 1910 tot 1920 werkte zij nauw samen met Folin, aanvankelijk als research assistant aan de Harvard Medical School, later ook als assistant chemist aan het Massachusetts General Hospital in Boston waar Folin in 1913 vanuit zijn positie aan de Harvard Medical School als verantwoordelijk voor het laboratorium van dat ziekenhuis was benoemd. Hun samenwerking zou in die tien jaar tot ruim 70 publicaties leiden, voor het merendeel verschenen in het Journal of Biological Chemistry, de Amerikaanse tegenhanger van Hoppe-Seyler's tijdschrift, in 1905 opgericht mede door toedoen van Folin. Willey Denis geldt als de eerste vrouwelijke klinisch chemicus in de Verenigde Staten. Haar positie; in wetenschappelijke zin onomstreden, maar emancipatorisch een probleem want als vrouw in een mannenwereld kreeg ze geen salaris. Pas na 1945 liet de Harvard Medical School vrouwen toe en werden ze betaald.

De bekendheid van Denis berust o.a. op haar bijdragen aan de colorimetrische analyse. Met Folin ontdekte zij de betekenis van de fosfowolframaat-fosfomolybdaatreactie met fenolen en de toepassing daarvan bij de colorimetrische analyse. Nog belangrijker was haar bijdragen aan de verdere ontwikkeling, uitbreiding en optimalisering van de eerder door Folin ontwikkelde colorimetrische methoden; "*indeed, the birth of modern clinical chemistry can be ascribed to the pioneer work performed by Folin and Denis during this period*" (Meites). In 1924 werd bij haar borstkanker



Figuur 3. Prof. Folin tijdens college in Harvard; omstreeks 1925.

vastgesteld; op 9 januari 1929, één maand voor haar 50<sup>e</sup> verjaardag, overleed Willey Denis, “not only the greatest pioneer women in clinical chemistry, but one of the very few leading American clinical chemists of her era”.

Hsien Wu (1893-1959), in China geboren, koos aanvankelijk voor een carrière in de scheepsbouw. Hij volgde een opleiding op dat gebied, eerst in China, vanaf 1911 in Amerika waar hij werd toegelaten tot het prestigieuze MIT. Na lezing van Huxley's ‘The physical basis of life’ besloot Wu van de scheepsbouw over te stappen naar de wereld van chemie en biologie. In 1917 kwam hij te werken bij Folin in Harvard, bij een Folin “who was known for being highly selective in taking graduate students”. Het kwam tot een intensieve samenwerking tussen beiden.

Folin en Wu ontdekten de gunstige eigenschappen van wolframzuur als agent voor de precipitatie van eiwitten, dit is nog steeds gangbaar. In 1919, 2 jaar na Wu's aantreden in Harvard, introduceerden ze een nieuwe analyseopzet binnen de klinische chemie. In de Journal of Biological Chemistry verscheen toen ‘A system of Blood Analysis’. Hsien Wu keerde al in 1920 naar China terug, waar hij associate professor en hoofd van het Department of Biochemistry aan het Peking Union Medical College werd en het werk aan de optimalisering van bepalingmethoden continueerde. In 1947 keerde Wu alsnog naar Amerika terug.

Vintilo Ciocalteu was actief bij Folin tussen 1926 en 1928. Ciocalteu was van origine Roemeniër en was opgeleid als arts. In 1926 werd hij door Folin als research fellow aangesteld met aandachtsgebied de eiwit-bepaling. Hij werd bekend met het Folin-Ciocalteu reagens, dat specifiek reageerde met tyrosine en tryptofaan in eiwitten, zijn verdere bijdragen lagen op het gebied van de zuivering van de gebruikte reagentia.

De betrokkenheid van de Verenigde Staten, vanaf 1917, bij de Eerste Wereldoorlog had ook grote gevolgen voor Folin's Department. De helft van zijn medewerkers moest in dienst. Een ander gevolg van de oorlog was het feit dat de Duboscq colorimeter, tot dan een essentieel onderdeel van Folin's research, niet langer beschikbaar was. Een verbeterde versie werd in 1917 door de Klett Manufacturing Company in New York op de Amerikaanse markt gebracht. Deze werd in 1920 gevolgd door een nieuwe versie, nu door Bausch & Lomb in Rochester geproduceerd.

In 1908 werd Folin benoemd tot president van de kort daarvoor opgerichte ASBC, de American Society of Biological Chemistry. In dat jaar werden ook ‘two young lions of clinical biochemistry’ tot de ASBC toegelaten, Stanley R. Benedict (1884-1936) en Donald D. van Slyke (1883-1971).

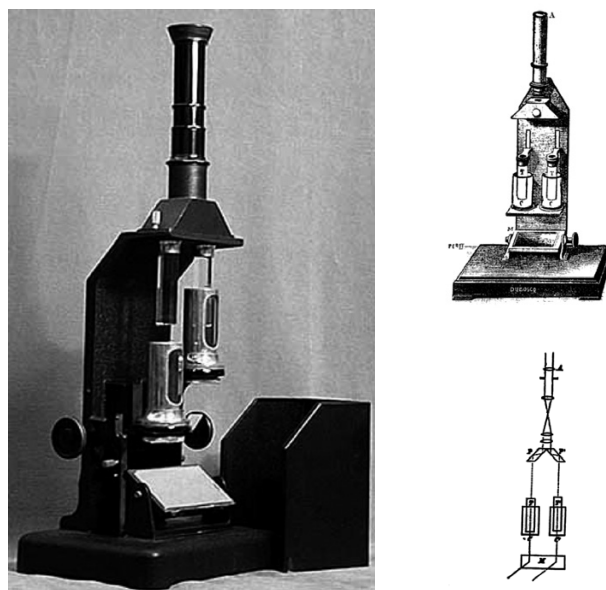
“This American trio: Folin, Benedict, Van Slyke, with Ivar C. Bang in Sweden, would more than any others bridge the gap between biological chemistry and medicine, a fusion that flourishes today as clinical chemistry in the modern hospital. Otto Folin would lead the way.” (Meites). Benedict was een leerling van Chittenden in Yale en van 1910 tot zijn dood in 1932 hoogleraar fysiologische chemie aan Cornell University College of Medicine in New York. Hij zou ook in Nederlandse leerboeken bekend worden door zijn

kwantitatieve methode voor de bepaling van glucose. Van Slyke kreeg naam door zijn research op het gebied van de zuur-base huishouding en als co-auteur, met J.P. Peters, van ‘Quantitative Clinical Chemistry’ (Twee delen, ‘Methods’ en ‘Interpretations’, Baltimore 1931/32). Van Slyke zou vanaf 1914 tot zijn pensionering in 1948 verbonden zijn aan Rockefeller Institute for Medical research en vanaf de oprichting in 1956 editor van Clinica Chimica Acta, een uitgave van Elsevier Amsterdam en opgericht na het 1<sup>e</sup> IFCC-congres voor klinische chemie in Amsterdam in 1954. Deze 3 ‘leeuwen’ werkten tijdens hun professionele leven nauw samen; zoal niet direct door hun research, dan toch door hun werk in de redactie van het Journal of Biological Chemistry.

### Zweden

Tijdens zijn leven in Amerika had Folin steeds een hartelijke band met zijn geboorteland en met zijn broers in Amerika onderhouden. Na Otto's vertrek in 1882 had ook zijn broer Alfred de stap gewaagd. In de loop der jaren waren de materiële omstandigheden in Zweden verbeterd en Folin's enige zusje heeft hem een paar maal bezocht.

Ook onder zijn medewerkers was een aantal Zweden. Hilger Berglund (1887-1962) opgeleid in Uppsala en nadien aan de Stockholm University Medical school was korte tijd werkzaam als assistant professor of medicine tot hij besloot researchervaring op te doen op het terrein van de klinische chemie, niet in Duitsland maar in “the new mecca developing in the U.S. And who else would he choose but a compatriot, the eminent Professor Otto Folin”. Van 1920 tot 1925 werkte Berglund bij Folin tot hij een aanstelling kreeg aan de University of Minnesota. Berglund werkte vooral op het terrein van de koolhydraatstofwisseling en met Folin als co-auteur verscheen een groot aantal publicaties op dit gebied. Berglund kreeg ook bekendheid door een aantal experimenten bij zichzelf op het gebied van koolhydraten.



**Figuur 4.** De Duboscq colorimeter omstreeks 1932; voor gebruik zie de video: <http://www.youtube.com/watch?v=OXYMI F2xwB0&feature=colike>

Andrea Svedberg (1888-1972), werkend bij Folin van 1925 tot 1928, was ook uit Uppsala en opgeleid als arts. Zij was enige jaren gehuwd geweest met de Zweedse Nobelprijswinnaar (1926) Theodor Svedberg (1884-1971). Andrea Svedberg leverde een belangrijke bijdrage aan de optimalisering van een eerder, door Folin en Wu gepubliceerde glucose-bepaling.

In 1918 kreeg Folin een eredoctoraat van de Universiteit van Lund in zijn geboorteland bij gelegenheid van het 250-jarig bestaan van de universiteit en kort daarna werd hem daar een professoraat aangeboden. Oorlogsomstandigheden (?) verhinderden hem naar Zweden af te reizen "..., *me though a loyal American still cherishes a deep attachment for my native land.*" Tijdens zijn leven ontving Folin drie eredoctoraten, o.a. van de universiteiten van Lund en New York; daarnaast was hij lid van de National Academy of Sciences. In de periode 1920-1932 werd Otto Folin zes maal genomineerd voor de Nobelprijs voor Fysiologie/Geneeskunde (2).

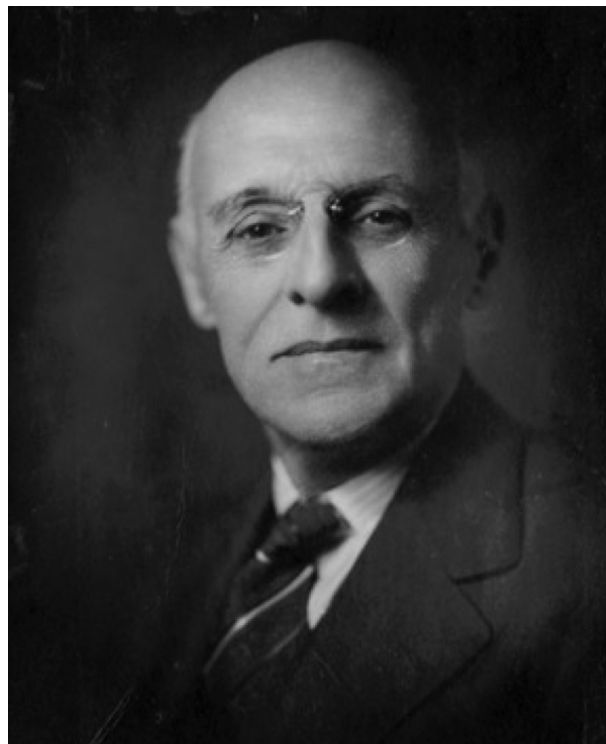
In de zomer van 1932 bezocht Folin voor de laatste keer zijn geboorteland, negentien jaar na zijn vorige bezoek en vijftig jaar na zijn vertrek uit Zweden in 1882. Voor het laatste was hij in Åseda; voor het laatste bezocht hij zijn nog levende broers en zus.

Op 25 oktober 1934 overleed Otto Folin in zijn buitenhuis in Kearsarge (New Hampshire), 67 jaar oud na een kort ziekbed aan een prostaataandoening, daar is hij ook begraven.

Genomineerd voor de Nobelprijs<sup>1</sup>; het is een indicatie voor de betekenis en de verdiensten van een wetenschappelijk onderzoeker. Maar wat heeft Folin c.s. in concreto betekend voor de klinische chemie?

Allereerst hebben Folin en zijn medewerkers, maar ook Benedict en Van Slyke, een rol gespeeld bij de verplaatsing van het epicentrum van de medisch-chemische wetenschap van Duitsland naar de Verenigde Staten. De ontwikkelingen rond de Eerste Wereldoorlog en het rapport van Flexner zullen daarbij als katalysator hebben gewerkt. Van groot belang ook zijn Folin's bijdragen op het terrein van de eiwitstofwisseling. Op grond van een groot aantal kwantitatieve analyses bij stikstofrijke en stikstofarme dieten kwam hij tot de conclusie dat er naast een constante, endogene eiwitstofwisseling ook een variabele, exogene eiwitmetabolisme zou bestaan. Zijn theorie hield uiteindelijk geen stand maar was gedurende enige decennia wel algemeen geaccepteerd. Zijn grootste en

1 In 1920, 1924, 1927, 1931 en 1932 werd Otto Folin voorgedragen voor de Nobelprijs voor Geneeskunde en Fysiologie. In 1924 werd hij door 2 instanties voorgedragen. In 1920 zou de prijs worden toegekend aan de Deen August Krogh (1874-1949) voor zijn onderzoek naar de capillairmotorische regulatie; in 1924 aan de Nederlandse Willem Einthoven (1860-1927) voor zijn ontdekking van het electrocardiogram; in 1927 aan de Oostenrijkse fysioloog Wagner von Jauregg (1857-1940) voor zijn koortstherapie; 1931 aan Otto Warburg (1863-1970) voor de ontdekking van het ademhalingsferment en in 1932 aan de Engelse fysioloog Edgar Adrian (1889-1977) voor zijn studie naar de functie van neuronen. In 1932 werden zowel Otto Folin als Stanley Benedict genomineerd.



**Figuur 5.** Abraham Flexner (1866-1959).

blijvende betekenis ligt evenwel op het gebied van de praktijk van de klinische chemie. Folin introduceerde een groot aantal colorimetrische methoden en breidde het arsenaal van eenvoudig toepasbare kwantitatieve methoden bij het diagnostisch onderzoek sterk uit. Hij ontwikkelde tal van reagentia die een vaste plaats kregen bij de diverse analyses, waaronder fosfomolybdaat en -wolframaat. Hij modificeerde de Jaffé-reactie voor de bepaling van kreatine en kreatinine.

Folin pleitte ook voor het aantrekken van chemici in ziekenhuislaboratoria en droeg belangrijk bij aan de ontwikkeling van het onderwijs voor studenten geneeskunde. Door zijn toedoen werd in 1905 de *Journal of Biological Chemistry* opgericht; hij was de derde president van mede door hem in 1906 opgerichte *American Society of Biological Chemists*.

*Tot slot: anno 2011 is Åseda, de plaats waar Folin's geschiedenis begon, een welvarend stadje in Småland, een van de meest aantrekkelijke streken van Zweden. Niets herinnert meer aan de armoede van weleer. De plaats is nu een deel van de gemeente Uppviddinge en ligt aan de rand van het Zweedse glasriket, 'the Kingdom of Chrystal'. Hier worden de ook in Nederland bekende producten met merknamen: Kosta Boda en Orrefors geproduceerd.*

#### Literatuur

1. Documentatie Museum of Emigration te Kisa en het Utvandrars Hus te Växjö.
2. Folin O, Wu H. A System of Blood Analysis. *J Biol Chem.*1919; 38: 81-110.
3. Meites S. Otto Folin. America's First Clinical Biochemist. AACC, Washington 1989.

4. Novotny A, Smith C. Images of Healing. A portfolio of American Medical & Pharmaceutical Practice in the 18<sup>th</sup>, 19<sup>th</sup> & early 20<sup>th</sup> Centuries. Mac Millan, New York/London 1980.
5. Johnson E. Early life of Eric Norelius (1833-1862), a Lutheran pioneer. Rock Island (Ill) 1934.
6. Büttner J, Habrich C. Roots of Clinical Chemistry. GIT-Verlag, Darmstadt 1987.
7. Rosenfeld L. Four centuries of clinical chemistry. Taylor & Francis, New York/London 1999.
8. Rosenfeld L. Otto Folin and Donald D. van Slyke: Pioneers of Clinical Chemistry. Bull Hist Chem. 1999; 24: 40-47.
9. Shaffer, Philip A. Otto Folin (1867-1934). National Academy of Sciences of the United States. Biographical Memoirs XXVII. p 47-71.

---

### Summary

*Heeren JJ. Otto Folin: an 'American Dream' in clinical chemistry. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2012; 37: 257-263.* Otto Folin (1867-1934), fled the poor Sweden for a better future in the United States. As a forester he gained High School in just 2 years; afterwards a study and further carrier at the university followed which was finalized with a doctorate.

Then he was sent to Europe for his interest in physiological chemistry, a subject with many expectations in the USA. He worked in Uppsala, Marburg and Berlin with several Nobel laureates, specializing in a profession later known as clinical chemistry. Back in the U.S., he was employed in the food industry, not much later in a psychiatric hospital where the leader was interested in the relationship between mental status and excretion in the urine. Folin started with an extensive study of the protein metabolism for which he developed various colorimetric analytical methods employing tungstic acid as precipitation reagent. There followed an appointment at the already prestigious Harvard University. Here Folin continued his research supported by young scientists like J.A. Sumner, E.A. Doisy, W.R. Bloor, C.H. Fiske, Y. Subbarow, W. Denis, H. Wu, V. Ciocalteu and his former compatriots: H. Berglund and Mrs. A. Svedberg. In addition he gave education. He was a founding member of the American Society of Chemistry and editor of the J Biological Chemistry. Folin was up to six times nominated for the Nobel Prize, two of his students were Nobel prize laureates (J.A. Sumner and E.A. Doisy). Folin had an important part in moving the epicenter of medical chemistry from Germany to the USA. He stimulated appointment of chemists in hospital laboratories. His carrier provides a good insight into the development of clinical chemistry.

## Een eeuw Nederlandse hand- en leerboeken Klinische Chemie

J.J. HEEREN

De auteur geeft een overzicht van in de in ons taalgebied verschenen hand- en leerboeken Klinische Chemie en schetst ook de achtergrond. Na aanpassingen van de onderwijswet en een aantal medische wetten kwamen er meer artsen met exacte kennis beschikbaar die fundamenteel onderzoek konden combineren met patiëntenzorg. De eerste lichting hiervan promoveerde noodgedwongen in het buitenland met name in Duitsland waar het laboratoriumwerk rondom de pathofysiologie van de mens tot ontwikkeling is gekomen. Een aantal van deze artsen werkten hun eigen aantekeningen uit tot een handleiding of zelfs een- of meerdeling handboek. De eerste handleiding kwam uit in 1888 van Dr. C. le Noble en het eerste handboek en nog wel in tweede delen was van de hand van H. Zeehuisen welke verschenen in 1897 en 1900. De drie belangrijkste handboeken die in de 20 ste eeuw verschenen en ruime aftrek vonden en ook regelmatig herdrukt werden waren 'Gorter & De Graaf', 'Steensma' of 'Muller'/'Muller/Muller en Verschure'. De eerste drukken hiervan verschenen ruim voor de tweede wereldoorlog. Na de oorlog is er nog één groot initiatief geweest een nieuw handboek te schrijven in vier delen onder redacteurschap van Dr. E.C. Noyons. Door onopgehelderde redenen bleef het slechts bij één druk. Vele van deze handboeken zijn nu nog te koop in (online) antiquariaatwinkels.

In september 2012 herdenkt de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratorium-geneeskunde haar 65-jarig bestaan. Dat feit wordt gevierd in 'Krasnapolsky' in Amsterdam, op dezelfde locatie waar de vereniging in 1947 werd opgericht. Het initiatief tot de oprichting was kort daarvoor genomen door dr. E.C. Noyons, toen conservator van het Laboratorium voor Physiologische Chemie van de Universiteit van Amsterdam.

De oprichting van de NVKC was niet het enige wapenfeit van Noyons. Hij was ook de geestelijke vader van een ambitieus project, de uitgave van een omvangrijk, vier delen omvattend handboek op het gebied van de klinische chemie onder de titel 'Chemie en Kliniek'. Vrijwel onmiddellijk na het einde van de oorlog moet hij met de voorbereidingen begonnen zijn. Het eerste deel verscheen in 1949 met als ondertitel 'Algemeen werkboek voor het klinisch-chemisch laboratorium' en was dus duidelijk bedoeld voor de alledaagse prak-

tijk. Prof. dr. B.C.P. Jansen, de directeur van Noyons' laboratorium, schreef een voorwoord. De andere delen verschenen in 1951, '52 en '53 (1).

De viering in Krasnapolsky in september 2012 van het 65-jarig bestaan bewijst de levensvatbaarheid en het succes van Noyons' eerste initiatief, de oprichting van de NVKC. 'Chemie en Kliniek' bleek minder levensvatbaar; voor zover bekend is een 2<sup>e</sup> druk nooit overwogen.

Men kan speculeren over de motieven die Noyons ertoe hebben gebracht aan zijn handboek te beginnen. Die motieven werden blijkbaar door velen gedeeld: een groot aantal chemici en medici, nagenoeg allemaal leden van de jonge vereniging, heeft aan de vier delen bijgedragen (2). Wellicht was er, zo kort na de oorlog, een besef van een Nieuwe Tijd; een besef dat rond 1947, gegeven de informatie uit met name de Verenigde Staten, niet misplaatst leek. Een andere overweging zou kunnen zijn dat 'Gorter & De Graaff', 'Steensma', 'Muller' en andere, in die jaren gangbare handboeken op het gebied van de klinische chemie, wel een verleden maar in zo'n Nieuwe Tijd zeker geen toekomst zouden hebben. Die toekomst zou uitwijzen dat de genoemde boeken Noyons' Chemie en Kliniek nog jaren zouden overleven (3).

In dit artikel aandacht voor het handboek van Noyons en voor het verrassend grote aantal andere leerboeken op het terrein van de klinische chemie die ten tijde van de oprichting van de NVKC in de Nederlandse klinisch chemische laboratoria in gebruik waren. Verrassend inderdaad, zeker tegen de achtergrond van het toch betrekkelijk kleine taalgebied waar de boeken aftrek zouden moeten vinden.

De invoering van een tweetal belangrijke wetten in de tweede helft van de 19<sup>e</sup> eeuw werkte zeker stimulerend. De Wet op het Middelbaar Onderwijs bracht de invoering van de Hogere Burger School, de HBS<sup>1</sup>. Door een grotere aandacht voor de exacte vakken en door de invoering van practica nam de belangstelling

1 De Hogere Burger School was niet primair bedoeld als voorbereiding op een latere universitaire studie maar bleek al snel wel als zodanig te functioneren. De latere Nobelprijswinnaars J.H. van 't Hoff (1901, scheikunde), H.A. Lorentz (1903, natuurkunde), P. Zeeman (1902, natuurkunde) en H. Kamerling Onnes (1913, natuurkunde) behoorden tot de 1<sup>e</sup> generatie HBS-abituriënten en HBS-docenten hebben ook in latere jaren een duidelijk stempel gedrukt op de ontwikkeling van chemische en paramedische beroepen in Nederland.