



# **Over het gehalte aan vitamine-A en carotinoiden in het bloedserum van den mensch en in de moedermelk**

<https://hdl.handle.net/1874/319433>

OVER HET GEHALTE AAN  
VITAMINE-A EN CAROTINOIDEN  
IN HET BLOEDSERUM VAN DEN  
MENSCH EN IN DE MOEDERMELK

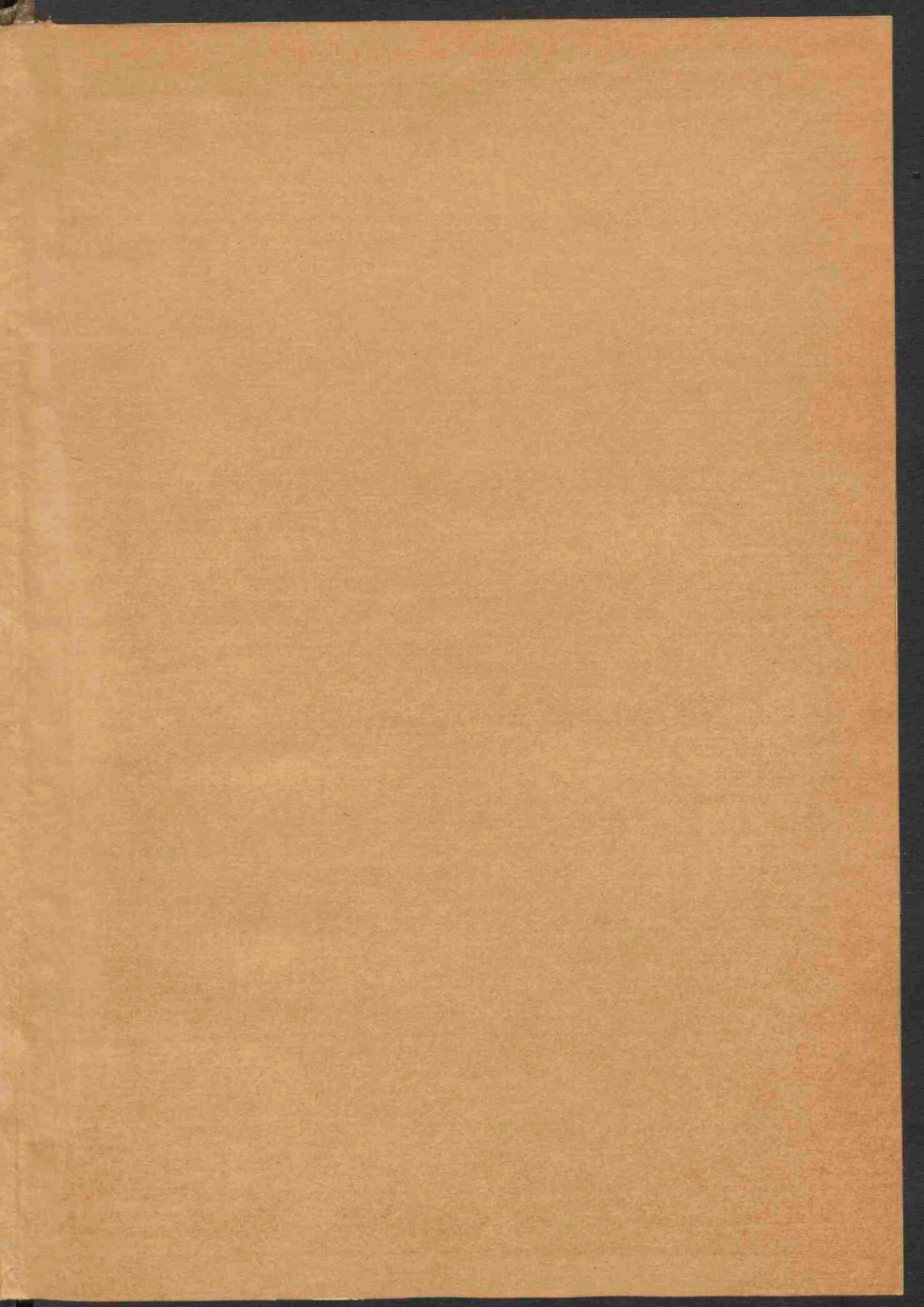
J. G. MENKEN

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.

cht







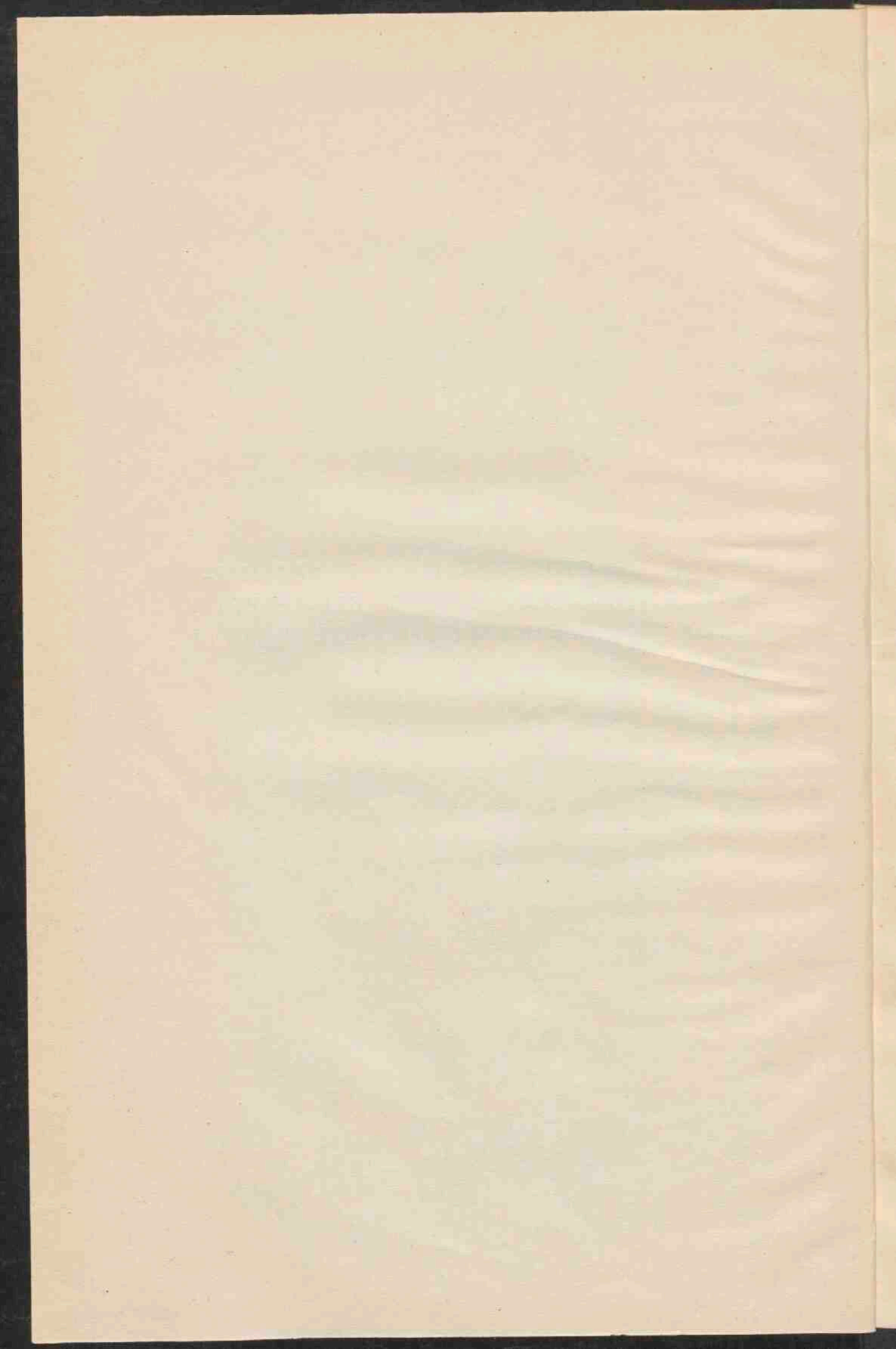




*A-2m-192-1934*

OVER HET GEHALTE AAN VITAMINE-A  
EN CAROTINOÏDEN IN HET BLOEDSERUM  
VAN DEN MENSCH EN IN DE MOEDERMELK





OVER HET GEHALTE AAN  
VITAMINE-A EN CAROTINOÏDEN  
IN HET BLOEDSERUM VAN DEN  
MENSCH EN IN DE MOEDERMELK

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD  
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-  
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN  
RECTOR-MAGNIFICUS, PROF. Dr. C. W. STARBUSMANN,  
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGE-  
LEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT  
DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN  
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN,  
OP DINSDAG 12 JUNI 1934 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR.

DOOR

JACOBUS GERRIT MENKEN

ARTS

GEBOREN TE GOUDA

N.V. W. HILARIUS WZN'S BOEKHANDEL, DRUKKERIJ EN  
UITGEVERS-MAATSCHAPPIJ, ALMELO — 1934

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.



THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY  
540 EAST 57TH STREET  
CHICAGO, ILL. 60637

UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY  
540 EAST 57TH STREET  
CHICAGO, ILL. 60637

TO THE MEMORY OF  
Mr. C. W. VAN DER HOOGT

TO Mrs. C. W. VAN DER HOOGT

AAN MIJN VROUW



TO THE MEMORY OF  
JAMES W. BROWN  
BY HIS WIFE  
MARGARET BROWN

Nu dit proefschrift voltooid is, en daarmee de kroon is gezet op de studie, is het mij een behoefte des harten aan allen dank te zeggen, die tot mijn vorming hebben bijgedragen.

In hooge mate geldt mijn erkentelijkheid U, Hoogleeraren van de Natuur-philosophische en Medische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit, voor het onderwijs van U genoten.

Met weemoed gedenk ik aan hen, die niet meer zijn, met name de Hoogleeraren Magnus en Zwaardemaker.

In het bijzonder wil ik U, Hoogleeraren in de klinische vakken, mijn gevoelens van dankbaarheid doen kennen voor de wijze, waarop Gij Uw leerlingen tot artsen vormt; waarvan ik dagelijks de vruchten mag plukken.

Hooggeleerde Professor Wolff, hooggeachte Promotor! Woorden ontbreken mij om U te doen gevoelen wat er in mijn hart omgaat, nu eindelijk dit proefschrift gereed gekomen is en Gij Uw goedkeuring er aan hebt willen hechten. Voor de wijze, waarop Gij mij hebt ontvangen en wel hebt willen inleiden in het onderzoek, dat hier voor ons ligt; voor Uwen stimuleerenden invloed; Uw critische opmerkingen. Het was mij een groot genoegen deze dissertatie onder Uw leiding tot stand te hebben mogen brengen.

Zeergeleerde van Eekelen! Wat ik aan U verschuldigd ben voor Uw onuitputtelijk geduld om mij de geheimen van het vitamine-A-onderzoek te ontsluiëren; voor Uw nooit ophoudende vriendelijkheid om mij met raad en daad ter zijde te staan; voor Uw helderen kijk op allerlei moeilijkheden, die zich voordeden, kan ik moeilijk zeggen. Ik hoop, dat de banden van vriendschap en wetenschapszin niet spoedig verbroken zullen worden.

Ook Gij, Zeergeleerde Emmerie, zijt voor mij geweest een steeds terugkeerende vriendelijke hulp; het was U nooit teveel, als ik een beroep deed op Uw gedegen chemische kennis.

En U allen, die verbonden zijt aan het Hygiënisch Laboratorium, wil ik mijn dank brengen voor Uw hulp, Uw bereidwilligheid, die Gij mij menig keer hebt bewezen.

Ik wil niet nalaten een woord van dank te spreken tot U, Hoogleraren, Conseryatoren, Hoofd-assistenten en Assistenten en Verpleegsters van de onderscheidene Klinieken. Zonder Uw vriendelijke bereidvaardigheid was het mij ten eenenmale onmogelijk geweest een zoo omvangrijk statistisch onderzoek over het vitamine-A-gehalte in het bloedserum te doen.

Dan allen, die zich bereid verklaard hebben hun bloed te plengen op het altaar der wetenschap, waardoor het mogelijk geworden is een nader inzicht te verkrijgen in dit schoone onderdeel der Biologie, wil ik mijn erkentelijkheid betuigen.

Mijn Vrouw is voor mij geweest een zoo voortdurende hulp en steun en stimulans bij de bearbeiding van dit proefschrift, met name bij de uitwerking der gegevens, dat het Haar een vreugde zal zijn het voltooid te zien.

Aan al degenen, die mij mijn studie mogelijk gemaakt hebben, wil ik hier mijn dank uitspreken.

Met gevoelens van diep leedwezen gedenk ik hierbij aan wijlen mijn Oom, Mr. C. W. van der Hoogt, die helaas dezen dag niet meer mocht beleven. Het zou Hem, die zooveel voor mij gedaan heeft, een groote blijdschap geweest zijn te zien, dat ik mijn doel mocht bereiken.

Dat Zijn Vrouw, mijn Tante, Mrs. C. W. van der Hoogt, Zijn werk heeft willen voortzetten, stemt mij tot dank en erkentelijkheid. Het zal Haar veel goed doen te zien, dat Haar hulp en steun niet tevergeefs is geweest.

Al degenen, die mijn levensjaren gevolgd hebben en getuige mochten zijn van het bereiken van mijn doel, zal het aangenaam zijn, dit proefschrift te mogen ontvangen.

De studievrienden, met wie ik een reeks van jaren samengewerkt heb, wensch ik alles goeds toe in hun loopbaan.

Mogen de banden, die gelegd zijn met de leden van de Societas Studiosorum Reformatorum, hecht blijken te zijn.



## INLEIDING.

Sinds den tijd dat men het bestaan der vitaminen heeft leeren kennen, is de belangstelling voor deze bijkomstige voedingsstoffen zeer toegenomen.

Geen wonder, want de groote waarde, die aan deze stoffen moet worden toegekend, maakt hun bestudeering zeer belangwekkend. Immers door de vitaminen worden allerlei ziekten voorkomen en de gezondheid van de individuen en de voortplanting van het geslacht bevorderd.

Langzamerhand heeft men enkele vitaminen kunnen onderscheiden. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de dierproef, waarmede men in staat was ook quantitative bepalingen te doen. Het is begrijpelijk, dat de moeilijkheden aan het dierexperiment verbonden groot zijn, en de fouten vele.

Een groote vooruitgang zou dan ook zijn, wanneer een chemische methode werd gevonden, waarmede men quantitative bepalingen zou kunnen doen. Bovendien zou men dan waarschijnlijk in kleine hoeveelheden van een te onderzoeken stof een vitamine kunnen aantoonen.

Voor vitamine-A is sinds een tiental jaren een chemische bepaling mogelijk, terwijl dit voor vitamine-C in den laatsten tijd ook gelukt is.

Talrijke voedingsstoffen van plantaardigen en dierlijken oorsprong zijn reeds onderzocht op hun vitamine-A-gehalte. Ook organen en weefsels van menschen vormden een voorwerp van onderzoek. In het bloedserum van den mensch heeft men ook het vitamine-A kunnen aantoonen; en in het voorliggend geschrift zullen we ons daarmede bezighouden.

Zooals bekend wordt het vitamine-A met het voedsel opgenomen, als zoodanig, of in den vorm van het pro-vitamine-A, de plantaardige kleurstof, genaamd carotine.



Daar carotine in het menschelijk bloedserum eveneens is aan te toonen, hebben we bij ons onderzoek ook deze kleurstof betrokken.

De belangrijke rol, die het vitamine-A speelt in gezondheid en ziekte, rechtvaardigt een overzicht van onze kennis van de physiologie en pathologie van het vitamine-A.

## HOOFDSTUK I.

### OVERZICHT VAN HET VITAMINE-A EN DE CAROTINOÏDEN.

#### a. Historie.

De bekende voedingsproeven van Osborne en Mendel, van Mc. Collum en Davis, van Hopkins en Neville in de jaren 1912 en volgende, hebben geleid tot de ontdekking van het vitamine-A.

Zij gebruikten jonge, groeiende ratten, die een voedsel kregen bestaande uit koolhydraten, vetten, eiwitstoffen en mineralen, ongeveer overeenkomende met de samenstelling van melk. De dieren groeiden echter slecht, gingen in gewicht achteruit en stierven ten slotte. Werd echter een kleine hoeveelheid melk bijgegeven, dan groeiden de dieren goed; ook wanneer boter of eidooier gegeven werd. Olijfolie of varkensreuzel had echter geen resultaat. In boter en eidooier moest dus een stof aanwezig zijn, die groeibevorderend werkte, in tegenstelling met olijfolie en varkensreuzel, die deze eigenschap misten.

Dit was het begin van de ontdekking van het vitamine-A.

Voor opgave van literatuurplaatsen verwijs ik naar de boeken, die over vitaminen handelen, b.v. van Mc. Collum en Simmonds<sup>1)</sup>; Ethel Browning<sup>2)</sup>; Sherman en Smith<sup>3)</sup>; the Medical Research Council<sup>4)</sup>.

Ook op andere wijze heeft men het vitamine-A leeren kennen. Reeds lang geleden bemerkte men dat er oogstoornissen optraden als langen tijd achtereen voedsel van eenzijdige samenstelling genuttigd werd. Zeer bekend is geworden de studie die Mori<sup>5)</sup> aan de zoogenaamde „Hikan” in Japan heeft gewijd, een oogziekte, die bij ons bekend is onder den naam van

xerophthalmie of keratomalacie, en waarbij therapeutisch de zeer goede uitwerking van levertraan geroemd wordt.

Bij dieren, die een kunstmatig samengesteld voedsel, als boven vermeld, kregen, nam men ook oogafwijkingen waar, die veel overeenkomst vertoonden met de oogstoornissen der kinderen, en men begon te vermoeden, dat aan beide de gebrekkige samenstelling van het voedsel wel eens ten grondslag kon liggen.

De onderzoekingen van Bloch<sup>6)</sup> over oogstoornissen bij Deense kinderen en hun voeding wezen in dezelfde richting.

Uit het dierexperiment is later ten duidelijkste gebleken, dat gebrek aan vitamine-A xerophthalmie veroorzaakt; en dit verschijnsel is zelfs gebruikt, om vitamine-A in een of andere stof aan te toonen.

Een groote vooruitgang was het toen Carr en Price een chemisch-colorimetrische methode aangaven, waarmee het vitamine-A in zeer kleine hoeveelheden kon worden aangetoond (zie Hoofdstuk II).

#### b. De oorsprong van het Vitamine-A en van de Carotinoiden.

In vele stoffen van plantaardige en dierlijke herkomst worden het vitamine-A en de carotinoiden gevonden.

Waar komen deze stoffen vandaan of worden ze in plant en (of) dier gesynthetiseerd?

Ter beantwoording van deze vraag willen we de levertraan als voorbeeld nemen, omdat deze als een goede vitamine-A-bron bekend staat. Deze is afkomstig van kabeljauwen, die echter zelf niet in staat zijn het vitamine-A op te bouwen, maar die het uit hun voedsel krijgen, dat uit kleine vischjes bestaat, die op hun beurt leven van lagere planten. Deze lagere planten zijn het, die de vitamine-A-eigenschappen-bezittende stof, het carotine, kunnen synthetiseeren. Vooral de Diatomeeën, waaronder de Nitzschia Closterium, heeft men leeren kennen als een vitamine-A-bron voor de lagere visschen.

Maar niet alleen is het gelukt de synthese van het vitamine-A voor deze zee-algen aan te toonen. Ook voor hoogere planten



heeft men dit kunnen doen. Men vond namelijk, dat gedroogde zaden geen vitamine-A-eigenschappen vertoonden, ook niet wanneer deze ontkiemden, maar wel als er groene bladeren aankwamen. Het vermoeden rees hierbij, dat de groene plantenkleurstof, het chlorophyll bij de synthese van de vitamine-A-eigenschappen-bezittende stof een werkzaam aandeel had. Dit is later ook gebleken. Bovendien is het licht hiervoor noodzakelijk, het versnelt de synthese.

Deze vitamine-A-eigenschappen-bezittende stof is het carotine, waarover we later nog komen te spreken.

In planten komt deze kleurstof in relatief groote hoeveelheden vaak voor, terwijl het vitamine-A zelf ontbreekt. In tegenstelling hiermede vindt men in dierlijke weefsels meer vitamine-A, terwijl de hoeveelheid carotine minder aanzienlijk kan zijn.

c. De verhouding tusschen het Vitamine-A en de Carotinoiden. Hun eigenschappen.

De gele pigmenten, die in planten voorkomen zijn reeds lang bekend, maar het is eerst veel later geweest, dat men eenig verband vermoed heeft tusschen deze z.g. carotinoïden en het vitamine-A. Eerst het experimenteele onderzoek van de vitaminen heeft het vermoeden bevestigd dat de carotinoïden vitamine-A-werking bezitten. Nog verdergaand onderzoek heeft wel duidelijk aangetoond dat niet alle carotinoïden deze werking bezitten, maar dat met name het carotine het werkzame bestanddeel is.

Vermast<sup>7)</sup> gaat in zijn proefschrift het verband tusschen het carotine en vitamine-A na, en geeft op voortreffelijke wijze onze tegenwoordige kennis omtrent het carotine weer.

We willen dan ook voor literatuur naar dit geschrift verwijzen en slechts in korte trekken een en ander mededeelen omtrent het vitamine-A en carotine.

Vitamine-A-vrij gevoede dieren, die verschijnselen van vitamine-A-gebrek gingen vertoonen (groeistoornis, xerophthalmie), kregen bij hun voedsel carotine-houdende stoffen. Zoo vonden Steenbock en Boutwell reeds dat gele mais ratten goed deed groeien, in tegenstelling met witte mais.



Later heeft men het carotine kunnen zuiveren en in kristallijnen toestand aan de proefdieren kunnen geven, en aldus kunnen bepalen welke hoeveelheid per dag noodig was om de groeibevorderende werking tot uiting te brengen. De opgaben hieromtrent wisselen nog al. Zoo werd een dagdosis van 10—15  $\gamma$  carotine door B. v. Euler, H. v. Euler en Hellström voldoende bevonden; Moore geeft op 10  $\gamma$  en later slechts een hoeveelheid van 4  $\gamma$  tot 2  $\gamma$  per dag. Maar zelfs nog geringere waarden vindt men in de literatuur opgegeven (tot 0.5  $\gamma$ ).

Als carotine in zulk een geringe dosis nog zijn werkzaamheid als groeibevorderend agens ontvouwt, dan vraagt men zich af, of carotine zelf soms het vitamine-A is.

Dit nu is niet het geval. Het carotine en vitamine-A zijn niet identiek. Dit blijkt wel uit hun eigenschappen, (zie Ver-mast, bl. 62—64 van zijn proefschrift).

De verschillen tusschen beide stoffen zijn:

### 1. kleur:

Carotine is een rood kristallijn poeder; zeer verdunde oplossingen in petroleum-aether zijn geel gekleurd (deze kleur kan gebruikt worden om colorimetrisch de hoeveelheid te bepalen).

Vitamine-A is niet gekleurd, d.w.z. het zuiverste preparaat tot nu toe verkregen is een lichtgele olie, zoodat zeer verdunde oplossingen kleurloos zijn.

### 2. Synthese en voorkomen:

Carotine wordt in planten opgebouwd en komt ook in het dierlijke organisme voor.

Vitamine-A wordt alleen bij gewervelde dieren aangetroffen, niet in ongewervelde dieren en ook niet in planten.

### 3. Absorptie:

Carotine wordt door fijn-verdeelde kool gemakkelijker geabsorbeerd dan vitamine-A.

## 4. Oplosbaarheid:

Carotine lost weinig of niet op in methylalcohol en in 90% aethylalcohol.

Vitamine-A lost op in methylalcohol en in 90% aethylalcohol.

5. Stabiliteit ten opzichte van  $\text{SO}_2$  en verhitten in  $\text{N}_2$ -atmosfeer is niet gelijk.

## 6. Absorptie van licht:

	Van het natuurlijke product opgelost in olie		Van het reactieproduct met $\text{Sb Cl}_3$
	In het ultraviolet bij:	In het zichtbare spectrum bij:	In het zichtbare spectrum bij:
Levertraan	320–330 $m\mu$ (328 $m\mu$ max.)	(kleurloos)	Band I { 604–608 $m\mu$ 620–624 $m\mu$ Band II { 572 $m\mu$ max. 583 $m\mu$ max. (Band II behoort waarschijnlijk niet bij vitamine-A)
Carotine	Band IV 348–350 $m\mu$ (max.) Band V 277–280 $m\mu$ (max.) 273 $m\mu$ max.	Band I 492–476 $m\mu$ Band II 459–445 $m\mu$ Band III 427– $m\mu$ (geel)	590 $m\mu$ (max.)

## 7. Structuur:

Carotine is een koolwaterstof ( $\text{C}_{40} \text{H}_{56}$ ).

Vitamine-A is een alcohol (is te veresteren).

Naast de verschillen tusschen vitamine-A en carotine zijn er ook overeenkomsten (zie Vermast, a.w. bl. 62.)

1. Zoowel carotine als vitamine-A zijn onverzeepbaar.
2. Ze worden vernietigd door oxydatie.
3. Ze worden vernietigd door ultra-violet licht.
4. Ze zijn thermostabiel.
5. Ze werken beide physiologisch actief als vitamine-A.

Het zuiverste carotine-preparaat van Moore heeft een smeltpunt bij 178° C.; de elementaire samenstelling is  $C_{40} H_{56}$ , dus een koolwaterstof. Volgens recente onderzoekingen bestaat carotine uit enkele componenten: een optisch-actieve stof,  $\alpha$ -carotine genaamd, en een optisch-inactieve stof,  $\beta$ -carotine; terwijl ook nog een derde,  $\gamma$ -carotine, zou bestaan. Van deze werkt  $\beta$ -carotine misschien het sterkst (Kuhn en Lederer<sup>8</sup>); Kuhn en Brockmann<sup>9</sup>); v. Euler, Karrer, Hellström en Rydbom<sup>10</sup>)).

Evenals voor carotine gelukt is, heeft men ook getracht het vitamine-A te isoleeren en de structuur vast te stellen. Japansche onderzoekers<sup>11, 12, 13</sup>) hebben zich hiermede vroeger beziggehouden. Ze isoleerden een stof, die ze biosterine noemden,  $C_{22} H_{44} O_2$ . Ze meenden dat dit zuiver vitamine-A was. Anderen bestreden de meening dezer onderzoekers en de pogingen werden voortgezet het vitamine-A zuiver te krijgen. Karrer, Morf en Schiöpp<sup>14</sup>) poogden uit heilbotlever, die een goede vitamine-A-bron bleek te zijn, dit te isoleeren. De biologische vitamine-A-werkzaamheid van hun product bleek reeds aanwezig te zijn bij 0.5  $\gamma$ ; het moleculairgewicht was 320. Een zeer zuiver preparaat is dat van Karrer en Heilbron; en uit den allerlaatsten tijd dat van Holmes c.s.<sup>15</sup>).

Overhoff, Bruins en Wolff<sup>16</sup>) konden het moleculair gewicht van vitamine-A berekenen op 333 en van carotine op 536. De waarden gevonden voor carotine en vitamine-A maken het voor hen onwaarschijnlijk dat er een eenvoudige chemische relatie tusschen beide stoffen bestaat; er is een grooter verschil in den moleculairen bouw van vitamine-A, dan dat het een eenvoudig gehydreerd of geoxydeerd carotine zou kunnen zijn.

Behalve uit hun eigenschappen, hun voorkomen, hun bouw, kan het verband tusschen vitamine-A en carotine ook gevonden worden uit het dierexperiment, zooals we in enkele woorden reeds aangaven. Later bij de bespreking van de physiologie en pathologie van het vitamine-A en het carotine zal de relatie tusschen beide nog weer ter sprake komen (zie bl. 17 e.v.).



#### d. Physiologie van het vitamine-A en de carotinoiden.

Van de beteekenis, die het vitamine-A en de carotinoiden in de huishouding van het lichaam hebben, weten we nog slechts weinig.

De studie der deficientie-verschijnselen, die door vitamine-A-gebrek veroorzaakt worden, leert ons echter, dat deze bijkomstige voedingsstof een belangrijke functie te vervullen heeft.

Slechts enkele hoofdzaken van de physiologie willen we bespreken.

Het vitamine-A kan noch door gewervelde dieren, noch door den mensch worden opgebouwd, maar wordt met het voedsel opgenomen; en wel voornamelijk als carotine.

Wat er met het vitamine-A of de carotinoiden in den darm gebeurt, is nauwelijks bekend. Of het daar reeds veranderingen ondergaat, of dat er bacteriën op kunnen inwerken, weet men niet. Een feit is, dat in ieder geval carotine geresorbeerd wordt, omdat men deze plantenkleurstof in het bloedserum kan aantoonen (carotinaemie).

In de faeces konden Kaufmann en v. Drigalski<sup>17)</sup> geen vitamine-A noch carotine vinden; anderen daarentegen wel (Amy L. Daniels<sup>18)</sup>).

In het bloed kan men het vitamine-A en de carotinoiden aantoonen; en ook in allerlei organen, vooral in de lever.

Onder de carotinoiden is alleen het carotine voor het vitamine-A van belang, omdat het is op te vatten als pro-vitamine-A. Moore<sup>19)</sup> spreekt van „precursor”.

Het carotine nu wordt omgezet in vitamine-A. Dat dit inderdaad plaats heeft, kan men wel hierdoor aannemelijk maken, dat er dieren zijn, die voornamelijk plantaardig voedsel gebruiken, waarin het vitamine-A als zoodanig niet voorkomt, wel het carotine (Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20)</sup>), terwijl toch in hun serum geen carotine aanwezig is, maar wel vitamine-A. Verschillende schrijvers wijzen op het pigmentlooze of pigmentarme van het bloedserum van cavia, hond, e.a., terwijl voor varken en konijn we het zelf ook waargenomen hebben.



Moore<sup>19)</sup> heeft bewezen, dat bij grooter toevoer van carotine aan ratten het carotine-gehalte van lever- of lichaamsvetten niet toenam; maar de  $SbCl_3$ -reactie was bij eenzelfde carotine-gehalte veel sterker. Het reactie-product vertoonde een sterken band bij 610—630  $m\mu$ , en geen band bij 590  $m\mu$ .

Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20)</sup> hebben getracht het bewijs te leveren dat carotine in vitamine-A wordt omgezet. Ze hebben bij drie konijnen kleine stukjes lever verwijderd en het carotine- en vitamine-A-gehalte bepaald. Daarna spoten ze eenige dagen lang zuiver carotine in, opgelost in olie; daarna hebben ze weer een analyse van het carotine- en vitamine-A-gehalte uitgevoerd. Ze vonden bij alle drie een sterke, maar niet evenredige stijging in de lever van het vitamine-A-gehalte. Ook na orale toediening van carotine kon de vitamine-A-toename in de lever worden aangetoond.

Waar vindt nu de omzetting van carotine in vitamine-A plaats?

Het antwoord op deze vraag moeten we schuldig blijven. Van een omzetting in den darm is niets bekend. Mogelijk is dat dit proces in het bloed plaats vindt. v. Euler<sup>21)</sup> deelde mede dat het hem gelukt was in kippenserum het carotine om te zetten in een stof, die na verwant was aan vitamine-A, maar het spectrum kwam niet geheel overeen. Hij is van meening dat de omzetting van carotine in vitamine-A in het bloed plaats heeft.

De meeste schrijvers houden het er voor dat in de lever het carotine in vitamine-A wordt omgezet. Als argumenten voor deze meening wordt dan de toename van het vitamine-A-gehalte van de lever genoemd, wanneer groote hoeveelheden carotine gevoed worden (Moore<sup>19, 22)</sup>). Vitamine-A-looze ratten vertoonden in hun verzept lever-extract geen absorptie-band bij 328  $m\mu$ ; echter wel ratten, die genezen waren van de gevolgen van vitamine-A-gebrek met carotine (Capper<sup>23)</sup>). Drummond echter kon bij katten en konijnen geen overgang van carotine en vitamine-A vinden.

Men heeft ook gepoogd *in vitro* de omzetting van carotine in vitamine-A aan te toonen. Olcott en Mc. Cann<sup>24)</sup> meenden

carotine in vitamine-A te kunnen omzetten door behandeling van carotine met versche lever of extracten van lever. Volgens hen zou hier een enzym, carotenase genaamd, een werking uitoefenen. Rea en Drummond<sup>25)</sup> konden op deze wijze echter geen omzetting tot stand brengen.

Wat is nu de functie, die het carotine of vitamine-A in het lichaam heeft?

De beantwoording van deze vraag is meer negatief dan positief, omdat men veel beter op de hoogte is van de gevolgen van vitamine-A-gebrek, dan dat men weet hoe vitamine-A zijn werking ontvouwt en hoe het biologisch gebeuren geschiedt, dat b.v. vitamine-A den groei bevordert.

De physiologische beteekenis van het carotine voor de plant bespreken we niet. Vermast<sup>7)</sup> behandelt deze op bladzijde 39 e.v. van zijn proefschrift, waar hij eenige theorieën opnoemt.

Bij dieren heeft men slechts enkele physiologische gegevens, die niet zoo zeer betrekking hebben op het proces dat in het lichaam zich afspeelt met carotine en vitamine-A, als wel ons een inzicht geven in het gedrag en sommige eigenaardigheden van beide stoffen.

We wijzen dan op het verschil tusschen het carotinoiden- en vitamine-A-gehalte bij jonggeborenen en de moeder. Palmer en Eekdes<sup>26)</sup> vonden reeds dat het bloedserum van een pasgeboren kalf geen carotinoiden bevatte, terwijl het serum van het moerdier er zeer rijk aan is. Vogt<sup>27)</sup> vond bij menschelijke foetus slechts vitamine-A in de lever en nergens anders. Ook andere schrijvers vonden slechts weinig of in het geheel geen vitamine-A in de lever van jonge dieren, of ook bij pasgeboren kinderen. Wolff<sup>28)</sup> verkreeg bij zijn onderzoek naar het vitamine-A-gehalte in levers van menschen bij praematuur-geboren kinderen een gemiddelde van 68 E.B. per gram; bij à terme-geboren kinderen gemiddeld 73 E.B.;  $\pm 40\%$  van deze beide groepen had zelfs geen aantoonbare hoeveelheden vitamine-A. Het carotine-gehalte was meestal zeer klein. Zelf konden we het verschil in carotine-gehalte in het bloedserum van moeder en kind bij de geboorte ook aantoonen: bij de kinderen was dit steeds zeer klein (zie bl. ). Het vitamine-A-



gehalte van het bloedserum van moeder en kind verschilde ook meest.

Ter verklaring kunnen we slechts onderstellingen opperen, omdat onderzoekingen op dit physiologische terrein nog ontbreken. In de placenta moet de overgang van carotine en vitamine-A van de moederlijke naar de kinderlijke circulatie plaats vinden. Daar komt misschien ook wel een of ander proces tot stand, waarbij het carotine in vitamine-A wordt omgezet, waardoor het lage carotine-gehalte in het kinderlijk bloedserum verklaard zou kunnen worden. Ook zou het mogelijk kunnen zijn dat carotine in de placenta moeilijk passeert naar het kinderlijke bloed.

Dan heeft het kinderlijk organisme voor zijn groei veel vitamine-A nodig en is de omzetting van carotine in vitamine-A bij het kind misschien versneld, en het „verbruik” groot.

Na de geboorte is de moedermelk de vitamine-A-bron voor het jonge individu. In de melk zijn niet onbelangrijke, individueel verschillende hoeveelheden carotine en vitamine-A aanwezig, terwijl vaak in het serum der moeder het carotine- en vitamine-A-gehalte gering kan zijn. Dit wijst op een wonderlijke regeling van het organisme, dat voorziet in de behoeften, die er bestaan.

Het vitamine-A wordt in het lichaam opgestapeld, vooral in de lever, waarin het in groote hoeveelheden aanwezig kan zijn. Het is daardoor voor het individu langen tijd mogelijk te blijven groeien en gedijen, zonder dat het vitamine-A met het voedsel toegevoerd krijgt, zooals men aan menige groeicurve gemakkelijk kan zien. Vandaar ook de noodzakelijkheid om het moederdier reeds tijdens de zwangerschap vitamine-A-vrij, in ieder geval vitamine-A-arm te voeden, wil men de jongen spoedig na de geboorte gebruiken voor groei-proeven. Want anders is er groote kans, dat men ze, vóór de dieren volwassen zijn, niet vitamine-A-vrij krijgt.

Hoe nu de vitamine-A-reserves aangewend worden voor de behoeften van het lichaam, weet men niet. Ook of er nog factoren zijn, die invloed uitoefenen op het mobiliseeren daarvan, is niet bekend.

Er zijn nog wel meer schrijvers die een of andere werking van het vitamine-A meenen gevonden te hebben, maar het is te vaag om er een oordeel over te kunnen uitspreken.

Een belangrijke vraag is nog te beantwoorden: wat is de behoefte van het individu aan vitamine-A?

In algemeenen zin kan men zeggen, dat ieder gewerveld dier en mensch vitamine-A noodig heeft. De ongeboren vrucht in het moederlichaam; mensch en dier na de geboorte tijdens de groei-periode, maar ook de volwassene heeft vitamine-A noodig.

Hoe groot is nu die behoefte?

Voor dieren heeft men dit nagegaan, vooral voor ratten. Men heeft zelfs de hoeveelheid, die een groeiende rat per dag noodig heeft, gebruikt om hiermede een eenheid vitamine-A aan te duiden; en noemde deze dan ook Ratteneenheid (R.E.) Deze is te vergelijken met 2-3  $\gamma$  carotine, volgens sommigen zelfs met 0.5  $\gamma$  carotine per dag.

Voor een kind zou men dit kunnen omrekenen, als men het gewicht als maatstaf neemt. Men krijgt dan b.v. voor een kind van 10 K.G. minstens 100 R.E. per dag (Wolff<sup>29</sup>). Hoeveel een volwassene noodig heeft is moeilijker te zeggen. We kunnen ons voorstellen dat hij naar verhouding minder zal moeten hebben, omdat er geen sprake meer is van groei. Toch zal hij vitamine-A niet kunnen missen, en ongetwijfeld zullen vele factoren van leeftijd, geslacht, beroep, welstand, voedsel, enz. hun invloed doen gelden. Zouden we het gewicht weer als maatstaf nemen, dan zou iemand van 70 K.G.  $\pm$  700 R.E. vitamine-A per dag noodig hebben.

Nader onderzoek zal ons omtrent de vitamine-A-behoefte van den mensch op verschillende leeftijden moeten inlichten.

Men heeft de behoefte gevoeld om eenheden van vitaminen aan te nemen. Internationale overeenstemming is hiervoor zeer gewenscht, vooral met het oog op het bepalen van het gehalte aan vitaminen in voedingsmiddelen, en de eischen die men aan deze consumptie-artikelen mag stellen.

Eerst had men als eenheid van het vitamine-A aangenomen die hoeveelheid, die wanneer ze dagelijks gevoerd werd aan



een „standaardproefdier” (witte mannelijke ratten uit eigen fok) een gemiddelde gewichtsvermeerdering gaf van 3 gram per week gedurende een proeftijd van 4 tot 8 weken (zie b.v. Jung<sup>30</sup>)).

Later heeft het Comité d' Hygiène van den Volkenbond een andere internationale eenheid vastgesteld, waarvan in het Nederlandsch Tijdschrift van Geneeskunde 1933, 77, bl. 2708 een vertaling is te vinden van de hand van Josephus Jitta<sup>31</sup>).

Standaardpreparaten van vitamine-A, -B en -D worden te Hampstead gemaakt en in voorraad gehouden. De standaard voor vitamine-A, -C en -D is voor 2 jaar, die voor vitamine-B voor 5 jaar aanvaard.

De voorgestelde vitamine-A-standaard is het carotine, waarvan de eenheid op de volgende wijze bepaald werd: door 8 laboratoria werden hoeveelheden zuivere carotine gezonden, die in het instituut te Hampstead werden gemengd. Het mengsel werd gezuiverd door achtereenvolgende kristallisaties, totdat een smeltpunt van 179° C. werd verkregen. 10 milligram van dit preparaat werden telkens in ampullen gebracht, die luchtdig gemaakt werden en gevuld met zuivere en droge stikstof.

1  $\gamma$  = 0.001 milligram van dit carotine-preparaat is als vitamine-A-standaard aanvaard.

In Nederland kan men zich wenden tot het Centraal Laboratorium voor de Volksgezondheid te Utrecht, dat de Standaardpreparaten in voorraad houdt.

Bij ons eigen onderzoek hebben we deze Standaard-eenheid niet gebruikt, maar het carotine hebben we bepaald aan zijn eigen gele kleur, en het vitamine-A aan de blauwe kleur, die het reactie-product met  $\text{SbCl}_3$  gaf; de sterkte werd gemeten in Lovibond-eenheden-blauw (L.E.B.).

Wil men de L.E.B. omrekenen op Volkenbondseenheden (V.E.), dan kan men gebruik maken van curve IV (bl. ), waar  $\gamma$  carotine per c.c. vergeleken wordt met L.E.B., die ze geven na toevoeging van  $\text{SbCl}_3$ . Vindt men b.v. 3 L.E.B., dan zou dit overeenkomen met 17.5  $\gamma$  carotine = 17.5 V.E.

e. Pathologie van het vitamine-A en de carotinoiden.

We zijn thans genaderd tot de bespreking van de pathologie van het vitamine-A en de carotinoiden, waarvan we in het kort een overzicht willen geven, vooral in verband met de menselijke pathologie.

1. Groeistoornis.

Zooals bekend heeft de groeistoornis, die bij jonge dieren ontstond na voeding met een, naar men meende, volwaardig voedsel, geleid tot de ontdekking van het vitamine-A.

Voedt men jonge ratten zonder vitamine-A, dan groeien ze eerst nog een tijd gewoon door, dank zij de reserves in de lever. Daarna gaan ze achteruit in gewicht, krijgen andere ziekelijke verschijnselen en gaan ten slotte te gronde.

Voor uitvoerige beschrijving van deze proeven verwijzen we naar de literatuur.

Voor ons is het van meer belang te weten of groeistoornissen bij foetus, zuigelingen en jonge kinderen ook mogelijk te wijten zouden kunnen zijn aan een tekortaan vitamine-A. Tijdens de zwangerschap bestaat er een grootere behoefte aan dit vitamine voor den groei van het kind; ook de moeder heeft dan meer vitamine noodig (zie o.a. Bock <sup>32</sup>).

Bij zuigelingen en jonge kinderen schijnt in ons land tenminste geen groeistoornis voor te komen, die door vitamine-A-gebrek veroorzaakt zou kunnen zijn. In andere cultuurlanden is de toestand vrijwel als bij ons, hoewel de slechte economische omstandigheden hun invloed wel doen gelden (von Tyszka <sup>33</sup>). In ons Indië komen wel groeistoornissen voor door vitamine-A-gebrek, gelijk blijkt uit de mededeelingen van Straub <sup>34</sup>), de Haas <sup>35</sup>), e.a., die uitermate magere, atrophische kinderen waarnamen, welke tevens xerophthalmie of hemeralopie vertoonden. Het is trouwens de vraag of vitamine-A-gebrek alleen daarvoor verantwoordelijk te stellen is, zooals het voor de xerophthalmie wel het geval is.

2. Een tweede afwijking, die veelvuldig wordt aangetroffen is een oogziekte: xerophthalmie of keratomalacie.



Reeds in 1904 beschreef Mori <sup>5)</sup> de Hikan in Japan, de oogstoornis veroorzaakt door onvolwaardig voedsel; met levertraan trad de genezing in. Later volgden de onderzoekingen van Bloch <sup>6)</sup> en Monrad <sup>36)</sup> over de oogafwijkingen der Deensche kinderen, die tijdens den wereldoorlog verstoken waren van natuurboter.

Bij dieren, die zonder vitamine-A gevoed werden, zag men ook een oogziekte, die met het gebruik van levertraan herstelde. Men kwam dan ook spoedig tot de overtuiging, dat het vitamine-A-gebrek de oorzaak was van de xerophthalmie. De verschijnselen bestaan in een uitdrogen van de cornea (xerosis), waar secundaire infectie bijkomt, die tot purulente keratitis leidt, gevolgd door cornea-perforatie, panophthalmie en blindheid. Ook minder sterk uitgesproken gevallen met conjunctivitis, roodheid en jeuk komen voor. In vele landen komt xerophthalmie voor. In ons eigen land wordt slechts sporadisch een geval beschreven, b.v. door Wolff <sup>37)</sup>, die bij een kind van 10 maanden met een zeer eenzijdig dieet deze afwijking vond; Tilma <sup>38)</sup> beschrijft een geval uit Friesland en ook Weve <sup>39)</sup> doet enkele mededeelingen. (zie ook Zee-man <sup>40)</sup>). In Nederlandsch-Indië vindt men xerophthalmie veel vaker. Straub <sup>34)</sup> beschrijft er gevallen van, en ook de Haas <sup>35)</sup> en Wille <sup>41, 42)</sup> hebben over deze oogziekte ondervindingen opgedaan.

Voor het optreden van xerophthalmie moet dus vitamine-A-gebrek bestaan, maar er zijn waarnemingen, die het vermoeden wekken, dat voor het uitbreken der keratomalacie voorbeschikende momenten bevorderlijk zijn. Een en ander is echter nog zeer vaag, en daarom verwijzen we naar de literatuur.

3. Als volgende afwijking, die men bij vitamine-A-gebrek gevonden heeft, noemen we de hemeralopie, de nachtblindheid. Vaak ziet men deze voorafgaan aan de xerophthalmie; herstel vindt plaats door toevoer van vitamine-A (Bloch <sup>43)</sup>). Het komt 's winters meer voor dan 's zomers. Waarschijnlijk is een vertraagde regeneratie van het gezichtspurper de oorzaak van de nachtblindheid (Aykroyd <sup>44)</sup>), terwijl het licht het vitamine-A, dat in de retina gevonden is (Yudkin <sup>45)</sup>), zou



afbreken (Heringa <sup>46</sup>). Hemeralopie is een stoornis in de donkeradaptatie, welke langzamer of in het geheel niet optreedt. Jeans en Zentmire <sup>47</sup>) meenen een middel gevonden te hebben om een gering tekort aan vitamine-A te ontdekken. Ze maten n.m. de lichtgevoeligheid bij 213 kinderen na gedeeltelijke donkeradaptatie. 45 kinderen bleken een te langzame adaptatie aan het donker te hebben, welke normaal werd na  $\pm 12$  dagen goed dieet met levertraan.

4. Een vierde afwijking, die men bij vitamine-A-gebrek gevonden heeft zijn de nier- en blaassteenen.

Osborne en Mendel <sup>48</sup>) vestigden in 1917 de aandacht op het veelvuldig voorkomen van calculi van calciumphosphaat in de urinewegen van ratten, die een dieet hadden zonder vitamine-A. Ook anderen deden dezelfde waarneming. Zeer bekend zijn de onderzoekingen van Van Leersum <sup>49-53</sup>) in ons land. Hij onderzocht 241 ratten, die een vitamine-A-rijk voedsel kregen en vond geen spoor van lithiasis; 645 ratten, zonder vitamine-A gevoed (soms zonder vitamine-A en-D) vertoonden in 197 gevallen steenvorming, meest bestaande uit calciumphosphaat of calciumphosphaat en calcium-oxalaat. In de nier vond hij vaak kalk afgezet. Verhoorning van het epitheel begunstigt de steenvorming. De Langen <sup>54, 55</sup>) vestigt er de aandacht op, dat op Java zeer veel steenen in de urinewegen gevonden worden, vooral op jeugdigen leeftijd (1-15 jaar), terwijl toch de vitamine-A-toevoer niet onvoldoende geacht moet worden. Hij tracht deze tegenstelling te verklaren door te wijzen op de vele ingewandsstoornissen bij de kinderen, waardoor de resorptie van uit het darmkanaal te wenschen overlaat.

Polak <sup>56</sup>) heeft een experimenteel onderzoek verricht over het voorkomen van nier- en blaassteenen en de voeding. Hij gaf aan ratten, die vitamine-A-gebrek hadden, extra  $\text{CaCO}_3$  en zag dan veel meer steenen ontstaan, dan wanneer hij extra  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  toevoegde aan het voedsel. Invloed van den zuurgraad kon hij niet waarnemen. Gaf hij een voedsel met tekort aan vitamine-A, maar van gansch andere samenstelling, dan vond hij geen steenen. Gaf hij nu echter wel voldoende vitamine-A,

maar wijzigde hij de zoutverhouding met  $\text{Ca CO}_3$  of  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  als boven, dan zag hij in vrijwel 100 % steenen ontstaan. Voor de menselijke pathologie durft hij uit dit onderzoek geen conclusies te trekken; hij meent echter voorzichtigheid met groote hoeveelheden kalk te moeten aanraden.

5. In 1922 bemerkten Evans en Bishop<sup>57)</sup> een verandering in de functie der ovaria en ophouden van den oestrischen cyclus, verhoorning der cellen in de vagina met afwezigheid van leucocyten, indien dieren vitamine-A-loos gevoed werden. Andere schrijvers konden dit bevestigen. Deze abnorme verhoorning treedt reeds op voordat andere verschijnselen, als groeistoornis of xerophthalmie, zich openbaren. Het verschijnsel is zelfs gebruikt als test voor de bepaling van het vitamine-A-gebrek (kolpokeratose-test) (zie van Eekelen<sup>58)</sup>; van Eekelen, Wolff en Overhoff<sup>59)</sup>). Door vitamine-A-gebrek schijnt steriliteit te kunnen ontstaan, niet door afwijkingen in oestrus of ovulatie, maar door mislukking van de inplanting (Evans<sup>60)</sup>); veroorzaakt door abnormale verhoorning van het epitheel.

Of er op dit gebied door vitamine-A-gebrek bij den mensch ook pathologische verschijnselen zijn waargenomen, hebben we in de literatuur niet vermeld gevonden. Pulay<sup>61)</sup> meent dat bepaalde vormen van fluor albus misschien door vitaminengebrek zouden veroorzaakt kunnen zijn.

6. Door vele schrijvers is opgemerkt, dat vitamine-A-gebrek zeer vaak gepaard gaat met infecties. Reeds Drummond<sup>62)</sup> zag in 1919 veel longaandoeningen, vooral bronchopneumonieën bij A-deficiente ratten. Green en Mellanby<sup>63)</sup> vonden meestal op verschillende plaatsen ontstekingsprocessen, en meenden dat hierdoor vaak de dood veroorzaakt werd bij vitamine-A-gebrek. Door voeding met carotine verkregen ze herstel van hun dieren of voorkwamen de infecties.

Sindsdien hebben zeer veel schrijvers zich met het anti-infectieus karakter van het vitamine-A beziggehouden.

Wenden we ons tot de menselijke pathologie, dan noemen we eerst het belangrijke werk van Mellanby en Green<sup>64)</sup> over de puerperale sepsis. In hun eerste publicatie maken ze melding



van slechts 5 gevallen, maar later konden ze het aantal waarnemingen uitbreiden: 275 gravidæ kregen extra-vitamine-A en -D; van deze kregen slechts 1.1 % sepsis; daarentegen was dit aantal 4.7 % bij 275 gravidæ die geen extra vitamine-A gekregen hadden (Green c.s. <sup>65</sup>). Het vitamine-A-gehalte van de lever bij puerperale sepsis werd door Green <sup>66</sup>) bepaald: het gehalte was over het algemeen laag, vooral bij toxicoses en thrombophlebitis.

Wat is de oorzaak dat vitamine-A-gebrek de kans op infecties verhoogd?

We wijzen eerst op de abnormale verhoorning. Arons en van der Rijst <sup>67</sup>) namen bij A-deficiente ratten in allerlei organen infectieuze processen waar. Maar ze vonden steeds als er infectie was ook verhoorning. Omgekeerd, verhoorning zonder infectie kwam wel voor, maar infectie zonder verhoorning nooit.

Ook andere schrijvers wijzen op de abnormale verhoorning als oorzaak van den groei en goede ontwikkeling der bacteriën, waardoor ontstekingen bevorderd worden.

Naast deze plaatselijke oorzaak mag het al of niet aanwezig zijn van anti-stoffen in het bloed, van leucocytose en andere afweermiddelen niet uit het oog verloren worden om het ontstaan of wegblijven van infectie te verklaren.

Het spreekt vanzelf dat men gepoogd heeft gebruik te maken van de anti-infectieuze werking van het vitamine-A. Zoo deden het Green c.s. bij puerperale sepsis, en zij meenden succes te zien. Ook andere afwijkingen heeft men met extra vitamine-A-toevoer trachten te bestrijden. Toch is de meening van sommige schrijvers nog al sceptisch ten opzichte van de verkregen resultaten.

7. Er zijn auteurs, die een merkwaardigen invloed hebben waargenomen van vitamine-A-gebrek op de bloedvorming en bloedsamenstelling. Cramer, Drew en Mottram <sup>68, 69</sup>) zagen een vermindering der bloedplaatjes, een thrombopenie bij A-deficiente ratten, waardoor naar hun meening de infectiekans verhoogd wordt. Ook Bedson en Zilva <sup>70, 71</sup>) deden dezelfde waarneming, maar ze willen niet aannemen, dat de thrombopenie alleen door vitamine-A-gebrek veroorzaakt wordt. Roeg-



holt<sup>72)</sup> beschreef den invloed van het A-avitaminotisch dieet op de myelopoese en het witte bloedbeeld in verband met de wondgenezing.

Glanzmann<sup>73)</sup> vond ook thrombopenie bij ratten en beschouwde dit als het fijnste reagens op vitamine-A-gebrek. Carotine gaf spoedig herstel.

Een experimenteel onderzoek over de werking van het vitamine-A-gebrek op het bloedbeeld heeft Hart de Ruyter<sup>74)</sup> verricht. Hij onderzocht het bloedbeeld bij ratten, die al of niet geïnfecteerd waren met Bartonellen. Hij vond steeds dat A-avitaminose gepaard ging met lymphopenie; de thymus was steeds vrijwel verdwenen; de lymphklieren waren klein en arm aan kiemcentra; de plaques van Peyer waren nauwelijks met het bloote oog zichtbaar; de milt was zeer klein, als een smal lintje. De avitaminose (of hypovitaminose) moet langeren tijd bestaan hebben, wil dit beeld tot ontwikkeling komen.

Alle schrijvers zijn het er niet over eens, dat vitamine-A-gebrek anaemie zou doen ontstaan; sommige oordeelen de gevonden waarden bij gezonde en A-avitaminotische dieren te inconstant; andere meenen dat er nog andere factoren in het spel zijn.

Overzien we de infecties, de anaemie en wat we bij verschillende andere afwijkingen vonden omtrent de abnormale verhoorning, die bij vitamine-A-gebrek gevonden worden, dan lijkt ons de volgende gang van zaken het waarschijnlijkst.

Vitamine-A-gebrek geeft abnormale verhoorning, die in allerlei organen wordt gevonden (oogen, luchtwegen, urine-wegen, vrouwelijke geslachtsorganen, enz.). Dat deze verhoorde massa's een goede voedingsbodem vormen voor bacteriën, verklaart het veelvuldig voorkomen van infecties in genoemde organen. De afweer van het organisme kan dan daarbij nog verminderd zijn door de anaemische verschijnselen als thrombopenie, leucopenie, of ook door stoornis in de anti-toxinewerking (Greene<sup>75)</sup>).

Waar het aangrijpingspunt van het vitamine-A-tekort gelegen is, ontgaat ons nog geheel. Bovendien spelen er ongetwijfeld nog andere factoren een rol. We noemen het veelvuldig voor-

komen van infectie-ziekten in het voorjaar, waar weersinvloeden, het weinige zonlicht, het juist dan ontbreken van vitaminerijk voedsel enz., in aanmerking komen.

Ook de toestand waarin het individu verkeert, is van belang. Zoo zal een gravida, aan wier vitamine-A-voorraad een veel grootere eisch gesteld wordt door de groeiende vrucht, meer blootstaan aan infecties (caries, sepsis puerperalis, pyelitis enz.). Ook de anaemia gravidarum komt dan in een ander licht te staan.

8. Een ander verschijnsel, dat door sommigen aangezien wordt voor een ziekte, door vitamine-A-gebrek veroorzaakt, is de dauw worm der kinderen, eczema seborrhoicum infantum. Het snelle succes, dat Kuipers<sup>76)</sup> zag bij een kind met dauw worm na toediening van driemaal daags tien druppels Davitamon-A, deed hem het verband tusschen de huid van jonggeborenen en het vitamine-A bestudeeren. Hij onderzocht vernix caseosa en vond in 141 gevallen 104 maal een positieve reactie volgens Carr en Price, en 37 maal een negatieve. Bij huidproducten van volwassen personen (haarvet, cerumen, dermoid-smeer, atheroombrij) vond hij geen vitamine-A. Hij meent hieruit een groote beteekenis aan het vitamine-A voor de voeding van de huid van jonge kinderen te mogen toekennen in tegenstelling met de huid van volwassenen. Verder vond hij parallelisme tusschen het vitamine-A-gehalte der huidschilfers van dauw worm kinderen en het klinische beeld: was vitamine-A er in aanwezig dan volgde genezing; was er geen vitamine-A aantoonbaar, dan werd de toestand erger. Het bestaan van acidose was bevorderlijk voor de genezing: normaal hebben kinderen in vergelijking met volwassenen een relatieve acidose; bij eczeem kinderen was inderdaad alcalose. Hij zorgde door een julapium met zoutzuur te geven dat de reactie der urine zuur was.

In een tweede artikel<sup>77)</sup> bespreekt hij het onderzoek der vernices, waarvan hij twee soorten onderscheidt. Meestal was de reactie van Carr en Price positief; hoe meer vet er in aanwezig was, hoe sterker de reactie.

In een derde artikel<sup>78)</sup> bespreekt hij een onderzoek naar



het gedrag van de huid na enkele maanden bij 80 kinderen, wier vernix onderzocht was. Hij komt dan tot een bevestiging van het sterk verbreide volksgeloof dat de kinderen, die geboren worden met veel huidsmeer, veel vaker dauwworm krijgen dan schoone kinderen.

Toch vermoedt hij nog vele onbekende constitutioneele factoren, die het ontstaan van dauwworm veroorzaken.

Hoe het vitamine-A in de huidproducten komt, is onbekend. In vruchtwater was de reactie van Carr en Price steeds negatief. Het vitamine-A moet via de placenta het kind bereiken. De maatschappelijke welstand der moeders, die een meer of minder groote vitamine-A-opname met het voedsel doet vermoeden, bleek geen invloed te hebben op het vitamine-A-gehalte der vernix. Trouwens bij een eeneïge tweeling was er nog een groot verschil tusschen het vitamine-A-gehalte der vernices.

Overmaat vitamine-A in den vorm van drie maal daags 10 druppels Davitamon-A, eventueel met zoutzuur, deed het vitamine-A-gehalte der huidproducten toenemen en bevorderde de genezing. Vooral dit laatste is voor de practijk van belang. We vinden dan ook enkele mededeelingen van practici, die gunstige resultaten met Davitamon-A bij dauwwormpatientjes verkregen.

Van Gulik<sup>79)</sup> behandelde 17 patientjes er mee; bij 12 had hij volledig succes; 5 genazen niet. Hij heeft den indruk dat vitamine-A ook gunstig werkt bij exsudatieve diathese. Met vitamine-D (in den vorm van Dohyfral) zag hij geen succes<sup>80)</sup>. De teerbehandeling acht hij rationeel, omdat vitamine-A door licht van korte golflengte vernietigd wordt en teer alle lichtstralen, behalve roode en enkele gele, absorbeert.

Ook Muller<sup>81)</sup> had succes in 6 gevallen en van der Willigen<sup>82)</sup> zag ook goede resultaten.

Hiertegenover staat een klinisch onderzoek van Prakken<sup>83)</sup>. Hij deed naast de reactie van Carr en Price de dierproef, omdat hij de kleurreactie niet specifiek vindt. Bij de dierproef bleek de vernix inderdaad vitamine-A te bevatten. Een invloed van de acidose heeft hij niet kunnen aantoonen. Dat „vieze” kinderen meer dauwworm krijgen vindt hij ook aannemelijk;



statistisch bewijzen kan hij het niet. Het is hem echter niet duidelijk, hoeveel vitamine-A in de huid meer dauwworm zou geven. Theoretisch redeneerende volgens Kuipers zou men veel eer een geringe kans op eczeem verwachten, omdat een hoog vitamine-A-gehalte in de huidschilfers juist op een sterke neiging tot genezing wijst. Tenslotte vermeldt hij de resultaten van de therapie met Davitamon-A bij 12 patientjes, waarvan slechts 1 genas (post of propter?).

Vanwaar dit verschil? Uit de aangehaalde artikelen blijkt wel, dat het vraagstuk van het vitamine-A en het eczema seborrhoicum infantum nog niet tot een oplossing is gebracht.

9. Naast deze tot nu toe genoemde afwijkingen, die door talrijke onderzoekingen meer of minder stevig gefundeerd zijn wat hun aetiologie betreft, zijn er nu nog een aantal, die door sommige schrijvers ook geweten worden aan het gebrek aan vitamine-A in het voedsel.

Zoo wordt door sommigen invloed toegekend van het vitamine-A-gebrek op het ontstaan van tumoren op verschillende plaatsen van het lichaam. Anderen bestrijden deze opvatting.

Veranderingen in de voorhoornen van het ruggemerg in den vorm van een gecombineerde strengdegeneratie zijn ook gevonden bij dieren. O.a. de bekende onderzoeker Mellanby<sup>84)</sup> zag deze afwijkingen, die met vitamine-A genazen.

Anderen meenen dat multiple sclerose, en pernicieuze anaemie met hun ruggemergstoornissen ook verband zouden kunnen houden met vitamine-A, vanwege het goede resultaat der levertherapie, vooral bij de laatste ziekte.

Tenslotte wijzen we nog op hetgeen Mrs. Mellanby<sup>85)</sup> vond bij vitamine-A-gebrek aan de tanden. Bij honden geeft dit hyperplasie van het zachte periodontale weefsel, gevolgd door bacterie-invasie. Vitamine-D-gebrek heeft slechte verkalking van het harde alveolaire been tengevolge.

Hiermede is de pathologie van het vitamine-A-gebrek besproken.

f. Rest ons nog iets te zeggen omtrent de onderzoekingen over de verschijnselen, die ontstaan bij een te veel aan vitamine-A. Dit vraagstuk is actueel geworden, toen men de schade van te groote doses bestraald ergosterine leerde kennen.

In de literatuur is nog niet zoo heel veel te vinden omtrent de hypervitaminosis-A.

Takahashi<sup>86)</sup> zag met groote doses biosterine noodlottige gevolgen bij ratten. Maar het biosterine zou geen zuiver vitamine-A zijn en men schreef daarom de gevolgen van overmaat biosterine toe aan toxische eigenschappen van de onzuiverheden.

Moll, Dornack en Laquer<sup>87)</sup> zagen door overmaat Vogan (een vitamine-A-preparaat) de dieren te gronde gaan aan gewichtsverlies en lipoidophooping in de endotheelcellen en het plaveiselepitheel. Vitamine-A is volgens hen waarschijnlijk van belang voor de lipoid-stofwisseling. Daar Vogan geen zuiver preparaat is, wordt de beoordeeling hunner vondsten moeilijker.

Wolf v. Drigalski<sup>88)</sup> constateerde schadelijken invloed van teveel vitamine-A bij witte muizen: 40.000 R.E. waren oorzaak van den dood in 5 tot 14 dagen onder de volgende verschijnselen: conjunctivitis, rhinitis haemorrhagica, diarrhoea, borstelig worden der haren en magerheid. Met 20.000 R.E. per dag geschiedde hetzelfde, maar in 7—19 dagen.

Collazo en Rodriguez<sup>89)</sup> vonden bij jonge ratten na toediening van overmaat vitamine-A: trophische huidveranderingen, stilstand van den groei, ontsteking der oogen en spastische contracturen der extremiteiten, waardoor de dood tenslotte intrad. Bij staking van de toediening van het vitamine-A, mits nog op tijd, gaan al deze verschijnselen terug. Dezelfde auteurs<sup>90)</sup> beschrijven ook als een constant verschijnsel van hypervitaminosis-A bij proefdieren het ontstaan van exophthalmus en photophobie. Hoe de exophthalmus ontstaat is nog niet opgehelderd. Verder namen ze waar dat door overmaat vitamine-A de periostale beenvorming verandert en fibreuze degeneratie van het beenmerg ontstaat, met resorptie van beenweefsel, waardoor spontaan-fracturen veelvuldig voorkomen.



De gevolgen van een eventueel te groote dosis vitamine-A blijken, zooals uit de aangehaalde artikelen op te maken is, nog lang niet voldoende onderzocht te zijn om een oordeel hierover te kunnen uitspreken en bepaalde verschijnselen als veroorzaakt door hypervitaminosis-A te kunnen aanwijzen. Een onbepaalde hoeveelheid vitamine-A schijnt wel niet geheel onverschillig te zijn. Trouwens wat men weet omtrent de hypervitaminosis-D kan men kwade gevolgen van teveel vitamine-A aannemelijk achten. Zooals zoo vaak in de biologie zal voor vitamine-A een bepaald optimum, voor ieder individu verschillend, wel het beste blijken te zijn.

g. Overzien we de pathologie van het vitamine-A, dan is men geneigd de betekenis van het vitamine-A voor den mensch niet te onderschatten.

Voor al het ongeboren en daarna het jonge kind heeft een groote behoefte aan vitamine-A, omdat deze bijkomstige voedingsstof voor den groei en het welzijn noodig is. Waarschijnlijk terecht merkt Mouriquand<sup>91)</sup> op, dat vitaminen-gebrek bij kinderen een latente dystrophie kan doen ontstaan, welke door anderen noxen (b.v. van alimentairen, infectieuzen, toxischen of meteorologischen aard) manifest kan worden.

Ook de interessante onderzoekingen van Kuipers over het vitamine-A en den dauwworm, hoe ook weer bestreden, willen het belang van het vitamine-A voor het kind aannemelijk maken.

Xerophthalmie komt in ons land nauwelijks voor, maar in andere landen wel, zoodat voldoende vitamine-A ter voorkoming en bestrijding dezer oogziekte zeer gewenscht is, terwijl ook een deel der gevallen van nachtblindheid zullen genezen.

Deze kwalen komen meer bij kinderen voor dan bij volwassenen. Ook deze kunnen vitamine-A echter niet missen. De kans dat ook bij den mensch nier- en blaassteen door vitamine-A-gebrek zullen ontstaan, moet onder de oogen worden gezien.

Een geheel ander geval is de kolpokeratose met haar gevolgen. Of de mensch ook afwijkingen aan de genitaliën door



vitamine-A-gebrek kan krijgen, is nog niet nader onderzocht. Opmerking verdienen de resultaten van Pulay<sup>61)</sup> met de genezing van fluor albus.

Een uitgebreid gebied vormen de infecties, waarover het laatste woord nog niet gesproken is, evenmin als over de veranderingen van het bloedbeeld en de antitoxine-vorming. Gezien de goede resultaten die Mellanby, Green<sup>63-66)</sup>, e.a. zagen bij puerperale sepsis door toediening van vitamine-A, rechtvaardigen wel om de gravidæ deze bijkomstige voedingsstof rijkelijk te doen gebruiken. Niet alleen komt dit dan het kind ten goede, maar ook zij zelf zullen er wel bij varen. Ook de zwangerschapsanaemie, en de veelvuldige caries bij gravidæ vinden in vitamine-A misschien ook wel een goed prophylacticum, eventueel therapeuticum.

Tenslotte is voor alle personen het gebruik van voldoende vitamine-A aan te bevelen, vooral in de wintermaanden, omdat de infectie-kansen verminderd kunnen worden.

Ik ben mij bewust, dat men spoedig geneigd is, bij de bestudeering van een onderdeel der vitaminen-leer, al te veel waarde aan de pathologie en therapie van een bepaalde bijkomstige voedingsstof te hechten. Ongetwijfeld zijn er nog andere factoren, bekende en onbekende, die in onderlinge samen- of tegenwerking invloed uitoefenen op den groei en het welzijn der menschheid. Maar uit een en ander is toch wel gebleken, dat het vitamine-A een belangrijke stof is, die voor mensch en dier onontbeerlijk is.

Een andere vraag is natuurlijk, hoeveel vitamine-A is voor een bepaald persoon noodig en nuttig, en op welke wijze moet het vitamine-A of zijn voortrap, het carotine, gebruikt worden. Hierover zijn de acta ook nog lang niet gesloten. Over het algemeen kan men zeggen, dat in den zomer het gebruik van natuurboter, eieren, groenten en fruit voldoende is, maar dat 's winters met name de kinderen en de zwangere en zoogende vrouwen door het gebruik van levertraan aan de behoefte aan vitamine-A moeten voldoen.

Hoe groot het minimum vitamine-A is, dat voor een mensch noodig zal blijken te zijn; en wat als optimum moet gelden

zal eerst door verdergaand onderzoek te leeren zijn. Misschien dat de methode van Jeans en Zentmire <sup>47)</sup> ons een middel kan zijn, om een begin van vitamine-A-tekort op te sporen en dan te verhelpen.

#### h. Samenvatting.

Na een inleiding, waarin de opzet van voorliggend werkje besproken werd, volgde een kort overzicht omtrent onze kennis van het vitamine-A en de carotinoiden. De historie, de oorsprong dezer stoffen, hun onderlinge verhouding en hun eigenschappen en onze kennis omtrent de werking, die het vitamine-A en de carotinoiden in het lichaam ontvouwen, werden besproken.

Dan volgde een uiteenzetting van de pathologie van het vitamine-A en der carotinoiden, waarin achtereenvolgens alle verschijnselen, die door vitamine-A-gebrek (zeker of nog niet geheel zeker) veroorzaakt worden, de revue passeerden. Terwijl ook nog enkele woorden aan de hypervitaminosis-A werden gewijd.

Tenslotte werd de betekenis en de wenschelijkheid van het gebruik van vitamine-A voor den mensch besproken.

## HOOFDSTUK II.

### DE METHODE DER BEPALING VAN HET VITAMINE-A EN CAROTINOÏDEN-GEHALTE. HET VOORKOMEN DEZER STOFFEN BIJ PLANT, DIER EN MENSCH.

#### I. Bepaling van het Vitamine-A-gehalte.

Het is mogelijk het vitamine-A-gehalte te bepalen volgens verschillende methodes, en wel met:

- A. de dierproef,
- B. de chemisch-colorimetrische methode,
- C. de fysisch-chemische methode.

#### ad A. De dierproef.

Over de dierproef als methode om het vitamine-A-gehalte te bepalen kunnen we zeer kort zijn, aangezien we bij ons onderzoek deze niet hebben gebruikt. In menselijk bloedserum komen geringe hoeveelheden vitamine-A voor, en de hoeveelheid bloed, die noodig zou zijn om volgens de dierproefmethode vitamine-A-bepalingen daarin te doen, zou zeer groot moeten zijn. Het is zonder meer duidelijk dat het hierom ten eenenmale uitgesloten is langs dezen weg een indruk te krijgen van het vitamine-A-gehalte in het bloedserum van den mensch, laat staan van een bepaald individu tijdens het leven.

Het is dan ook niet noodig nader in te gaan op de verschillende voorwaarden, die aan het dier-experiment gesteld moeten worden. Er zijn vele moeilijkheden te overwinnen, wil men met de dierproef betrouwbare resultaten bereiken.

We verwijzen dan ook over dit onderwerp naar de literatuur.



## ad B. De chemisch-colorimetrische methode.

Het is een belangrijke stap voorwaarts in de onderzoekingen omtrent het vitamine-A, dat het mogelijk is met een chemisch-colorimetrische methode quantitative bepalingen omtrent het gehalte van deze bijkomstige voedingsstof te doen. Daardoor is het mogelijk geworden ook in kleine hoeveelheden materiaal, zoo ook in bloed, vitamine-A-bepalingen te doen.

Bespreken we nu eerst hoe in de literatuur deze methode wordt beschreven.

### a. Beschrijving der reacties.

Drummond en Watson<sup>92)</sup> toonden in 1922 aan, dat geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd aan levertraan een blauwgekleurd reactiemengsel gaf. Zij meenden toen reeds dat deze kleur te danken was aan het vitamine-A, daar er evenredigheid was tusschen de intensiteit van de kleur verkregen met een levertraan en  $H_2SO_4$ , en de vitamine-A-waarde daarvan, die bepaald was met de dierproef.

Deze kleur was echter weinig stabiel, en het was daarom reeds een groote vooruitgang toen Rosenheim en Drummond<sup>93)</sup> in 1925 vonden dat arsentrichloride en levertraan een blauwe kleur gaven, die niet zoo spoedig in intensiteit afnam, en reeds twintig maal gevoeliger was dan de reactie met  $H_2SO_4$ . Volgens hen zou deze kleurreactie specifiek zijn voor vitamine-A, omdat een levertraanfractie, waarvan men wist dat ze vitamine-A bevatte, ook de blauwe kleur gaf met  $AsCl_3$ . Bovendien werd in een serie proeven met 30 soorten levertraan en andere vetten een bevredigende overeenstemming gevonden tusschen de intensiteit der blauwe kleur en de groeibevorderende werking, zooals men die in het dierexperiment vond.

Spoedig daarna publiceerde Fearon<sup>94)</sup> een kleurreactie van levertraan met pyrogallol. Maar door Rosenheim en Webster<sup>95)</sup> werd aangetoond dat deze reactie niet specifiek was voor vitamine-A, omdat levertraan, die geen vitamine-A bevatte volgens de resultaten van de dierproef, wèl een kleurreactie

met pyrogallol gaf, terwijl omgekeerd geen kleurreactie werd verkregen met varkenslevervet, dat wel vitamine-A bevatte.

Er waren echter bezwaren verbonden aan het werken met  $\text{AsCl}_3$ . Het is giftig en daarom voor een voortdurend gebruik niet geschikt. Bovendien blijft de kleur niet lang bestaan.

Hieraan wordt grootendeels tegemoet gekomen door de reactie van Carr en Price<sup>96</sup>). Deze reactie is zoo talloos vele malen gebruikt en ligt ook ten grondslag aan ons onderzoek, dat we wat nader willen stilstaan bij de beschrijving, die de auteurs er van geven.

Ze beginnen er op te wijzen, dat uit praktisch oogpunt het wel gewenscht zou zijn een snelle en nauwkeurige methode te bezitten om de vitamine-A-waarde van verschillende soorten levertraan te leeren kennen. Alle soorten levertraan zijn lang niet gelijkwaardig, en een kwalitatieve en kwantitatieve bepaling van het vitamine-A-gehalte met het dierexperiment duurt minstens enkele weken. Ze vermelden dan de verschillende kleurreacties, die toen bekend waren, met name de reactie van Rosenheim en Drummond met  $\text{AsCl}_3$ . De schrijvers hebben toen alle soorten levertraan, die ze in hun laboratorium kregen, behandeld volgens die verschillende methode's; een en ander werd met de dierproef gecontroleerd. De schrijvers stellen verschillende eischen, waaraan de reactie moet voldoen:

1. de proef moet kwantitatief zijn, d.w.z.
  - a. de hoeveelheid levertraan moet nauwkeurig gemeten worden;
  - b. ook de hoeveelheid reagens moet gemeten;
  - c. de kleur moet gemeten worden door vergelijking met een standaard.
2. de kleur moet voldoende lang blijven bestaan om een nauwkeurige waarneming mogelijk te maken.

Dan leveren ze critiek op en noemen de bezwaren van de  $\text{AsCl}_3$ -reactie, en verhalen dan hun pogingen om een ander reagens te vinden, en een kleurstof die vergelijkbaar is als standaard. Daarna beschrijven ze hoe ze tenslotte het antimoontrichloride,  $\text{SbCl}_3$ , gevonden hebben, waarmede een blauwe



kleur verkregen wordt, als men levertraan er mede behandelt; en wijzen op de onschadelijkheid, in tegenstelling met  $\text{AsCl}_3$ .

Ze gebruiken een verzadigde oplossing van  $\text{SbCl}_3$  en chloroform. Ook de levertraan wordt opgelost in chloroform. Ze voegen aan 0.2 c.c. van de levertraan-oplossing 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing toe. Als vergelijkingsobject gebruiken ze den Lovibond-tintometer, waarmede snel de blauwe kleur wordt bepaald.

Na Carr en Price hebben nog andere onderzoekers zich met deze reactie beziggehouden. Zoo konden Willimott, Moore en Wokes<sup>97)</sup> de vondst van Carr en Price bevestigen: de reactie met  $\text{SbCl}_3$  duurt langer dan die met  $\text{AsCl}_3$  of  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , maar moet volgens hen toch ook nog binnen 30 seconden afgelezen worden.

Nog wel meer schrijvers zouden te noemen zijn, die de reactie volgens Carr en Price uitvoerden, maar we willen ons thans liever bezighouden met de specificiteit der reactie.

#### b. Specificiteit der reactie van Carr en Price.

Men kan op verschillende manieren te werk gaan om de vraag te beantwoorden of de reactie van Carr en Price specifiek is voor vitamine-A.

$\alpha$ . Men heeft meermalen de chemisch-colorimetrische en de biologische methode naast elkander toegepast en de uitkomsten vergeleken. Carr en Price<sup>96)</sup> noemen in hun oorspronkelijk stuk twee voorbeelden hiervan, met goed overeenkomende resultaten. Ook Drummond en Watson<sup>92)</sup>, en Rosenheim en Drummond<sup>93)</sup> halen voorbeelden aan, zij het ook voor hun eigen reacties.

Onder auspiciën van de League of Nations heeft men zoowel chemisch-colorimetrisch, als biologisch in verschillende laboratoria monsters levertraan onderzocht.

Rosenheim bepaalde met  $\text{AsCl}_3$  en  $\text{SbCl}_3$  het vitamine-A-gehalte van levertraan, en in verschillende andere laboratoria werden biologische proeven genomen met dezelfde levertraan. De resultaten kwamen vrij goed overeen; maar de uitkomsten van de biologische bepalingen in de verschillende laboratoria onderling vertoonden ook nog wel eenige verschillen (zie



Ethel Browning<sup>2)</sup>, bl. 77). Steudel en Peiser<sup>98)</sup> beschouwen de biologische methode als de eenig juiste, daar stoffen zonder vitamine-A-werking ook een blauwe kleur geven met  $\text{SbCl}_3$ . Omgekeerd zou Steudel<sup>99)</sup> een stof gevonden hebben, die vitamine-A-werking vertoonde en toch geen blauwe kleur gaf met  $\text{SbCl}_3$ . Dit is echter nooit bevestigd.

$\beta$ . Een andere methode om de specificiteit van de reactie van Carr en Price te beoordeelen is de spectroscopische. Bekijkt men het absorptie-spectrum van het reactiemengsel van levertraan met  $\text{SbCl}_3$ , dan ziet men twee banden: één bij 572 m  $\mu$  en één bij 610 m  $\mu$  (Morton, Heilbron en Thompson<sup>100)</sup>; Heilbron en Morton, Ahmad en Drummond<sup>101)</sup>; Gillam en Morton<sup>102)</sup>; Moore<sup>103)</sup>; Wokes<sup>104)</sup>; Drummond en Morton<sup>105)</sup>).

Bij de bespreking van de eigenschappen van het vitamine-A hebben we het reeds over het absorptiespectrum gehad; daarom volstaan we thans met het noemen der banden.

$\gamma$ . Een argument, dat tegen de specificiteit van de reactie van Carr en Price is aan te voeren, is het feit dat ook andere stoffen dan vitamine-A met  $\text{SbCl}_3$  een blauwe kleur geven.

Dit zijn de carotinoïden, waarvan met name het carotine voor ons van belang is. Carotine, xanthophyll, lycopine, crocetine, bixine, capsanthine geven alle met  $\text{SbCl}_3$  blauw gekleurde reactie-mengsels, wisselend in intensiteit, afhankelijk van de concentratie (v. Euler, Karrer, Klusmann en Morf<sup>106)</sup>; Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20)</sup>; van Eekelen, Emmerie, Julius en Wolff<sup>107)</sup>; Dulière, Morton en Drummond<sup>108)</sup>).

Het is gebleken, dat alleen carotine biologisch actief werkt; al de andere carotinoïden hadden geen groeibevorderende werking in het dierexperiment.

Carotine +  $\text{SbCl}_3$  heeft ook een absorptiespectrum en wel een band bij 590 m  $\mu$  (auteurs<sup>20, 100, 106, 107, 108)</sup>).

Xanthophyll +  $\text{SbCl}_3$  heeft een absorptiespectrum met band bij 586 m  $\mu$  volgens v. Euler c.s.<sup>106)</sup> (zie ook Vermast<sup>7)</sup>, bl. 25 en 157).

Zonder spectroscopisch onderzoek is met het oog het onder-

scheid tusschen  $\text{SbCl}_3$  met vitamine-A of met carotine niet te zien. Later zullen we bespreken hoe we toch beide afzonderlijk konden bepalen.

δ. Het vitamine-A zelf heeft een absorptiespectrum met een band bij 328 m  $\mu$  (zie o.a. Morton en Heilbron<sup>109</sup>); Morton, Heilbron en Thompson<sup>100</sup>); carotine heeft deze band niet. Er bestaat een evenredigheid tusschen de intensiteit van deze absorptieband en de sterkte van de reactie van Carr en Price (zie Josephy<sup>112</sup>), bl. 44). Ook dit pleit voor de specificiteit van de reactie van vitamine-A met  $\text{SbCl}_3$  (zie Morton en Heilbron<sup>109</sup>); Drummond en Morton<sup>105</sup>)).

ε. De meest zuivere vitamine-A-preparaten, die we thans kennen, geven in groote verdunning nog een zeer duidelijke reactie met  $\text{SbCl}_3$ .

Op grond van bovengenoemde feiten mogen we de reactie van Carr en Price als specifiek aanvaarden. Dat de carotinoiden, zij het met een ander absorptie-spectrum, een blauwe kleur geven met  $\text{SbCl}_3$  bemoeilijkt het onderzoek naar het vitamine-A-gehalte in het bloedserum, maar maakt het toch niet onmogelijk.

In ieder geval biedt deze reactie zoovele voordeelen boven de biologische, dat alleen de chemisch-colorimetrische methode bij ons onderzoek in aanmerking komt.

### c. Beoordeeling van de kleur van het reactiemengsel.

Voor de bepaling van de gele kleur van de carotinoiden-oplossing, en van de blauwe kleur van het reactiemengsel van carotinoiden en vitamine-A met  $\text{SbCl}_3$ , maakten we gebruik van een Lovibond-tintometer, ingevoerd door Rosenheim en Schuster<sup>110</sup>). Het is een toestel, waarmede het mogelijk is door het verschuiven van glaasjes, die opklimmen in sterkte, snel een vergelijking te maken met de kleur van de te onderzoeken vloeistof. Deze laatste bevindt zich in een dun reageerbuisje met 1 c.M. middellijn in een opening aan den achterkant van het toestel. Achter den tintometer staat een lichtbron. Men ziet van voren door een soort kijker zonder lenzen, en ziet



dan twee rechthoeken; de bovenste wordt gevormd door de te onderzoeken vloeistof; de onderste door een glaasje, dat men er voorgeschoven heeft. Het is nu mogelijk deze glaasjes snel te verschuiven, waardoor men spoedig de gewenschte kleur kan vinden. In het toestel zijn drie soorten glaasjes: roode, gele en blauwe. Eerst een rij roode glaasjes, opklimmend in sterkte met 0.1 eenheid, van 0.1 tot 0.9; daaronder een rij roode glaasjes, opklimmend met 1 eenheid van 1.0 tot 9.0; dan volgen twee rijen glaasjes, maar nu gele; en daaronder twee rijen blauwe glaasjes. Tenslotte nog een rij waarin glaasjes met 10.0 en 20.0 eenheden, resp. rood, geel en blauw. Door het voor elkander schuiven van verschillend gekleurde glaasjes kan men ook mengkleuren meten.

Met het meten van de kleur van het reactiemengsel door middel van den Lovibond-tintometer heeft men een gemakkelijk hulpmiddel verkregen bij de vitamine-A-bepalingen. Maar er zijn wel eenige aanmerkingen te maken over deze wijze van kleurmeting.

Door van Eckelen, Emmerie, Julius en Wolff<sup>111)</sup> is een artikel gepubliceerd, dat uitvoerig ingaat op de bezwaren aan het meten met den Lovibond-tintometer verbonden.

1. Zij wijzen er op, dat de preparaten die onderzocht worden, nimmer zuiver zijn, en dat er stoffen in de oplossing kunnen voorkomen, die ook kleurreacties met  $SbCl_3$  aangaan. Er is dan superpositie van kleuren en men moet trachten alleen de blauwe component van het kleurmengsel te meten.

De Lovibond-tintometer nu is bij uitstek geschikt om de juiste blauwe kleur te vinden, door toevoeging van geel en (of) rood. Hoeveel geel of rood moet men echter toevoegen? Voegt men meer geel of rood toe, dan moet ook meer blauw worden toegevoegd om de kleur gelijk te maken aan die van het reactiemengsel. Neemt men echter steeds de kleinste hoeveelheid geel en (of) rood, dan heft men dit bezwaar op.

2. De blauwe kleur wordt spoedig zwakker en krijgt een andere tint, en wordt tenslotte grauw. Het is daarom van het grootste belang, dat de bepaling der kleur zoo spoedig mogelijk geschiedt. Ook dit gaat het gemakkelijkst met den Lovibond-



tintometer. Door oefening is men in staat om na toevoeging van de  $\text{SbCl}_3$ -oplossing in enkele seconden de juiste blauwe kleur der glaasjes te vinden, die overeenkomt met de kleur van het mengsel. Bovendien kan men beginnen het toestel te zetten op het aantal eenheden, dat men vermoedelijk zal vinden.

3. Als volgend bezwaar noemen de schrijvers het feit dat het aflezen met den tintometer zeer afhankelijk is van het persoonlijk onderscheidingsvermogen voor kleuren. Hiertegen is weinig steekhoudends in te brengen, maar zij wijzen terecht op de groote voordeelen van deze methode boven de biologische. Bij deze laatste methode worden fouten gemaakt van 50—100 %, terwijl de chemisch-colorimetrische niet boven een fout van 10 % komt, mits goed uitgevoerd.

De auteurs hebben verder getracht de meting van de kleur te verbeteren. Ze hebben vooreerst gebruik gemaakt van den stufometer van Pulfrich-Zeiss. Dit toestel stelt den onderzoeker in staat kleurvergelijkingen te maken in enkelvoudig spectraallicht. Vergelijking van de uitkomsten verkregen met den Lovibond-tintometer deed zien, dat de waarden hoogstens 5 % met elkander verschilden.

Beide metingen, zoowel met den Lovibond-tintometer, als met den stufometer, zijn subjectief, afhankelijk van den onderzoeker.

Een objectieve methode is die, waarbij gebruik gemaakt wordt van een apparaat van Moll-Burger, samen met een spectograaf. Hiermede werd de absorptie bij  $620 \text{ m } \mu$  gemeten. Deze methode is volgens de schrijvers niet geschikt voor routinewerk, en daarom gebruikten ze nog een andere werkwijze, ook volgens objectief principe. Hierbij werpt een lamp haar licht op een dubbelen monochromator (van Cittert) door middel van een lens; het spectraallicht valt op een selenium-photocel; de elektrische stroom van de photocel wordt gemeten met een micro-galvanometer van Moll, en de uitslag afgelezen op een schaal op 2 Meter afstand geplaatst.

Tenslotte komen ze tot de conclusie, dat de reactie van Carr en Price — mits nauwkeurig gedaan — reproduceerbare waarden geeft. Vergelijking van de reactie met vier onafhankelijke

methodes, waarvan er twee objectief zijn, geven overeenkomende resultaten.

Hiermede meenen we aangetoond te hebben, dat de Lovibond-tintometer in de hand van een geoefend onderzoeker een voldoende juiste methode is, om snel en nauwkeurig het aantal Lovibond-eenheden te bepalen.

#### ad C. De fysisch-chemische methode.

Het vitamine-A zelf heeft een band bij 328 m  $\mu$ . De sterkte van dezen band is evenredig met de hoeveelheid vitamine-A, die in de oplossing aanwezig is. Door meting van de sterkte van dezen band kan men dus bepalen het aantal eenheden, dat wordt onderzocht (zie bl. 41).

Josephy<sup>112)</sup> heeft de betrouwbaarheid van de reactie van Carr en Price nagegaan door te vergelijken de blauwe kleur van verschillende soorten levertraan en andere vetten met  $SbCl_3$  en de intensiteit van den absorptieband van vitamine-A zelf bij 328 m  $\mu$ . Het is daarbij gebleken, dat de ultraviolette absorptie bij 328 m  $\mu$  van verschillende soorten levertraan en vetten, die vitamine-A bevatten, en hun Lovibond-waarden, na verzeeping, goed overeenstemden. De gemiddelde fout was minder dan 5 %. Cholesterine in de onverzeepbare fractie moet verwijderd worden vóór men de absorptie meet, omdat deze er door versterkt wordt.

Verzeeping van levertraan en vetten is wel noodzakelijk, omdat in levertraan wisselende hoeveelheden voorkomen van een stof, die de reactie van Carr en Price remt (Emmerie<sup>113)</sup>), en er ook vetten zijn, die een absorptie hebben bij 328 m  $\mu$ .

## II. Bepaling van het carotine- en xanthophyllgehalte.

De bepaling van het carotine-gehalte is veel eenvoudiger dan die van het vitamine-A. Carotine is in verdunde oplossing geel gekleurd. Deze gele kleur maakt het mogelijk colorimetrisch de sterkte van een carotine-oplossing te meten, wanneer men de kleur der oplossing vergelijkt met een standaard.

Men vindt een en ander uitvoerig beredeneerd in het proefschrift van Vermast<sup>7)</sup>, die de carotine-oplossing in een stufometer brengt om de kleur te meten. De bezwaren van een bichromaat-oplossing als standaard voor vergelijking worden door hem genoemd.

Ook de Lovibond-tintometer is te gebruiken als standaard om de gele kleur der carotine-oplossing te bepalen. Men heeft dan slechts van een kromme, die van te voren gemaakt is met bekende hoeveelheden carotine, af te lezen hoeveel  $\gamma$  carotine in de onderzochte oplossing aanwezig is.

Tezamen met het carotine komt xanthophyll vaak voor. Ook deze in oplossing geel gekleurde stof laat zich colorimetrisch bepalen op een dergelijke wijze als het carotine.

Carotine en xanthophyll kan men scheiden door gebruik te maken van hun verschil in oplosbaarheid, terwijl men kan aantonen werkelijk met carotine te maken te hebben, door het absorptie-spectrum te onderzoeken. (Zie bladz. 15).

### III. Het voorkomen van vitamine-A en carotine bij plant, dier en mensch.

a. Talrijke planten zijn door vele onderzoekers onderzocht op de aanwezigheid van een groeibevorderende factor. Het is gebleken, dat in planten het vitamine-A niet voorkomt, maar dat het carotine, dat in de meeste planten voorkomt, verantwoordelijk is voor de vitamine-A-werking, die in het dierexperiment gevonden wordt (Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20)</sup>).

Het is voor ons niet noodig een opgave te doen van alle planten, die men onderzocht heeft. Voor ons doel is het belangrijker de stoffen na te gaan, die tot het meest gebruikte dagelijksche voedsel van den mensch behooren en als vitamine-A-bron in aanmerking komen.

Het brood, uit welke graansoort ook bereidt, bevat weinig vitamine-A, eventueel pro-vitamine-A. Zoo ook de aardappel.

Van meer belang als vitamine-A-bron zijn de groenten, en met name de groene soorten, en andere, die veel carotine



bevatten: andijvie, sla, spinazie, groene kool, spruitkool, wortelen; in mindere mate erwten, boonen, tomaten.

Vruchten bevatten over het algemeen niet zoo heel veel groei-bevorderende bijkomstige voedingsstoffen.

b. In het dierenrijk worden vitamine-A en carotine ook aangetroffen. Hier vinden we vaak veel vitamine-A en weinig carotine. Onder de dierlijke weefsels is het vooral de lever, die veel vitamine-A kan bevatten. In andere organen en weefsels heeft men dit vitamine, meestal als pro-vitamine-A, carotine, ook gevonden, zij het ook in veel mindere mate. In het vetweefsel vond men het, zoowel onderhuids, als in het niervet, in reuzel en spek. Ook in de bijnieren, ovaria, testes; ook sporen in de hypophysis. Verder in de retina, niet in de chorioidea. Evenmin in de glandula thyreoidea, in thymus, nier of long. In bloedserum van dieren heeft men ook vaak vitamine-A en carotine kunnen aantoonen.

Ook andere dierlijke producten bevatten vitamine-A. In de eerste plaats noemen we de levertraan, die groote hoeveelheden kan bevatten en in therapeutisch opzicht de voornaamste vitamine-A-bron is. Dan zijn er de melk en melkproducten. De hoeveelheid, die aanwezig is, is sterk afhankelijk van het door het dier genuttigde voedsel, vandaar dat grasboter veel geler gekleurd is door de grootere hoeveelheid carotine, die er in zit, in tegenstelling met de boter 's winters. Hetzelfde geldt voor de kaas. Margarine bevat geen vitamine-A; melange in verhouding tot de hoeveelheid roomboter, die er in verwerkt is.

Een andere vitamine-A-bron, ook van dierlijken oorsprong, zijn de eieren. In kippeneieren, en wel in den dooier, niet in het eiwit, heeft men vitamine-A, carotine en xanthophyll kunnen aantoonen (zie b.v. Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20</sup>). Ook hier kent men het verschil in vitamine-A-gehalte: een ei met een sterk-geel-gekleurden dooier is een betere vitamine-A-bron, dan een minder-geel-gekleurde.

c. Behalve bij plant en dier heeft men ook in het menschelijk lichaam vitamine-A en carotine kunnen aantoonen.

Evenals bij het dier is de lever meestal rijk voorzien van

beide stoffen, zooals uit de onderzoeken van Wilson<sup>114</sup>), Wolff<sup>28</sup>), Moore<sup>115</sup>), Fox<sup>116</sup>), Vogt<sup>117</sup>), e.a. blijkt.

Ook het onderhuidsche vet, vooral van de mammae, minder van de dij, bevat carotine. Dit vindt men ook in ovaria; corpora lutea bevatten geen vitamine-A, wel carotine (v. Euler, Zondek en Klusmann<sup>118</sup>)). Kaufmann en v. Drigalski<sup>17</sup>) vonden carotine in lever, vetweefsel, bij-nieren, retina, corpora lutea.

Soms is een niet onbelangrijke hoeveelheid vitamine-A en carotinoiden in bloedserum aanwezig (zie volgende hoofdstukken). Melk, vooral het colostrum, kan aanzienlijke hoeveelheden bevatten (Macy en Outhouse<sup>119</sup>); Macy, Outhouse, Graham en Long<sup>120, 121</sup>); van Wijngaarden<sup>122</sup>).

#### IV. Samenvatting.

In dit hoofdstuk worden de 3 methodes, waarmede het mogelijk is, het vitamine-A aan te toonen, besproken. De dierproef en de fysisch-chemische methode slechts kort. Uitvoeriger wordt stilgestaan bij de chemisch-colorimetrische methode. De verschillende reacties, die hiervoor gebruikt zijn, worden beschreven. De reactie van Carr en Price blijkt tot heden de beste te zijn; haar specificiteit wordt aan de hand der literatuur nagegaan, evenals de beste wijze, waarop de blauwe kleur kan gemeten worden.

Daarop volgt de bespreking van de wijze, waarop het carotinoidengehalte kan bepaald worden.

Tenslotte wordt opgenoemd in welke weefsels en organen van plant, dier en mensch vitamine-A en carotine worden gevonden.

### HOOFDSTUK III.

#### HET VITAMINE-A EN CAROTINOIDEN-GEHALTE IN BLOEDSERUM.

##### I. Bespreking der literatuur over vitamine-A en Carotinoiden in bloedserum.

In het vorige hoofdstuk hebben we gezien, dat in weefsels van dieren, en ook van menschen, carotinoiden gevonden worden, maar ook vitamine-A.

Ook het bloed is onderzocht, waarin men carotinoiden gevonden heeft. Alvorens men eigenlijk de beteekenis van de carotinoiden kende, waarvan men tegenwoordig veel meer weet, omdat men het carotine als de voortrap van het vitamine-A heeft leeren kennen, hebben deze gele kleurstoffen de aandacht der onderzoekers getrokken.

Hijmans van den Bergh, Muller en Broekmeyer<sup>123)</sup> wijden een belangrijk artikel aan deze carotinoiden. Zij wijzen er op dat de kleur van de huid en weefsels aan enkele componenten is toe te schrijven, o.a. aan zoogenaamde luteinen, of carotinoiden of lipochromen. Deze stoffen komen in planten veel voor. Later werden de carotinoiden, met name carotine en xanthophyll ook in dierlijke weefsels aangetoond. Zelf vonden ze in serum van kippen en runderen zeer veel lipochroompigment. Bij menschen was het carotinoiden-gehalte zeer wisselend. Soms vonden ze zeer veel; en meestal ging dat dan gepaard met een gele huidverkleuring, xanthosis. De toename van het lipochroom in het serum is afhankelijk van het gebruikte voedsel.

Na een opsomming der eigenschappen, die vooral door Willstätter en zijn medewerkers onderzocht zijn, volgt de



beschrijving van de methode, waarop de carotinoiden in serum werden aangetoond en van elkander onderscheiden konden worden (zie bl. 57 en 64). Voor het onderzoek naar de beteekenis dezer lipochrome pigmenten is een quantitative bepaling gewenscht, wat ze langs colorimetrischen weg uitvoerden door te vergelijken met een standaardoplossing van kaliumbichromaat.

In het serum bepaalden ze ook het carotinoiden-gehalte. Evenals Palmer vonden ook deze schrijvers, dat het carotine-gehalte van het bloedserum bij het rund afhankelijk is van de carotinoiden-rijkdom van het voedsel; melk, serum, vet van de koe wordt minder rijk aan carotine, als weinig carotine gevoerd werd.

Zelf hebben ze den invloed van het lipochroom van het voedsel op het carotinoiden-gehalte van het menschelijk bloedserum kunnen aantonen. Ze vonden dat:

1. het lipochroom-gehalte van het bloedserum bij diabetes soms, niet altijd, hooger is dan normaal;
2. dat er geen ziekte is, waarbij het lipochroom-gehalte constant opvallend hoog of laag is;
3. dat het lipochroomgehalte afhankelijk is van het voedsel;
4. dat kippen een hoog serum-lipochroom-gehalte hebben, dat na lipochroom-arm-dieet geheel uit het serum verdwijnt;
5. dat koeien in de wei melk geven, die meer lipochroom bevat, dan bij stalvoeding; in het serum vonden ze hetzelfde.

Ook bij menschen zagen ze het lipochroomgehalte van het bloedserum stijgen als het dieet gedurende 14 dagen zeer veel groenten en eieren bevatte, met een individueel verschil. Bij diabetici werd over het algemeen een hoog lipochroom-gehalte gevonden, te danken aan het voedsel, dat veel bladgroenten, eieren en boter bevatte. De mensch kan zoowel carotine als xanthophyll opnemen.

Naast het lipochroomgehalte van het bloedserum, bepaalden

de schrijvers ook dit gehalte in vet, lever, milt en bijniere bij den mensch. Het bleek dat de bijniere het rijkst waren aan dit pigment, dan volgden resp. de lever, vet, milt en tenslotte het serum. Is in het bloedserum geen pigment meer aan te toonen, dan vonden ze het meestal nog wel in de organen. De lever en de bijniere vooral houden het pigment vast. Er is geen samenhang te vinden tusschen ziekten en den lipochroomrijkdom der organen. Het organisme verkrijgt de lipochromen uit het plantenrijk (eventueel indirect door dierlijk voedsel); het bloed neemt ze op en de opstapeling vindt plaats in de organen, echter niet in het oneindige, omdat van oudere personen de lipochroomrijkdom niet eens zoo hoog gevonden wordt. Het pigment verlaat het lichaam op een of andere wijze of wordt in een derivaat omgezet. Hoe is nog onbekend.

Na deze uiteenzettingen laten ze een opsomming volgen van het lipochroomgehalte van het bloedserum en organen van den mensch en enkele diersoorten.

Mensch: het bloedserum bevat carotine en xanthophyll, in een verhouding meestal van carotine: xanthophyll = 3:1; soms 1:1.

In weefsels overweegt ook meestal het carotine.

Het serum van verschillende diersoorten bevat zeer wisselende hoeveelheden: bij het varken, de cavia, het konijn en den hond werd geen pigment aangetroffen; bij het paard was het wel aanwezig.

Vervolgens gaan ze het gedrag van het met het voedsel opgenomen pigment na: in het darmkanaal wordt het gesorbeerd; het wordt in de lever opgestapeld, en ook in andere organen.

Tenslotte vragen ze zich af wat de beteekenis van de lipochrome pigmenten mag zijn. Slechts vermoedens kunnen ze uiten, zoowel wat het planten- als dierenrijk aangaat. Zeer opmerkelijk is echter, dat het verband met vitamines, en met name met vitamine-A, ook reeds vermoed werd. Maar een belangrijke physiologische beteekenis meenen ze aan deze pigmenten wel te moeten toeschrijven.



En een pathologische beteekenis, vragen ze zich af? Ook het antwoord op deze vraag moeten ze schuldig blijven, slechts enkele vermoedens kunnen geuit worden (de gele kleur van de huid der handen, *signe palmaire*, bij acute infectie-ziekten; het gepigmenteerd worden van zenuwcellen in den ouderdom en onder zekere pathologische omstandigheden.)

Tot zoover het artikel van Hijmans van den Bergh, Muller en Brockmeijer, hetwelk we zoo uitvoerig mededeelden, omdat het werk van deze Hollandsche onderzoekers ons doet zien, hoe reeds 14 jaar geleden het lipochrome pigment van serum en organen de volle aandacht verdiende, terwijl op zoo geniale wijze reeds toen verband gezocht werd tusschen vitaminen en deze pigmenten, in een tijd waarin het onderzoek van de vitaminen nog maar goed en wel een aanvang genomen had; terwijl de uitkomsten van hun onderzoekingen thans nog vrijwel ongewijzigd gehandhaafd kunnen worden.

Nadat het bekend geworden was, dat het carotine de voortrap van het vitamine-A is, heeft men ook het onderzoek naar het carotine-gehalte van het bloedserum met het oog op zijn vitamine-A-waarde onderzocht.

Vooraf in het instituut van v. Euler te Stockholm heeft men veel gewerkt over het carotine- en vitamine-A-gehalte van het bloedserum.

H. v. Euler en Steffenburg<sup>124</sup>) voegden bloed van warmbloedige dieren toe aan vitamine-A- en D-vrije voeding van ratten en vonden dat de groeiwerking van bloed bij die dieren opvallend sterk was (1925). Hierna werd aangetoond dat het serum die groeibevorderende werking had (Karrer, B. en H. v. Euler, Hellström en Rydbom<sup>125</sup>). De groeibevorderende stof die uit runderserum kon worden geëxtraheerd bleek hoofdzakelijk carotine te zijn (B. en H. v. Euler<sup>126</sup>). Met de antimoontrichloride-reactie onderzochten zij het serum, en bij koeien kwam het carotine-gehalte en de waarden gevonden met  $SbCl_3$  vrij goed overeen; maar v. Euler<sup>127</sup>) toonde toch aan, dat serum van konijnen en schapen geen of slechts zeer weinig carotine bevat, en dat toch de  $SbCl_3$ -reactie zeer duidelijk kan zijn. Hij meent dan ook dat hier een andere stof voor aansprakelijk moet



zijn. H. v. Euler en Virgin<sup>128)</sup> nemen als vaststaand aan, dat bloedserum van hogere dieren in den regel naast carotine ook vitamine-A bevat.

In menschelijk serum vinden ze groote verschillen wat het vitamine-A- en carotine-gehalte betreft, afhankelijk van het gebruikte voedsel. Het is daarom moeilijk voor hen gemiddelden op te geven. Dikwijls vonden ze in 10 c.c. serum 2.3 L.E.B. vitamine-A. In runderserum, dat niet vrij is van xanthophyll vonden ze per 10 c.c.: 11 tot 17 L.E.B. In één geval vonden ze in het serum van een os in April, na de lange wintervoeding, een nauwelijks aantoonbare L.E.B.-waarde. Bij 3 kalveren vonden ze in April na uitsluitend melk-kost slechts 0.5 tot 1 L.E.B. per 10 c.c. serum.

Ze toonden ook aan, dat als in de lever de  $SbCl_3$ -reactie negatief was, in het serum nooit blauwkleuring verkregen werd. Maar ook indien de lever hoge blauw-waarden gaf, vonden ze bij extractie van 2 tot 3 c.c. serum geen of zeer geringe blauw-waarden. Bij hogere carotine-doses hadden ze vroeger al gevonden in 10 c.c. serum 1.6 L.E.B.

We zien uit deze mededeelingen dat de Eulers en hun medewerkers door middel van de reactie van Carr en Price quantitative bepalingen deden omtrent het carotine- en vitamine-A-gehalte van bloedserum. Ze geven echter nergens aan dat ze het gehalte van carotine en vitamine-A ook afzonderlijk hebben bepaald. Bovendien maken ze geen onderscheid tusschen carotine en xanthophyll, welke beide in serum van den mensch en sommige dieren kunnen voorkomen. En dan zal blijken dat hun methode als minder nauwkeurig moet worden afgewezen (zie bl. 59).

Birger Rösiö<sup>129)</sup> heeft ook vitamine-A quantitatief bepaald in bloedserum, en de verschillen nagegaan in het gezamenlijke carotinoiden-gehalte, al naar soort, ouderdom, geslacht en eventueele zwangerschap van het dier.

Ook zijn methode heeft dezelfde bezwaren als die van v. Euler c.s. (zie bl. 59) en hij maakt ook geen onderscheid tusschen de carotinoiden en het vitamine-A, terwijl toch, gelijk van Eekelen<sup>130)</sup> terecht opmerkt, de cijfers van de gele kleur

en de blauwe (verkregen met  $\text{SbCl}_3$ ) niet met elkander evenredig zijn.

Bij paardenserum was de kleur van de chloroform-oplossing van kleurloos tot zeer sterk geel, afhankelijk van het carotinoïden-gehalte; de Lovibond-blauw-waarden wisselden van 0.0 tot 1.8 eenheden. Bij koeien was de gele kleur ook wisselend van kleurloos tot zeer sterk geel, en de L.E.B.-waarden wisselden van 0.9 tot 4.3 per 10 c.c. serum. 2 schapen en 1 geit hadden ook een serum dat met chloroform een lichtgele oplossing gaf en 1.6 en 2.1 L.E.B. met  $\text{SbCl}_3$  per 10 c.c. serum. Al zijn bepalingen geschiedden met 0.2 c.c. chloroform-extract + 1.8 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing (eventueel met 0.4 c.c. + 1.6 c.c.).

De gemiddelde L.E.B.-waarde van het serum der paarden was lager dan dat der koeien. De invloed van den leeftijd van paarden en runderen was zoo, dat het vitamine-A-gehalte van het serum over het algemeen met het toenemen van den leeftijd daalde. Een invloed van het geslacht kon hij niet vinden, terwijl bij zwangerschap in enkele gevallen een hooger vitamine-A-gehalte gevonden werd. Verder vond hij dat 10 c.c. bloed 1 L.E.B. gaf, terwijl 10 c.c. serum 2 L.E.B. gaven bij eenzelfde koe. Gaat men er van uit dat het serum de helft van het bloed vormt, dan zijn in 10 c.c. bloed dus 5 c.c. serum aanwezig. Hij vond in een gelijk volumen serum 2 maal zoo veel L.E.B. dan in bloed. De proef wijst er dus op, dat de carotinoiden hoofdzakelijk in het serum aanwezig zijn. Dit laatste konden wij bevestigen (zie bl. 60).

Verder heeft Rösiö een methode uitgewerkt om in melk vitamine-A aan te toonen. Hij bereidt eerst boter van de melk en bepaalt dan in de boter het vitamine-A-gehalte. Door omrekening hoeveel melk voor een bepaalde hoeveelheid boter gebruikt is, kan men het vitamine-A-gehalte der melk bepalen.

Van Eekelen<sup>130)</sup> bespreekt de artikelen van v. Euler c.s. en van Rösiö en wijst er op dat deze schrijvers geen onderscheid maken tusschen het vitamine-A-gehalte en dat der carotinoiden. Zijn methode gelijkt op die van Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123)</sup> (bl. 57). In het bloed van konijnen was geen carotine aanwezig, terwijl hij in 10 c.c. serum vond 2 Ratten-eenheden (R.E.) vita-



mine-A. Bij honden en varkens werd ook geen carotine in het serum gevonden. Het vitamine-A-gehalte bedroeg  $1\text{--}1\frac{1}{2}$  R.E. per 10 c.c. serum. In 10 c.c. serum van koeien werd wel carotine gevonden,  $14 \gamma$  in 10 c.c. serum. De blauwe kleur van het serum +  $\text{SbCl}_3$  was 3—4 L.E.B. per 10 c.c. Voor  $14 \gamma$  carotine +  $\text{SbCl}_3$  berekende hij 2 L.E.B. Er bleef dus voor vitamine-A  $1\text{--}2$  L.E.B. over = 0.3 R.E.

In 10 c.c. menselijk bloedserum vond hij wisselende hoeveelheden carotine, gemiddeld  $8 \gamma$ ; dit zou met  $\text{SbCl}_3$  geven 1 L.E.B.

Toch was de intensiteit der blauwe kleur meest hooger (0 tot 5 L.E.B.). In menselijk bloedserum is dus ook vitamine-A aanwezig, wisselend van 0.0 tot 0.3 R.E.

Dan laat hij enkele cijfers volgen, en vindt bij personen uit beter-geïtueerde kringen een hooger gehalte dan bij lager-geïtueerde. Verder volgen enkele bepalingen bij patienten. Een diabetes-patient had een zeer hooge waarde. Bij personen met een laag vitamine-A- en carotine-gehalte deed een gift per os van vitamine-A of carotine hun gehalte in het bloedserum stijgen.

Kaufmann en v. Drigalski<sup>17)</sup> hebben een uitgebreid onderzoek verricht omtrent het carotine-gehalte van het bloedserum bij 1000 menschen, dat colorimetrisch werd bepaald. In 85 % der gevallen waren slechts sporen aanwezig. Kwam het gehalte boven 0.01 m.g. % dan was het carotine duidelijk aantoonbaar en spraken zij van carotinaemie. De hoogste waarde die zij vonden was 0.27 m.g. %.

Door maandenlang aan gezonde en zieke personen carotine te geven, hetzij in den vorm van 200 gram sap van wortelen, of 2 eieren of „carotine-paarden”, konden ze een curve opstellen van het carotine-gehalte van het serum, dat regelmatig werd onderzocht. Gaven ze carotine in bovengenoemde groote hoeveelheden, dan bleek hun, dat de verhooging van de carotinespiegel in het bloed niet altijd op dezelfde wijze plaats vond: in gevallen, waarin bij het begin geen meetbare carotinespiegel gevonden werd, steeg deze eerst na verloop van een 1—2 weken-durende latentie-periode; terwijl bij personen, bij wie



bij het begin der proeven reeds aantoonbare hoeveelheden carotine in het serum aanwezig waren, de carotine-spiegel terstond toenam. Was eenmaal een individueel wisselende top bereikt, dan was het carotine-gehalte van het bloed niet meer op te voeren (hoogste top 0.27 m.g. %). Bij alle proefpersonen trad xanthose op. Ook gelukte het hun bij allen hypercarotinaemie te verkrijgen, behalve bij drie personen met icterus.

Als oorzaak van de latentie-periode namen de schrijvers aan, dat eerst een opstapeling van het carotine in de weefsels (lever, vet, retina, bijnier, corpus luteum) plaats vindt tot een bepaalden graad, voordat het tot hypercarotinaemie komt. Ook na beëindiging van de carotine-toediening blijft de carotine-spiegel nog eenigen tijd op dezelfde hoogte, voordat dan langzamerhand de spiegel daalt. Een sneller doen dalen van deze spiegel door bestraling van den proefpersoon, lukte hun niet.

Een sterker vitamine-A-verbruik tijdens een infectie-ziekte konden ze in twee gevallen aantonen: beide keeren daalde de carotine-spiegel een weinig. De lever echter bevatte bij personen, die aan een infectie-ziekte gestorven waren, niet minder carotine.

Tenslotte hebben ze nagegaan of vitamine-A, resp. carotine ook in het organisme wordt uitgescheiden. Alleen in melk konden ze deze stoffen aantonen; niet in faeces, noch in urine, gal, liquor cerebrospinalis, ascitesvloeistof of zweet.

## II. Invloed van het voedsel op het vitamine-A-en carotinoiden-gehalte van het bloedserum.

Al deze onderzoekers hebben dus wel aangetoond dat in het bloedserum carotinoiden en vitamine-A voorkomen. Door hen wordt ook met nadruk gewezen op den invloed die het voedsel heeft op het gehalte aan deze stoffen in het serum.

Ook in het laboratorium van prof. Wolff zijn enkele proeven genomen, waarbij vóór en na het toedienen van carotine of vitamine-A per os het gehalte van deze stoffen in het bloedserum werd bepaald.

Bij den eersten persoon A werd op 2 Januari 1931 in 10 c.c.

serum gevonden 1.5 L.E.B.-vitamine-A. ( $0.2 \text{ c.c. extract} + 1 \text{ c.c. SbCl}_3 \rightarrow 1.5 \text{ L.E.B./}10 \text{ c.c. serum} = 0.16 \text{ R.E.}$ ). Van 2 Januari tot 12 Februari werden 48 pillen carotine gebruikt à 600—700  $\gamma$ . De bepaling van het vitamine-A-gehalte gaf in 10 c.c. serum, in extract van 0.2 c.c. + 2 c.c.  $\text{SbCl}_3 \rightarrow 2 \text{ L.E.B.} = 0.4 \text{ R.E.}$ -vitamine-A. Het vitamine-A-gehalte was in die 6 weken dus toegenomen van 0.16 tot 0.4 R.E. 27 Februari werd weer een bepaling gedaan; toen werd gevonden in 10 c.c. serum ook 2 L.E.B. = 0.4 R.E. vitamine-A.

Bij den tweeden persoon B werd op 2 Januari 1931 in 7.8 c.c. serum gevonden, in een extract van 0.2 c.c. + 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$  minder dan 1 L.E.B. (een niet te bepalen hoeveelheid). Op 8, 9, 10 en 11 Januari werden 1000 R.E. vitamine-A per dag gegeven. Op 12 Januari werd in 10 c.c. serum, in 0.2 c.c. extract + 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ , gevonden: 1.5 L.E.B. = 0.3 R.E. vitamine-A. Van 13—19 Januari werden weer 1000 R.E. vitamine-A per dag gegeten. De bepaling op 19 Januari gaf in 10 c.c. serum: 2.4 L.E.B. = 0.48 R.E. vitamine-A. En de bepaling op 27 Februari gaf in 10 c.c. serum 2 L.E.B. = 0.4 R.E. vitamine-A.

We zien dus uit deze beide proefreeksen, dat het vitamine-A-gehalte in het bloedserum verhoogd kan worden door zowel carotine, als vitamine-A in groote hoeveelheden te gebruiken; terwijl na staken van de toediening van deze stoffen het gehalte gelijk is gebleven of daalde.

### III. Bepaling van het vitamine-A- en carotinoïd-gehalte in bloedserum.

We hebben besproken, dat zowel carotinoiden als vitamine-A in het bloedserum voorkomen.

Thans moeten we ons bezighouden met de wijze, waarop deze bijkomstige voedingsstof met haar voortrap bepaald wordt.

De carotinoiden waren het eerst bekend en quantitative bepalingen van deze pigmenten zijn dan ook het eerst verricht. Toen men later de  $\text{SbCl}_3$ -reactie had leeren kennen heeft men daarmede ook vitamine-A-bepalingen in serum gedaan.

Eerst bespreken we hoe men de carotinoiden en het vita-

mine-A heeft bepaald, gelijk dat in de literatuur te vinden is, om daarna onze eigen methode te beschrijven.

#### a. Methode van anderen.

We willen slechts in het kort de methodes door verschillende onderzoekers gebruikt opnoemen en ons tot de voornaamste beperken.

1. De carotinoiden-bepaling, zooals die door Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123)</sup> beschreven is, vinden we in hun reeds uitvoerig besproken artikel. Hun methode was reeds eerder beschreven in Hijmans van den Bergh en Snapper<sup>131)</sup>. Deze bestond hierin, dat 1 volume runderserum met 2 volumina alcohol gemengd werden (bij menschersera met gelijke volumina). Na centrifugeeren werd de bovenstaande vloeistof afgegoten en het eiwitneerslag, waarin het lipochroom aanwezig was, met aether geëxtraheerd. Later werd deze methode nog iets gewijzigd: bij 1 volume serum werd 1 volume alcohol (96 %) gevoegd en  $1\frac{1}{2}$  volume aether, en dan zooveel water als voor ontmenging noodig is. Het lipochroom gaat dan quantitief in de aetherlaag. Het bleek hun dat uit sera en talrijke dierlijke weefsels het niet gelukte met aether het pigment te extraheeren, als men het niet van tevoren met alcohol behandeld had (een soort analogie van de directe en indirecte reactie van Hijmans van den Bergh met bilirubine). Quantitatief werd het lipochroom geschat met een standaardoplossing van kaliumbichromaat.

2. v. Euler c.s.<sup>124-128)</sup> hebben het carotinoiden- en vitamine-A-gehalte in serum ook bepaald en we vinden in verschillende artikelen hun methode weergegeven. Daar het hun, evenals de volgende schrijvers, te doen was om het vitamine-A-gehalte te bepalen, vinden we niet afzonderlijk de bepalingen van het carotinoiden-gehalte genoemd. Daar beide echter tegelijk plaats vinden, bespreken we hun methode voor beide stoffen tegelijk.

v. Euler c.s. schudden 1 volume bloedserum met een gelijk volume aether uit; de aether wordt afgedistilleerd en dan



houden ze een sterk-geel-oranje gekleurde rest over. De extractstoffen van die hoeveelheid serum worden dan in een bepaalde hoeveelheid (1—2 c.c.) chloroform opgelost. Daarvan worden 0.2 c.c. met 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing gemengd en binnen 30 seconden de blauwe kleur in den Lovibond-tintometer bepaald. Alles wordt omgerekend op 10 c.c. serum. Ze meten hierbij dus de blauwe kleur van  $\text{SbCl}_3$ -oplossing met de carotinoiden + het vitamine-A van het serum.

3. Het zelfde doet Rösiö<sup>129</sup>). Het versche serum wordt enkele malen met een groote overmaat aether uitgeschud. Deze aether wordt tot op 10—15 c.c. afgedistilleerd en deze rest gedroogd met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . De aether wordt dan volkomen verdampt en de droogrest gewogen, en daarna opgelost in een bepaalde hoeveelheid chloroform. Hiervan werden 0.2 c.c. gemengd met 1.8 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing en de blauwe kleur in den Lovibond-tintometer na 5—10 seconden bepaald. Was de reactie te zwak dan werd 0.4 c.c. gemengd met 1.6 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing.

4. Terecht merkt van Eekelen<sup>130</sup>) op dat Rösiö niet aangeeft of de reactie van Carr en Price alleen van carotine of ook van andere stoffen, b.v. vitamine-A, afhangt; maar hij vindt in de cijfers van Rösiö een discongruentie tusschen de gele kleur van zijn oplossing en de blauwe kleur na de reactie met  $\text{SbCl}_3$ .

De methode van van Eekelen komt overeen met die van Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123</sup>). Hij merkt op dat met deze methode minstens drie maal zooveel carotine uit een serum kan uitgetrokken worden dan volgens de methode van v. Euler of van Rösiö. De eiwitstoffen van 10 c.c. serum werden met alcohol neergeslagen, gecentrifugeerd en het neerslag met petroleum-aether geëxtraheerd. Het carotine-gehalte werd met den stufometer bepaald. Het extract werd ingedampt tot 0.2 c.c. en 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing toegevoegd, waarna de blauwe kleur met den Lovibond-tintometer werd bepaald. Vond hij in het serum carotine, dan werd berekend hoeveel eenheden blauw dat met  $\text{SbCl}_3$  zou geven en dit getal werd dan afgetrokken van het aantal L.E.B., dat gevonden was met carotine + vitamine-A en  $\text{SbCl}_3$ .

5. Kaufmann en v. Drigalski<sup>17)</sup> tenslotte deden carotinebepalingen in het bloedserum van 1000 mensen. Hun methode bestond hierin, dat ze bij 3 c.c. serum 3 c.c. alcohol (95 %) voegden. Na centrifugeeren werd de alcohol verwijderd, waarin xanthophyll zou zitten, en het neerslag werd met 4 c.c. benzine uitgetrokken. Dit geelgekleurde extract werd colorimetrisch vergeleken met een oplossing van kaliumbichromaat en gecontroleerd met het reagens van Carr en Price.

Wanneer we deze methodes vergelijken, dan is het niet te begrijpen, dat v. Euler c.s. en Rösio niet eerst hun sera met alcohol behandelden alvorens te extraheeren met aether. Reeds Hijmans van den Bergh c.s. en later van Eckelen hebben toch duidelijk aangetoond, dat veel meer carotinoïden uit een serum kunnen geëxtraheerd worden na voorbehandeling met alcohol, omdat ze dan beter geëruerd worden.

Hijmans van den Bergh c.s., van Eckelen, en Kaufmann en v. Drigalski slaan de eiwitstoffen eerst met alcohol neer, en extraheeren daarna het neerslag, resp. met aether, petroleum-aether, of benzine.

Na de bespreking van de methodes door anderen gebruikt, willen we nu behandelen, hoe we tot de methode gekomen zijn, zooals die door ons is gebruikt.

## b. Eigen methode.

### 1. Bepaling van het vitamine-A.

Bij onze proefnemingen zijn we uitgegaan van de methode, zooals van Eckelen<sup>130)</sup> ze heeft beschreven.

We begonnen ons onderzoek met de bepaling van het vitamine-A-gehalte in het bloedserum van een konijn. Ruim 20 c.c. konijnenbloed werden na stolling gecentrifugeerd, en 10 c.c. serum hiervan afgepipetteerd en in tweeën verdeeld.

1.<sup>1</sup> De eiwitstoffen van 5 c.c. serum werden met een gelijk volume alcohol 96 % neergeslagen en het neerslag driemaal geëxtraheerd met petroleum-aether (kookpunt 28°—40° C.). Dit extract had een zeer licht gele kleur. Het werd ingedampt tot 0.2 c.c. en 1.5 c.c.  $SbCl_3$ -oplossing in chloroform toegevoegd. De blauwe kleur, die ontstond, werd colorimetrisch in

het Lovibond-toestel bepaald: we vonden 5 Lovibond-eenheden blauw (= 5 L.E.B.).

I.<sup>2</sup> De mogelijkheid werd ook overwogen, dat door het serum aan te wrijven met natriumsulfaat en daarna met petroleum-aether te extraheeren, een gelijk blauwe kleur, zoo niet sterker, zou gevonden worden. 5 c.c. van hetzelfde konijnenbloedserum werden aangewreven met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en met petroleum-aether geëxtraheerd, en ingedampt tot 0.2 c.c. Dit extract was kleurloos en gaf na toevoeging van 1.5 c.c.  $\text{SbCl}_3$  geen blauwe kleur, dus 0 L.E.B.

I.<sup>3</sup> De beide hierboven beschreven proeven zijn met serum gedaan. Kan men misschien ook in bloedlichaampjes vitamine-A aantoonen?

Hier toe werden de bloedlichaampjes van 20 c.c. konijnenbloed gewasschen en met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gewreven. Na extractie met petroleum-aether met een weinig alcohol (zie Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123</sup>) en indamping tot 0.2 c.c., en na toevoeging van 1.5 c.c.  $\text{SbCl}_3$ , ontstond geen blauwe kleur, maar een roode, die in intensiteit toenam (cholesterine?); dus 0 L.E.B.

Kort weergegeven vonden we dus:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| I | { | 1. 5 c.c. konijnenserum + 5 c.c. alcohol; neerslag + pet. aether → L.E.B. = 5               |
|   |   | 2. 5 c.c. konijnenserum + $\text{Na}_2\text{SO}_4$ + pet. aether → L.E.B. = 0               |
|   |   | 3. ± 10 c.c. konijnenbloedlichaampjes + $\text{Na}_2\text{SO}_4$ + pet. aether → L.E.B. = 0 |

Hoe zal de reactie verlopen als men een extract maakt van het bloed in zijn geheel?

Om dit te beantwoorden gebruikten we runderbloed.

II.<sup>4</sup> 10 c.c. gedefibrineerd runderbloed werden vermengd met een gelijk volume alcohol 96%; het neerslag was rood. Het sediment werd, na centrifugeeren, tweemaal geëxtraheerd met petroleum-aether. Dit extract had een nauwelijks waarneembare gele tint. Na indampen tot 0.2 c.c. en toevoeging van 1.5 c.c.  $\text{SbCl}_3$ , werd een lichtblauwe kleur verkregen: L.E.B. = 1.5.

II.<sup>5</sup> Ter vergelijking werden 10 c.c. serum genomen van dit runderbloed; met 10 c.c. alcohol 96% de eiwitstoffen neergeslagen; het neerslag tweemaal met petroleum-aether geëxtra-



heerd. Dit extract was duidelijk geel gekleurd. Na indampen tot 0.2 c.c. en toevoegen van 1.5 c.c.  $\text{SbCl}_3$  kregen we een blauwe kleur, die, gemeten, bleek te zijn L.E.B. = 3.

In een hoeveelheid serum kunnen we dus tweemaal zo veel vitamine-A aantonen als in een gelijke hoeveelheid bloed. Ook dit wijst op de afwezigheid van carotine en vitamine-A in bloedlichaampjes, en hun aanwezigheid in serum.

Kort samengevat krijgen we:

- II { 4. 10 c.c. runderbloed + 10 c.c. alcohol; neerslag + pet. aether  $\rightarrow$  L.E.B.=1.5  
 { 5. 10 c.c. runderserum + 10 c.c. alcohol; neerslag + pet. aether  $\rightarrow$  L.E.B.=3.0

III. Tot nu toe werd het serum behandeld met gelijke volumina alcohol 96 %. De concentratie wordt daardoor  $\pm$  48 %.

Nu is o.a. door Wolff, Overhoff en van Eekelen<sup>20)</sup> aangetoond, dat vitamine-A gemakkelijk oplost in 90 %-alcohol; carotine lost in alcohol echter slecht op, des te minder naarmate de alcohol meer water bevat. Wanneer we dan ook slechts een gelijk volume alcohol 96 % toevoegen, wordt de concentratie 48 %. Het is begrijpelijk dat in de alcoholfractie (als het serum met alcohol is behandeld) zeer weinig of niets van het vitamine-A of carotine zal zijn te vinden; maar dat het voornamelijk nog in het sediment zal aanwezig zijn, waaruit het dan met petroleum-aether kan worden geëxtraheerd.

Voegt men echter meer alcohol 96 % toe, en wel een tienvoudige hoeveelheid, dan krijgt men een alcoholconcentratie van ruim 87 %, en volledige praecipitatie der eiwitstoffen. Men kan nu verwachten dat het vitamine-A en het carotine in de alcoholfractie te vinden zullen zijn en niet in het sediment. Bij de genomen proeven bleek dat inderdaad het geval te zijn.

III<sup>6</sup>. Uit 10 c.c. runderserum (hetzelfde als in proef II<sup>4</sup> en <sup>5</sup>) werden de eiwitstoffen neergeslagen met 100 c.c. alcohol 96 %. Het witte neerslag werd met petroleum-aether uitgetrokken en de reactie van Carr en Price met dit petroleum-aetherextract gedaan: er ontstond geen blauwe kleur, dus L.E.B. = 0.

III<sup>7</sup>. Ook de alcoholfractie werd met petroleum-aether uitgeschud. Na toevoeging van  $\text{SbCl}_3$  aan het ingedampde extract kregen we een duidelijk blauwe kleur. L.E.B. = 6.







## 2. Bepaling en kwalitatieve scheiding der Carotinoiden.

Voor de bepaling van het carotinoidengehalte in het bloedserum gebruikten we dezelfde methode als voor de vitamine-A-bepaling. Aan een hoeveelheid serum werd het tienvoudige volume alcohol 96 % toegevoegd; neerslag en alcoholfractie werden met petroleum-aether geëxtraheerd; de gele kleur van dit petroleum-aether-extract werd, na indampen tot één of enkele c.c. colorimetrisch in den Lovibond-tintometer bepaald. In het serum van menschen komt naast het carotine ook het xanthophyll voor. In het aangehaalde artikel van Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123)</sup> vinden we een methode aangegeven om deze beide lipochrome pigmenten quantitatief te scheiden. Een mengsel van carotine en xanthophyll wordt in een mengsel van sterke methylalcohol en petroleum-aether gebracht. Voegt men dan zooveel water toe, dat de alcoholconcentratie ongeveer 90 % wordt, dan vormen zich twee lagen: het carotine bevindt zich in de bovenstaande petroleum-aether-laag; het xanthophyll in de methylalcohollaag.

Ook wij hadden gelegenheid in menschelijk bloedserum carotine en xanthophyll naast elkander aan te toonen. De eiwitstoffen van 90 c.c. serum werden gepraecipiteerd met 100 c.c. aethyl-alcohol 96 %, gecentrifugeerd en het sediment geëxtraheerd met petroleum-aether. De petroleum-aether werd afgedampt en de resterende substantie,  $\pm 1$  gram wegende, werd verzeept met  $\frac{1}{2}$  gram KOH in alcohol. Dit werd daarna uitgeschud met petroleum-aether en gedroogd met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Hierin zijn nu het carotine en xanthophyll beide aanwezig. Xanthophyll lost op in 85 %-alcohol; carotine blijft in de petroleum-aether. We schudden dus het petroleum-aether-extract uit met 85 %-alcohol, totdat nagenoeg geen kleur meer in de alcohol overging; de kleur was zeer lichtgeel. Ten overvloede werd deze alcohol eenmaal met petroleum-aether teruggeschud om sporen carotine er weer uit te krijgen. Verdunt men nu de 85 %-alcohol, waarin het xanthophyll aanwezig is, met water, en schudt dan met petroleum-aether uit, dan gaat het xantho-

phyll daarin over. Na deze bewerking hadden we dus naast elkander een hoeveelheid petroleum-aether met carotine, en een met xanthophyll. Na drogen met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en concentreeren door indampen, werden beide oplossingen spectroscopisch onderzocht, en de carotine-oplossing bovendien met een standaard-carotine-oplossing vergeleken. De carotine-oplossing vertoonde de volgende banden:

band I 493—483 m  $\mu$ .

band II 462—452 m  $\mu$ .

Deze kwamen overeen met de banden van de standaard-oplossing en met de banden door andere onderzoekers gevonden. (Zie Vermast<sup>7</sup>), proefschrift, bl. 25 en 157).

De oplossing waarin het xanthophyll zou zitten, vertoonde banden bij:

band I 488—478 m  $\mu$ .

band II 458—450 m  $\mu$ .

Vermast vond (bl. 157) voor xanthophyll de banden bij:

band I 487—470 m  $\mu$ .

band II 454—444 m  $\mu$ .

Willstätter en Stoll (zie Vermast, bl. 25) geven de banden van xanthophyll in alcoholische oplossing als volgt op:

	Band I	Band II	Band III
Laagdikte 5 m.m.	484-472 m $\mu$ .	454-441 m $\mu$ .	410 m $\mu$ . (eindabs.)
Laagdikte 10 m.m.	488-471 m $\mu$ .	454-440 m $\mu$ .	420 m $\mu$ . (eindabs.)

We zien dus overeenstemming bij band I; bij band II vonden wij een band die iets naar de lange-golf-zijde van het spectrum verschoven is, maar wij bepaalden in petroleum-aether, Willstätter en Stoll in alcohol.

Ook xanthophyll reageert met  $\text{SbCl}_3$  en geeft er een blauwe kleur mee, waarvan de absorptieband ligt bij 586 m  $\mu$ . (bl. 38).

### 3. Quantitatieve bepaling van het carotinen en xanthophyll-gehalte in bloedserum.

In het serum komen carotinoiden voor, met name carotine en xanthophyll. Bij onze carotinoiden-bepaling zijn beide dus tezamen berekend. Daar echter alleen het carotine, als voortrap van het vitamine-A, voor ons van belang is, moeten we dus trachten een indruk te krijgen wat het aandeel van het carotine is in het carotinoiden-gehalte van het serum.

Het is niet goed mogelijk om in een kleine hoeveelheid van  $\pm 10$  c.c. serum telkens afzonderlijk zoowel het carotine als xanthophyll te bepalen. De hoeveelheden zijn te klein, om die nog weer apart op de vroeger beschreven wijze te onderzoeken. Afgezien van de onnauwkeurigheid van de bewerking van zulke kleine hoeveelheden, zou de kans op verlies van vitamine-A het niet geoorloofd doen zijn op deze wijze te werk te gaan.

Omtrent het carotinen- en xanthophyll-gehalte in het bloedserum vinden we in de literatuur weinig opgaven. Hammarsten<sup>132)</sup> spreekt in zijn leerboek slechts over wisselende hoeveelheden. Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123)</sup> geven in hun reeds meermalen aangehaald artikel aan dat de verhouding carotinen: xanthophyll dikwijls is ongeveer 3:1, eenige keeren vonden ze gelijke hoeveelheden.

Op het laboratorium van prof. Wolff zijn opzettelijk eenige bepalingen gedaan omtrent de verhouding van het carotinen tot het xanthophyll.

Hierbij werd het serum geprecipiteerd met twee maal de hoeveelheid alcohol 96%. Eiwitneerslag en alcohol-extract werden beide met petroleum-aether geëxtraheerd. Na indampen werd de rest verzeept met 10%-alcoholische loog. Nu werd met petroleum-aether uitgeschud, waarin carotinen en xanthophyll aanwezig zijn. De xanthophyll werd nu overgeschud in 85%-alcohol en weer opgenomen in petroleum-aether. Deze petroleum-aether-oplossingen werden in den stufmeter bepaald.



Er werd gevonden:

I	}	1. 40 c.c. serum; carotine 17.6 $\frac{\gamma^6}{\gamma}$ ; xanthophyll 10.3 $\gamma$ .
		2. 27 c.c. serum; carotine 10.7 $\frac{\gamma}{\gamma}$ ; xanthophyll 12.0 $\gamma$ .
		3. 21 c.c. serum; carotine 16.0 $\gamma$ ; xanthophyll 14.5 $\gamma$ .
		4. 30 c.c. serum; carotine 22.5 $\gamma$ ; xanthophyll 16.4 $\gamma$ .

De verhouding carotine:xanthophyll wordt bij deze sera:

1. carotine:xanthophyll = 17.6:10.3 = 1.7:1	}	gemiddeld 1.3:1
2. carotine:xanthophyll = 10.7:12.0 = 0.9:1		
3. carotine:xanthophyll = 16.0:14.5 = 1.2:1		
4. carotine:xanthophyll = 22.5:16.4 = 1.4:1		

Worden de stufometer-waarden voor xanthophyll berekend als carotine, zooals in het Lovibond-toestel gebeurt, dan vinden we:

II	}	1. carotine 17.6 $\gamma$ ; xanthophyll 6.6 $\gamma$ .
		2. carotine 10.7 $\gamma$ ; xanthophyll 7.7 $\gamma$ .
		3. carotine 16.0 $\gamma$ ; xanthophyll 9.0 $\gamma$ .
		4. carotine 22.5 $\gamma$ ; xanthophyll 10.2 $\gamma$ .

(Carotine en xanthophyll geven, stufometrisch bepaald, verschillende verdunningskrommen (zie Vermast<sup>7</sup>) bl. 137); in geval I wordt het xanthophyll met de xanthophyll-kromme afgelezen; in geval II met de carotine-kromme).

De verhouding wordt:

1. carotine:xanthophyll = 17.6:6.6 = 2.6:1	}	gemiddeld 2:1
2. carotine:xanthophyll = 10.7:7.7 = 1.4:1		
3. carotine:xanthophyll = 16.0:9.0 = 1.9:1		
4. carotine:xanthophyll = 22.5:10.2 = 2.2:1		

Bij onze berekeningen hebben we een verhouding van carotine:xanthophyll = 1:1 aangenomen.

We zijn ons bewust dat hierbij vele fouten worden gemaakt, en in een bepaald geval is dat ook zoo. Maar daar we onze becijferingen verkregen door vele gevallen te nemen, wordt de gemaakte fout daardoor geringer.

Xanthophyll +  $SbCl_3$  geeft een blauwe kleur, waarvan evenals voor carotine een curve zou te maken zijn. Daar deze echter bijna gelijk is aan die van carotine, konden we volstaan met de carotine-curve te gebruiken om uit te rekenen hoeveel L.E.B. een bepaalde hoeveelheid carotinoiden zou geven (zie fig. 15 en 16 in van Eekelen, Emmerie, Julius, Wolff<sup>111</sup>)).

4. De reactie van Carr en Price gebruikt om vitamine-A en Carotinoiden afzonderlijk te bepalen.

Zoowel het vitamine-A, als carotine en xanthophyll reageren met  $SbCl_3$ . Toch meenden we deze reactie te kunnen gebruiken om quantitatief beide carotinoiden en het vitamine-A afzonderlijk te bepalen.

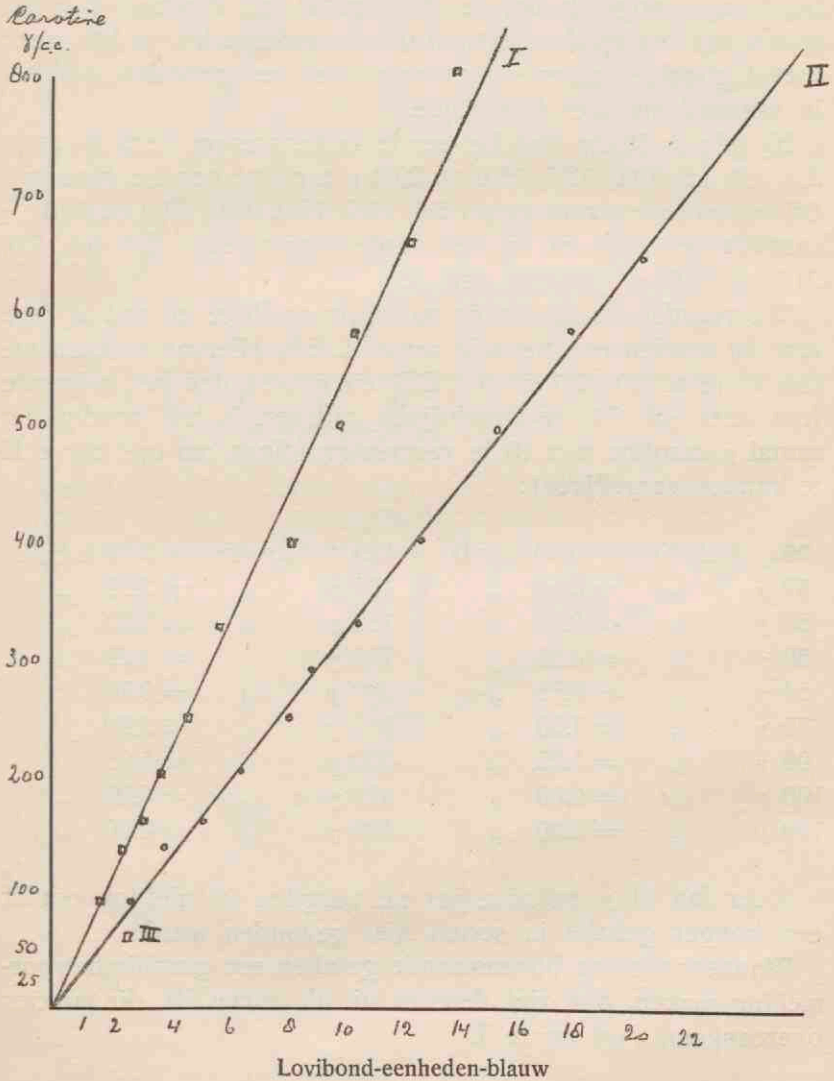
Het principe van deze handelwijze geeft van Eekelen<sup>130</sup>) aan. Hij bepaalde eerst het carotinoiden-gehalte en berekende dan hoeveel Lovibond-eenheden-blauw dit geven zou met  $SbCl_3$ , en trok dit aantal af van het aantal L.E.B., dat het geheele extract van het bloedserum gaf. Het resterende aantal L.E.B. was te danken aan het vitamine-A.

Ook wij bepaalden eerst het carotinoiden-gehalte van 10 c.c. serum en berekenden dan hoeveel L.E.B. deze carotinoiden met  $SbCl_3$  zouden geven. Hiervoor gebruikten we aanvankelijk curve II, die aangeeft hoeveel L.E.B. 0.2 c.c. van een bekende hoeveelheid carotine, opgelost in chloroform, met 2 c.c.  $SbCl_3$ -oplossing geeft, als men per reactie 2 druppels olie toevoegt. (Curve I is een graphische voorstelling van hetzelfde, echter zonder die 2 druppels olie per reactie). Omdat in bloedserum vetten aanwezig zijn, gebruikten we curve II.

Wanneer we echter in sommige gevallen het totale aantal L.E.B. (verkregen door vitamine-A + carotinoiden +  $SbCl_3$ ) verminderen met het berekende aantal L.E.B. van carotine +  $SbCl_3$ , kregen we negatieve waarden. Daar dit ons niet juist voorkwam, hebben we zelf een curve opgesteld. We hebben hiervoor varkensserum gebruikt, dat geen carotinoiden bevat. Hieraan voegden we een bekende hoeveelheid carotine toe, opklimmend in sterkte, opgelost in petroleum-aether.

Reactie van Carr en Price } 0.2 c.c. +  
 met Carotine } 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$

- I. Carotine in chloroform.
- II. idem + 2 druppels olie per reactie.
- III. Eenige door v. Euler opgegeven waarde.





Bij drie monsters varkensserum hebben we verschillende hoeveelheden carotine gevoegd.

Eerst bepaalden we in duplo hoeveel vitamine-A in 10 c.c. serum aanwezig was; dit was resp.: 3.0; 3.5 en 0 L.E.B. (we mogen hierbij even opmerken, dat de eerste beide sera onderzocht zijn op 30 Aug. en 1 Sept. 1932; de laatste 21 Dec. 1932; het is n.m. mogelijk, dat de afwezigheid van vitamine-A in het serum van het op den laatsten datum onderzochte varken geen toevalligheid is, maar samenhangt met het gebruikte voedsel in verband met het jaargetijde.).

Bij telkens 10 c.c. van het eerste varkensserum werd nu resp. 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0 en 20.0  $\gamma$  carotine per c.c. gevoegd. Bij het tweede serum resp.: 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 30.0 en 40.0  $\gamma$  carotine per c.c.; en bij het derde serum resp.: 3.2, 6.4, 9.6, 24.0 en 32.0  $\gamma$  carotine per c.c.

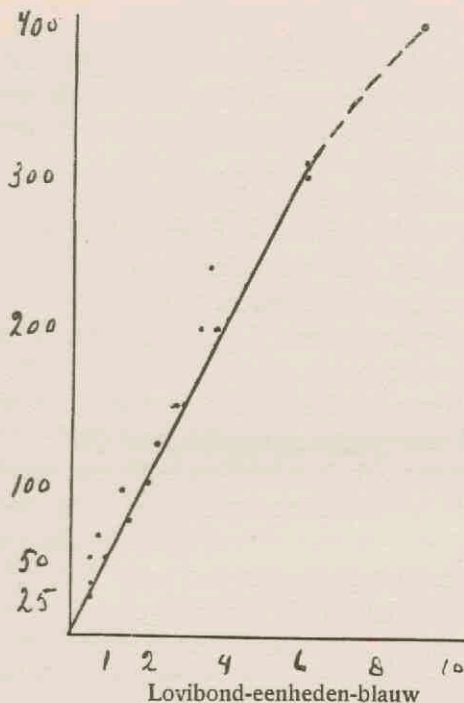
We voerden nu de reactie van Carr en Price uit met al deze sera en vonden een bepaald aantal L.E.B. Hiervan trokken we dan af resp. 3.0; 3.5 en 0 L.E.B. en kregen dan het volgende (om later (bl. 71) te beschrijven redenen is het noodig het aantal  $\gamma$  carotine met 10 te vermenigvuldigen om met curve II te kunnen vergelijken):

25 $\gamma$ Carotine = 0.50 L.E.B.	125 $\gamma$ Carotine = 2.20 L.E.B.
32 $\gamma$ „ = 0.50 „	150 $\gamma$ „ = 2.75 „
50 $\gamma$ „ = 0.50 „	150 $\gamma$ „ = 2.90 „
50 $\gamma$ „ = 0.85 „	200 $\gamma$ „ = 3.25 „
64 $\gamma$ „ = 0.75 „	200 $\gamma$ „ = 3.70 „
75 $\gamma$ „ = 1.50 „	240 $\gamma$ „ = 3.50 „
96 $\gamma$ „ = 1.25 „	300 $\gamma$ „ = 6.00 „
100 $\gamma$ „ = 2.00 „	320 $\gamma$ „ = 6.00 „
100 $\gamma$ „ = 2.00 „	400 $\gamma$ „ = 9.00 „

Meer dan 40  $\gamma$  carotine per c.c. voegden we niet toe, omdat een hooger gehalte in serum niet gevonden werd.

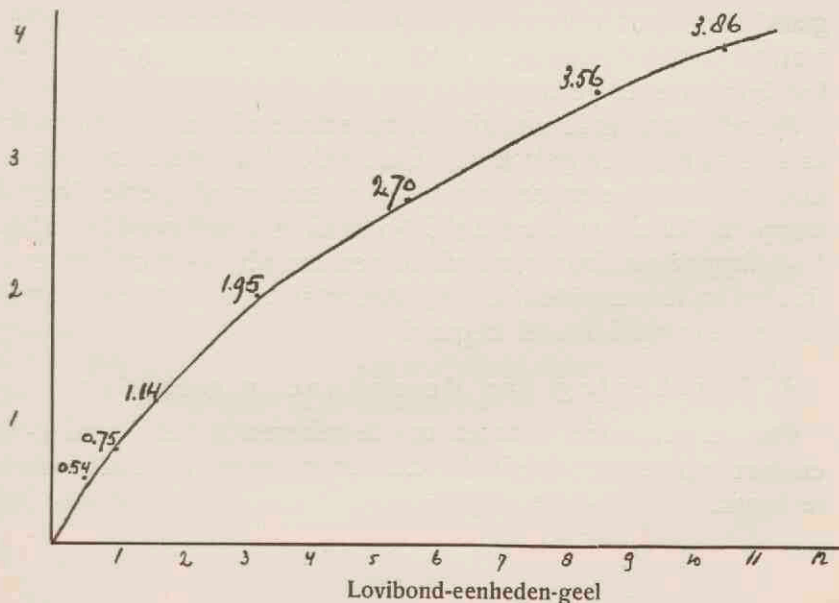
Wanneer we van bovenstaande getallen een graphische voorstelling maken, dan ziet deze er uit als curve IV, die precies overeenkomt met curve I.

Carotine  
γ/c.c.



IV. Reactie van Carr en Price met bekende hoeveelheid carotine, opgelost in petroleum-aether, toegevoegd aan varkensserum. 0.2 c.c. carotine-oplossing + 2 c.c.  $SbCl_3$ .

Carotine  
γ/c.c.



We hebben dan ook steeds met curve I = IV gewerkt, en niet meer met curve II (In ieder geval is curve IV in het onderste gedeelte gelijk aan curve I, misschien zou het met meer carotine een kromme blijken te zijn).

### c. Beschrijving van de gevolgde methode.

Thans volgt een beschrijving van de wijze, waarop we in een bepaald geval onze methode toepasten.

Ongeveer 20 c.c. bloed werden gecentrifugeerd en het serum afgepipetteerd en gemeten. Daarna werd een tienvoudige hoeveelheid alcohol 96 % toegevoegd en weer gecentrifugeerd. De alcohol, die bovenstond, was meer of minder geel gekleurd. Deze werd afgeschonken in een scheidrecter en  $\pm 20$  c.c. water toegevoegd. Deze verdunde alcoholische oplossing werd vervolgens minstens drie maal uitgeschud met telkens  $\pm 100$  c.c. petroleum-aether, totdat de petroleum-aether niet meer gekleurd werd. Ook het eiwitneerslag, dat in de centrifugeerbuis aanwezig was, werd enkele malen met petroleum-aether uitgewasschen. De vereenigde petroleum-aether-extracten werden met water gewasschen en met watervrij natriumsulfaat gedroogd en in een Soxhlet-apparaat ingedampt. Was dit ingedampt tot  $\pm 10$  c.c., dan werden deze in een reageerbuisje gedaan en verder ingedampt. De laatste enkele c.c. tenslotte werden dan in het reageerbuisje met 1 c.m. middellijn van het Lovibond-toestel gedaan.

Hierin werd verder ingedampt tot enkele of 1 c.c., afhankelijk van de sterkte der gele kleur. Deze gele kleur werd nu in den Lovibond-tintometer bepaald. Vervolgens werd verder ingedampt tot 0.2 c.c. en 1 c.c.  $\text{Sb Cl}_3$ -oplossing toegevoegd (waarbij 1—2 druppels azijnzuuranhydride per c.c.  $\text{Sb Cl}_3$ -oplossing, om troebeling te vermijden) en de dan ontstane blauwe kleur snel in het Lovibond-toestel bepaald.

### d. Berekening van de gevonden waarden.

Om de gevonden waarden om te rekenen in het vitamine-A en carotinoiden-gehalte in 10 c.c. serum, gingen we als volgt te werk.



Indien mogelijk gingen we uit van 10 c.c. serum. Waren deze niet aanwezig, dan rekenden we het gevonden aantal  $\gamma$  carotine om op 10 c.c. serum.

Reeds Hijmans van den Bergh c.s.<sup>123)</sup> schreven, dat een bepaalde hoeveelheid carotine wel colorimetrisch aan zijn kleurintensiteit kan bepaald worden, maar dat deze niet regelmatig afneemt bij verdunning. Dit blijkt ook uit curve V, gemaakt om te kunnen aflezen hoeveel Lovibond-eenheden-geel (L.E.G.) door een bepaald aantal  $\gamma$  carotine per c.c. gegeven worden (zie fig. 18 in van Eekelen c.s.<sup>111)</sup>). Die graphische voorstelling is niet rechtlijnig, maar krom. Bij hoeveelheden van meer dan  $\pm 2.5 \gamma$  carotine per c.c. (is  $> 5$  L.E.G.) wordt het aflezen van het Lovibond-toestel onnauwkeurig. We zijn daarom bij al onze bepalingen beneden 5 L.E.G. gebleven en moesten daartoe ook het petroleum-aether-extract vaak minder ver indampen, als er meer carotine aanwezig was. Wanneer we ingedampt hadden tot b.v. a c.c., dan schonken we hiervan 1 c.c. in het reageerbuisje van het Lovibond-toestel en bepaalden de gele kleur.

Hiervoor vonden we b.v. b L.E.G. Deze b L.E.G. kwamen overeen met c  $\gamma$  carotine per c.c. volgens curve V. We hadden echter niet 1 c.c. carotine-oplossing, maar a c.c. Hierin waren dus aanwezig  $a \times c \gamma$  carotine. Dit is dus de hoeveelheid carotine in ons monster serum gevonden. Was dit niet 10 c.c. geweest, maar b.v. x c.c., dan was in 10 c.c. serum dus aanwezig geweest  $\frac{10}{x} \times a \times c \gamma$  carotine. Dat zij y  $\gamma$  carotine.

Thans gaan we uitrekenen, hoeveel Lovibond-eenheden-blauw (L.E.B.) deze y  $\gamma$  carotine zouden geven na reageeren volgens Carr en Price. Hiertoe maken we gebruik van curve IV. We dampten in tot 0.2 c.c., waarin dus y  $\gamma$  carotine aanwezig zijn. We voegden 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing toe. Daar curve IV is gemaakt voor wisselende hoeveelheden  $\gamma$  carotine per 1 c.c. en niet per 0.2 c.c. (zooals wij doen), en daar wij reageerden met 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing, en niet met 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing (dit geschiedde om de concentratie van de meest zeer geringe hoeveelheid carotine en vitamine-A zoo groot mogelijk te houden, waardoor de blauwe kleur zooveel te intenser bleef), moest

dus tenslotte met  $5 \times \frac{22}{1.2} = 9.16$  vermenigvuldigd worden. Voor 9.16  $\gamma$  carotine per c.c. zouden we vinden b.v.: z L.E.B. volgens curve IV.

Wanneer we nu verder ingedampt hebben tot 0.2 c.c., en 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplossing hebben toegevoegd, dan vinden we b.v.: p L.E.B. Waren we niet precies uitgegaan van 10 c.c. serum, maar van x c.c., dan vermenigvuldigen we dit getal met  $\frac{10}{x}$ . Dit is niet geheel juist. Voor carotine +  $\text{SbCl}_3$  geldt in ieder geval bij de kleinere hoeveelheden, wel een rechtlijnige evenredigheid (zie curve I, II IV). Maar voor vitamine-A +  $\text{SbCl}_3$  is dit niet het geval. Maakt men een curve van Ratten-eenheden (R.E.) vitamine-A en L.E.B., dan krijgt men geen rechte, maar een gebogen lijn. Men is hierbij uitgegaan van het feit, dat 5 R.E.-vitamine-A overeenkomen met 5 L.E.B. Komt men boven 5 L.E.B., dan is het aantal R.E. iets meer; komt men beneden 5 L.E.B., dan is het aantal R.E. iets minder. Hoe het echter is in het serum, waar we reageren met carotinoiden + vitamine-A +  $\text{SbCl}_3$ , weten we niet. De fout, die we hier maken, is echter zoo gering, dat we die verwaarloozen kunnen.

We hebben dus in 10 c.c. serum gevonden  $\frac{10}{x} \times p$  L.E.B., dit zij r L.E.B. Voor carotine +  $\text{SbCl}_3$  hadden we uitgerekend, dat dit zou geven z L.E.B. Voor het vitamine-A in 10 c.c. serum blijft dus over r-z L.E.B.

We zullen nu een willekeurig voorbeeld uitwerken. Bij 8 c.c. serum werd 80 c.c. alcohol gevoegd. De alcohol-fractie was geel gekleurd. Deze werd met petroleum-aether uitgeschud en ingedampt tot 2 c.c. De gele kleur van het petroleum-aether-extract werd in het Lovibond-toestel bepaald; we vonden 3 L.E.G. Deze 3 L.E.G. komen volgens curve V overeen met 1.85  $\gamma$  carotine (+ xanthophyll), aanwezig in 1 c.c. We dampten in tot 2 c.c., dus in de 8 c.c. serum waren  $2 \times 1.85 = 3.70$   $\gamma$  carotinoiden aanwezig. In 10 c.c. serum zouden aanwezig zijn  $\frac{10}{8} \times 3.7 = 4.6$   $\gamma$  carotinoiden.

Volgens curve IV zouden  $10 \times 4.6 = 46$   $\gamma$  carotine/c.c. geven: 0.8 L.E.B.

Na indampen tot 0.2 c.c. en toevoegen van 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$ -oplos-

sing kregen we 3 L.E.B., d.i. voor 10 c.c. serum  $\frac{10}{8} \times 3 = 3.8$  L.E.B. Er gaat af voor carotinoiden 0.8 L.E.B. Voor vitamine-A blijft dus over 3 L.E.B.

We waren gewend dit in het kort aldus weer te geven:

8 c.c. serum + 80 c.c. alcohol, geel +

8 c.c. serum  $\rightarrow$  2 c.c.  $\rightarrow$  3 L.E.G. = 4,6  $\gamma$  car./10 c.c. serum.

8 c.c. serum  $\rightarrow$  0.2 c.c.  $\rightarrow$  3 L.E.B. = 3.8 L.E.B./10 c.c. serum

$10 \times 4.6 = 46 \gamma$  car. = 0.8 L.E.B. Vit. A = 3 L.E.B.

e. Toevoeging van een bekende hoeveelheid vitamine-A.

We legden ons de vraag voor of met onze methode wel alle vitamine-A, dat in het serum aanwezig is, wordt aangetoond, of dat een gedeelte tijdens de bewerking verloren gaat.

Ter beantwoording van deze vraag hebben we een bekende hoeveelheid vitamine-A toegevoegd aan varkensserum, waarvan we eerst het vitamine-A-gehalte hadden bepaald; en daarna hebben we getracht de toegevoegde hoeveelheid vitamine-A weer terug te vinden.

We bepaalden eerst in 10 c.c. varkensserum (dat geen carotinoiden bevat) het vitamine-A-gehalte. In duplo bepaald vonden we beide keeren 3 L.E.B.

Daarna voegden we een bekende hoeveelheid vitamine-A toe in den vorm van een verzeept concentraat. We losten dit op in petroleum-aether en verdunden het 1250 maal. 0.2 c.c. van deze verdunde vitamine-A-oplossing gaf met 1 c.c.  $\text{SbCl}_3$ : 3.5 L.E.B.

Met opzet namen we een zoo sterk verdunde oplossing, omdat bij minder sterke verdunning de blauwe kleur van het reactiemengsel met  $\text{SbCl}_3$  veel te donker zou zijn om nauwkeurig te kunnen aflezen met den Lovibond-tintometer.

Bij 10 c.c. varkensserum voegden we nu 0.2 c.c. van deze verdunde vitamine-A-oplossing toe; behandelden het serum verder als gewoonlijk. Met  $\text{SbCl}_3$  vonden we in 3 gevallen resp. 6.0; 6.5 en 6.5 L.E.B.



Wanneer we daarvan aftrekken de 3 L.E.B., die in het serum reeds aanwezig waren, dan blijkt, dat er voor de toegevoegde vitamine-A-oplossing overblijven resp. 3.0; 3.5 en 3.5 L.E.B.

We hadden een oplossing toegevoegd die 3.5 L.E.B. gaf met  $\text{SbCl}_3$ ; dus in 2 der 3 gevallen vonden we alles terug, en in het 3e geval bijna alles.

We mogen dan ook aannemen, dat quantitatief alle aanwezige vitamine-A door deze methode aantoonbaar is.

Alleen kleeft aan deze controle-proef het bezwaar, dat waarschijnlijk het normaal-aanwezige vitamine-A anders in het serum opgelost is, dan de vitamine-A, die we zelf toevoegden.

#### f. Enkele opmerkingen.

Nog enkele opmerkingen laten we hier volgen:

1. Het serum was meestal helder, lichtgeel. Soms was het echter donkergeel (neonati!); soms troebel door veel vet.

2. Na toevoeging van alcohol slaan de eiwitstoffen neer; het neerslag was wit, op een enkele uitzondering na. De alcohol-laag, die na centrifugeeren boven het neerslag stond, was meestal heel lichtgeel gekleurd, soms donkergeel. Dit laatste was altijd het geval bij het serum der neonati, tengevolge van de groote hoeveelheid bilirubine, daarin aanwezig.

Naast de bilirubine geven de carotinoiden ook de gele kleur. Daar bilirubine niet in petroleum-aether oplost, was deze bij het uitschudden bijna altijd niet of weinig gekleurd als er veel bilirubine aanwezig was; de alcohol daarentegen behield dan zijn gele kleur. Het anhepatische karakter dezer bilirubine komt hierin tot uiting.

3. Bij onze proefnemingen kregen we den indruk, dat het aantal L.E.B., dat men vond, toenam, naarmate het meer dagen duurde voordat het serum afgewerkt kon worden. Dit was een indruk, dien we gekregen hadden, maar opzettelijke proefnemingen wezen in dezelfde richting.

Op 11.4.33 bepaalden we het vitamine-A-gehalte in het bloed-serum van F. We vonden 2.8 L.E.B. Op 19.4.33 op dezelfde wijze bepaald (na bewaren van het serum in de ijskast) gaf 3.6 L.E.B.; en tenslotte op 12.5.33 vonden we 4.9 L.E.B.

De oorzaak hiervan is ons niet bekend. Misschien speelt oxycholesterine hierbij een rol.

In ieder geval is het zaak het serum zoo spoedig mogelijk te onderzoeken.

#### IV. Samenvatting.

In dit hoofdstuk wordt eerst besproken de voornaamste literatuur omtrent het vitamine-A en de carotinoiden in het bloedserum, waarbij nagegaan wordt dat de meeste schrijvers geen onderscheid maken in de quantitative bepaling van de carotinoiden en van het vitamine-A; uitgezonderd van Eekelen.

Enkele cijfers worden genoemd.

Er wordt op gewezen, dat het voedsel een belangrijken invloed heeft op het gehalte dezer stoffen in het serum.

Daarna wordt de methode besproken, waarmede verschillende schrijvers bepalingen deden omtrent het gehalte van de carotinoiden en van het vitamine-A in serum.

Dan volgt de bespreking van de methode, zooals die door ons, eenigszins gewijzigd, gebruikt werd. Het voornaamste verschil is, dat wij 10 maal zooveel alcohol 96 % aan het serum toevoegen, waardoor alle carotinoiden en vitamine-A in de alcohol overgaan, en niet aanwezig zijn in het eiwitneerslag; uit de alcohol kunnen deze stoffen in petroleum-aether worden overgeschud.

Dan wordt de methode nagegaan hoe kwalitatief en quantitatief de beide carotinoiden: carotine en xanthophyll, gescheiden en bepaald kunnen worden.

De methode wordt nauwkeurig beschreven en de berekening der gevonden waarden, met een uitgewerkt voorbeeld, gegeven.

Door toevoeging van een bekende hoeveelheid vitamine-A aan varkensserum blijkt, dat deze methode de hoeveelheid toegevoegde vitamine-A quantitatief terug doet vinden.

Tenslotte wordt even gewezen op de gele kleur van de alcoholfractie, en de eisch besproken om het serum zoo spoedig mogelijk te bewerken.

## HOOFDSTUK IV.

### HET VITAMINE-A EN CAROTINE-GEHALTE IN HET BLOEDSERUM VAN DEN MENSCH.

#### I. Het Vitamine-A-gehalte.

Op de wijze, in het vorige hoofdstuk beschreven, hebben we ongeveer 500 sera van menschen op het vitamine-A- en carotine-gehalte onderzocht.

Het bloed werd meestal verkregen door venaepunctie, behalve bij vrouwen in partu, waar het bloed zonder meer kon worden opgevangen; en bij de pasgeborenen, van wie het bloed uit de placenta verkregen kon worden, wanneer deze nog in den uterus aanwezig was; men kan het bloed uit de navelstreng opvangen, en het is soms merkwaardig te zien, dat bij een contractie van den uterus het bloed met een krachtigen straal te voorschijn komt; de placenta wordt als het ware leeggeperst; meestal is zoo wel enkele tientallen c.c. bloed te verkrijgen.

In de tabellen vindt men alle gevallen opgeteekend. We hebben een onderscheid gemaakt in gezonde personen, die we weer in 2 klassen verdeeld hebben; daarna volgen de moeders en kinderen, tenslotte de zieken.

#### a. Gezonde personen.

Om een inzicht te krijgen in het vitamine-A-gehalte van het bloedserum hebben we eerst een onderzoek ingesteld naar het gehalte in het bloedserum van gezonde personen.

Dit waren er 193. Men vindt hieronder studenten, verpleegsters en patiënten. Onder deze laatsten reken ik als gezonde personen degenen die opgenomen waren wegens een traumati-

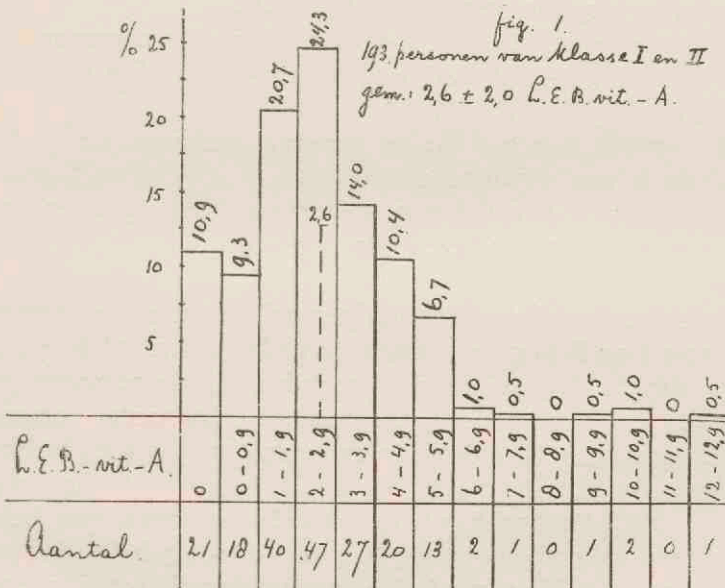


sche afwijking (contusies, fracturen, ulcus traumaticum, schotwonden) en verder patiënten die opgenomen waren voor de operatie van een hernia of dermoidcyste, of met varices; en tenslotte patiënten die met vage klachten ten onderzoek kwamen en bij wie geen afwijkingen gevonden werden.

Zwangeren, kraamvrouwen en jonggeborenen hebben we in een aparte groep vereenigd.

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van deze 193 personen was  $2.6 \pm 2.0$  L.E.B.

Het gehalte wisselde van 0 tot 12.1 L.E.B., ligt dus ver uiteen. Nemen we bij elkander het aantal gevallen, dat geen vitamine-A heeft in het serum, en dat waarvan de waarde valt tusschen 0 en 0.9 L.E.B.; 1 en 1.9 L.E.B. enz., en geven dit weer in procenten, dan vinden we, als we deze gegevens in curve brengen, het volgende (figuur 1). <sup>1)</sup>



1) In deze en volgende figuren geeft de hoogte der kolommen weer, het percentage der gevallen, die vallen in een groep met 1 L.E.B. verschil; het absolute aantal vindt men er onder vermeldt; het cijfer aan de top van de stippellijn is het gemiddelde vitamine-A-gehalte.

Men ziet hieruit, dat in 10.9 % der gevallen geen vitamine-A in het serum was aan te toonen; en dat de lage waarden sterker vertegenwoordigd zijn dan de hoogere.

Daar het vitamine-A in het bloedserum o.a. afkomstig kan zijn van het voedsel, kan men verwachten dat personen, die een voeding krijgen, die rijker is aan vitamine-A, ook een hoger vitamine-A-gehalte in hun serum zullen hebben.

Om dit na te gaan hebben we de 193 personen in twee groepen verdeeld: de eerste groep omvat 60 personen uit beter-geïtueerde kringen (klasse I), waaronder we rekenen studenten, verpleegsters en nog enkele andere personen, gelijk men in de tabel vindt vermeld. De tweede groep omvat 133 personen uit minder-goed-geïtueerde kringen (klasse II).

Wanneer men nu het gemiddelde vitamine-A-gehalte van de 60 personen van klasse I bepaalt, dan vinden we  $3.6 \pm 2.4$  L.E.B. Het gehalte wisselde van 0 tot 12.1 L.E.B.

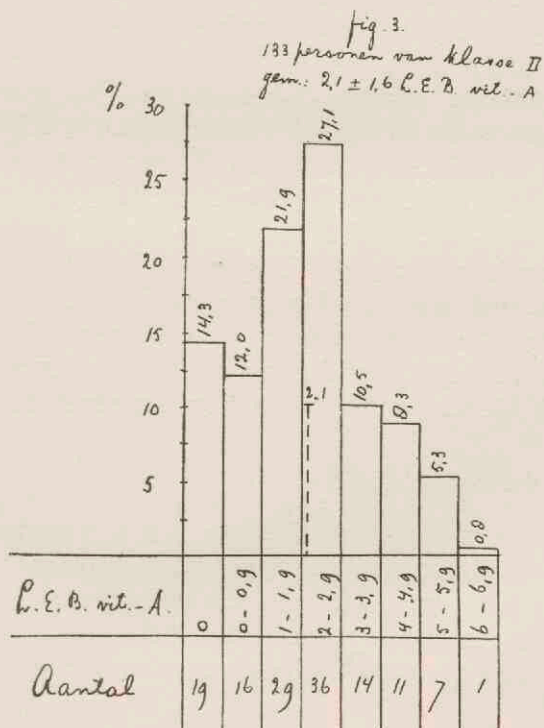
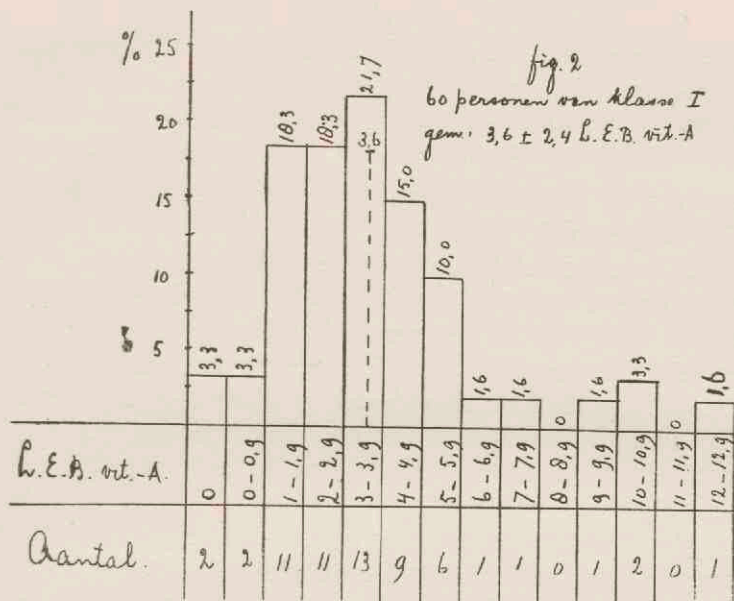
Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 133 personen van klasse II was  $2.1 \pm 1.6$  L.E.B.; het gehalte wisselde van 0 tot 6.5 L.E.B.

Het verschil tusschen beide groepen bedraagt  $1.5 \pm 0.34$  L.E.B. en is dus significantief.

We kunnen dit verschil nog duidelijker doen uitkomen door weer een curve op te stellen (fig. 2 en 3).

Uit de fig. 2 en 3 zien we het verschil tusschen de personen van klasse I en II nogmaals duidelijk gedemonstreerd. Procentsgewijs zijn de lage vitamine-A-waarden bij de personen van klasse II veel sterker vertegenwoordigd. Het aantal personen bij wie geen vitamine-A in het serum aantoonbaar was, bedroeg bij klasse I slechts 3.3 %, bij klasse II 14.3%. Uit alles blijkt wel dat het vitamine-A-gehalte van de personen van beter-geïtueerde kringen verreweg het vitamine-A-gehalte der personen van klasse II overtreft. De verwachting die we uitspraken, dat klasse I gemiddeld een hoger vitamine-A-gehalte in het serum zou hebben, is uit de cijfers aangetoond.

Onder de 193 gezonde personen zijn 157 mannen en 36





vrouwen. Berekenen we voor deze afzonderlijk het gemiddelde vitamine-A-gehalte, dan vinden we:

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 157 mannen =  $2.6 \pm 2.0$  L.E.B.  
 Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 36 vrouwen =  $2.6 \pm 2.0$  L.E.B.

Een verschil tusschen mannen en vrouwen kon dus niet worden aangetoond.

Uit den aard der zaak wordt in de zomermaanden meer vitamine-A-houdend voedsel genuttigd dan 's winters.

Het zou misschien in het serum ook aan te toonen zijn, dat er een seizoeninvloed bestaat. Wanneer we dan ook afzonderlijk de gemiddelden berekenen van het vitamine-A-gehalte van het serum van personen die 's zomers (van Mei tot October) of 's winters (van November tot April) onderzocht zijn, dan vinden we het volgende:

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van het serum van 29 personen van klasse I onderzocht in Mei tot October is:  $4.2 \pm 3.2$  L.E.B. Idem van 31 personen onderzocht in November tot April:  $3.1 \pm 1.2$  L.E.B. Het verschil is  $1.1 \pm 0.63$  L.E.B., is dus niet significantief.

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 74 personen van klasse II onderzocht in Mei tot October is  $2.0 \pm 1.5$  L.E.B. Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 59 personen van klasse II onderzocht van November tot April is  $2.2 \pm 1.6$  L.E.B. Het verschil is  $0.2 \pm 0.27$  L.E.B.; is dus niet significantief.

We maken hieruit op, dat er geen duidelijk verschil is aan te toonen in het vitamine-A-gehalte van het serum, 's zomers en 's winters. Het vermoeden dat er een „seizoeninvloed” zou waar te nemen zijn, kon dus niet zeker worden aangetoond. De oorzaak hiervan ontgaat ons nog ten eenenmale.

#### b. Moeders en kinderen.

Nu we het vitamine-A-gehalte van gezonde personen onderzocht hebben, willen we ons thans wenden tot het vitamine-A-gehalte van het serum van moeders en kinderen. We rekenen deze moeders en kinderen natuurlijk ook wel tot de gezonde personen, maar we hebben toch een afzonderlijke uitwerking

noodig geacht, omdat beide groepen wel bijzondere eischen aan hun vitamine-A-gehalte zullen stellen, vanwege het groei-bevorderend karakter van het vitamine-A. Men zal a priori kunnen verwachten, dat het vitamine-A-gehalte van de moeders en kinderen niet hoog zal zijn. We hebben 74 moeders en 76 kinderen onderzocht. Uit de tabel kan men zien, dat niet steeds zoowel van moeder als kind bloed kon worden verkregen. Tevens vindt men eenige bijzonderheden vermeld omtrent gewicht en geslacht der kinderen; of de vrouwen al of niet zoutloos-dieet moesten houden; de hoeveelste zwangerschap het was; belangrijke feiten tijdens de zwangerschap en bevaling, enz. Evenals voor de gezonde personen hebben we getracht de vrouwen in twee welstands-groepen te verdeelen, maar op een enkele na is het ons niet gelukt voldoende materiaal van de beter-gepositieerde personen te verkrijgen, zoodat we alle vrouwen en kinderen in één groep gebracht hebben.

Het vitamine-A-gehalte der moeders wisselde van 0 tot 5.6 L.E.B.; dat der kinderen van 0 tot 7.1 L.E.B. Berekenen we nu het gemiddelde vitamine-A-gehalte van deze 74 moeders en 76 kinderen, dan krijgen we:

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 74 moeders is  $1.3 \pm 1.2$  L.E.B.

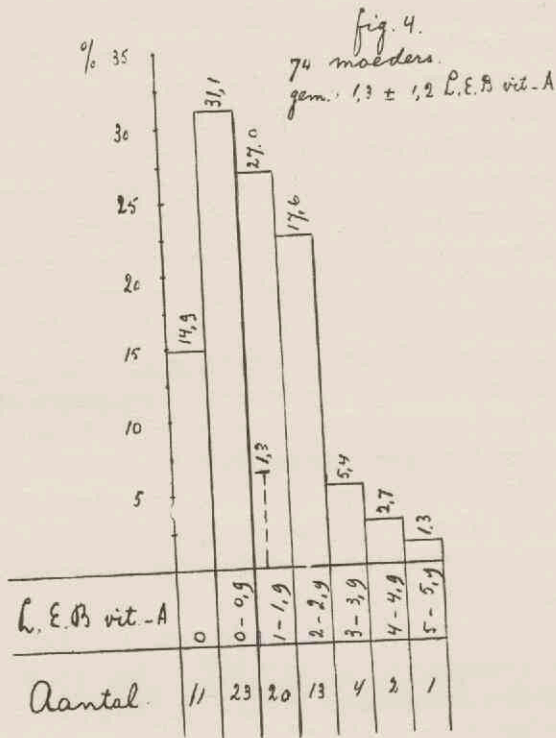
Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van 76 kinderen is  $1.3 \pm 1.6$  L.E.B.

Er bestaat tusschen beide gemiddelde een groote overeenkomst. Voor ieder geval afzonderlijk bestaat deze niet, zooals men gemakkelijk uit de tabel kan aflezen.

Vergelijken we het gemiddelde vitamine-A-gehalte van het serum der moeders en kinderen met dat der 193 gezonde personen, dan blijkt dat zoowel moeders als kinderen gemiddeld beneden dit getal  $2.6 \pm 2.0$  L.E.B. blijven; ja, ook beneden het gemiddelde vitamine-A-gehalte van het serum der personen van klasse II ( $2.1 \pm 1.6$  L.E.B.). 't Verschil met dit laatste is resp.  $0.70 \pm 0.20$  L.E.B. en  $0.70 \pm 0.23$  L.E.B. Beide zijn dus significantief.

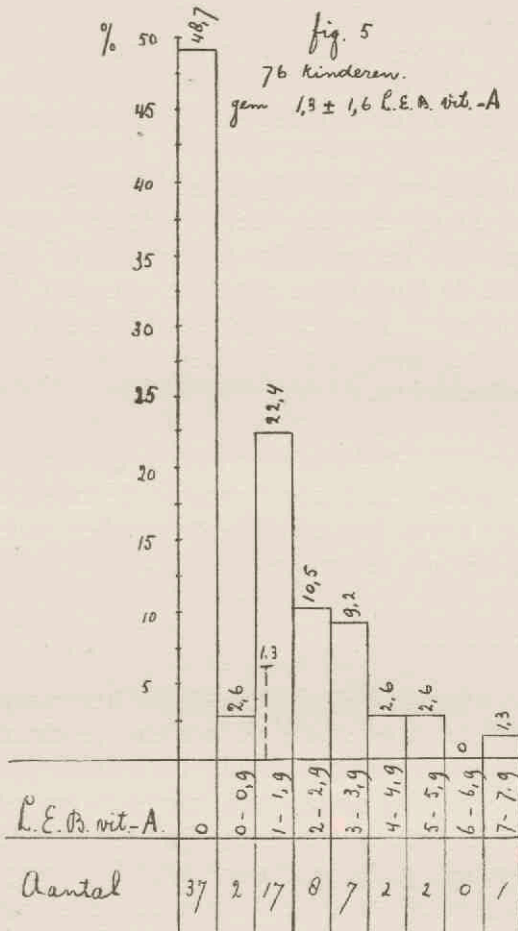
Het serum van moeder en kinderen bevat dus maar weinig vitamine-A. Nog meer komt dit uit, wanneer we voor hen ook

figuren opstellen, waarin het aantal gevallen procentsgewijze is uitgedrukt, dat telkens binnen een groep valt, die met 1 L.E.B. opklimt (figuur 4 en 5).



Vergelijkt men deze figuren met die van de gezonde personen, dan zien we een duidelijke verschuiving naar den kant van de lage waarden. Het aantal personen, bij wie geen vitamine-A in het serum kon worden aangetoond, bedroeg bij de moeders 14.9 %, dus ongeveer gelijk aan het aantal bij de gezonde personen van klasse II. Bij de kinderen was dit zelfs bijna de helft (48.7 %). Uit alles blijkt dus wel, dat moeders en hun pasgeboren kinderen niet veel, ja vaak geen vitamine-A in hun bloedserum hebben. Dit lijkt ons niet van belang ontbloom, wanneer we letten op het groei-bevorderende vermogen van





het vitamine-A, terwijl het ook nog een rol zou te vervullen hebben volgens Mellanby e.a. bij het voorkomen en bestrijden der puerperale sepsis.

Een vraag, die ons zeer veel belang inboezemt is deze: is er verband tusschen het vitamine-A-gehalte in het moederlijk en kinderlijk bloedserum?

In 66 gevallen konden we zoowel van de moeder als van het kind het vitamine-A-gehalte in het serum bepalen. Berekenen

we de correlatie-coëfficiënt van deze gevallen, dan blijkt deze te zijn:  $r = + 0.18 \pm 0.12$ . Dit getal laat niet toe een nauwe betrekking aan te nemen tusschen het vitamine-A-gehalte van het bloedserum van de moeder en haar kind, hoewel deze toch zeker bestaat.

De vergelijking van het vitamine-A-gehalte van het serum van de moeders en dat der kinderen doet ons wel duidelijk zien, dat het vitamine-A niet zonder meer van de moederlijke in de kinderlijke circulatie overgaat. Er zijn ongetwijfeld bijzondere biologische processen, die zich in de placenta afspelen, die het overgaan van het vitamine-A van moeder naar kind beheerschen.

De nummers 281—290 zijn vrouwen en kinderen, bij wie voor of bij de bevalling iets bijzonders was (zie tabel).

Het geringe aantal laat niet toe, de getallen nader te bezien, of er conclusies uit te trekken.

### Moedermelk.

Het kind ontvangt het vitamine-A en het carotine voor de geboorte van de moeder via de placentaire circulatie. Na de geboorte is deze weg afgesloten. Toch heeft het kind deze stoffen voor zijn groei nodig. Het kan hiervoor gebruik maken van de reserves, die in de lever zijn opgestapeld. Deze zijn echter niet groot, gelijk o.a. door Wolff is aangetoond. Het kind zal dus met zijn voedsel in zijn behoefte aan vitamine-A moeten voorzien. En dat gebeurt normaliter ook. Want het natuurlijke kindervoedsel, de moedermelk, bevat vitamine-A; soms in rijke hoeveelheden.

Van de 74 kraamvrouwen hebben we 47 maal melk kunnen onderzoeken; bovendien van 2 andere vrouwen, in het geheel dus 49 maal (zie tabel). Men ziet er uit, dat het vitamine-A-gehalte der melk wisselde van 0 tot 14.0 L.E.B.

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte is:  $6.6 \pm 3.4$  L.E.B. per 10 c.c. melk. Het gemiddelde vitamine-A-gehalte van de moedermelk blijkt dus aanzienlijk veel hoger te zijn dan dat van het

bloedserum, en tevens is hiermede aangetoond, dat de melk een zeer belangrijke vitamine-A-bron is.

Dat het vitamine-A-gehalte der melk niet steeds hetzelfde is, kan blijken uit de bepalingen die we enkele dagen na elkander van de melk derzelfde vrouw konden doen. No. 232 had bij een eerste bepaling geen vitamine-A in de melk, terwijl 5 dagen later 1.5 L.E.B.-vitamine-A in 10 c.c. melk kon worden aangetoond. En bij No. 243 vonden we 7.7 L.E.B. en 4 dagen later 6.4 L.E.B.

Op het laboratorium van prof. Wolff hebben van Eekelen en de Haas<sup>1)</sup> ook moedermelk onderzocht. Zij hebben het carotine- en vitamine-A-gehalte bepaald van de melk van enkele vrouwen van den 1en dag na de bevalling tot de 2e en 3e week, in Maart en April. Ze verzeepden de melk, extraheerden met petroleum-aether, dampden in en bepaalden de waarden colorimetrisch.

Ze komen tot enkele gevolgtrekkingen, en wel: het colostrum bevat meer carotine en vitamine-A dan de later geproduceerde melk; het carotine-gehalte daalt 4—8 dagen na den partus sterk; het vitamine-A-gehalte daalt meer geleidelijk; na eenige weken is de hoeveelheid carotine en vitamine-A ongeveer gelijk aan die van koemelk. De gele kleur van het extract was niet alleen te danken aan carotine, maar ook aan xanthophyll: ze vonden in één geval voor  $\frac{1}{7}$  gedeelte, in een ander geval voor slechts 3% xanthophyll.

Daar het vitamine-A van de melk uit het bloedserum geput moet worden, zou het interessant zijn na te gaan of men enige correlatie zou kunnen vinden tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en van de melk. We willen de correlatie-coëfficiënt berekenen, hoewel we er op wijzen, dat bij het niet standvastige vitamine-A-gehalte van het serum, en ook van dat der melk, de gevolgtrekkingen, die we uit de correlatie-coëfficiënt zouden kunnen maken, met de noodige critiek moeten beschouwd worden.

1) Zal gepubliceerd worden in Acta brevía Neerlandica en in het verslag van de laatste vergadering der Ver. voor Physiol. en Pharmacol. in het Ned. Tijdschr. v. Geneesk.; en in het Geneesk. Tijdsch. v. Ned. Indië.

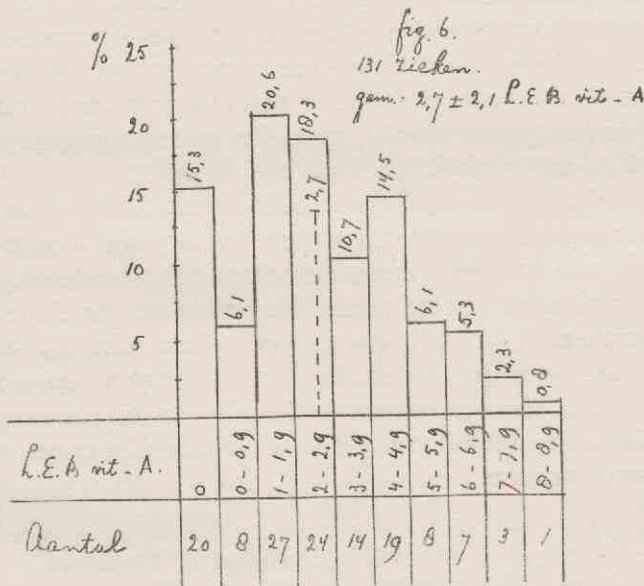


In 43 gevallen konden we het serum en de melk onderzoeken. De correlatie-coëfficiënt tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en van de melk is:  $+ 0.22 \pm 0.15$ .

Zooals te verwachten was, laat deze coëfficiënt niet toe, een nauw verband aan te nemen tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en van de melk der vrouwen.

### c. Zieken.

We komen thans tot de bespreking van het vitamine-A-gehalte der zieken. Deze personen, 131 in getal, behooren alle tot de minder-goed-gesitueerde klasse, en waren in verschillende klinieken of poliklinieken in behandeling. Het bloed van alle patiënten werd verkregen door venaepunctie. Evenals voor de andere gevallen, bepaalden we het gemiddelde vitamine-A-gehalte van deze groep. Dit was  $2.7 \pm 2.1$  L.E.B. Dit is dus vrijwel hetzelfde als het gemiddelde vitamine-A-gehalte van alle gezonde personen tezamen. Maken we voor deze groep een figuur, dan krijgen we fig. 6:



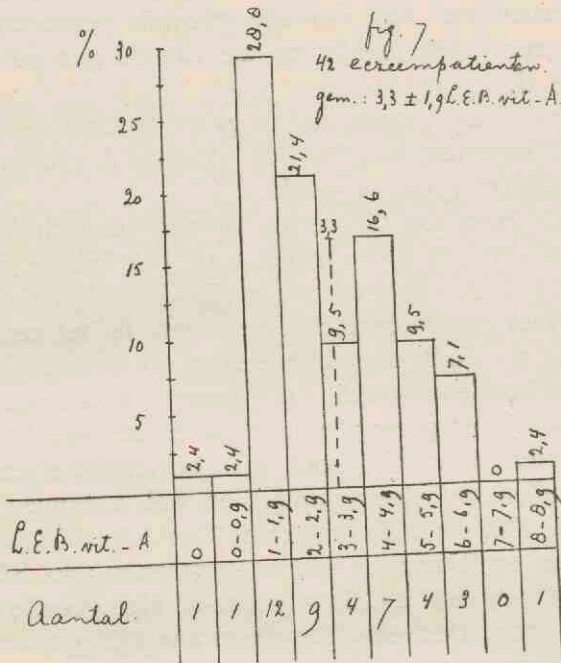
Deze curve laat zien, dat een vrij groot percentage een laag vitamine-A-gehalte heeft; in 15.3 % bevat het serum zelfs geen vitamine-A; en de lage waarden komen het meeste voor. Het vitamine-A-gehalte van de zieken wisselde van 0 tot 8.1 L.E.B. Vergelijken we nu wat we van de zieke personen gevonden hebben met andere groepen, dan komt het gemiddelde het meest overeen met dat van alle gezonde personen tezamen, terwijl de curve veel gelijk op die van de gezonde personen van klasse II.

We moeten dus zeggen, dat in grove trekken de zieken niet een positie innemen, waarbij hun vitamine-A-gehalte veel verschil met andere groepen maakt.

Trouwens, men zou dit slechts kunnen verwachten, wanneer onder de zieken een groot aantal was, waarvan de ziekte door vitamine-A-gebrek zou veroorzaakt zijn. En dat is niet het geval onder de door ons onderzochte personen. In het eerste hoofdstuk hebben we nagegaan welke ziekten door vitamine-A-gebrek veroorzaakt kunnen worden; en wanneer we dan ons materiaal bezien, dan zijn er geen personen onder met groeistoornissen, noch met xerophthalmie, noch met hemeralopie enz. Slechts enkele gevallen met steenvorming, en wel 2 mannen met nierstenen (No. 322 en 325) met resp. 0 en 1.1 L.E.B. vitamine-A in het serum en 2 mannen met ureterstenen (No. 323 en 324) met resp. 4.2 en 5.1 L.E.B. vitamine-A. Het gehalte van deze laatsten is hoog. Dan een man en vrouw met galstenen (No. 358 en 359) met resp. 5.8 en 2.4 L.E.B. vitamine-A.

Het onderzoek van Kuipers heeft verband gezocht tusschen het eczema seborrhoicum der kinderen en het vitamine-A. Het zou voor ons onderzoek zeer belangrijk geweest zijn, indien we ook kinderen met dauwworm daarin hadden kunnen betrekken. Dit is echter niet mogelijk, omdat het verlies van 20 c.c. bloed een te groote ingreep zou zijn. We kunnen van de kinderen wier bloed onderzocht is, ook niet zeggen of hun huid bij de geboorte veel vernix caseosa bevatte, omdat daar geen aantekening van gehouden is. Wel zijn we in staat geweest bij volwassenen, die in behandeling kwamen op de afdeeling voor huidziekten, en die eczeem in één of anderen

vorm hadden, vitamine-A-bepalingen in het serum te doen. Wanneer we deze 42 gevallen nader bezien, dan blijkt, dat het gemiddelde vitamine-A-gehalte is  $3.3 \pm 1.9$  L.E.B. Het gehalte wisselde van 0 tot 8.1 L.E.B., terwijl fig. 7 laat zien, hoe de groepenverdeling is.



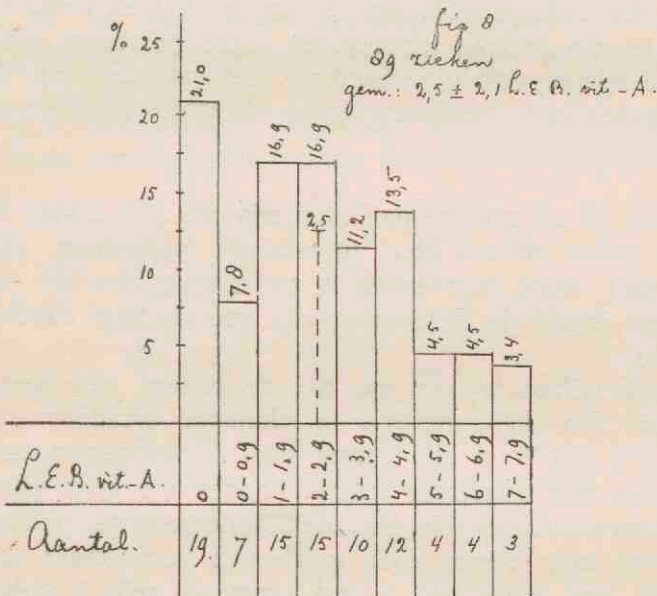
Men ziet een duidelijk verschil tusschen de eczeempatiënten en andere categorieën.

In vergelijking met alle 131 patiënten zien we, dat het verschil is  $0.6 \pm 0.37$  L.E.B. Dit is dus niet significant; statistisch mogen we er dus geen waarde aan hechten. Maar het kleine aantal in aanmerking genomen, lijkt het ons toch wel, dat de eczeempatiënten een afzonderlijke plaats onder de patiënten innemen. Bezien we de figuren 6 en 7, dan valt op, dat onder de eczeempatiënten de lage vitamine-A-waarden slechts in enkele procenten voorkomen (2.4%), terwijl bij alle patiënten samen 15.3% geen vitamine-A in het serum had.



Trekken we de 42 eczeempatiënten van de 131 patiënten af, en berekenen we van de overblijvende 89 gevallen ook het gemiddelde, dan krijgen we  $2.5 \pm 2.1$  L.E.B. Het verschil met het gemiddelde vitamine-A-gehalte der eczeempatiënten is  $0.8 \pm 0.37$  L.E.B. Dit is niet significant. Het vitamine-A-gehalte dezer 89 patiënten wisselde van 0 tot 7.6 L.E.B.

Fig. 8 leert de verhouding van de percentages die 1 L.E.B. van elkander verschillen.



Men ziet een groot verschil met de eczeempatiënten. Het percentage dat geen vitamine-A in het serum heeft, is groot (21%), tegen eczeempatiënten 2.4%. Al kunnen we dus statistisch niet met zekerheid aantonen dat het gemiddelde vitamine-A-gehalte der eczeempatiënten met dat der overige patiënten een verschil maakt, toch blijkt uit dit gemiddelde en uit de figuren, dat over het algemeen de eczeempatiënten een hoger vitamine-A-gehalte in hun serum hebben, dan de andere patiënten.

Vergelijken we de eczeempatiënten met de gezonde personen van klasse II (de eczeempatiënten behoorden alle tot deze klasse), dan zien we dat het verschil van hun gemiddelde vitamine-A-gehalte is  $1.2 \pm 0.32$  L.E.B. Dit verschil is dus wel significantief, statistisch zeker, en komt ook in fig. 3 en 7 duidelijk uit, omdat de eczeempatiënten een „rechtsverschuiving” laten zien. Vergelijking van de overige 89 patiënten met de 133 personen van klasse II laat niet toe een verschil aan te nemen in statistischen zin (verschil is:  $0.4 \pm 2.6$  L.E.B.).

Of we uit dit verschil, dat de eczeempatiënten vertoonen ten opzichte van andere gezonde en zieke personen, conclusies mogen trekken, ook in verband met het onderzoek van Kuipers, wagen we niet te beslissen. Nader onderzoek zal hierover licht moeten laten schijnen.

Onder de 89 overige patiënten zijn wel een aantal die eenzelfde ziekte hebben (b.v. tuberculosis pulmonum, nephritis, lues e.a.), maar hun aantal is zoo gering, dat het niet geoorloofd is uit de berekening van gemiddelden conclusies te trekken.

Alleen wijzen we er op, dat de patiënt met pernicioze anaemie (No. 368), op drie verschillende tijdstippen bepaald, geen vitamine-A in zijn serum had. In het serum van twee patiënten met catarrhale icterus konden we geen vitamine-A in het serum vinden (No. 356 en 357); daarentegen hadden twee patiënten met icterus door galsteenen veroorzaakt (No. 358 en 359), wel vitamine-A in hun serum en zelfs in behoorlijke hoeveelheid (resp. 5.8 en 2.2 L.E.B.).

In twee gevallen van spruw konden we geen vitamine-A aantoonen (Nr. 364 en 365).

Ook ernstige stoornis in de resorptie kan oorzaak zijn dat het vitamine-A in het serum ontbreekt, b.v. bij carcinoma ventriculi (No. 342 en 344).

Deze enkele gevallen bespreken we afzonderlijk, omdat het vitamine-A mogelijk eenigen invloed zou kunnen ondervinden van het ziekteproces. Zoo zou volgens sommigen vitamine-A-gebrek oorzaak van pernicioze anaemie kunnen zijn (zie bl.

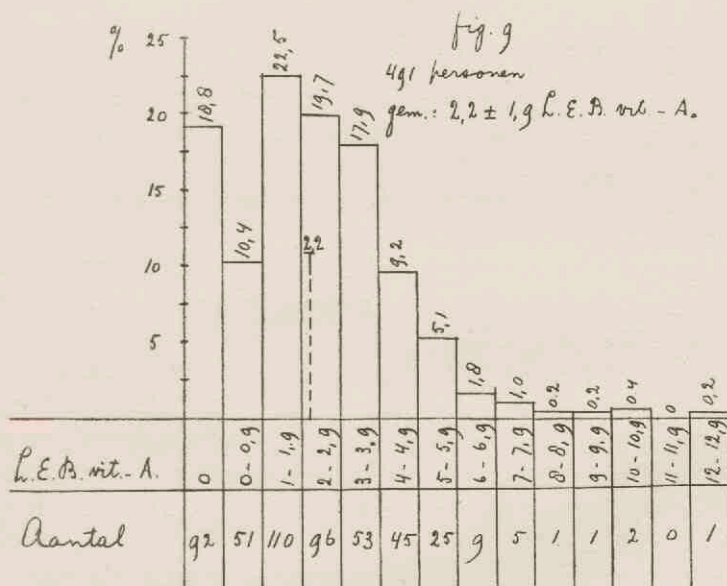
31); de functie stoornis van de lever bij de gevallen van icterus zou invloed op het vitamine-A, dat immers in de lever wordt opgestapeld, kunnen hebben (zie Kaufmann en v. Drigalski). Dat carcinoom van de maag de resorptie van het vitamine-A kan verhinderen, zeiden we reeds.

Andere ziektegevallen zullen we niet nader bespreken; het vitamine-A-gehalte kan men in de tabel aflezen.

#### d. Alle personen.

Van alle 491 onderzochte gevallen bepaalden we tenslotte het gemiddelde vitamine-A-gehalte; dit bleek te zijn  $2.2 \pm 1.9$  L.E.B.

In fig. 9 vindt men de onderlinge verhouding van de met 1 L.E.B. in sterkte opklimmende groepen weergegeven:



Ongeveer  $\frac{1}{5}$  van alle personen heeft geen vitamine-A in het serum; terwijl het grootste gedeelte een laag vitamine-A-gehalte heeft.



## II. Het Carotine-gehalte.

De gele kleurstoffen, die in het bloedserum voorkomen, bestaan voor een gedeelte uit de carotinoiden, n.m. carotine en xanthophyll. We konden aantoonen, dat er ongeveer evenveel carotine als xanthophyll in het menselijk bloedserum aanwezig is. Dat gaat in ieder geval afzonderlijk niet op, maar wanneer men een gemiddelde berekent van een aantal gevallen, wordt de fout veel kleiner. Het carotinoiden-gehalte hebben we bepaald; door hiervan de helft te nemen, verkregen we dus het carotine-gehalte.

In de tabellen vindt men het carotine-gehalte opgegeven. Zooals men ziet, wisselt dit sterk; van  $0.1 \gamma$  tot  $12.5 \gamma$ .

We zullen voor de bespreking van het carotine-gehalte dezelfde groepsverdeling volgen als we deden met het vitamine-A-gehalte.

### a. Gezonde personen.

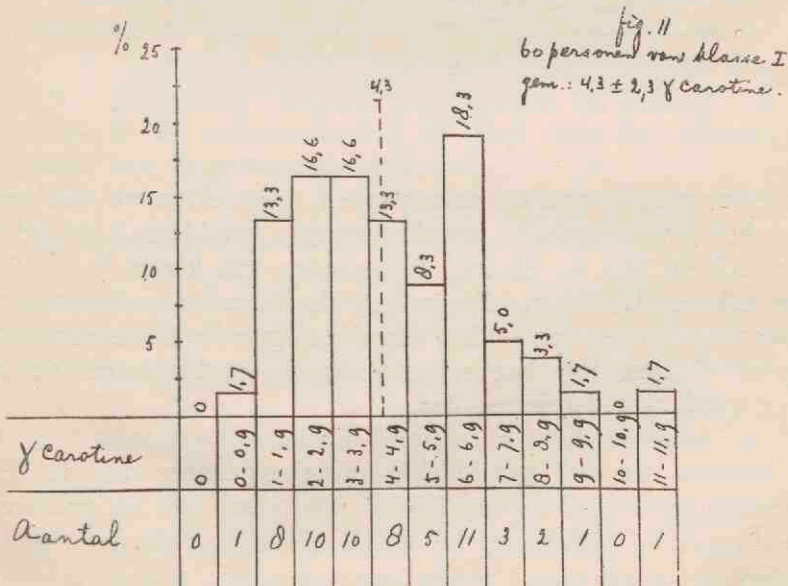
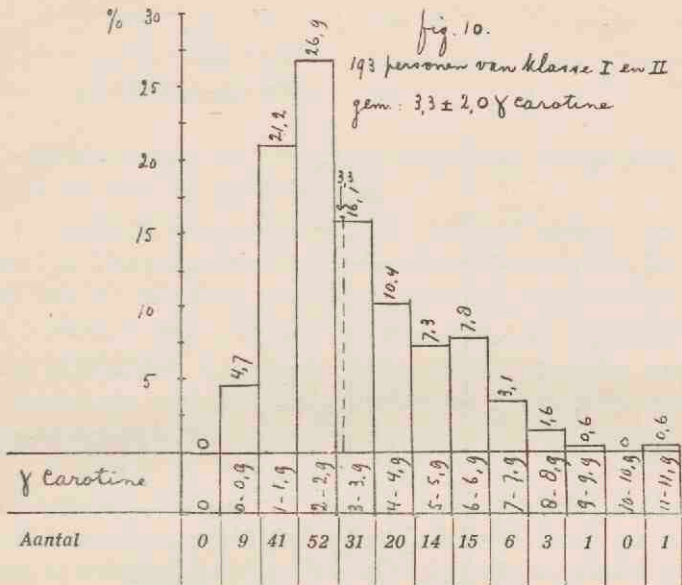
De 193 gezonde personen hadden een gemiddeld carotine-gehalte van  $3.3 \pm 2.0 \gamma$  carotine; het wisselde van  $0.5$  tot  $11.0 \gamma$ .

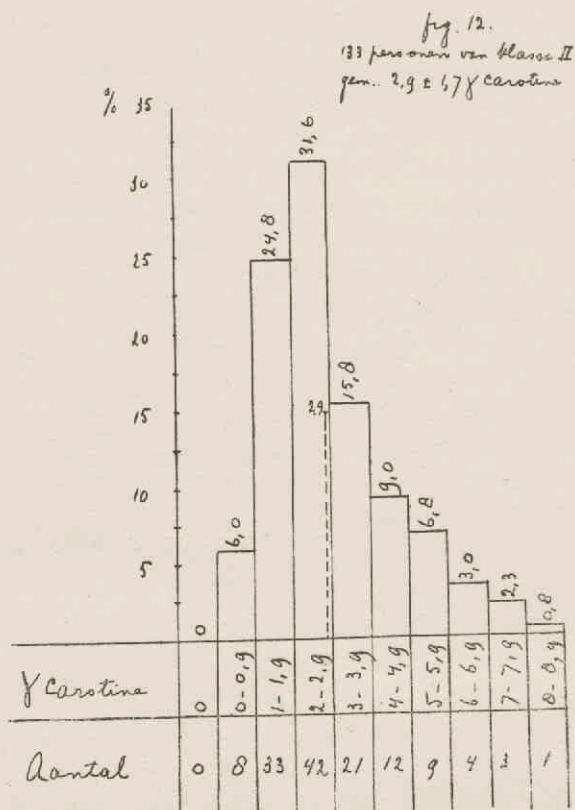
Verdeelen we de gezonde personen weer in 2 klassen, dan blijkt:

Het gemiddelde carotine-gehalte van 60 personen van klasse I:  $4.3 \pm 2.3 \gamma$ . Het gemiddelde carotine-gehalte van 133 personen van klasse II:  $2.9 \pm 1.7 \gamma$ .

Evenals bij het vitamine-A-gehalte vinden we ook voor het carotine-gehalte, dat de personen van de beter gesitueerde klasse gemiddeld een hooger carotine-gehalte hebben dan personen van de minder-goed gesitueerde kringen. Het verschil tusschen beide gemiddelden bedraagt:  $1.4 \pm 0.33 \gamma$  carotine, en is dus significantief.

Maken we voor het carotine-gehalte figuren als voor het vitamine-A-gehalte, dan blijkt uit fig. 10, 11 en 12, dat de personen van klasse I en II een duidelijk verschil vertoonen in de percentages der groepen, die binnen de grens van  $1 \gamma$  carotine liggen. De personen van klasse II vertoonen een lager





carotine-gehalte dan die van klasse I. Vermelden we dan nog dat het carotine-gehalte van de personen van klasse I wisselde van 0.9 tot 11.0  $\gamma$ , en van de personen van klasse II van 0.5 tot 8.8  $\gamma$ , dan blijkt, dat in het bloedserum van beter-gesitueerde personen zowel het vitamine-A-gehalte als het carotine-gehalte in grotere hoeveelheden voorkomt dan in het serum van minder-goed-gesitueerden.

Bepalen we het gemiddelde carotine-gehalte van de 157 mannen, dan vinden we:  $3.2 \pm 1.9 \gamma$ . Dat van 36 vrouwen is  $4.1 \pm 2.3 \gamma$ . Het verschil is  $0.9 \pm 0.41 \gamma$ , dus niet significantief.



Evenmin als voor het vitamine-A kon voor het carotine-gehalte van het bloedserum van mannen en vrouwen een verschil worden aangetoond.

Gaan we na hoe de „seizoeninvloed” van het carotine-gehalte is, dan vinden we het volgende:

Het gemiddelde carotine-gehalte van het serum van 29 personen van klasse I onderzocht van Mei tot October is:  $3.9 \pm 2.8 \gamma$ . Idem van 31 personen van November tot April is  $4.8 \pm 1.6 \gamma$ . Het verschil is  $0.9 \pm 0.59 \gamma$  carotine, dus niet significantief.

Het gemiddelde carotine-gehalte van 74 personen van klasse II, onderzocht van Mei tot October is:  $2.4 \pm 1.4 \gamma$ . Idem van 59 personen van November tot April is  $3.5 \pm 1.8 \gamma$ . Het verschil is  $1.1 \pm 0.29 \gamma$ , is dus significantief.

Bij klasse I konden we dus 's zomers en 's winters geen verschil aantoonen in het gemiddelde carotine-gehalte. Bij klasse II vonden we echter een belangrijk verschil; 's zomers was het gemiddelde carotine-gehalte veel minder dan 's winters.

Hoe we het verschil moeten verklaren van een verhoogd carotine-gehalte juist in de wintermaanden, weten we niet. Trouwens, al kan men statistisch geen verschil aantoonen, toch is er zoowel in het gemiddelde vitamine-A-gehalte, als in het gemiddelde carotine-gehalte een verhooging aan te toonen in de wintermaanden, behalve voor het vitamine-A-gehalte van de personen van klasse I.

#### b. Moeders en kinderen.

Gaan we thans het carotine-gehalte van het serum van de 74 moeders en 76 kinderen na.

Het gemiddelde carotine-gehalte van 74 moeders is:  $4.7 \pm 2.6 \gamma$ .

Het gemiddelde carotine-gehalte van 76 kinderen is:  $0.8 \pm 0.3 \gamma$ .

Terstond valt het op dat de moeders gemiddeld een carotine-gehalte hebben, dat hoog is; het gaat zelfs uit boven dat van de gezonde personen van klasse I. Een sterke tegenstel-

ling daarmede vormt het gemiddelde carotine-gehalte der kinderen.

Het carotine-gehalte der moeders wisselde van 0.7 tot 12.5  $\gamma$ , en dat van de kinderen van 0.1 tot 1.6  $\gamma$ .

We zien hier merkwaardige dingen uit. Het carotine-gehalte van het serum der moeders is hoog en wisselt ook sterk; dat der kinderen is zeer laag en heeft maar een geringe speling. Daar het niet anders mogelijk is, dan dat het kind zijn carotine uit de moederlijke circulatie ontvangt, moet daar wel uit volgen, dat de placenta het carotine maar niet zoo laat passeeren. Toch gaat blijkbaar nog wel een gering gedeelte van het carotine van moeder naar kind over.

Misschien vinden er in de placenta nog wel andere processen plaats, b.v. dat het carotine daar in vitamine-A wordt omgezet. Of ook dat er slechts weinig vitamine-A en carotine in het kinderlijk serum gevonden wordt, is wellicht een aanwijzing dat het carotine en vitamine-A door het groeiend organisme snel wordt gebruikt.

We willen nu de figuren nog laten volgen voor de moeders en kinderen (fig. 13 en 14):

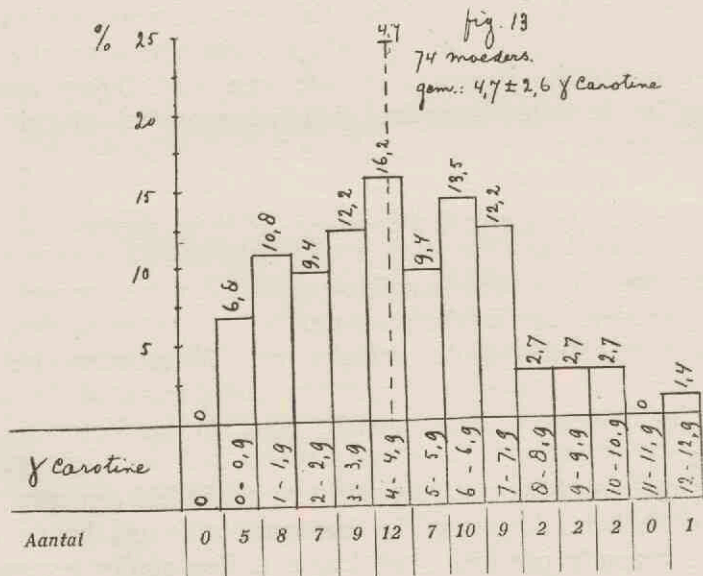
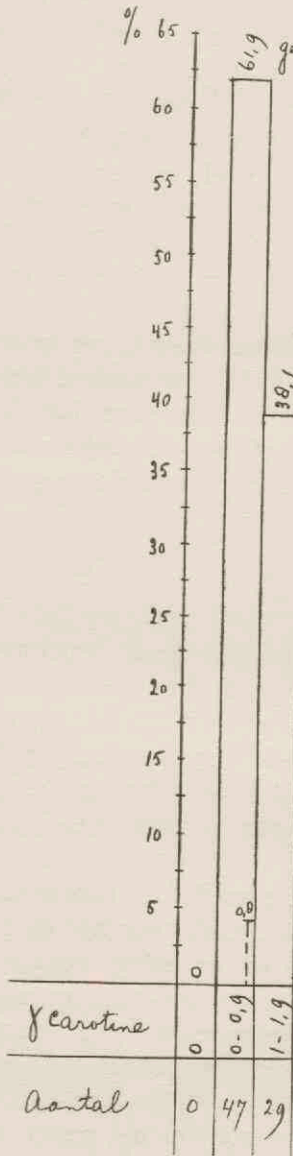


fig. 14.

76 kinderen.

gem.:  $0,8 \pm 0,3$   $\gamma$  carotene



Duidelijk ziet men hieruit het verschil tusschen moeders en kinderen. Terwijl bij de moeders geen enkele groep in een hoog percentage vertegenwoordigd is, hebben de kinderen slechts twee groepen (van 0—0.9 en 1—1.9  $\gamma$ .)

Is er verband aan te toonen tusschen het carotine-gehalte van het serum der moeder en van haar kind?

In 66 gevallen konden we zoowel het serum van de moeder als van haar kind onderzoeken en vonden als correlatie-coëfficiënt:  $r = + 0.50 \pm 0.09$ .

Regressiecoëfficiënten zijn:  $b_{12} = + 0.08 \pm 0.014$ ;  $b_{21} = + 0.34 \pm 0.061$ .

Er bestaat dus blijkbaar wel een betrekking tusschen beide waarden, de eene grootte wordt door de andere wel beïnvloed maar niet absoluut bepaald. Men kan hier dus de conclusie uit trekken dat nog andere factoren de verhouding tusschen het carotine-gehalte in het serum van de moeder en van haar kind bepalen.

### Moedermelk.

Ook de melk bevat carotine. Van de 49 bepalingen, die we verricht hebben, berekenden we het gemiddelde carotine-gehalte. Dit was:  $5.1 \pm 3.7 \gamma$  per 10 c.c. melk. Men ziet hieruit, dat in de moedermelk een aanzienlijke hoeveelheid carotine voorkomt, gemiddeld meer dan in het serum van eenige groep. Het carotine-gehalte der melk wisselde van 0.7 tot 16.0  $\gamma$ .

De hoeveelheid die in 10 c.c. melk kan voorkomen verschilt dus wel zeer veel van elkander. Ook voor het carotine-gehalte der melk willen we nagaan of er eenig verband kan aangetoond worden tusschen het carotine-gehalte van het serum en de melk der vrouwen. We moeten echter hetzelfde voorbehoud maken bij het trekken van conclusies als voor het vitamine-A.

Van de 43 gevallen, waarin zoowel het serum als de melk werd onderzocht, berekenden we de correlatie-coëfficiënt; deze was  $r = + 0.45 \pm 0.11$ . Uit deze correlatie-coëfficiënt kunnen

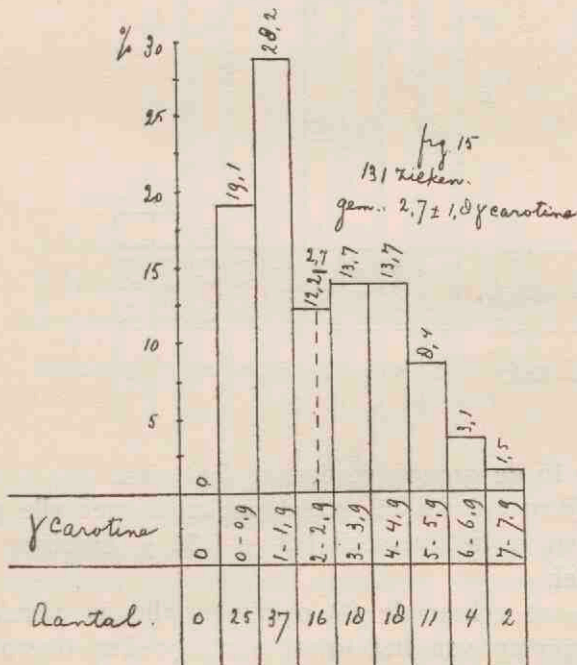
we opmaken, dat er een betrekking tusschen het carotine-gehalte van het serum en de melk der moeders zou bestaan, maar dat er toch nog onbekende factoren zijn, die mede deze correlatie bepalen.

Het verband tusschen het carotine-gehalte van het serum en de melk zou volgens deze berekeningen grooter zijn, dan de betrekking, die we tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en de melk vonden.

### C. Zieken.

De 131 zieke personen hadden een gemiddeld carotine-gehalte van  $2.7 \pm 1.8 \gamma$ . Het gehalte wisselde van 0,2 tot 7,5  $\gamma$ . Figuur 15 laat de groepen-verdeeling zien.

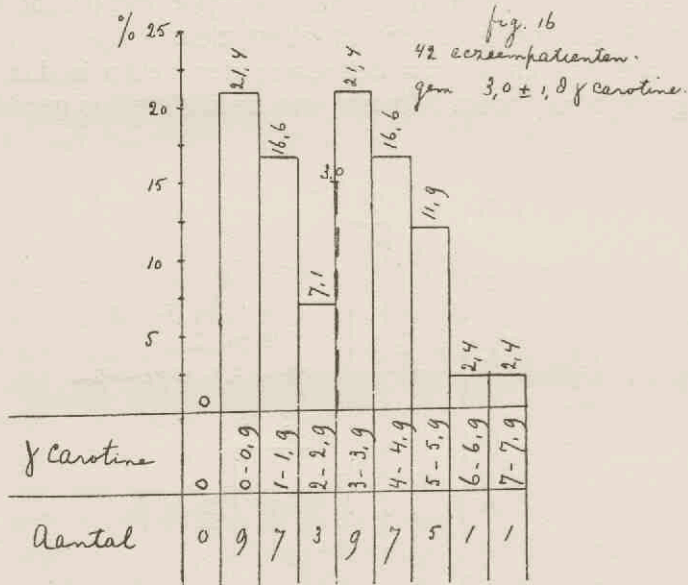
Het carotine-gehalte van het serum der zieken is dus over het algemeen niet hoog. Afgezien van de kinderen, is gemiddeld



het carotine-gehalte der zieken het laagst van alle groepen. Ook hier kunnen we herhalen wat we zeiden van het vitamine-A-gehalte der zieken, dat hun carotine-gehalte in grove trekken niet veel verschil maakt met andere groepen.

De enkele gevallen van steenvorming hebben een carotine-gehalte van resp.: 3.2; 0.8; 0.2; 1.0; 0.4 en 2.3  $\gamma$ ; over 't algemeen dus laag.

Zeer interesseert het ons, of de eczeempatiënten weer een afzonderlijke plaats zullen innemen, ook wat hun carotine-gehalte betreft. Het gemiddelde carotine-gehalte van de 42 patiënten met deze afwijking is  $3.0 \pm 1.8 \gamma$ ; terwijl het wisselde van 0.2 tot 7.0  $\gamma$ ,



en figuur 16 de groepenverdeling laat zien.

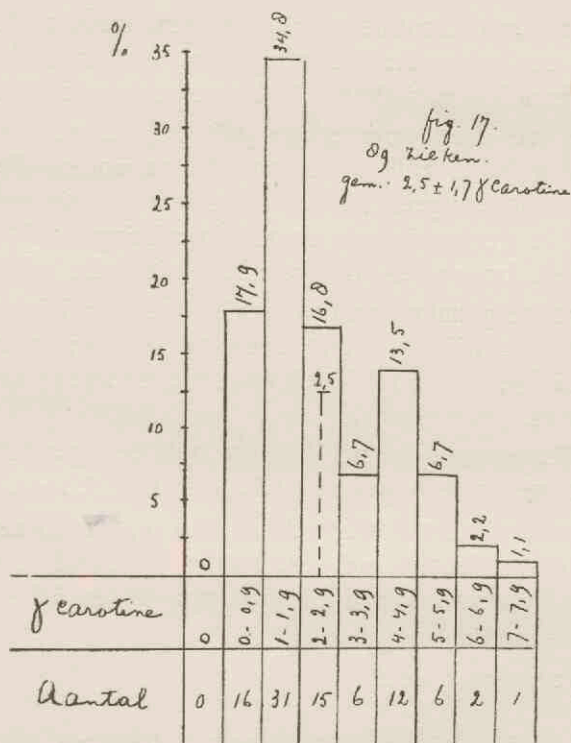
Vergelijken we nu de eczeempatiënten met alle zieken tezamen, dan is het verschil  $0.3 \pm 0.32 \gamma$  carotine, dus niet significantief.

Nemen we echter de 89 patiënten, die na aftrek van de eczeempatiënten van het totaal aantal zieken overblijven, en



berekenen we hun gemiddelde, dan vinden we  $2.5 \pm 1.7 \gamma$  carotine. Het verschil tusschen het gemiddelde carotine-gehalte van de eczeempatiënten en de 89 anderen is  $0.5 \pm 0.32 \gamma$ . Dit verschil is dus niet significant. Het carotine-gehalte van de 89 patiënten wisselde van 0.2 tot  $7.5 \gamma$ .

Figuur 17 laat de percentages zien, welke met  $1 \gamma$  carotine in sterkte opklommen.



De onderlinge verhouding van deze percentages is geheel anders dan die van de eczeempatiënten.

Zoowel het vitamine-A-gehalte als het carotine-gehalte van de eczeempatiënten verschillen statistisch dus niet van de overige 89 patiënten. Vergelijken we de eczeempatiënten met de gezonde personen van klasse II, tot welke welstandsgroep

ook zij allen behooren, dan zien we, dat hier vrijwel geen verschil is ( $0.1 \pm 0.31 \gamma$ ). In tegenstelling met het verschil der vitamine-A-gehalten, kunnen we dus in het carotine-gehalte geen verschil aantoonen.

De overige 89 patiënten vergeleken met de gezonde personen van klasse II laten een verschil zien van  $1.0 \pm 0.12 \gamma$ . Hier hebben we dus wel een significantief verschil; bij het vitamine-A-gehalte was het juist weer andersom.

Ook wat hun carotine-gehalte betreft, nemen de eczeempatiënten een afzonderlijke plaats in. Nader onderzoek zal ook hier moeten uitmaken of dit verschil wezenlijk is.

Evenals we reeds opmerkten bij de bespreking van het vitamine-A-gehalte, zullen we van de patiënten, die aan een zelfde ziekte leden, geen verdere berekeningen uitvoeren, omdat het aantal te gering is, om er gevolgtrekkingen uit te kunnen afleiden, en bovendien de gevallen niet alle gelijk waren.

Het carotine-gehalte van den patiënt met pernicieuze anaemie (No. 368) was bij de eerste bepaling  $0.8 \gamma$ ; later was het  $1.1$  en  $1.5 \gamma$ , was dus eenigzins toegenomen; toch is het gehalte laag.

De patiënten met icterus hadden ook een geringe hoeveelheid carotine in hun serum ( $1.1$ ;  $2.4$ ;  $0.4$ ;  $2.3 \gamma$ ).

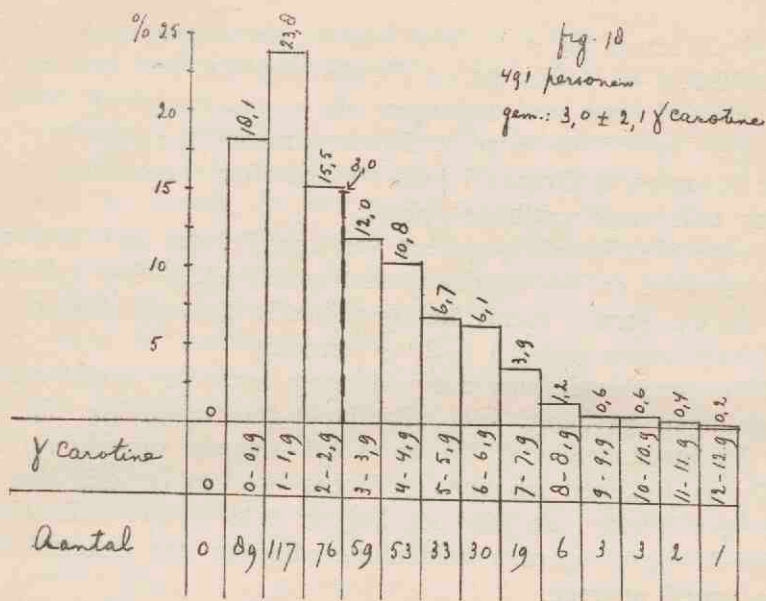
De spruwpatiënten hadden  $0.4$  en  $0.5 \gamma$ , dus al zeer weinig.

De beide patiënten met carcinoma ventriculi zonder vitami-A in hun serum, hadden toch nog  $4.1$  en  $5.7 \gamma$  carotine.

#### d. Alle personen.

Thans volgt nog het gemiddelde carotine-gehalte van 491 personen. Dit was  $3.0 \pm 2.1 \gamma$ . Het wisselde van  $0.1$  tot  $12.5 \gamma$ . Figuur 18 geeft een overzicht van de groepenverdeling, opklimmend met  $1 \gamma$  in sterkte.

Men ziet hieruit dat in geen enkel serum het carotine ontbrak, zij het ook dat het soms zeer gering was ( $0.1 \gamma$ ). De lage waarden vormen ook hier het grootste gedeelte.



Vergelijking van de gegevens uit de literatuur met de onze.

In het vorige hoofdstuk hebben we de voornaamste schrijvers gerefereerd, die in den laatsten tijd zich met de studie van het vitamine-A-en carotine-gehalte in het serum hebben beziggehouden.

Willen we de uitkomsten, die genoemde auteurs mededeelden vergelijken met de onze, dan stuiten we al spoedig op enkele moeilijkheden. Vooreerst is de methode niet dezelfde; en vervolgens is ook de grootheid, waarin de vitamine-A- en carotine-waarden worden uitgedrukt, ook niet steeds gelijk; en dan maken v. Euler c.s. en Rösiö geen onderscheid tusschen vitamine-A en carotine, wat van Eekelen wel doet.

Het best zouden we nog de uitkomsten van Kaufmann en v. Drigalski met de onze kunnen vergelijken. Uit hun artikel blijkt, dat de carotine-waarde wisselt van niet-meetbare hoeveelheden, die steeds beneden 0.01 mgr. % lagen, en de hoogste waarde 0.27 mgr. %. Wij vonden als geringste waarde



in 10 c.c. serum  $0.1 \gamma = 0.001 \text{ mgr. } \%$ ; en onze hoogste waarde was  $12.5 \gamma = 0.125 \text{ mgr. } \%$ . We zien dus, dat deze uitkomsten elkander niet zoo veel ontloopen, als we in aanmerking nemen, dat geen enkele van onze patiënten extra-carotine gebruikte, en Kaufmann en v. Drigalski juist veel carotine toevoerden, waardoor zelfs vaak xanthose optrad.

Vergelijken we de gegevens van van Eckelen met de onze, dan zien we dat hij bij den mensch gemiddeld  $\pm 8 \gamma$  carotine in 10 c.c. serum vond; het gemiddelde dat wij vonden bij 491 bepalingen was  $3.0 \pm 2.1 \gamma$  carotine.

Zijn gemiddelde was dus wel hoog, maar het aantal zijner bepalingen geringer. Het vitamine-A-gehalte drukte hij uit in Ratten-eenheden (R.E.) en vond waarde tusschen 0 en 0.3 R.E. Rekenen wij onze gegevens ook om in R.E., dan is het gemiddelde van 491 bepalingen:  $0.22 \pm 0.19$  R.E. Vitamine-A. Onze waarden komen met die van van Eckelen dus heel goed overeen.

Willen we ook nog vergelijken de uitkomsten van v. Euler c.s., die de carotinoiden en het vitamine-A samen genomen hebben, dan kunnen we vermelden dat zij in 10 c.c. menschen-serum 2 tot 3 L.E.B. vonden. Onze waarden wisselden van 0 tot 14.1 L.E.B. Maar het meerendeel heeft waarden tusschen 0 en 6 L.E.B. Nemen we dan nog in aanmerking dat v. Euler reageerde met 2 c.c.  $\text{SbCl}_3$ , en wij met 1 c.c., dan volgt daaruit dat de waarden van v. Euler lagen tusschen 4 en 6 L.E.B., zoodat er in hun en onze uitkomsten overeenstemming is te vinden.

Rösiö deed geen bepalingen in menschen-serum, en daarom kunnen we hem verder buiten bespreking laten.

### III. De correlatie tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte.

In het bloedserum van den mensch vinden we vitamine-A en carotine, het pro-vitamine-A. De hoeveelheden wisselden sterk. En ook de verhouding, die we in ieder serum vinden tusschen beide stoffen, is lang niet constant. Het zou toch

echter van veel belang zijn, indien we konden aantoonen of er wel of niet verband tusschen vitamine-A en carotine te vinden is.

A priori is het niet waarschijnlijk dat er eenig verband zal zijn. Want het carotine in het serum is afkomstig van het voedsel, en wordt via het darmkanaal in het serum opgenomen. Hoe meer carotine-houdend voedsel een mensch gebruikt, hoe meer carotine in het serum zal zijn te verwachten. Kaufmann en v. Drigalski<sup>17)</sup> geven hiervan talrijke voorbeelden. Maar het carotine-gehalte stijgt volgens hun onderzoekingen niet hooger dan een bepaald maximum, dat voor ieder individu verschillend is. Wordt nog meer carotine toegevoegd dan wordt dit in de weefsels vastgelegd; b.v. in de lever, vetweefsel, bijniere, retina; in de huid (xanthosis). Ook kan het carotine in vitamine-A worden omgezet, waarschijnlijk in de lever. Al het carotine zal dan ook niet in het serum aan te toonen zijn.

Het vitamine-A, dat we in het serum vinden, is slechts voor een zeer gering deel rechtstreeks van het voedsel afkomstig. Het meeste ontstaat door omzetting van het carotine. Behalve het carotine en vitamine-A dat met het voedsel wordt aangevoerd, moeten we nog rekening houden met het verbruik van deze stoffen, hoewel onze kennis daarvan uiterst gering is.

Men kan zich nu het geval indenken van iemand, die geen vitamine-A in de lever heeft; deze bron is uitgeput; maar kort te voren zou deze persoon veel carotine-houdend voedsel gebruikt kunnen hebben. Men zal bij hem een hoog carotine-gehalte kunnen verwachten, maar geen of weinig vitamine-A.

Omgekeerd kan men zich voorstellen, dat iemand een laag carotine-gehalte van zijn serum heeft, omdat hij in den laatsten tijd weinig carotine-houdend voedsel gebruikt heeft. Zijn vitamine-A-gehalte behoeft echter niet gering te zijn, omdat het mogelijk is, dat hij in zijn lever groote reserves had, die daar vroeger waren opgestapeld en tijdens het onderzoek een sterk-vitamine-A-houdend serum deden vinden.

Of er echter een wisselwerking is tusschen het vitamine-A

en het carotine in het serum, is niet bekend. Mogelijk bestaat er eenig verband tusschen deze stoffen in het serum, alhoewel we van tevoren niet kunnen verwachten, dat deze correlatie groot zal zijn.

Wanneer we dan ook in het volgende dit verband nader zullen trachten vast te stellen door de correlatie-coëfficiënt te berekenen tusschen de waarden die we van beide grootheden bepaald hebben, diene men wel de noodige reserve in acht te nemen bij het trekken der conclusie, temeer daar ook de bepaling van het carotine en vitamine-A-gehalte nog niet volkomen is.

#### a. Gezonde personen.

Eerst willen we de correlatie-coëfficiënt bepalen van de 193 gezonde personen. Deze is:  $r = + 0.26 \pm 0.07$ .

Men ziet hieruit dat er verband bestaat tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte van deze personen; zij het ook, dat deze correlatie niet absoluut is, maar dat er nog onbekende factoren hun invloed op doen gelden. Het positieve voorteken duidt er op, dat als het vitamine-A-gehalte toeneemt, ook het carotine-gehalte grooter wordt.

Verdeelen we de gezonden weer in de beide welstandsgroepen, dan vinden we, dat de correlatie-coëfficiënt van 60 personen van klasse I is:  $r = + 0.09 \pm 0.13$ . In deze groep zou het verband wel zeer gering zijn.

Voor 133 personen van klasse II blijkt de correlatie-coëfficiënt te zijn:  $r = + 0.19 \pm 0.08$ . Hier is het verband dus weer iets grooter. Hoe de waarde van de correlatie-coëfficiënten van deze beide welstandsgroepen zoo ver uit elkander kan loopen, is ons niet duidelijk.

#### b. Moeders en kinderen.

Het verband tusschen het vitamine-A-gehalte en carotine-gehalte van de 74 moeders vindt zijn uitdrukking in de correlatie-coëfficiënt, welke is:  $r = + 0.29 \pm 0.11$ . Men ziet hier



ook weer uit dat de eene waarde wel door de andere bepaald wordt, maar niet absoluut.

Hetzelde geldt voor de correlatie van beide waarden bij de 76 kinderen; hun correlatie-coëfficiënt is:  $r = + 0.22 \pm 0.11$ .

### Moedermelk.

In 49 gevallen waar de moedermelk onderzocht is, vonden we een correlatie tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte, uitgedrukt in  $r = + 0.47 \pm 0.11$ . Men ziet hieruit, dat er een vrij groot verband in de moedermelk te vinden is tusschen het vitamine-A- en het carotine-gehalte.

### c. Zieken.

Van de 131 zieken berekenden we de correlatie-coëfficiënt als  $r = -0.10 \pm 0.09$ .

Men ziet dat deze in tegenstelling met al de andere een negatief voorsteek heeft, en de correlatie-coëfficiënt niet erg groot is. Er zouden hier dus misschien nog meer factoren in het spel zijn, dan bij de andere groepen die we onderzocht hebben, terwijl het carotine-gehalte zou toenemen als het vitamine-A-gehalte afneemt, en omgekeerd. Daar dit resultaat der correlatie-rekening opvalt, hebben we de eczeempatiënten ook hier afzonderlijk genomen, om te trachten nog nader deze eigenaardigheid te ontleden.

De correlatie-coëfficiënt tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte van 42 eczeempatiënten is  $r = - 0.52 \pm 0.11$ . De regressie coëfficiënten zijn:  $b_{12} = - 0.55 \pm 0.12$ ;  $b_{21} = - 0.49 \pm 0.10$ ; d.w.z. neemt het carotine-gehalte toe met 1  $\gamma$ , dan wordt het vitamine-A-gehalte  $0.55 \pm 0.12$  L.E.B. kleiner; neemt het vitamine-A-gehalte met 1 L.E.B. toe, dan wordt het carotine-gehalte  $0.49 \pm 0.10$   $\gamma$  kleiner. Men ziet dus, dat hier een vrij nauw verband zou bestaan tusschen beide grootheden; nauwer dan bij eenige andere groep.

Geheel anders is het bij de overige 89 zieken. Hun correlatie-coëfficiënt is:  $r = + 0.02 \pm 0.11$ . Hier zou men dus bijna

geen verband tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte kunnen aannemen.

Het gedrag van de patiënten met eczeem doet wel vreemd aan, daar blijkt, dat het verband tusschen het vitamine-A en carotine-gehalte grooter is, dan bij eenige andere groep van gezonden of zieken, terwijl het negatief voor teken er op wijst, dat wanneer men in het serum een hooger carotine-gehalte vindt, men een lager vitamine-A-gehalte kan verwachten; neemt het carotine-gehalte toe, dan wordt het vitamine-A-gehalte kleiner.

Een verklaring van het merkwaardige verschijnsel, dat de eczeempatiënten een uitzondering maken, kunnen we niet geven. Of het inderdaad in verband staat met de ziekte dezer patiënten, zal nader onderzoek moeten leeren.

#### d. Alle personen.

Tenslotte hebben we nog bepaald het verband tusschen het carotine- en vitamine-A-gehalte in het bloedserum van alle 491 onderzochte personen. Het bleek dat de correlatie-coëfficiënt tusschen beide grootheden voor deze gevallen was:  $r = + 0.13 \pm 0.05$ .

Hieruit blijkt, dat er wel eenig verband bestaat, maar dat het ook weer niet absoluut bepaald is. Toename van het carotine-gehalte heeft ook toename van het vitamine-A-gehalte ten gevolge.

#### IV. Samenvatting.

Eerst wordt besproken het onderzoek naar het vitamine-A-gehalte in het bloedserum van 491 personen. Een indeeling in 193 gezonde personen (waaronder 60 van klasse I en 133 van klasse II); 74 moeders en 76 kinderen; en 131 zieke personen wordt gemaakt. Bij deze laatste worden 42 eczeempatiënten afzonderlijk nog weer behandeld. Moedermelk werd ook onderzocht.

Het gemiddelde vitamine-A-gehalte wordt van iedere groep





bepaald en een figuur van iedere groep gegeven, waarin het percentage der gevallen die met 1 L.E.B. in sterkte opklimmen, graphisch is voorgesteld.

Vervolgens wordt het carotine-gehalte van het bloedserum van deze 491 personen op dezelfde wijze onderzocht; alsook van de moedermelk.

Een vergelijking van de gegevens uit de literatuur met de onze volgt dan.

In een derde afdeeling wordt het verband tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte besproken door van alle personen en van iedere groep de correlatie-coëfficiënt te berekenen.

Om een gemakkelijk overzicht te verkrijgen over de resultaten van ons onderzoek, hebben we in volgende tabel de gegevens verwerkt. (zie tabel 5).

Men ziet hieruit dat het vitamine-A-gehalte wisselde van 0.0 tot 12.1 L.E.B.; dat de gezonde personen van klasse I het hoogste gemiddelde vitamine-A-gehalte hadden; de kinderen het laagst; dat in  $\frac{1}{5}$  der gevallen geen vitamine-A in het serum was aan te toonen (bij de pasgeboren kinderen zelfs in ongeveer de helft der gevallen).

Verder ziet men dat het carotine-gehalte wisselde van 0.1 tot 12.5  $\gamma$ ; dat de moeders het hoogste gemiddelde carotine-gehalte hadden, de kinderen weer het laagste; dat in geen enkel geval het carotine in het serum ontbrak.

Dan ziet men dat er verband bestaat tusschen het vitamine-A-gehalte en het carotine-gehalte in het serum, zij het ook dat dit niet absoluut is, maar dat er nog factoren moeten zijn, die deze relatie nader bepalen.

Zeer vreemd doet het gedrag der eczeempatiënten aan, wier gemiddeld vitamine-A- en carotine-gehalte hooger is dan dat van de andere patiënten, hoewel er geen significantief verschil bestaat; maar waar de correlatie tusschen het vitamine-A- en carotine grooter blijkt te zijn dan bij eenige andere groep, terwijl het negatieve voorsteekken (in tegenstelling met andere correlatie-coëfficiënten), een bijzondere verhouding van het vitamine-A tot het carotine doet vermoeden.

Tusschen moeder en kind blijkt de correlatie tusschen het

carotine-gehalte van beide grooter te zijn dan tusschen beider vitamine-A-gehalte.

De moedermelk bevat gemiddeld veel carotine en vitamine-A; terwijl de betrekking tusschen beide stoffen in de melk vrij groot is; evenals dit het geval is tusschen het carotine-gehalte van het serum en de melk der vrouwen, en in mindere mate tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en de melk der vrouwen.

## ALGEHEELE SAMENVATTING.

1. Het vitamine-A als zoodanig, of als zijn voortrap, het carotine, heeft een belangrijken invloed op de gezondheid en den groei van het individu.

2. In ons land komen ziekten, veroorzaakt door vitamine-A-gebrek slechts sporadisch voor; in de koloniën meer.

3. Vitamine-A en carotine kunnen langs biologischen, chemisch-colorimetrischen, of physisch-chemischen weg quantitatief worden bepaald.

4. Voor de bepaling van het vitamine-A- en carotine-gehalte in bloedserum en melk gebruike men de chemisch-colorimetrische methode. Men voege bij het serum of de melk een tienvoudige hoeveelheid alcohol 96 %, en extraheere deze alcohol met petroleum-aether.

5. In menschelijk bloedserum en melk komt het vitamine-A meestal, het carotine altijd voor.

6. Personen uit beter-gesitueerde kringen hebben gemiddeld een hooger vitamine-A- en carotine-gehalte dan personen uit minder-goed-gesitueerde kringen.

7. Er bestaat, zij het niet absoluut, verband tusschen het vitamine-A- en carotine-gehalte in het bloedserum en de melk.

8. De bestudeering van het vitamine-A en carotine-gehalte in het bloedserum van den mensch laat niet toe verband te zoeken tusschen deze gehalten en bepaalde ziektegevallen; misschien maken eczeempatiënten hierop een uitzondering.

9. Toediening van vitamine-A is vooral van belang voor zwangere en zoogende vrouwen, en jonge kinderen; met name in de wintermaanden.

10. De moedermelk (colostrum) bevat veel vitamine-A en carotine, en is ook daarom het voedingsmiddel voor de zuigeling.

11. Een belangrijk percentage der bevolking heeft te weinig carotine en vitamine-A.



### Aanhangsel.

Het vitamine-A is een groei-vitamine. Ook voor het nog ongeboren kind zal het zijn groei-bevorderend vermogen ontplooien. Het gewicht van het kind is de juiste maatstaf van de ontwikkeling. Wanneer we bij de geboorte het gewicht bepalen, en tevens het vitamine-A-gehalte in het serum, dan is het mogelijk dat deze twee factoren een duidelijk verband met elkander zullen vertoonen. De wisselende hoeveelheid vitamine-A, die we in het kinderlijk bloedserum kunnen verwachten, naar analogie van hetgeen we waargenomen hebben in het serum van volwassenen, doet vermoeden dat de correlatie tusschen het vitamine-A-gehalte van het serum en het geboortegewicht der kinderen niet zoo groot zal zijn, dat het één door het ander is bepaald. We kunnen verwachten dat er nog factoren zullen zijn, die invloed op de correlatie van beide grootheden zullen uitoefenen, al kennen we die nog niet.

Wanneer we dan ook de correlatie-coëfficiënt tusschen het vitamine-A-gehalte van het kinderlijke bloedserum en het geboortegewicht bepalen, dan blijkt dat in 65 gevallen, (waar het gemiddelde vitamine-A-gehalte was:  $1.4 \pm 1.6$  L.E.B. en het gemiddelde gewicht  $3.4 \pm 0.6$  K.G.) deze is:  $r = + 0.32 \pm 0.11$ .

We zien hier in cijfers uitgedrukt het vermoeden, dat er wel verband is aan te toonen, maar dat het eene niet absoluut door het andere is bepaald.

Bepalen we de correlatie-coëfficiënt tusschen het carotine-gehalte en het gewicht der kinderen, dan vinden we:  $r = + 0.013 \pm 0.12$ . Hieruit kunnen we dus opmaken dat er nauwelijks eenig verband bestaat tusschen het carotine-gehalte van het serum en het lichaamsgewicht.

Het is van groot belang te weten hoe de kinderen, wier bloed bij de geboorte is onderzocht, het in hun eerste levensmaanden gehad hebben; of ze voorspoedig zijn opgegroeid; of ze ziek zijn geweest; en hoelang ze borstvoeding gehad hebben. We hebben daarom een enquête ingesteld en aan de moeders bovenstaande vragen gedaan, alsmede ook nog geïnformeerd of er ook dauwworm bij de kinderen was voorgekomen of andere

huidziekten, en ook nog of de moeders zelf een goede gezondheid hadden genoten.

Van de 78 vragenlijsten, die we verzonden hebben, zijn er 44 beantwoord (56.4 %); 24 waren onbestelbaar (30.8 %), wel een bewijs dat er heel wat personen verhuisd zijn in die maanden, terwijl van 10 geen antwoord werd ontvangen (12.8 %). We moeten bij het nagaan van de antwoorden er wel aan denken dat er altijd een subjectief oordeel is geveld omtrent den groei van het kind. We hadden wel gaarne het gewicht van het kind als een betere maatstaf willen gebruiken, maar vreesden praktische bezwaren. Ook de vraag naar de gezondheid van het kind is niet objectief te beantwoorden. Wat de één nauwelijks de moeite waard vindt om er aandacht aan te besteden, zal de ander als een ziekte beschouwen. Ook aan de vraag omtrent dauwworm of andere huidziekten kleeft dezelfde moeilijkheid; wanneer zal men het smetten, waaraan zeer veel kinderen lijden, als een huidaandoening opvatten, wanneer is het uitslag?

Maar wanneer we kritisch de antwoorden bezien, dan valt er wel één en ander uit op te maken.

Er is onder de 44 moeders slechts één, die het kind niet gezoogd heeft. Dit was No. 285, een diabetica, IX-para, wier zoon van 9 pond bij de geboorte blijkbaar in  $1\frac{1}{2}$  jaar tijd goed is opgegroeid en slechts uitslag op de nates vertoond heeft.

Al de andere vrouwen hebben hun kinderen langeren of korteren tijd gezoogd, wisselend van 14 dagen tot 18 maanden, gemiddeld 5.3 maanden.

Al de kinderen zijn tot volle tevredenheid der ouders opgegroeid; we hooren tenminste niet klagen over groeistoornissen der kinderen, behalve in één geval, No. 231, waar de groei te wenschen zou hebben overgelaten. Het kind, dat  $2\frac{1}{2}$  maand borstvoeding heeft genoten, was bij zijn geboorte niet zwaar (2700 gram), terwijl zijn carotine-gehalte in het bloedserum was 0.3  $\gamma$ , bij de moeder 2.0  $\gamma$  en het vitamine-A-gehalte 1.9 L.E.B., bij de moeder 0.9 L.E.B.; de melk bevatte 6 dagen na den partus slechts 0.7  $\gamma$  carotine per 10 c.c. en 1.5 L.E.B. vitamine-A. Al deze getallen zijn aan den lagen kant. Dan heeft het



kind ook nog een stuip gehad, waarschijnlijk wel in die mate dat de ouders het vermeldenswaard vinden.

Vragen we nu naar den welstand der kinderen, dan blijkt in 10 gevallen (12.8 %) deze niets te wenschen overgelaten te hebben. Bij 8 kinderen kwamen bronchitis, mazelen, roode hond, ingewandsziekte en otorrhoe voor. In slechts één geval kwam dauwworm voor (No. 265) waar de moeder, I-para van 38 jaar, met 10.0  $\gamma$  carotine en 0.6 L.E.B. vitamine-A in haar serum, haar kind gedurende 8 maanden aan de borst heeft gehad. Het kind had geen vitamine-A en 1.0  $\gamma$  carotine in het serum.

Andere uitslag kwam voor in 11 gevallen.

Twee moeders klaagden over zwakte (No. 207 en 247); één had pleuritis exsudativa gehad (No. 200); een ander had albuminurie (No. 218); No. 245 had een nierziekte; No. 257 was weer zwanger; No. 261 had last van smetten onder de mammae; No. 267 had enkele weken dikke beenen gehad; No. 273 had loopende ooren en tenslotte had No. 282 thrombose gehad. De overigen waren gezond geweest.

We zien dus uit deze enquête dat de groei van het kind niet afhankelijk is van zijn aanvangsgewicht, noch van het carotine- of vitamine-A-gehalte bij de geboorte, noch van den duur der borstvoeding. Veel ziekte is er niet geweest. In een vierde der gevallen kwam uitslag in één of anderen vorm voor.

Bepalen we van deze gevallen het gemiddelde vitamine-A-gehalte in het bloedserum bij de geboorte dan is dit 1.5 L.E.B.; het gemiddelde carotine-gehalte 1.3  $\gamma$ . Beide getallen overtreffen iets die van het gemiddelde van alle kinderen. Zooals van tevoren eigenlijk wel te verwachten was, kan deze enquête ons niet zoo heel veel leeren omtrent belangrijke vragen die we gaarne in verband met het vitamine-A-vraagstuk opgelost zagen. De groei en de welstand der kinderen laat maar weinig te wenschen over, zoodat we zonder nadere gegevens niet veel meer omtrent de waarde van deze bijkomstige voedingsstof voor den groei van het jeugdige individu te weten kunnen komen.

Nader onderzoek zal ons hierin inzicht moeten verschaffen.



TABEL 1.

## Gezonde personen uit hoogere klasse (I).

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoiden	Caro- tine	Vit. A.	Opmerkingen
					γ	γ	LE B.	
1	23-3-'32	27	m.	semi-arts	5.0	2.5	2.7	
2	1-4-'32	26	m.	bioloog	6.3	3.2	1.2	
3	1-4-'32	53	m.	arts	12.4	6.2	3.0	
4	7-6-'32	20	m.	asp. res. off. der ca- valerie	1.5	0.8	4.0	
5	9-6-'32	23	m.	med. docts.	6.8	3.4	3.4	
6	17-6-'32	25	vr.	semi-arts	3.4	1.7	0	
7	17-6-'32	27	m.	semi-arts	6.6	3.3	0	} dezelfde
8	18-6-'32	27	m.	semi-arts	7.7	3.9	1.7	
9	18-6-'32	23	vr.	verpleegster	8.2	4.1	1.3	
10	18-6-'32	25	m.	semi-arts	6.4	3.2	4.2	
11	20-6-'32	24	m.	semi-arts	6.8	3.4	0.9	
12	21-6-'32	25	vr.	semi-arts	4.9	2.5	4.0	
13	21-6-'32	28	m.	semi-arts	12.4	6.2	4.7	
14	23-6-'32	25	vr.	verpleegster	7.7	3.9	1.5	
15	23-6-'32	25	vr.	verpleegster	15.3	7.7	1.7	
16	24-6-'32	26	m.	semi-arts	15.4	7.7	2.3	
17	24-6-'32	29	m.	semi-arts	4.5	2.3	1.4	
18	24-6-'32	23	vr.	semi-arts	19.0	9.5	1.8	
19	24-6-'32	25	m.	semi-arts	4.5	2.3	3.4	
20	24-6-'32	24	m.	semi-arts	10.0	5.0	2.9	
21	30-6-'32	26	vr.	semi-arts	6.9	3.5	2.3	
22	26-8-'32	31	vr.	verpleegster	2.9	1.5	4.5	
23	26-8-'32	26	m.	med. docts.	3.4	1.7	4.7	
24	26-8-'32	27	m.	med. docts.	2.6	1.3	5.8	
25	26-8-'32	25	m.	med. docts.	2.0	1.0	9.7	
26	29-11-'32	25	m.	semi-arts	9.6	4.8	3.4	
27	24-2-'33	23	m.	med. cand.	5.3	2.7	0.1	
28	24-2-'33	22	m.	med. cand.	12.0	6.0	4.1	
29	24-2-'33	22	m.	med. cand.	12.5	6.3	3.9	
30	2-3-'33	23	m.	semi-arts	10.0	5.0	3.4	
31	7-3-'33	21	m.	med. cand.	12.0	6.0	4.3	
32	7-3-'33	21	m.	med. cand.	4.6	2.3	3.1	
33	7-3-'33	21	m.	med. cand.	12.2	6.1	3.0	
34	7-3-'33	22	vr.	med. cand.	16.0	8.0	1.8	
35	7-3-'33	22	m.	med. cand.	12.4	6.2	2.9	
36	7-3-'33	24	m.	med. cand.	17.7	8.9	2.7	
37	9-3-'33	21	m.	med. cand.	7.5	3.8	2.7	
38	9-3-'33	21	m.	med. cand.	8.7	4.4	3.6	

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoï- den $\gamma^i$	Caro- tine $\gamma$	VH. A. L.E.B	Opmerkingen
39	10-3-'33	27	m.	semi-arts	13.5	6.8	2.8	
40	13-3-'33	24	m.	med. cand.	5.3	2.7	2.4	
41	17-3-'33	22	m.	med. cand.	9.0	4.5	3.6	
42	17-3-'33	24	m.	med. cand.	9.0	4.5	5.2	
43	17-3-'33	22	m.	med. cand.	5.0	2.5	3.8	
44	18-3-'33	22	m.	med. cand.	10.8	5.4	2.6	
45	18-3-'33	23	vr.	med. cand.	6.0	3.0	1.7	
46	24-3-'33	24	m.	med. cand.	13.0	6.5	5.0	
47	18-3-'33	23	m.	med. cand.	5.1	2.6	1.7	
48	24-3-'33	24	m.	semi-arts	12.4	6.2	3.7	
49	25-3-'33	26	m.	med. cand.	10.0	5.0	3.4	
50	29-3-'33	22	m.	med. cand.	8.3	4.2	1.9	
51	31-3-'33	23	m.	med. cand.	8.3	4.2	2.4	
52	3-6-'33	26	vr.	analyste	23.0	11.0	10.3	
53	3-6-'33	22	m.	analyst	8.2	4.1	12.1	
54	3-6-'33	28	m.	arts	15.3	7.7	10.0	dezelfde als no. 7 en 8
55	21-6-'32	25	m.	technoloog	1.6	0.8	4.8	necrosis ossis navicularis.
56	22-6-'32	25	m.	hoofdonderwijzer	13.5	6.8	6.8	fract. humeri sinistra sanata.
57	4-8-'32	27	m.	med. docts.	2.6	1.3	5.3	vroeger cholelithiasis.
58	17-3-'33	23	m.	med. cand.	11.0	5.5	5.7	vroeger nephrolithiasis.
59	16-3-'33	22	m.	med. cand.	4.5	2.3	4.0	orthost. albuminurie.
60	5-8-'32	35	vr.	verpleegster	1.9	1.0	7.2	

TABEL 2.

## Gezonde personen uit lagere klasse (II).

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoi- den $\gamma$	Caro- tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
61	23-3-'32	30	m.	fabrieksarbeider	3.9	2.0	2.1	psychasthenie
62	23-3-'32	52	m.	laboratorium-bed.	8.3	4.2	1.6	
63	23-3-'32	23	m.	technicus	4.9	2.5	2.5	
64	24-3-'32	29	m.	houtbewerker	4.9	2.5	1.0	neuritis n. ulnaris?
65	29-3-'32	?	vr.	?	9.0	4.5	0	pijn tusschen de schouders
66	29-3-'32	59	m.	magazijnknecht	6.6	3.3	2.5	duizelingen
67	29-3-'32	54	vr.	huisvrouw	9.5	4.8	0	opvliegingen, neurasthenie
68	29-3-'32	36	m.	portier	9.5	4.8	2.0	neurasthenie
69	30-3-'32	42	m.	kellner	3.5	1.8	2.1	rugpijn? vage klachten
70	31-3-'32	27	vr.	huisvrouw	4.5	2.3	2.5	pijn in linker oog
71	5-4-'32	29	vr.	?	3.1	1.6	0	koortsig, hoesten
72	7-4-'32	35	vr.	huisvrouw	9.4	4.7	1.5	buikpijn
73	7-4-'32	39	m.	arb. Ned. Spoorw.	4.3	2.2	0	klachten na hernia-operatie
74	24-3-'32	20	m.	bleeker	2.6	1.3	1.6	pijnaanv. in buik, urine geen afwijkingen
75	7-4-'32	40	m.	?	1.0	0.5	0.9	
76	9-4-'32	22	m.	metaal draaier	4.0	2.0	0	kortademig, hartkloppin- gen
77	2-6-'32	20	m.	dienstplichtige	3.2	1.6	5.6	
78	2-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.3	1.2	0	
79	6-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.8	1.4	1.8	
80	6-6-'32	20	m.	dienstplichtige	3.6	1.8	0	
81	7-6-'32	20	m.	dienstplichtige	3.0	1.5	1.1	orthostat. albuminurie
82	7-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.3	1.2	1.6	genezen pleuritis
83	8-6-'32	20	m.	dienstplichtige	3.2	1.6	0	
84	8-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.3	1.2	0.7	
85	9-6-'32	43	m.	bez. v. tijdschrift.	4.0	2.0	1.5	fract. cruris
86	9-6-'32	19	m.	handelaar	3.2	1.6	0	fract. cruris
87	9-6-'32	42	m.	opperman	4.7	2.4	0.2	dermoideyste
88	9-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.0	1.0	0	
89	9-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.7	1.4	2.6	
90	10-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.1	1.1	0	
91	11-6-'32	26	m.	arbeider steenfabr.	1.1	0.6	0	hernia inguinalis
92	13-6-'32	20	m.	dienstplichtige	6.3	3.2	1.0	
93	13-6-'32	20	m.	dienstplichtige	6.4	3.2	1.4	
94	15-6-'32	20	m.	dienstplichtige	1.4	0.7	2.0	
95	15-6-'32	20	m.	dienstplichtige	5.8	2.9	1.5	
96	15-6-'32	20	m.	dienstplichtige	4.2	2.1	0.9	
97	16-6-'32	24	m.	metselaar	4.7	2.4	1.2	fract. humeri



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoi- den $\gamma$	Caro- tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
98	16-6-'32	72	m.	—	1.5	0.8	2.3	fract. cruris d.
99	16-6-'32	20	m.	zinkpletter	2.8	1.4	2.6	ulcus traumaticum
100	16-6-'32	20	m.	diensplichtige	4.2	2.1	1.4	
101	16-6-'32	20	m.	diensplichtige	5.2	2.6	0.2	
102	17-6-'32	38	vr.	huisvrouw	4.8	2.4	0.9	varices
103	17-6-'32	42	vr.	huisvrouw	4.5	2.3	1.4	ulcus varicosum
104	20-6-'32	34	m.	steenhouwer	4.0	2.0	0.5	contusie rechter schouder
105	21-6-'32	60	m.	betonwerker	3.7	1.9	3.5	vulnus traumaticum manus d.
106	23-6-'32	67	m.	arbeider	4.4	2.2	1.8	trauma genu
107	23-6-'32	30	m.	bakker	3.2	1.6	1.6	hernia inguinalis d.
108	23-6-'32	61	m.	kantoorbediende	4.5	2.3	0	fract. cruris d.
109	25-6-'32	30	m.	fabrieksarbeider	4.5	2.3	4.4	gonitis
110	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	6.9	3.5	0	
111	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	3.4	1.7	2.0	
112	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	5.6	2.8	0	pleuritis sanata
113	28-6-'32	42	vr.	huisvrouw	3.8	1.9	2.4	arthritus manus
114	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	3.7	1.9	0.5	
115	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	6.9	3.5	2.4	
116	28-6-'32	20	m.	diensplichtige	2.4	1.2	0.7	
117	30-6-'32	20	m.	diensplichtige	4.1	2.1	4.0	
118	30-6-'32	20	m.	diensplichtige	3.7	1.9	2.5	
119	1-7-'32	20	m.	diensplichtige	4.5	2.3	2.5	
120	5-7-'32	20	m.	diensplichtige	5.8	2.9	2.4	
121	5-7-'32	20	m.	diensplichtige	2.2	1.1	0.7	
122	5-7-'32	20	m.	diensplichtige	3.5	1.8	0.6	
123	8-7-'32	20	m.	diensplichtige	3.0	1.5	3.1	
124	4-8-'32	40	m.	straatmaker	1.1	0.6	5.9	pijn li. zij, nierkoliek?
125	4-8-'32	31	m.	veehouder	1.1	0.6	3.9	osteomyelitis teen na schot- wond
126	5-8-'32	42	m.	los arbeider	1.8	0.9	3.5	hernia inguin. duplex 13 dg. p. o.
127	12-8-'32	24	m.	postbode	1.0	0.5	0.7	hernia inguin. 13 dg. p. o.
128	12-8-'32	54	m.	tarwereiniger	4.6	2.3	2.7	fract. cruris sin.
129	18-8-'32	47	m.	arb. Ned. Spoorw.	4.1	2.2	1.7	hernia inguin.
130	18-8-'32	43	m.	los arbeider	2.9	1.5	2.3	dermoideyste
131	18-8-'32	53	m.	los arbeider	3.2	1.6	2.9	hernia inguinalis
132	27-10-'32	20	m.	diensplichtige	3.3	1.7	0	
133	27-10-'32	20	m.	diensplichtige	7.2	3.6	2.3	

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B	Opmerkingen
134	28-10-'32	20	m.	dienstplichtige	5.3	2.7	2.1	
135	28-10-'32	20	m.	dienstplichtige	7.9	4.0	3.4	
136	31-10-'32	20	m.	dienstplichtige	6.5	3.3	1.4	maagklachten
137	2-11-'32	20	m.	dienstplichtige	6.5	3.3	1.6	maagklachten
138	2-11-'32	20	m.	dienstplichtige	4.3	2.2	3.1	maagklachten
139	2-11-'32	20	m.	dienstplichtige	7.8	3.9	2.9	maagklachten
140	2-11-'32	20	m.	dienstplichtige	4.0	2.0	1.7	maagklachten
141	4-11-'32	20	m.	dienstplichtige	5.5	2.8	4.1	hartklachten
142	4-11-'32	20	m.	dienstplichtige	4.6	2.3	3.1	hartklachten
143	2-3-'33	47	m.	arb. Ned. Spoorw.	6.4	3.2	0.2	hernia; 6 dg. post operat.
144	2-3-'33	62	m.	kruidenier	14.5	7.3	0.7	fract. patellae
145	16-3-'33	25	m.	timmerman	5.9	3.0	0.3	aseptische beennecrose
146	16-3-'33	25	m.	timmerman	4.7	2.4	1.2	exostosis mandibulae
147	22-3-'33	23	m.	fabrieksarbeider	4.3	2.2	1.5	pijnaanval in li. zij.
148	23-3-'33	49	vr.	huisvrouw	10.0	5.0	3.4	„benaauwd op de borst”
149	23-3-'33	42	vr.	huisvrouw	6.0	3.0	1.0	hoofdpijn
150	23-3-'33	50	m.	postambtenaar	11.2	5.6	1.7	pijn in de zijden
151	23-3-'33	26	m.	chauffeur	10.7	5.4	2.9	slap na griep
152	24-3-'33	54	m.	smid	10.0	5.0	0	ischias?
153	24-3-'33	23	m.	reiziger	11.0	5.5	0	buikpijn
154	25-3-'33	27	vr.	huisvrouw	7.7	3.9	1.4	lymphogranulomatosis in- guin. Frei-Favre
155	29-3-'33	44	m.	ijzerwerker	5.2	2.6	1.9	maagklachten
156	29-3-'33	57	m.	mag.beambte N. S.	9.1	4.6	3.1	rugpijn
157	30-3-'33	33	m.	chauffeur	2.8	1.4	4.0	slap na griep
158	30-3-'33	55	vr.	huisvrouw	4.0	2.0	2.5	stijf in de beenen
159	30-3-'33	27	m.	transportarbeider	2.5	1.3	2.6	maagklachten
160	30-3-'33	33	vr.	huisvrouw	7.2	3.6	2.5	rheuma, maagklachten
161	30-3-'33	36	m.	belast.ambtenaar	11.3	5.7	3.6	angina pectoris
162	4-4-'33	22	vr.	thuis	3.3	1.7	2.6	genezen pleuritis
163	4-4-'33	37	m.	arb. Ned. Spoorw.	6.0	3.0	2.6	pijn in de rug
164	4-4-'33	33	m.	?	13.0	6.5	4.4	kuchen, slijm opgeven
165	4-4-'33	43	m.	concierge	17.5	8.8	2.7	niezen
166	6-4-'33	40	m.	reiziger	6.0	3.0	1.5	papilloma vesicae
167	6-4-'33	24	m.	monteur	5.5	2.8	0.7	fract. cruris d.
168	6-4-'33	24	m.	schilder	5.7	2.9	5.6	schotwond in de voet
169	6-4-'33	33	m.	wever	6.3	3.2	4.4	rugpijn; nierkoliek?
170	6-4-'33	36	m.	kapper	5.2	2.6	6.5	buikpijn; nierkoliek?
171	12-4-'33	49	m.	wagenm. Ned. Sp.	15.6	7.8	5.0	nierkoliek?

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinol- den $\gamma$	Caro- tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
172	12-4-'33	22	m.	voeger	10.0	5.0	2.6	algemeene klachten
173	13-4-'33	29	vr.	kellnerin	9.3	4.7	2.5	hartkloppingen
174	13-4-'33	37	m.	carrosseriebouwer	8.4	4.2	2.6	nierkoliek?
175	19-4-'33	41	m.	brievenbesteller	8.4	4.2	3.6	pijn o. li. borst en schouder
176	19-4-'33	27	m.	gereedschapmaker	3.2	1.6	0	buikklasten
177	19-4-'33	51	vr.	huishoudster	13.3	6.7	3.7	hysterie? melancholie?
178	19-4-'33	33	m.	etaleur	6.1	3.2	3.7	rugpijn, hoesten
179	19-4-'33	26	vr.	huisvrouw	4.4	2.2	5.4	arthritis chronica
180	11-5-'33	23	vr.	huisvr. (bakker)	14.1	7.1	3.2	asthenie
181	11-5-'33	56	m.	keurmeester	11.6	5.8	4.8	angina pectoris
182	11-5-'33	21	vr.	dienstbode	10.5	5.3	2.8	hoesten, geen afwijkingen gevonden
183	17-5-'33	35	m.	logementhouder	7.3	3.7	5.1	pijn in re. buik
184	17-5-'33	29	vr.	huisvr. (voorman)	8.0	4.0	1.9	vage maagklachten
185	17-5-'33	27	vr.	huisvr. (meubelm.)	6.8	3.4	2.9	spastische obstipatie
186	17-5-'33	36	m.	huisknecht	13.6	6.8	1.8	1 pijnaanval in buik
187	17-5-'33	33	m.	vertegenwoordiger	8.1	4.1	4.6	rheuma pols, enkels (6 jr.)
188	17-5-'33	56	vr.	huisvr. (gem.-arb.)	5.8	2.9	5.0	hysterie, nekpijn
189	18-5-'33	21	vr.	dagmeisje	12.0	6.0	2.5	buikpijn
190	15-5-'33	23	vr.	thuis (visscher)	7.8	3.9	4.2	algemeene klachten
191	15-5-'33	31	m.	chauffeur	5.8	2.9	2.0	maagklachten, maagzuur
192	31-5-'33	19	m.	dienstplichtige	5.2	2.6	4.7	pijn in sacrum gehad
193	30-5-'33	19	m.	dienstplichtige	5.8	2.9	4.0	genezen pleuritis



TABEL III

TABEL 3.

Moeders, kinderen, moedermelk.

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk			Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
					Caro- tinol- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinol- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinol- den γ							Groei	Ziekte	Ziekte
194	1-4-'32	19	?	?	1.8	0.9	0	0.8	0.4	0	—	—	—	—	?		27-2-'34	6 mnd.	goed	geen	geen	
195	11-4-'32	?	?	?	2.7	1.4	0	0.8	0.4	0	—	—	—	—	?							
196	12-4-'32	?	?	?	3.7	1.9	0	2.8	1.4	0	—	—	—	—	?		„	¾ mnd.	„	uitslag aan het onder- lijfje	„	
197	2-8-'32	25	I	negotiehandelaarster	2.5	1.3	0	0.4	0.2	0	—	—	—	—	?							
198	3-8-'32	22	I	vader der vrouw: gemeente-arbeider; vader van 't kind: chauffeur	2.6	1.3	0.4	0.2	0.1	2.4	—	—	—	—	?	3 wk. zoutloos	„	18 mnd.	„	geen	„	
199	6-8-'32	17	?	dienstbode	1.3	0.7	3.0	0.7	0.4	3.9	—	—	—	—	?	10 dg. zoutloos						
200	11-8-'32	21	?	strijkster	3.7	1.9	1.0	1.3	0.7	1.8	—	—	—	—	?	m 3420	„	¾ mnd.	„	„	pleu- ritis exsuda- tiva	
201	14-8-'32	?	?	huisvr. (magaz.-bed.)	—	—	—	1.2	0.6	5.3	—	—	—	—	?	4 wk. zoutloos	„	10 mnd.	„	uitslag op het hoofd	geen	
202	20-8-'32	25	?	huisvr. (timmerman)	1.5	0.8	0	1.0	0.5	0	—	—	—	—	?	j 4150						
203	13-9-'32	20	I	huisvr. (arbeider)	1.3	0.7	2.4	0.8	0.4	2.1	—	—	—	—	?	j 3600						
204	15-9-'32	20	I	huisvr. (colporteur)	1.7	0.9	2.3	0.7	0.4	4.2	—	—	—	—	?	j 2700	3 wk. zoutloos					
205	22-2-'33	24	I	machinestikster	—	—	—	1.5	0.8	0	28-2-'33	?	10.0	5.0	3.4	j 2500						
206	24-2-'33	32	II	huisvr. (arbeider)	7.7	3.9	1.7	1.7	0.9	0	28-2-'33	?	6.3	3.2	5.5	m ?						
207	28-2-'33	37	IX	huisvr. (fabr. arb.)	13.3	6.7	3.4	0.5	0.3	0	3-3-'33	?	9.3	4.7	3.5	j 4400		„	6 mnd.	„	gedurende een half jr. „vol op de borst”	zwak
208	2-3-'33	26	II	huisvr. (tuinman)	9.0	4.5	2.3	1.5	0.8	0	3-3-'33	?	6.0	3.0	4.0	m 3030	1e kind doodgeboren					
209	3-3-'33	?	?	?	2.7	1.4	0.3	1.3	0.7	2.9	—	—	—	—	?							



TABEL 3.

Moeders, kinderen, moedermelk.

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinol- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinol- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinol- den γ
194	1-4-'32	19	?	?	1.8	0.9	0	0.8	0.4	0	—	—	—
195	11-4-'32	?	?	?	2.7	1.4	0	0.8	0.4	0	—	—	—
196	12-4-'32	?	?	?	3.7	1.9	0	2.8	1.4	0	—	—	—
197	2-8-'32	25	I	negotiehandelaarster	2.5	1.3	0	0.4	0.2	0	—	—	—
198	3-8-'32	22	I	vader der vrouw: gemeente-arbeider; vader van 't kind: chauffeur	2.6	1.3	0.4	0.2	0.1	2.4	—	—	—
199	6-8-'32	17	?	dienstbode	1.3	0.7	3.0	0.7	0.4	3.9	—	—	—
200	11-8-'32	21	?	strijkster	3.7	1.9	1.0	1.3	0.7	1.8	—	—	—
201	14-8-'32	?	?	huisvr. (magaz.-bed.)	—	—	—	1.2	0.6	5.3	—	—	—
202	20-8-'32	25	?	huisvr. (timmerman)	1.5	0.8	0	1.0	0.5	0	—	—	—
203	13-9-'32	20	I	huisvr. (arbeider)	1.3	0.7	2.4	0.8	0.4	2.1	—	—	—
204	15-9-'32	20	I	huisvr. (colporteur)	1.7	0.9	2.3	0.7	0.4	4.2	—	—	—
205	22-2-'33	24	I	machinestikster	—	—	—	1.5	0.8	0	28-2-'33	?	10.0
206	24-2-'33	32	II	huisvr. (arbeider)	7.7	3.9	1.7	1.7	0.9	0	28-2-'33	?	6.3
207	28-2-'33	37	IX	huisvr. (fabr. arb.)	13.3	6.7	3.4	0.5	0.3	0	3-3-'33	?	9.3
208	2-3-'33	26	II	huisvr. (tuinman)	9.0	4.5	2.3	1.5	0.8	0	3-3-'33	?	6.0
209	3-3-'33	?	?	?	2.7	1.4	0.3	1.3	0.7	2.9	—	—	—

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	Ziekte
—	—	?		27-2-'34	6 mnd.	goed	geen	geen
—	—	?						
—	—	?		„	¾ mnd.	„	uitslag aan het onder- lijfje	„
—	—	?						
—	—	?	3 wk. zoutloos	„	18 mnd.	„	geen	„
—	—	m 3500	10 dg. zoutloos					
—	—	m 3420		„	¾ mnd.	„	„	pleu- ritis exsuda- tiva
—	—	?	4 wk. zoutloos	„	10 mnd.	„	uitslag op het hoofd	geen
—	—	j 4150						
—	—	j 3600						
—	—	j 2700	3 wk. zoutloos					
5.0	3.4	j 2500						
3.2	5.5	m ?						
4.7	3.5	j 4400		„	6 mnd.	„	gedurende een half jr. „vol op de borst”	zwak
3.0	4.0	m 3030	1e kind doodgeboren					
—	—	?						



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
210	3-3-'33	23	III	huisvr. (draaijer)	9.0	4.5	1.1	1.8	0.9	0	12-3-'33	?	6.0
211	3-3-'33	36	I	huisvr. (brievenbest.)	7.1	3.6	0	2.1	1.1	2.2	7-3-'33	?	11.0
212	6-3-'33	27	II	huisvr. (houtbew.)	14.0	7.0	2.3	1.2	0.6	1.7	7-3-'33	?	5.3
213	6-3-'33	26	I	huisvr. (kapper)	12.5	6.3	0.9	1.6	0.8	2.8	10-3-'33	?	14.0
214	5-3-'33	40	?	?	8.4	4.2	0.1	—	—	—	—	—	—
215	5-3-'33	?	?	?	4.7	2.4	1.2	1.6 0.9	0.8 0.5	0	—	—	—
216	7-3-'33	22	I	huisvr. (kabelwerk.)	3.9	2.0	0.5	2.4	1.2	1.2	12-3-'33	?	13.0
217	7-3-'33	21	I	vader van 't kind: fabrieksarbeider	12.0	6.0	0.8	1.8	0.9	3.1	12-3-'33	?	8.4
218	8-3-'33	26	I	huisvr. (chauffeur)	—	—	—	2.0	1.0	0	14-3-'33	?	21.0
219	9-3-'33	26	I	dienstbode	—	—	—	1.5	0.8	0	14-3-'33	?	10.0
220	10-3-'33	22	II	huisvr. (stratenm.)	13.0	6.5	2.2	2.5	1.3	0	13-3-'33	?	20.0
221	11-3-'33	17	I	negotiehandelaarster vader van 't kind: stoelenmatter	8.3	4.2	1.4	1.9	1.0	2.7	13-3-'33	?	4.2
222	13-3-'33	17	I	vader van 't kind: fabrieksarbeider	7.7	3.9	0.5	1.3	0.7	0	19-3-'33	?	7.2
223	15-3-'33	35	IV	vader van 't kind: fruithandelaar	5.4	2.7	0.1	1.3	0.7	1.5	19-3-'33	?	5.1
224	16-3-'33	25	II	vader van 't kind: chauffeur	8.1	4.1	1.1	1.5	0.8	1.7	19-3-'33	?	6.8
225	16-3-'33	21	I	huisvr. (kantoorbed.)	13.9	7.0	0.5	1.9	1.0	2.9	19-3-'33	?	13.0
226	17-3-'33	21	I	huisvr. (exped.-kn.)	16.0	8.0	0.7	3.1	1.6	1.8	19-3-'33	?	8.6
227	19-3-'33	41	III	huisvr. (sleepagent)	15.3	7.7	0.7	2.6	1.3	1.9	22-3-'33	?	32.0

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ges- lacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder Ziekte
						Groei	Ziekte	
3.0	4.0	j 3300						
5.5	9.2	j 3300	zoutloos	27-2-'34	8 mnd.	goed	geen	geen
2.7	6.2	m 3700	1e kind † (forceps)					
7.0	9.8	j 3150	zoutloos dieet	„	4 mnd.	„	mazelen	„
—	—	?						
—	—	?	tweeling					
6.5	11.1	m 2800	zoutloos dieet					
4.2	6.3	j 3800	zoutloos dieet	„	10 mnd.	„	geen	„
11.5	11.1	m 2000	zoutloos dieet	„	9 mnd.	„	navel- en liesbreuk	albumi- nurie
5.0	6.6	j 2700		„	5/4 mnd.	„	geen	geen
10.0	13.4	j 3270	3 mnd. zoutloos	„	4 mnd.	„	roode hond	„
2.1	3.4	m 3250						
3.6	7.3	j 2600	zoutloos dieet					
2.6	5.7	j 3200		„	8 mnd.	„	geen	„
3.4	8.1	j 3900	2 dg. zoutloos, forceps					
6.5	6.0	j 3400		„	12 mnd.	„	„	„
4.3	5.7	j 3750	14 dg. zoutloos					
16.0	4.8	j 3640	2 dg. zoutloos	„	9 1/2 mnd.	„	„	„



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
210	3-3-'33	23	III	huisvr. (draaijer)	9.0	4.5	1.1	1.8	0.9	0	12-3-'33	?	6.0
211	3-3-'33	36	I	huisvr. (brievenbest.)	7.1	3.6	0	2.1	1.1	2.2	7-3-'33	?	11.0
212	6-3-'33	27	II	huisvr. (houtbew.)	14.0	7.0	2.3	1.2	0.6	1.7	7-3-'33	?	5.3
213	6-3-'33	26	I	huisvr. (kapper)	12.5	6.3	0.9	1.6	0.8	2.8	10-3-'33	?	14.0
214	5-3-'33	40	?	?	8.4	4.2	0.1	—	—	—	—	—	—
215	5-3-'33	?	?	?	4.7	2.4	1.2	1.6 0.9	0.8 0.5	0	—	—	—
216	7-3-'33	22	I	huisvr. (kabelwerk.)	3.9	2.0	0.5	2.4	1.2	1.2	12-3-'33	?	13.0
217	7-3-'33	21	I	vader van 't kind: fabrieksarbeider	12.0	6.0	0.8	1.8	0.9	3.1	12-3-'33	?	8.4
218	8-3-'33	26	I	huisvr. (chauffeur)	—	—	—	2.0	1.0	0	14-3-'33	?	21.0
219	9-3-'33	26	I	dienstbode	—	—	—	1.5	0.8	0	14-3-'33	?	10.0
220	10-3-'33	22	II	huisvr. (stratenm.)	13.0	6.5	2.2	2.5	1.3	0	13-3-'33	?	20.0
221	11-3-'33	17	I	negotiehandelaarster vader van 't kind: stoelenmatter	8.3	4.2	1.4	1.9	1.0	2.7	13-3-'33	?	4.2
222	13-3-'33	17	I	vader van 't kind: fabrieksarbeider	7.7	3.9	0.5	1.3	0.7	0	19-3-'33	?	7.2
223	15-3-'33	35	IV	vader van 't kind: fruithandelaar	5.4	2.7	0.1	1.3	0.7	1.5	19-3-'33	?	5.1
224	16-3-'33	25	II	vader van 't kind: chauffeur	8.1	4.1	1.1	1.5	0.8	1.7	19-3-'33	?	6.8
225	16-3-'33	21	I	huisvr. (kantoorbed.)	13.9	7.0	0.5	1.9	1.0	2.9	19-3-'33	?	13.0
226	17-3-'33	21	I	huisvr. (exped.-kn.)	16.0	8.0	0.7	3.1	1.6	1.8	19-3-'33	?	8.6
227	19-3-'33	41	III	huisvr. (sleepagent)	15.3	7.7	0.7	2.6	1.3	1.9	22-3-'33	?	32.0

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Geslacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	Ziekte
3.0	4.0	j 3300						
5.5	9.2	j 3300	zoutloos	27-2-'34	8 mnd.	goed	geen	geen
2.7	6.2	m 3700	1e kind † (forceps)					
7.0	9.8	j 3150	zoutloos dieet	„	4 mnd.	„	mazelen	„
—	—	?						
—	—	?	tweeling					
6.5	11.1	m 2800	zoutloos dieet					
4.2	6.3	j 3800	zoutloos dieet	„	10 mnd.	„	geen	„
11.5	11.1	m 2000	zoutloos dieet	„	9 mnd.	„	navel- en liesbreuk	albumi- nurie
5.0	6.6	j 2700		„	5/4 mnd.	„	geen	geen
10.0	13.4	j 3270	3 mnd. zoutloos	„	4 mnd.	„	roode hond	„
2.1	3.4	m 3250						
3.6	7.3	j 2600	zoutloos dieet					
2.6	5.7	j 3200		„	8 mnd.	„	geen	„
3.4	8.1	j 3900	2 dg. zoutloos, forceps					
6.5	6.0	j 3400		„	12 mnd.	„	„	„
4.3	5.7	j 3750	14 dg. zoutloos					
16.0	4.8	j 3640	2 dg. zoutloos	„	9 1/2 mnd.	„	„	„



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
228	20-3-'33	30	III	huisvr. (timmerman)	—	—	—	2.0	1.0	0	24-3-'33	?	11.0
229	20-3-'33	?	?	?	7.0	3.5	0.8	0.8	0.4	0	—	—	—
230	22-3-'33	19	I	huisvr. (wasscherij- knecht)	11.0	5.5	1.5	1.9	1.0	0	26-3-'33	?	9.3
231	24-3-'33	19	I	vader van 't kind: venter	3.9	2.0	0.9	0.6	0.3	1.9	30-3-'33	?	1.4
232	28-3-'33	33	IV	huisvr. (bootenm.)	10.0	5.0	1.4	1.5	0.8	1.3	3-4-'33 8-4-'33	? wei- nig vet	3.3 1.5
233	20-3-'33	23	I	thuis; vader van 't kind: ? ?	8.0	4.0	0.9	—	—	—	31-3-'33	?	3.0
234	29-3-'33	34	III	huisvr. (sergeant)	6.2	3.1	1.0	1.0	0.5	0	2-4-'33	?	2.2
235	30-3-'33	24	I	thuis; vader van 't kind ?	8.3	4.2	2.1	2.8	1.4	1.3	2-4-'33	?	10.3
236	30-3-'33	40	VII	huisvr. (kleermaker)	3.2	1.6	0	1.0	0.5	0	1-5-'33	wei- nig vet	2.6
237	30-3-'33	38	I	dienstbode; vader van 't kind: kok	10.7	5.4	2.6	—	—	—	4-4-'33	veel vet	7.5
238	30-3-'33	19	I	thuis; vader van 't kind: fabr.-arb.	6.1	3.1	0.1	1.3	0.7	0	3-4-'33	veel vet	5.6
239	1-4-'33	30	IV	huisvr. (kleermaker)	8.2	4.1	0.9	1.4	0.7	0	4-4-'33	veel vet	9.0
240	31-3-'33	26	I	huisvr. (bank.bakker)	13.0	6.5	0.2	3.0	1.5	4.0	3-4-'33	?	7.7
241	2-4-'33	19	I	thuis; vader van 't kind: boekbinder	—	—	—	1.5	0.8	0	4-4-'33	wei- nig vet	3.2
242	1-4-'33	23	I	huisvr. (fabr.arb.)	14.1	7.1	1.4	2.7	1.4	0	6-4-'33	veel vet	22.0

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	
5.5	7.2	j 2800	7 wk. zoutloos					
—	—	?						
4.7	2.5	m 3150						
0.7	1.5	j 2700		27-2-'34	2½ mnd.	slecht	stuip	geen
1.6 0.8	0 1.5	j 4300	zoutloos dieet	„	9½ mnd.	goed	geen	„
1.5	2.9	j 2600						
1.1	4.3	j 4000	3 mnd. zoutloos	„	9 mnd.	„	uitslag	„
5.2	5.4	m 4000	2½ mnd. zoutloos	„	3 mnd.	„	geen	„
1.3	0	j 3100	ovariaalcyste?					
3.8	8.8	m 3650	3 wk. zoutloos					
2.8	6.1	m ?		„	1 mnd.	„	„	„
4.5	5.6	m 3300						
3.9	5.3	j 3300		„	7 mnd.	„	bronchitis; uitslag ach- ter 't oor	„
1.6	2.3	m 2400						
11.0	10.3	m 3100	paar mnd. zoutloos					



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
228	20-3-'33	30	III	huisvr. (timmerman)	—	—	—	2.0	1.0	0	24-3-'33	?	11.0
229	20-3-'33	?	?	?	7.0	3.5	0.8	0.8	0.4	0	—	—	—
230	22-3-'33	19	I	huisvr. (wasscherij- knecht)	11.0	5.5	1.5	1.9	1.0	0	26-3-'33	?	9.3
231	24-3-'33	19	I	vader van 't kind: venter	3.9	2.0	0.9	0.6	0.3	1.9	30-3-'33	?	1.4
232	28-3-'33	33	IV	huisvr. (bootenm.)	10.0	5.0	1.4	1.5	0.8	1.3	3-4-'33 8-4-'33	?	3.3 1.5
233	20-3-'33	23	I	thuis; vader van 't kind: ? ?	8.0	4.0	0.9	—	—	—	31-3-'33	?	3.0
234	29-3-'33	34	III	huisvr. (sergeant)	6.2	3.1	1.0	1.0	0.5	0	2-4-'33	?	2.2
235	30-3-'33	24	I	thuis; vader van 't kind ?	8.3	4.2	2.1	2.8	1.4	1.3	2-4-'33	?	10.3
236	30-3-'33	40	VII	huisvr. (kleermaker)	3.2	1.6	0	1.0	0.5	0	1-5-'33	wei- nig vet	2.6
237	30-3-'33	38	I	dienstbode; vader van 't kind: kok	10.7	5.4	2.6	—	—	—	4-4-'33	veel vet	7.5
238	30-3-'33	19	I	thuis; vader van 't kind: fabr.-arb.	6.1	3.1	0.1	1.3	0.7	0	3-4-'33	veel vet	5.6
239	1-4-'33	30	IV	huisvr. (kleermaker)	8.2	4.1	0.9	1.4	0.7	0	4-4-'33	veel vet	9.0
240	31-3-'33	26	I	huisvr. (bankbakker)	13.0	6.5	0.2	3.0	1.5	4.0	3-4-'33	?	7.7
241	2-4-'33	19	I	thuis; vader van 't kind: boekbinder	—	—	—	1.5	0.8	0	4-4-'33	wei- nig vet	3.2
242	1-4-'33	23	I	huisvr. (fabr.arb.)	14.1	7.1	1.4	2.7	1.4	0	6-4-'33	veel vet	22.0

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	
5.5	7.2	j 2800	7 wk. zoutloos					
—	—	?						
4.7	2.5	m 3150						
0.7	1.5	j 2700		27-2-'34	2½ mnd.	slecht	stuip	geen
1.6 0.8	0 1.5	j 4300	zoutloos dieet	„	9½ mnd.	goed	geen	„
1.5	2.9	j 2600						
1.1	4.3	j 4000	3 mnd. zoutloos	„	9 mnd.	„	uitslag	„
5.2	5.4	m 4000	2½ mnd. zoutloos	„	3 mnd.	„	geen	„
1.3	0	j 3100	ovariaalecyste?					
3.8	8.8	m 3650	3 wk. zoutloos					
2.8	6.1	m ?		„	1 mnd.	„	„	„
4.5	5.6	m 3300						
3.9	5.3	j 3300		„	7 mnd.	„	bronchitis; uitslag ach- ter 't oor	„
1.6	2.3	m 2400						
11.0	10.3	m 3100	paar mnd. zoutloos					



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
243	4-4-'33	21	I	huisvr. (reiziger)	11.0	5.5	1.3	2.8	1.4	1.1	6-4-'33	veel vet	14.7
											10-4-'33	veel vet	8.2
244	4-4-'33	25	I	huisvr. (timmerman)	—	—	—	1.4	0.7	3.7	9-4-'33	matig vet	5.3
245	7-4-'33	32	I	huisvr. (fabr.arb.)	12.3	6.2	1.5	1.0	0.5	2.4	—	—	—
246	7-4-'33	21	I	werkster; vader van 't kind: monteur	4.2	2.1	1.6	0.8	0.4	0	12-4-'33	matig vet	4.1
247	9-4-'33	29	I	huisvr. (arb., pers)	21.4	10.7	2.2	1.4	0.7	0	14-4-'33	matig vet	7.8
248	10-4-'33	40	VI	huisvr. (drukkerij)	6.0	3.0	0.2	1.4	0.7	1.3	—	—	—
249	9-4-'33	20	I	vader van 't kind: bloembollenhandelaar	13.5	6.8	2.8	1.1	0.6	1.4	12-4-'33	veel vet	6.2
250	11-4-'33	23	?	huisvr. (kleermaker)	5.1	2.6	1.2	1.3	0.7	1.9	14-4-'33	veel vet	10.1
251	12-4-'33	23	I	huisvr. (opperman)	19.0	9.5	1.2	1.9	1.0	0	14-4-'33	veel vet	31.7
252	13-4-'33	26	II	huisvr. (timmerman)	15.4	7.7	0.5	1.9	1.0	1.1	19-4-'33	veel vet	12.0
253	15-4-'33	27	I	huisvr. (korp. mil. politie)	10.3	5.2	1.3	1.2	0.6	0	19-4-'33	veel vet	18.7
254	15-4-'33	17	I	huisvr. (metselaar)	—	—	—	1.3	0.7	0	—	—	—
255	18-4-'33	19	I	vader van 't kind: kellner	—	—	—	1.3	0.7	0	—	—	—

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder Ziekte
						Groei	Ziekte	
7.4	7.7		2 mnd. zoutloos					
4.1	6.4	j ?						
2.7	10.2	m 3750	forceps					
—	—	m 3150	2—3 mnd. zoutloos	27-2-'34	3 mnd.	goed	geen	nier- ziekte
2.1	9.5	m 3100		„	1½ mnd.	„	uitslag op hoofd en nek	geen
3.9	8.7	m 2870		„	6 mnd.	„	blaasjes aan de geni- talien	zwak
—	—	j 3700		„	9 mnd.	„	vochtig eczeem (ooren, knie)	geen
3.1	11.2	m 2300	14 dg. zoutloos					
5.1	12.0	j 3970		„	7½ mnd.	„	geen	„
15.9	7.0	j 3100						
6.0	4.1	j 2750		„	¾ mnd.	„	ingewands- ziekte; kort- ten tijd uit- slag	„
9.4	14.0	j 4100	3 dg. zoutloos	„	4 mnd.	„	geen	„
—	—	j 3875	3 mnd. zoutloos	„	4 mnd.	„	„	„
—	—	j 3300	6 wk. zoutloos					

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ
243	4-4-'33	21	I	huisvr. (reiziger)	11.0	5.5	1.3	2.8	1.4	1.1	6-4-'33 10-4-'33	veel vet veel vet	14.7 8.2
244	4-4-'33	25	I	huisvr. (timmerman)	—	—	—	1.4	0.7	3.7	9-4-'33	matig vet	5.3
245	7-4-'33	32	I	huisvr. (fabr.arb.)	12.3	6.2	1.5	1.0	0.5	2.4	—	—	—
246	7-4-'33	21	I	werkster; vader van 't kind: monteur	4.2	2.1	1.6	0.8	0.4	0	12-4-'33	matig vet	4.1
247	9-4-'33	29	I	huisvr. (arb., pers)	21.4	10.7	2.2	1.4	0.7	0	14-4-'33	matig vet	7.8
248	10-4-'33	40	VI	huisvr. (drukkerij)	6.0	3.0	0.2	1.4	0.7	1.3	—	—	—
249	9-4-'33	20	I	vader van 't kind: bloembollenhandelaar	13.5	6.8	2.8	1.1	0.6	1.4	12-4-'33	veel vet	6.2
250	11-4-'33	23	?	huisvr. (kleermaker)	5.1	2.6	1.2	1.3	0.7	1.9	14-4-'33	veel vet	10.1
251	12-4-'33	23	I	huisvr. (opperman)	19.0	9.5	1.2	1.9	1.0	0	14-4-'33	veel vet	31.7
252	13-4-'33	26	II	huisvr. (timmerman)	15.4	7.7	0.5	1.9	1.0	1.1	19-4-'33	veel vet	12.0
253	15-4-'33	27	I	huisvr. (korp. mil. politie)	10.3	5.2	1.3	1.2	0.6	0	19-4-'33	veel vet	18.7
254	15-4-'33	17	I	huisvr. (metselaar)	—	—	—	1.3	0.7	0	—	—	—
255	18-4-'33	19	I	vader van 't kind: kellner	—	—	—	1.3	0.7	0	—	—	—

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder Ziekte
						Groei	Ziekte	
7.4 4.1	7.7 6.4	j ?	2 mnd. zoutloos					
2.7	10.2	m 3750	forceps					
—	—	m 3150	2—3 mnd. zoutloos	27-2-'34	3 mnd.	goed	geen	nier- ziekte
2.1	9.5	m 3100		„	1½ mnd.	„	uitslag op hoofd en nek	geen
3.9	8.7	m 2870		„	6 mnd.	„	blaasjes aan de geni- talien	zwak
—	—	j 3700		„	9 mnd.	„	vochtig eczeem (ooren, knie)	geen
3.1	11.2	m 2300	14 dg. zoutloos					
5.1	12.0	j 3970		„	7½ mnd.	„	geen	„
15.9	7.0	j 3100						
6.0	4.1	j 2750		„	¾ mnd.	„	ingewands- ziekte; kort- ten tijd uit- slag	„
9.4	14.0	j 4100	3 dg. zoutloos	„	4 mnd.	„	geen	„
—	—	j 3875	3 mnd. zoutloos	„	4 mnd.	„	„	„
—	—	j 3300	6 wk. zoutloos					



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Carotinoïden γ	Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Carotinoïden γ	Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Carotinoïden γ
256	19-4-'33	25	IV	vader van 't kind: grondwerker	6.5	3.3	0	1.3	0.7	0	—	—	—
257	20-4-'33	22	I	huisvr. (kantorbed.)	—	—	—	1.2	0.6	1.9	—	—	—
258	20-4-'33	37	VII	huisvr. (kioskondern.)	4.3	2.2	1.2	—	—	—	—	—	—
259	21-4-'33	26	I	huisvr. (best. N. B. S.)	14.6	7.3	1.7	1.6	0.8	1.8	—	—	—
260	20-4-'33	24	I	werkster; vader van kind: veehandelaar	9.3	4.7	0	—	—	—	—	—	—
261	30-4-'33	38	?	huisvr. (machinist)	15.0	7.5	5.6	—	—	—	—	—	—
262	4-5-'33	36	II	huisvr. (veehouder)	13.0	6.5	1.9	2.3	1.2	0.7	—	—	—
263	9-5-'33	23	I	dienstbode	17.2	8.6	2.7	2.0	1.0	0	17-5-'33	wei- nig vet	6.9
264	12-5-'33	32	V	huisvr. (groenten- handelaar)	8.5	4.3	3.9	2.0	1.0	5.5	17-5-'33	veel vet	23.5
265	13-5-'33	38	I	huisvr. (smid)	19.9	10.0	0.6	2.0	1.0	0	—	—	—
266	15-5-'33	31	II	vader van 't kind: kantoorbediende	11.0	5.5	2.2	2.0	1.0	0	—	—	—
267	15-5-'33	27	I	huisvr. (stalknecht)	12.4	6.2	0.8	—	—	—	—	—	—
268	17-5-'33	35	IV	huisvr. (arb. N. S.)	14.6	7.3	0.7	2.0	1.0	3.0	—	—	—
269	27-5-'33	25	II	huisvr. (metselaar)	10.5	5.3	1.1	2.0	1.0	3.0	—	—	—
270	30-5-'33	28	II	huisvr. (lunchroom)	9.5	4.8	2.5	2.8	1.4	7.1	—	—	—

Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder Ziekte
						Groei	Ziekte	
—	—	j 2900		27-2-'34				
—	—	j 4100	14 dg. zoutloos	„	3 mnd.	goed	geen	gravida
—	—	j 2600						
—	—	j 3500		„	½ mnd.	„	„	geen
—	—	j 3300		„	2 mnd.	„	„	„
—	—	m 3200	4 dg. zoutloos	„	7 mnd.	„	uitslag	derma- titis sub- mam- malis
—	—	m 4000	1 dg. zoutloos					
3.5	7.6	j 2200	5 wk. zoutloos	„	¼ mnd.	„	twee maal bronchitis	geen
11.8	10.9	m 4100		„	9 mnd.	„	geen	„
—	—	j 2850		„	8 mnd.	„	dauwworm	„
—	—	j 2900						
—	—	m 3600	8 dg. zoutloos	„	6 mnd.	„	hoofd- eczeem	dikke beenen gedu- rende 4-5 wk.
—	—	m 3800	eerste kind doodgeboren 6 mnd. zoutloos	„	3 mnd.	„	geen	geen
—	—	? 3300						
—	—	j 4400		„	2 mnd.	„	„	„



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk		
					Carotinoïden γ	Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Carotinoïden γ	Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Carotinoïden γ
256	19-4-'33	25	IV	vader van 't kind: grondwerker	6.5	3.3	0	1.3	0.7	0	—	—	—
257	20-4-'33	22	I	huisvr. (kantoorbed.)	—	—	—	1.2	0.6	1.9	—	—	—
258	20-4-'33	37	VII	huisvr. (kioskondern.)	4.3	2.2	1.2	—	—	—	—	—	—
259	21-4-'33	26	I	huisvr. (best. N. B. S.)	14.6	7.3	1.7	1.6	0.8	1.8	—	—	—
260	20-4-'33	24	I	werkster; vader van kind: veehandelaar	9.3	4.7	0	—	—	—	—	—	—
261	30-4-'33	38	?	huisvr. (machinist)	15.0	7.5	5.6	—	—	—	—	—	—
262	4-5-'33	36	II	huisvr. (veehouder)	13.0	6.5	1.9	2.3	1.2	0.7	—	—	—
263	9-5-'33	23	I	dienstbode	17.2	8.6	2.7	2.0	1.0	0	17-5-'33	wei- nig vet	6.9
264	12-5-'33	32	V	huisvr. (groenten- handelaar)	8.5	4.3	3.9	2.0	1.0	5.5	17-5-'33	veel vet	23.5
265	13-5-'33	38	I	huisvr. (smid)	19.9	10.0	0.6	2.0	1.0	0	—	—	—
266	15-5-'33	31	II	vader van 't kind: kantoorbediende	11.0	5.5	2.2	2.0	1.0	0	—	—	—
267	15-5-'33	27	I	huisvr. (stalknecht)	12.4	6.2	0.8	—	—	—	—	—	—
268	17-5-'33	35	IV	huisvr. (arb. N. S.)	14.6	7.3	0.7	2.0	1.0	3.0	—	—	—
269	27-5-'33	25	II	huisvr. (metselaar)	10.5	5.3	1.1	2.0	1.0	3.0	—	—	—
270	30-5-'33	28	II	huisvr. (lunchroom)	9.5	4.8	2.5	2.8	1.4	7.1	—	—	—

Carotine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder Ziekte
						Groei	Ziekte	
—	—	j 2900		27-2-'34				
—	—	j 4100	14 dg. zoutloos	„	3 mnd.	goed	geen	gravida
—	—	j 2600						
—	—	j 3500		„	½ mnd.	„	„	geen
—	—	j 3300		„	2 mnd.	„	„	„
—	—	m 3200	4 dg. zoutloos	„	7 mnd.	„	uitslag	derma- titis sub- mam- malis
—	—	m 4000	1 dg. zoutloos					
3.5	7.6	j 2200	5 wk. zoutloos	„	¼ mnd.	„	twee maal bronchitis	geen
11.8	10.9	m 4100		„	9 mnd.	„	geen	„
—	—	j 2850		„	8 mnd.	„	danwworm	„
—	—	j 2900						
—	—	m 3600	8 dg. zoutloos	„	6 mnd.	„	hoofd- eazeem	dikke beenen gedu- rende 4-5 wk.
—	—	m 3800	eerste kind doodgeboren 6 mnd. zoutloos	„	3 mnd.	„	geen	geen
—	—	? 3300						
—	—	j 4400		„	2 mnd.	„	„	„

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk									
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ							
271	31-5-'33	37	IV	huisvr. (schilder)	2.0	1.0	4.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
272	2-6-'33	26	I	vader van de kinde- ren: los arbeider	15.3	7.7	2.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
273	4-6-'33	17	I	thuis; vader van 't kind: negotiehandel.	18.1	9.1	0	2.7	1.4	3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
274	3-6-'33	20	I	huisvr. (koopman)	6.0	3.0	0	2.6	1.3	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
275	4-6-'33	29	II	huisvr. (los werkm.)	25.0	12.5	3.1	2.9	1.5	3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
276	6-6-'33	19	I	huisvr. (smid)	13.6	6.8	4.8	2.0	1.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
277	5-6-'33	25	I	huisvr. (koopman)	9.5	4.8	0.2	1.2	0.6	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	
—	—	j 3400	14 dg. zoutloos; - 10 K.G. rauwe wortelen per wk.	27-2-'34	8 mnd.	goed	griep	geen
—	—	j 3500 j 2950	4 wk. zoutloos; gemelli; 1 K.G. rauwe wortelen p. d.					
—	—	j 3600		„	1 mnd.	„	stuip; bronchitis; otorrhoe	otor- rhoe
—	—	m 3800			5 mnd.	„	ingewands- stoornis	geen
—	—	j 4000	eerste kind dood na 10 uur; 8 mnd. zoutarm; 14 dagen zoutloos					
—	—	j 3600	3 wk. zoutloos					
—	—	j 3300						



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk									
					Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Caro- tinoi- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet- geh.	Caro- tinoi- den γ							
271	31-5-'33	37	IV	huisvr. (schilder)	2.0	1.0	4.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
272	2-6-'33	26	I	vader van de kinde- ren: los arbeider	15.3	7.7	2.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
273	4-6-'33	17	I	thuis; vader van 't kind: negotiehandel.	18.1	9.1	0	2.7	1.4	3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
274	3-6-'33	20	I	huisvr. (koopman)	6.0	3.0	0	2.6	1.3	0.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
275	4-6-'33	29	II	huisvr. (los werkm.)	25.0	12.5	3.1	2.9	1.5	3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
276	6-6-'33	19	I	huisvr. (smid)	13.6	6.8	4.8	2.0	1.0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
277	5-6-'33	25	I	huisvr. (koopman)	9.5	4.8	0.2	1.2	0.6	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Gewicht Ge- slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder
						Groei	Ziekte	
—	—	j 3400	14 dg. zoutloos; - 10 K.G. rauwe wortelen per wk.	27-2-'34	8 mnd.	goed	griep	geen
—	—	j 3500 j 2950	4 wk. zoutloos; gemelli; 1 K.G. rauwe wortelen p. d.					
—	—	j 3600		„	1 mnd.	„	stuip; bronchitis; otorrhoe	otor- rhoe
—	—	m 3800			5 mnd.	„	ingewands- stoornis	geen
—	—	j 4000	eerste kind dood na 10 uur; 8 mnd. zoutarm; 14 dagen zoutloos					
—	—	j 3600	3 wk. zoutloos					
—	—	j 3300						

No.	Datum	Leef-tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk			Gewicht Ge-slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder			
					Caro-tinoiden $\gamma$	Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Caro-tinoiden $\gamma$	Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet-geh.	Caro-tinoiden $\gamma$					Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Groei	Ziekte	Ziekte	
278	10-4-'33	33	I	huisvr. (chef drukkerij)	13.8	6.9	4.0	—	—	—	—	—	—	?	7-4-'33; kind doodgeboren; gemacereerd 10-4-'33; venepunctie, zoogt niet, borsten opgebonden;	27-2-'34							
279	10-4-'33	39	III	huisvr. (slagerskn.)	6.0	3.0	5.2	—	—	—	—	—	—	?	7-4-'33; kind dood, verkleind; 2 mnd. zoutloos 10-4-'33; venepunctie; zoogt niet, borsten opgebonden; 1e kind † 7e zw.sch.-mnd. 2e kind † 2 dg. ond (stui-pen)	"							
280	5-3-'33	37	IV	huisvr. (sig.handel.)	8.8	4.4	2.3	—	—	—	7-3-'33	?	7.4	?	3.7	5.8	?	solutio placentae; kind dood; nier-aandoening	"				
281	10-3-'33	42	X	huisvr. (rangeerder)	—	—	—	1.3	0.7	0.9	—	—	—	?	7 maandseh kind dood; hydrops foetalis; zw.sch.-intoxicatie	"							
282	16-5-'33	26	I	huisvr. (timmerman)	20.6	10.3	1.0	1.4	0.7	0.8	—	—	—	j 3350	zw.sch.-intoxicatie, hooge bloeddr., urine-stoorn.; 6 wk. zoutloos	"	3 mnd.	goed	geen	throm-bose			
283	17-5-'33	22	?	huisvr. (tuinderskn.)	22.7	11.4	1.6	—	—	—	—	—	—	—	venepunctie; partus duurt al 5 dg., dreigende eclamp-sie; waterdieet	"							
284	28-5-'33	27	I	huisvr. (landbouwer)	16.0	8.0	2.9	—	—	—	—	—	—	—	8 mnd. zwanger; vene-punctie; zw.sch.-intoxica-tie; waterdieet; voor 6 jr. nier-aand.	"							
285	27-8-'32	44	IX	huisvr. (bakker)	3.8	1.9	1.4	0.2	0.1	4.0	—	—	—	j 4500	diabetes; zoutl. dieet	"	geen borst-voeding	"	nitslag op nates	geen			
286	9-5-'33	38	IX	huisvr.	15.8	7.9	1.0	2.0	1.0	2.2	14-5-'33	veel vet	24.0	m 3700	12.0	9.7	m 3700	epileptica; vloei-de; bloed-druk 165					
287	31-5-'33	42	VIII	huisvr. (groenten-venter)	14.6	7.3	2.7	—	—	—	—	—	—	—	± 7 mnd. zwanger?; vloei-de; venepunctie								



No.	Datum	Leef-tijd in jaren	Para	Beroep, event. v. d. vader	Moeder			Kind			Moedermelk			Gewicht Ge-slacht	Opmerkingen	Datum	Duur van het zoogen	Kind		Moeder			
					Caro-tinoiden $\gamma$	Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Caro-tinoiden $\gamma$	Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Datum	Vet-geh.	Caro-tinoiden $\gamma$					Caro-tine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Groei	Ziekte	Ziekte	
278	10-4-'33	33	I	huisvr. (chef drukkerij)	13.8	6.9	4.0	—	—	—	—	—	—	?	7-4-'33; kind doodgeboren; gemacereerd 10-4-'33; venepunctie, zoogt niet, borsten opgebonden;	27-2-'34							
279	10-4-'33	39	III	huisvr. (slagerskn.)	6.0	3.0	5.2	—	—	—	—	—	—	?	7-4-'33; kind dood, verkleind; 2 mnd. zoutloos 10-4-'33; venepunctie; zoogt niet, borsten opgebonden; 1e kind † 7e zw.sch.-mnd. 2e kind † 2 dg. oud (stui-pen)	"							
280	5-3-'33	37	IV	huisvr. (sig.handel.)	8.8	4.4	2.3	—	—	—	7-3-'33	?	7.4	?	3.7	5.8	?	solutio placentae; kind dood; nier-aandoening	"				
281	10-3-'33	42	X	huisvr. (rangeerder)	—	—	—	1.3	0.7	0.9	—	—	—	?	7 maandsch kind dood; hydrops foetalis; zw.sch.-intoxicatie	"							
282	16-5-'33	26	I	huisvr. (timmerman)	20.6	10.3	1.0	1.4	0.7	0.8	—	—	—	j 3350	zw.sch.-intoxicatie, hooge bloedd., urine-stoorn.; 6 wk. zoutloos	"	3 mnd.	goed	geen	thrombose			
283	17-5-'33	22	?	huisvr. (tuinderskn.)	22.7	11.4	1.6	—	—	—	—	—	—	—	venepunctie; partus duurt al 5 dg., dreigende eclamp-sie; waterdieet	"							
284	28-5-'33	27	I	huisvr. (landbouwer)	16.0	8.0	2.9	—	—	—	—	—	—	—	8 mnd. zwanger; vene-punctie; zw.sch.-intoxica-tie; waterdieet; voor 6 jr. nier-aand.	"							
285	27-8-'32	44	IX	huisvr. (bakker)	3.8	1.9	1.4	0.2	0.1	4.0	—	—	—	j 4500	diabetes; zoutl. dieet	"	geen borst-voeding	"	uitslag op nates	geen			
286	9-5-'33	38	IX	huisvr.	15.8	7.9	1.0	2.0	1.0	2.2	14-5-'33	veel vet	24.0	m 3700	12.0	9.7	m 3700	epileptica; vloeide; bloed-druk 165					
287	31-5-'33	42	VIII	huisvr. (groenten-venter)	14.6	7.3	2.7	—	—	—	—	—	—	—	± 7 mnd. zwanger?; vloeide; venepunctie								







TABEL 4.

## Zieke personen.

No.	Datum	Leeftijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoï- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
291	1-6-'32	19	m.	dienstplichtige	3.2	1.6	3.6	t.b.c. pulmonum
292	16-6-'32	24	m.	zandvormer	2.7	1.4	0	empyema thoracis
293	20-10-'32	21	m.	dienstplichtige	4.0	2.0	0	t.b.c. pulmonum; 2 jaar in hosp.
294	20-10-'32	20	m.	dienstplichtige	2.6	1.3	0.9	t.b.c. pulmonum; 5 mnd. in hosp.
295	24-10-'32	20	m.	dienstplichtige	4.7	2.4	1.7	t.b.c. pulmonum; 8½ mnd. in hosp.
296	8-4-'33	27	vr.	dienstbode	10.0	5.0	0.4	t.b.c. pulmonum; 3 mnd. in klin.
297	12-4-'33	24	vr.	huisvr (los werkm.)	3.8	1.9	0.8	t.b.c. pulmonum?
298	1-6-'33	20	m.	dienstplichtige	8.6	4.3	7.6	t.b.c. pulmonum; 6 wk. in hosp.
299	24-10-'32	20	m.	dienstplichtige	1.7	0.9	4.5	pleuritis exsud.; 4½ mnd. in hosp.
300	30-5-'33	22	m.	korporaal	8.1	4.1	4.8	pleuritis t.b.c.? 1 j. in hosp.
301	23-3-'32	33	m.	chauffeur	3.6	1.8	1.1	hoesten, stridor, rhonchi
302	30-3-'32	28	m.	bankwerker	2.1	1.1	1.1	pijn, piepen op borst; sputum
303	6-4-'32	60	m.	boekdrukkersbed.	3.8	1.9	1.7	chron. bronchitis; loopoor
304	7-4-'32	52	m.	los werkman	3.5	1.8	1.1	ademh. stoorn., polyp in de neus
305	31-10-'32	?	m.	?	5.7	2.9	2.7	emphyseem
306	15-3-'33	63	m.	grondwerker	5.7	2.9	0	chron. bronchitis
307	31-10-'32	20	m.	dienstplichtige	5.4	2.7	0.6	buik t.b.c.
308	16-6-'32	25	m.	glanzer	2.1	1.1	3.7	spondylitis t.b.c., 2½ jr. in klin.
309	8-6-'32	18	m.	fabrieksarbeider	2.3	1.2	2.7	t.b.c. v. synchondr. sacro iliaca; 8 wk. in klin.
310	4-8-'32	24	m.	timmerman	0.8	0.4	4.2	nephritis chron. ± 4 mnd.
311	5-8-'32	56	m.	ambt. Ned. Spoorw.	4.0	2.0	5.0	nierafw., hypertensie
312	13-8-'32	52	vr.	huisvr. (baggerwerker)	9.5	4.8	4.5	nephritis chron. ± 13 jr.
313	16-8-'32	23	vr.	huisvr. (kraandrijver)	3.2	1.6	4.8	nierafw.? hysterie?
314	20-10-'32	20	m.	dienstplichtige	2.4	1.2	0	nephritis
315	24-10-'32	20	m.	dienstplichtige	2.5	1.3	3.3	nephritis
316	1-11-'32	20	m.	dienstplichtige	5.4	2.7	1.6	nephritis, vleeschvrij dieet; 5 mnd. in hosp.



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Carotinoi- den $\gamma$	Carotine $\gamma$	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
317	4-11-'32	20	m.	dienstplichtige	8.1	4.1	4.3	nephritis chron.; 9 mnd. in hosp.
318	28-3-'33	16	vr.	thuis (tuinman)	9.6	4.8	6.5	nephritis chron. ½ jr.
319	30-3-'33	20	vr.	dienstbode	3.8	1.9	2.8	nieraand.? zoutloos dieet
320	19-4-'33	22	m.	landbouwer	3.6	1.8	0.5	nephritis chron., 5 jr.
321	2-6-'33	20	m.	dienstplichtige	2.5	1.3	2.9	nephritis
322	29-6-'32	24	m.	loodgieter	6.3	3.2	0	nephrolithiasis $\pm$ 10 wk.
323	3-8-'32	23	m.	los werkmán	1.6	0.8	4.2	uretersteen, post operat.
324	3-8-'32	43	m.	koopman	0.4	0.2	5.1	uretersteen, post operat.
325	25-10-'32	20	m.	dienstplichtige	2.0	1.0	1.1	niersteen, post operat.
326	19-8-'32	35	vr.	huisvr. (sigaren- maker)	1.3	0.7	4.2	cystitis $\pm$ 11 wk.
327	25-10-'32	20	m.	dienstplichtige	3.8	1.9	1.5	t.b.c. renum
328	15-3-'33	77	m.	ex-boeren-arbeider	10.5	5.3	2.3	prostaahypertrophie
329	21-3-'33	59	m.	aardewerktechn.	7.7	3.9	2.5	prostatectomie, 3 mnd. in klin.
330	21-3-'33	69	m.	typograaf	4.5	2.3	2.4	prostaahypertrophie, 14 dg. in klin.
331	5-4-'33	69	m.	ex-politie-agent	2.1	1.1	1.2	prostaahypertrophie, 12 dg. in klin.
332	28-3-'33	40	m.	fabrieksarbeider	9.1	4.6	3.1	haematurie, epididymitis
333	29-3-'33	43	vr.	huisvr. (schoen- maker)	6.6	3.3	0	cysto-pyelitis; hypertensie
334	6-4-'33	35	m.	constructieteeke- naar	7.0	3.5	2.8	epididymitis
335	10-8-'32	30	m.	koopman	1.9	1.0	4.1	ulcus duodeni $\pm$ 3 jr.
336	10-8-'32	45	m.	handelsreiziger	15.0	7.5	7.6	ulcus duodeni $\pm$ 10 jr.
337	10-8-'32	49	m.	timmerman	2.9	1.5	3.3	ulcus of carc. ventriculi
338	19-8-'32	38	vr.	huisvr. (brieven- besteller)	2.4	1.2	6.5	maagklachten; Schmidt's dieet
339	16-8-'32	40	vr.	huisvr. (timmerm.)	0.7	0.4	4.9	braken; gravida?
340	1-3-'33	26	m.	schoenmaker	11.0	5.5	1.7	gastro-enterostomie wegens ulcus ventr.; 14 dg. post operat.
341	18-3-'33	20	m.	med. cand. (kl. I)	11.1	5.6	5.1	ulcus ventriculi
342	23-3-'33	60	vr.	huisvr. (schipper)	8.1	4.1	0	carc. ventr. + hepatis; icterus
343	28-3-'33	29	vr.	thuis	11.0	5.5	3.2	loopstoorn., maagklachten, ulcusdieet

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoï- den γ	Caro- tine γ	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
344	11-4-'33	51	m.	slager	11.3	5.7	0	carc. ventriculi
345	8-6-'32	20	m.	houtbewerker	3.0	1.5	3.6	appendiculair infiltraat
346	22-6-'32	30	m.	landarbeider	1.6	0.8	1.3	appendicitis post operat.
347	17-8-'32	19	vr.	dienstbode	4.3	2.2	0	append. acuta non oper., pap en melk
348	5-7-'32	20	m.	dienstplichtige	3.4	1.7	0.6	klachten na appendectomie 19/5/32
349	3-8-'32	58	m.	arbeider	1.3	0.7	7.6	hernia post operat.; pap en melk
350	19-4-'33	27	vr.	huisvr. (timmerm.)	12.3	6.2	0.8	colitis? hartkloppingen
351	9-8-'32	32	m.	opperman	1.0	0.5	6.0	colitis? diarrhee
352	3-8-'32	67	vr.	huisvr. (metaal- bewerker)	1.5	0.8	6.6	ostitis fibrosa; carc.? dieet van Snapper
353	3-8-'32	37	m.	kantonnier	0.7	0.4	0	carc. recti; anus praeter- nat.
354	3-8-'32	61	m.	rijwielhandelaar	2.3	1.2	0	carc. nasi
355	19-4-'33	67	m.	ex-kuiper	5.8	2.9	3.5	carc. recti
356	10-6-'32	20	m.	dienstplichtige	2.2	1.1	0	icterus catarrhalis, 14 dg.
357	31-5-'33	19	m.	dienstplichtige	4.7	2.4	0	icterus
358	1-7-'32	20	m.	dienstplichtige	0.7	0.4	5.8	cholelithiasis; icterus
359	12-8-'32	58	vr.	huisvr. (ex-gem.- reiniger)	4.5	2.3	2.4	cholelithiasis; icterus
360	10-8-'32	38	m.	?	0.7	0.4	4.9	lues
361	22-2-'33	42	vr.	huisvr. (houtbew.)	9.0	4.5	2.6	lues
362	27-3-'33	35	m.	colporteur	3.1	1.6	3.4	lues
363	10-4-'33	23	m.	schipper	8.1	4.1	2.4	lues
364	1-4-'32	?	m.	?	0.8	0.4	0	spruw
365	27-10-'32	20	m.	dienstplichtige	0.9	0.5	0	spruw, 6 mnd. in hosp.
366	29-3-'32	50	m.	meubelmaker	6.3	3.2	0	neuritis
367	21-10-'32	20	m.	dienstplichtige	2.4	1.2	0	rheuma pernicieuze anaemie
368	1-6-'32	20	m.	dienstplichtige	1.6	0.8	0	9-6-'32 1.1 γ car; 0 L.E.B. vit. A 6-7-'32 1.5 γ car; 0 L.E.B. vit. A
369	30-3-'32	57	m.	gevangenbew.	6.0	3.0	1.7	hypertensie; angiospasmen
370	11-6-'32	29	m.	arb. papierfabr.	7.9	4.0	0	fract. mandibulae; vloei- baar voedsel
371	6-8-'32	56	vr.	?	4.5	2.3	1.3	apoplexie; carc. ventriculi

No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Carotinoi- den	Carotine	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
					$\gamma$	$\gamma$		
372	10-8-'32	28	m.	landbouwer	3.2	1.6	2.1	tracheotomie (corp. alienum)
373	11-4-'33	62	m.	ex-blokw. Ned. Sp.	9.3	4.7	3.0	hypertensie, duizelig
374	19-4-'33	21	vr.	thuis	13.2	6.6	2.8	asthenie; cor afwijking?
375	2-8-'32	29	m.	chauffeur	0.9	0.5	4.9	eczema vesiculosum handen, 1 wk.
376	3-8-'32	40	vr.	huisvr. (verhuizingen)	1.1	0.6	3.9	ecz. v. 2 ellebogen (3 mnd.) Japon?
377	3-8-'32	46	vr.	huisvr. (arbeider)	1.6	0.8	4.8	ecz. coccogenes, borst, rug $\frac{1}{2}$ jr.
378	3-8-'32	40	m.	machinist Ned. Sp.	1.7	0.9	5.3	eczema $\pm$ 20 jaar
379	2-8-'32	47	vr.	huisvr. (concierge)	3.6	1.8	1.2	ecz. coccogenes heele lich., 6 wk.
380	11-8-'32	54	m.	laborat.bediende	0.7	0.4	4.6	eczema $\pm$ 3 jaar
381	11-8-'32	55	vr.	huisvr. (los arb.)	0.5	0.3	5.9	eczema linker hand, 2 mnd.
382	11-8-'32	40	m.	postbode	2.3	1.2	8.1	eczema $\pm$ 5 jaar
383	11-8-'32	24	vr.	dienstbode	1.6	0.8	6.4	eczema v. handen $\pm$ 10 mnd.
384	11-8-'32	45	vr.	huisvr. (tegelzetter)	0.6	0.3	5.4	eczema mammae $\pm$ 4 wk.
385	11-8-'32	55	vr.	huisvr. (schilder)	1.5	0.8	6.8	eczema v. linker knie $\pm$ 3 jr.
386	18-8-'32	40	vr.	huisvr. (tramcond.)	2.5	1.3	1.7	ecz. mycoticum (teenen) $\pm$ 2 mnd.
387	18-8-'32	29	m.	chauffeur	4.0	2.0	4.5	eczema handen $\pm$ 12 jr.
388	18-8-'32	17	m.	bankwerker	3.2	1.6	2.1	ecz. mycoticum v. teenen $\pm$ 1 jr.
389	22-2-'33	52	m.	typograaf	8.0	4.0	2.6	ecz. coccogenes v. linker hiel $\pm$ 6 mnd.
390	18-8-'32	28	vr.	thuis	9.2	4.6	1.9	eczema v. handen $\pm$ 6 jr.
391	22-2-'33	42	vr.	huisvr. (postbest.)	10.0	5.0	1.4	eczema $\pm$ $\frac{1}{2}$ jr.
392	22-2-'33	21	vr.	thuis (aannemer)	14.0	7.0	2.8	eczema v. handen $\pm$ 2 jr.
393	23-2-'33	20	vr.	thuis (mach.-bankwerker)	7.2	3.6	1.9	ecz. seborrhoicum achter de ooren $\pm$ 5 mnd.
394	9-3-'33	67	m.	gepens. spoorweg-beambte	5.7	2.9	0	eczema $\pm$ 2 jr.
395	9-3-'33	74	m.	ex-klompenmaker	6.4	3.2	1.4	eczema $\pm$ 2 jr.
396	14-3-'33	40	m.	electricien	3.6	1.8	5.5	eczema chronicum v. handen
397	14-3-'33	24	m.	veehouder	6.2	3.1	4.2	eczema gelaat, armen, $\pm$ 3 wk.



No.	Datum	Leef- tijd in jaren	Ge- slacht m. of vr.	Beroep	Caro- tinoi- den %	Caro- tine %	Vit. A. L.E.B.	Opmerkingen
398	14-3-'33	28	m.	rijtuigpoetser Ned. Spoorw.	3.5	1.8	2.8	eczema v. handen ± 2 jr.
399	14-3-'33	29	vr.	huisvr. (schrijver)	7.4	3.7	1.9	eczema v. vingers ± ½ jr.
400	14-3-'33	55	m.	arbeider	5.1	2.6	3.6	ecz. rubrum v. linker been ± 2 jr.
401	14-3-'33	57	m.	portier	3.8	1.9	3.4	eczema acutum gezicht ± 2 mnd.
402	14-3-'33	55	m.	ambt. Ned. Spoorw.	10.1	5.1	4.4	eczema ± 3 wk.
403	29-3-'33	31	m.	hoepelmaker	11.3	5.7	2.7	eczema v. armen ± ½ jr.
404	29-3-'33	50	m.	opperman	7.8	3.9	1.7	ecz. coccogenes scroti en beenen
405	29-3-'33	41	m.	mach. melkfabriek	8.1	4.1	1.1	ecz. chronicum in 't voc jaar
406	29-3-'33	28	vr.	huisvr. (machinist van fabriek)	10.8	5.4	0.2	eczema v. oksels ± 1 jr.
407	29-3-'33	56	m.	hoofdconducteur	8.1	4.1	2.1	eczema v. beenen ± 3 mnd.
408	7-4-'33	30	m.	monteur	7.6	3.8	3.7	eczema v. dijen ± ½ jr.
409	7-4-'33	34	vr.	huisvr. (kellner)	7.2	3.6	1.8	eczema v. hoofd ± 4 wk.
410	11-4-'33	36	vr.	huisvr. (kapper)	8.0	4.0	2.4	eczema v. handen ± 9 jr.
411	11-4-'33	20	vr.	dienstbode	8.0	4.0	1.9	ecz. coccogenes ± ½ jr.
412	9-5-'33	53	vr.	?	13.2	6.6	2.0	ecz. intertrigo ± ½ jr.
413	9-5-'33	35	m.	kapper	9.3	4.7	2.5	eczema v. handen ± 5 jr.
414	9-5-'33	31	vr.	verkoopster	10.6	5.3	4.8	ecz. mycoti- cum v. handen } ± 3 mnd. ecz. coccoge- nes v. voeten
415	9-5-'33	22	vr.	thuis (fabrieksarb.)	7.6	3.8	1.9	eczema van rechterhand ± 5 mnd.
416	1-6-'33	19	m.	dienstplichtige	7.5	3.8	6.2	eczema van heele licha
417	18-8-'32	50	m.	koopman	3.6	1.8	4.0	balanitis erosiva
418	23-2-'33	75	m.	ex-smid	13.0	6.5	1.3	prurigo circumscriptus
419	29-3-'33	56	m.	motormachinist	6.3	3.2	1.4	prurigo; eczema? ± 3 jr.
420	29-3-'33	26	m.	agent v. politie	7.5	3.8	2.0	psoriasis
421	11-4-'33	35	vr.	thuis	6.0	3.0	2.0	pityriasis rosea ± 1 wk.

## LITERATUUR.

1. Mc. Collum and Simmonds. The newer knowlegde of nutrition; 4th edition, New-York, 1929.
2. Ethel Browning. The Vitamins, London, 1931.
3. Sherman and Smith. The Vitamins, 2nd edition, New-York, 1931.
4. The medical Research Council. Vitamins, a survey of present knowledge, London, 1932. Special Reports Series No. 167.
5. Mori. Jahrb. f. Kinderh., 1917, 59, bl. 175.
6. Bloch. Ugeskrift f. Laeger, 1917, 79, bl. 282; 309; 349; 1918, 80, bl. 775; 815; 868.
7. Vermast. Over Carotine. Proefschrift, Utrecht, 1931.
8. Kuhn und Lederer. Ber. Deutsche Chem. Gesellsch., 1931, 64, bl. 1349.
9. Kuhn und Brockmann. Ber. Deutsche Chem. Gesellsch., 1931, 64, bl. 1859.
10. v. Euler, Karrer, Hellström und Rydbom. Helv. chim. acta, 1931, 14, bl. 839.
11. Takahashi. Journ. chem. Soc. Japan, 1922, 43, bl. 828.
12. Takahashi and Kawakami. Journ. chem. Soc. Japan, 1923, 44, bl. 590.
13. Takahashi, Nakamiya, Kawakami and Kitasato. Scient Papers Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo, 1925, 3, bl. 81.
14. Karrer, Morf und Schiöpp. Helv. chim. acta, 1931, 14, bl. 1036 en 1041.
15. Holmes, Cassidy, Hartzler and Manly. Science, 1934, March 16, bl. 255.

16. Overhoff, Bruins en Wolff. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1931, 75, bl. 1664.
17. Kaufmann und v. Drigalski. Klin. Woch., 1933, 8, bl. 306.
18. Daniels. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1926, 23, bl. 824.
19. Moore. Lancet, 1929, II, bl. 380.
20. Wolff, Overhoff und van Eekelen. Deutsche Med. Woch., 1930, 34, bl. 1428.
21. v. Euler. Nature, 1931, 128, bl. 40.
22. Moore. Bioch. Journ., 1931, 25, bl. 275, 286.
23. Capper. Bioch. Journ., 1930, 24, bl. 980.
24. Olcott and Mc. Cann. Journ. Biol. chem., 1931, 94, bl. 185.
25. Rea and Drummond. Zeitschr. f. Vit. Forsch., 1932, I, 3, bl. 177.
26. Palmer and Eekles. Journ. Biol. Chem., 1914, 17, bl. 211.
27. Vogt. Münch. Med. Woch., 1929, II, bl. 1748.
28. Wolff. Lancet, 1932, Sept. 17th, bl. 617.
29. Wolff. Vitaminen, 's-Gravenhage, 1932, bl. 16 en 19.
30. Jung. Zeitschr. f. Vit. Forsch., 1932, I, 2, bl. 105.
31. Josephus Jitta. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1933, 77, bl. 2708.
32. Bock. Klin. Woch., 1931, 44, bl. 2047.
33. Von Tyszka. Klin. Woch., 1932, 28, bl. 1169 en 29, bl. 1209.
34. Straub. Kindersterfte ter Oostkust van Sumatra. Proefschrift, Amsterdam, 1927.
35. De Haas. Meded. v. d. dienst der Volksgez. in Ned.-Indië, 1931, 20, 1, bl. 1.
36. Monrad. Ugeskrift f. Laeger, 1917, 70, bl. 1177.
37. Wolff. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1925, 69, bl. 2534.
38. Tilma. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 5114.
39. Weve. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 5332.
40. Zeeman. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1928, 72, bl. 379.
41. Wille. Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië, 1919, bl. XXII.
42. Wille. Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië, 1933, 73, bl. 279.
43. Bloch. Amer. Journ. Dis. Childr., 1926, 31, bl. 315.



44. Aykroyd. *Lancet*, 1931, I, bl. 824.
45. Yudkin. *Arch. Ophthalm.*, 1931, 6, bl. 510.
46. Heringa. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1932, 77, bl. 1172.
47. Jeans and Zentmire. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, 102, 12, bl. 892.
48. Osborne and Mendel. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1917, 69, bl. 32.
49. Van Leersum. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1927, 71, bl. 3370.
50. Van Leersum. *Brit. Med. Journ.*, 1927, 2, bl. 873.
51. Van Leersum. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1928, 72, bl. 3027.
52. Van Leersum. *Journ. Biol. Chem.*, 1928, 76, bl. 137; 79, bl. 461.
53. Van Leersum. *Zeitschr. f. Ernährung*, 1931, 1, bl. 316.
54. De Langen. *Meded. v.d. dienst der Volksgez. in Ned.-Indië*, 1929, 18, bl. 223.
55. De Langen. *Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Indië*, 1929, 69, bl. 806.
56. Polak. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1934, 78, bl. 166.
57. Evans and Bishop. *Anat. Recueil*, 1922, 23, bl. 18.
58. Van Eckelen. *Arch. Neerl. de Physiol.*, 1931, 16, bl. 281.
59. Van Eckelen, Wolff en Overhoff. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1931, 75, bl. 1662.
60. Evans. *Journ. Biol. Chem.*, 1928, 77, bl. 651.
61. Pulay. *Münch. Med. Woch.*, 1931, 41, bl. 1755.
62. Drummond. *Bioch. Journ.*, 1919, 13, bl. 81.
63. Green and Mellanby. *Brit. Med. Journ.*, 1928, 2, bl. 691.
64. Mellanby and Green. *Brit. Med. Journ.*, 1929, 1, bl. 984.
65. Green, Pindar, Davis and Mellanby. *Brit. Med. Journ.*, 1931, 2, bl. 595.
66. Green. *Lancet*, 1932, Oct. 1.
67. Arons en van der Rijst. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1932, 76, bl. 5445 (zie ook: *Arch. Néerl. de Physiol.* 1932, tome 17).

68. Cramer, Drew and Mottram. Proc. Roy. Soc., 1922, B. 93, bl. 449.
69. Cramer, Drew and Mottram. Brit. Journ. Exp. Path., 1923, 4, bl. 37.
70. Bedson and Zilva. Brit. Journ. Exp. Path., 1923, 4, bl. 5.
71. Bedson and Zilva. Brit. Journ. Exp. Path., 1923, 4, bl. 305.
72. Roegholt. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1929, 73, bl. 3744.
73. Glanzmann. Jahrb. f. Kinderh., 1931, 133, bl. 129.
74. Hart de Ruyter. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1933, 77, bl. 2672.
75. Greene. Amer. Journ. Hyg., 1933, I, bl. 60.
76. Kuipers. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1931, 75, bl. 1108.
77. Kuipers. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1931, 75, bl. 3439.
78. Kuipers. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1931, 75, bl. 3688.
79. Van Gulik. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 3035.
80. Van Gulik. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 4887.
81. Muller. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 4793.
82. Van der Willigen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 4708.
83. Prakken. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1932, 76, bl. 4521.
84. Mellanby. Brain, 1931, 54, bl. 247.
85. May Mellanby. Diet and the teeth. Medical Research Council. Special Reports Series, 1930, No. 153.
86. Takahashi. Journ. Chem. Soc. Japan, 1922, 43, bl. 201.
87. Moll, Dornack und Laquer. Klin. Woch., 1933, 8, bl. 465.
88. v. Drigalski. Klin. Woch., 1933, 12, bl. 308.
89. Collazo und Rodriguez. Klin. Woch., 1933, 44.
90. Collazo und Rodriguez. Klin. Woch., 1933, 45.
91. Mouriquand. Zeitschr. f. Vit. Forsch., 1932, 1, 1, bl. 38.
92. Drummond and Watson. Analyst, 1922, 47, bl. 341.
93. Rosenheim and Drummond. Bioch. Journ., 1925, 19, bl. 753.
94. Fearon. Bioch. Journ., 1925, 19, bl. 888.

95. Rosenheim and Webster. *Bioch. Journ.*, 1926, 20, bl. 1342.
96. Carr and Price. *Bioch. Journ.*, 1926, 20, bl. 497.
97. Willimott, Moore and Wokes. *Bioch. Journ.*, 1926, 20, bl. 1292.
98. Steudel und Peiser. *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1928, 174, bl. 191.
99. Steudel. *Bioch. Zeitschr.*, 1929, 207, bl. 437.
100. Morton, Heilbron and Thompson. *Bioch. Journ.*, 1931, 25, bl. 20.
101. Heilbron and Morton; Ahmad and Drummond, *Journ. Soc. Chem. Ind. Lond.*, 1931, bl. 183 T.
102. Gillam and Morton. *Bioch. Journ.*, 1931, 25, bl. 1346.
103. Moore. *Bioch. Journ.*, 1930, 24, bl. 692.
104. Wokes. *Bioch. Journ.*, 1928, 22, bl. 997.
105. Drummond and Morton. *Bioch. Journ.*, 1929, 23, bl. 785.
106. v. Euler, Karrer, Klusmann und Morf. *Helv. chim. acta*, 1932, 15, bl. 502.
107. Van Eekelen, Emmerie, Julius and Wolff. *Acta brevia Neerl.*, 1931, I, 8, bl. 150.
108. Dulière, Morton and Drummond. *Journ. Soc. Chem. Ind. Lond.*, 1929, 48, bl. 316 T.
109. Morton and Heilbron. *Bioch. Journ.*, 1928, 22, bl. 987.
110. Rosenheim and Schuster. *Bioch. Journ.*, 1927, 21, bl. 1329.
111. Van Eekelen, Emmerie, Julius and Wolff. *Proceedings v. d. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam*, 1932, 35, 10, bl. 1347.
112. Josephy. *Acta brevia Neerl.*, 1933, III,  $\frac{8}{9}$ , bl. 133.
113. Emmerie. *Nature*, 1933, 131, bl. 364.
114. Wilson. *Bioch. Journ.*, 1927, 21, bl. 1055.
115. Moore. *Lancet*, 1932, bl. 669.
116. Fox. *Lancet*, 1933, bl. 953.
117. Vogt. *Münch. Med. Woch.*, 1932, 79, bl. 1570.
118. v. Euler, Zondek und Klusmann. *Ark. Kemi. Mineral. Geol.*, 1932, 11B, 2, bl. 1.



119. Macy and Outhouse. Journ. Amer. Diet Assoc., 1928, 4, bl. 9.
120. Macy, Outhouse, Graham and Long. Journ. Biol. chem., 1927, 73, bl. 153.
121. Macy, Outhouse, Graham and Long. Journ. Biol. chem., 1927, 73, bl. 175.
122. Van Wijngaarden. Acta brevia Neerl., 1934, no. 2.
123. Hijmans van den Bergh, Muller und Broekmeijer. Bioch. Zeitschr., 1920, 108, bl. 279.
124. v. Euler und Steffenburg. Zeitschr. f. Phys. Chem., 1925, 149, bl. 195.
125. Karrer, B. und H. v. Euler, Hellström und Rydbom. Sv. vet. Akad. Arkiv f. Kemi, 1930, 10, 12.
126. B. und H. v. Euler. Sv. Kem. Tidskr., 1928, 40, bl. 242.
127. B. v. Euler. Sv. Kem. Tidskr., 1930, 42, bl. 302.
128. H. v. Euler und Virgin. Bioch. Zeitschr., 1932, 245, bl. 252.
129. Rösiö. Zeitschr. f. Phys. Chem., 1929, 182, bl. 289.
130. Van Eckelen. Acta brevia Neerl., 1931, I, 3.
131. Hijmans van den Bergh und Snapper. Deutsche Arch. f. Klin. Med., 1913, 110, bl. 540.
132. Hammarsten. Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 11e Auflage, München, 1926, bl. 212.

## INHOUD.

INLEIDING . . . . .	9
---------------------	---

### HOOFDSTUK I.

Overzicht over het vitamine-A en de Carotinoiden. . . . .	11
a. Historie . . . . .	11
b. De oorsprong van het Vitamine-A en van de Carotinoiden. . . . .	12
c. De verhouding tusschen het vitamine-A en de Carotinoiden. Hun eigenschappen . . . . .	13
d. Physiologie van het vitamine-A en de carotinoiden . . . . .	17
e. Pathologie van het vitamine-A en de carotinoiden . . . . .	23
1. Groeistoornis . . . . .	23
2. Xerophthalmie of keratomalacie . . . . .	23
3. Hemeralopie . . . . .	24
4. Nier- en blaasstenen . . . . .	25
5. Kolpokeratose . . . . .	26
6. Infecties . . . . .	26
7. Bloedvorming en bloedsamenstelling . . . . .	27
8. Dauwworm . . . . .	29
9. Tumoren, veranderingen in de voorhoornen van het ruggemerg, multiple sclerose, pernicious anaemie, tandafwijkingen . . . . .	31
f. Hypervitaminosis-A . . . . .	32

g. Beteekenis van het vitamine-A voor den mensch . . . . .	33
h. Samenvatting . . . . .	35

## HOOFDSTUK II.

De methode der bepaling van het vitamine-A- en Carotinoidengehalte. Het voorkomen dezer stoffen bij plant, dieren mensch . . . . .	36
I. Bepaling van het vitamine-A-gehalte . . . . .	36
A. De dierproef . . . . .	36
B. De chemisch-colorimetrische methode . . . . .	37
a. Beschrijving der reacties . . . . .	37
b. Specificiteit der reactie van Carr en Price . . . . .	39
c. Beoordeeling van de kleur van het reactiemengsel . . . . .	41
C. De fysisch-chemische methode . . . . .	44
II. De bepaling van het carotine- en xanthophyllgehalte . . . . .	44
III. Het voorkomen van vitamine-A en carotine bij plant, dier en mensch . . . . .	45
a. bij planten . . . . .	45
b. bij dieren . . . . .	46
c. bij den mensch . . . . .	46
IV. Samenvatting . . . . .	47

## HOOFDSTUK III.

Het vitamine-A- en Carotinoidengehalte in bloedserum . . . . .	48
I. Bespreking der literatuur over vitamine-A en carotinoiden in bloedserum . . . . .	48
II. Invloed van het voedsel op het vitamine-A en carotinoidengehalte van het bloedserum . . . . .	55



III. Bepaling van het vitamine-A- en carotinoiden- gehalte in het bloedserum . . . . .	56
a. Methode van anderen . . . . .	57
b. Eigen methode . . . . .	59
1. Bepaling van het vitamine-A . . . . .	59
2. Bepaling en kwalitatieve scheiding der carotinoiden . . . . .	64
3. Quantitatieve bepaling van het carotine- en xanthophyll-gehalte in bloedserum . . . . .	66
4. De reactie van Carr en Price gebruikt om vitamine-A en carotinoiden afzonderlijk te be- palen . . . . .	68
c. Beschrijving van de gevolgde methode . . . . .	70
d. Berekening van de gevonden waarde . . . . .	70
e. Toevoeging van een bekende hoeveelheid vitamine-A . . . . .	73
f. Enkele opmerkingen . . . . .	74
IV. Samenvatting . . . . .	75

#### HOOFDSTUK IV.

Het Vitamine-A- en Carotine-gehalte in het bloedserum van den mensch . . . . .	76
I. Het vitamine-A-gehalte . . . . .	76
a. Gezonde personen . . . . .	76
b. Moeders en kinderen . . . . .	80
Moedermelk . . . . .	84
c. Zieken . . . . .	86
d. Alle personen . . . . .	91
II. Het carotine-gehalte . . . . .	92
a. Gezonde personen . . . . .	92
b. Moeders en kinderen . . . . .	95
Moedermelk . . . . .	98

## V.

Bij klachten, die wijzen op een belemmerden afvoer naar de maag, denke men ook aan het pulsatie-divertikel van den oesophagus (Zenker).

Von Hacker und Lotheisen. Chirurgie der Speiseröhre. Neue Deutsche Chirurgie, Band 34, hoofdstuk VIII.

## VI.

Het vaststellen van den ernst van een geval van tuberculosis pulmonum is zonder Röntgenfoto niet mogelijk.

## VII.

Indien een vreemd lichaam den slokdarm is binnengedrongen wachte men af, totdat er zich verschijnselen voordoen, en verwijdere het dan door endoscopie, bij bijzondere indicatie door oesophagotomie.

Corpora aliena in de luchtwegen verwijdere men liefst door endoscopie, indien noodig door tracheotomie.

Stoel. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1933, 77, bl. 5189, 5271.  
Burger; van Gilse; Remijnse. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1933, 77, bl. 5435, 5436.

Benjamins en Huizinga. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1934, 78, bl. 1829.

## VIII.

In de instructie voor den Schoolarts sta de uitdrukkelijke bepaling, dat hij zich bij ieder kind orienteere omtrent de gezichts- en gehoorscherppte.

## IX.

De vrijwillige euthanasie moet door den arts verworpen worden.

Lindeboom. Predikant en Dokter, 2e jaarg., 6, bl. 205.

X.

Uit de wet verdwijne de bepaling dat de moeder haar natuurlijk kind kan erkennen (art. 335 e.v. B. W.).

Hijmans. Predikant en Dokter, 3e jaarg., 1, bl. 1.

XI.

Kennis van de verschillende godsdiensten is voor iederen arts voor de goede behandeling zijner patiënten noodig.











Rijksbuis voor Psychopaten  
te Avereest.





dis