



# **Bijdrage tot de kennis der Vitamine-C : stofwisseling bij jonge kinderen**

<https://hdl.handle.net/1874/323044>

Agm. 192, 1936.

Bijdrage tot de kennis der  
Vitamine-C.

Stofwisseling bij jonge kinderen.

D. VERHOEFF

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.







BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER VITAMINE-C.  
STOFWISSELING BIJ JONGE KINDEREN.



*Diss Utrecht 1936*

**Bijdrage tot de kennis der Vitamine-C.  
Stofwisseling bij jonge kinderen.**

**PROEFSCHRIFT**

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT  
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR  
MAGNIFICUS Dr. C. W. VOLLGRAFF, HOOG-  
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN  
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN  
SENAAT DER UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT  
DER GENEESKUNDE OP DINSDAG 3 MAART 1936  
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

**DIRK VERHOEFF**  
GEBOREN TE VEENENDAAL.

---

A. BROEKHOFF N.V. - DOMPLEIN 2

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.





*AAN MIJN MOEDER.*

*AAN MIJN AANSTAANDE VROUW.*



Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik gaarne van de gelegenheid gebruik, U, Hooggeleerden en Docenten der Medische en Philosophische Faculteit van de Utrechtsche Universiteit te danken voor de opleiding, die ik van U mocht ontvangen.

In het bijzonder U, Hooggeleerde ten Bokkel Huinink, Hooggeachte Promotor, ben ik veel dank verschuldigd. Uw raadgevingen en aansporingen hebben veel bijgedragen tot het voltooien van dit onderzoek.

Van nog grooter waarde voor mij is geweest, mij onder Uw leiding in de Kindergeneeskunde te mogen bekwamen. Uw helder, kritisch inzicht in tal van problemen, op velerlei gebied, zal mij steeds een voorbeeld blijven. De prettige verstandhouding in Uwe kliniek is voor mij een kostbare herinnering.

U, Hooggeleerde Wolff, ben ik zeer erkentelijk voor de welwillende wijze, waarop U mij gastvrijheid in Uw laboratorium hebt verleend en de bereidwilligheid waarmee U mij met Uw kennis hebt willen steunen.

U, Zeergeleerde van Eekelen en Weledelgestrenghe Emmérie, dank ik voor de raad en hulp, die ik steeds van U mocht ondervinden.

Zeergeleerde Schoemaker, gelukkig acht ik mij, mij één van Uw leerlingen te mogen noemen. Uw groote ervaring en steeds actieven geest leer ik steeds meer waardeeren. Mijn opleidingstijd bij U is nog niet verstreken, maar ik ben overtuigd, dat deze van groote beteekenis zal zijn voor mijn verdere leven.

Zeerervaren Carstens, zeer geachte aanstaande schoonvader, niet alleen van Uw groote kennis op medisch gebied hebt U mij laten profiteeren, steeds was U bereid mij met raad

en daad bij te staan. Ik wil niet nalaten U hier nogmaals mijn groote erkentelijkheid te betuigen.

Zeergeleerde P o l a n o, de tijd op Uw polikliniek doorgebracht zal voor mij steeds een prettige en nuttige herinnering blijven.

Zeergeachte Zuster Kiewit en Zuster Pynacker H o r d i j k, Uw medewerking was onontbeerlijk voor het slagen van mijn onderzoek. Dat U deze steeds zoo zonder eenige bezwaren hebt willen geven, heb ik op hoogen prijs gesteld. In dit verband wil ik tevens mijn dank uitspreken aan de verpleegsters van het Kinderziekenhuis, die met groote zorg en moeite het materiaal voor mij verzamelden.

Ook U, zeer geachte Mejuffrouw d e V r i e s, ben ik veel dank verschuldigd voor de groote medewerking, die U mij hebt willen verleen.

Tot slot wil ik mijn dank uitspreken aan allen, die verder tot het tot stand komen van dit proefschrift hebben medegewerkt. Onder hen wil ik nog in het bijzonder noemen Dr. R i m a t h é, wetenschappelijk vertegenwoordiger der firma Hoffman-La Roche, die mij zeer bereidwillig het ascorbinezuur verschaft in vormen, waarin het niet in den handel was.

---

## INHOUD.

Voorwoord.

### HOOFDSTUK I.

	blz.
Inleiding en literatuuroverzicht . . . . .	1

### HOOFDSTUK II.

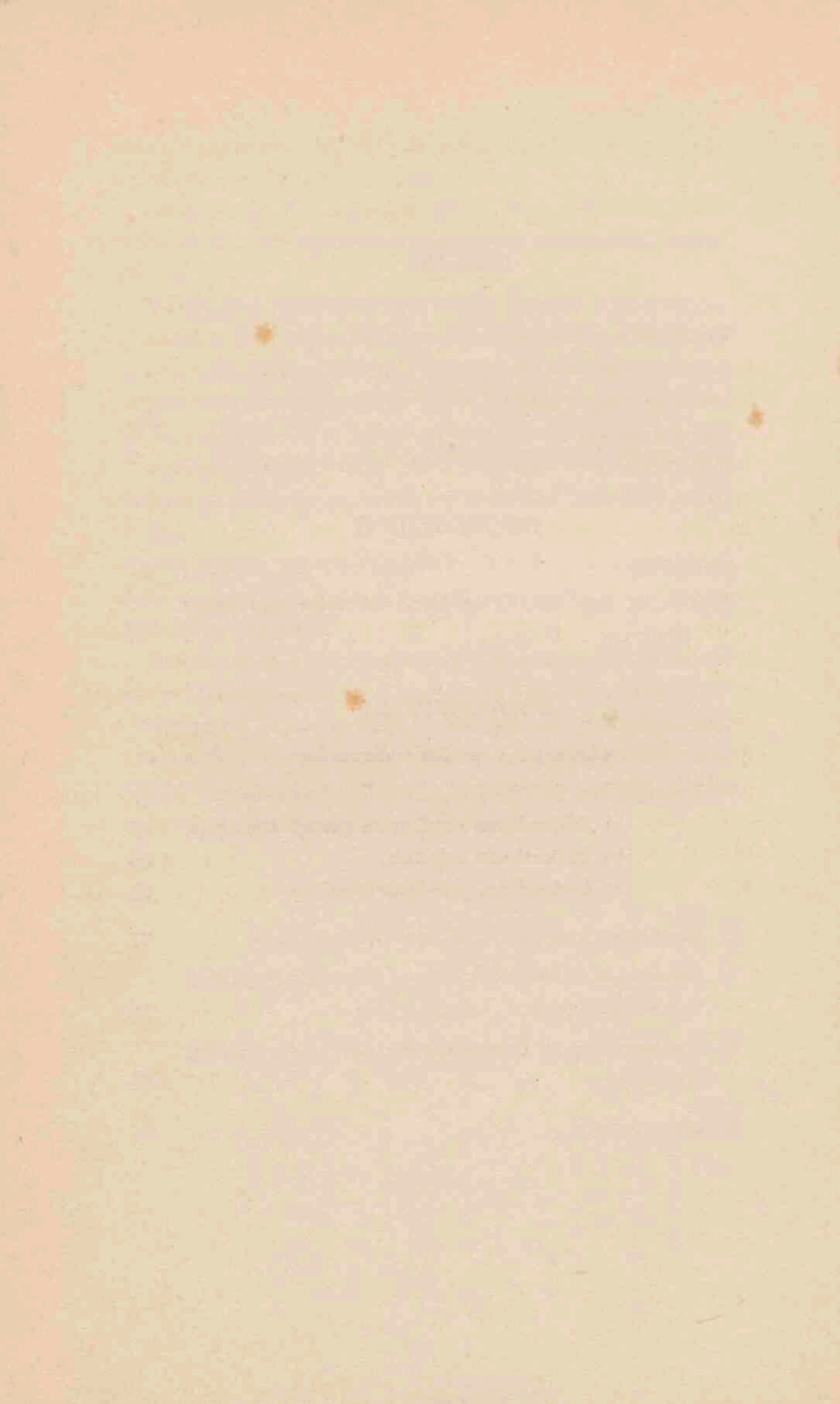
Methodiek . . . . .	31
Bepalingen van Vit.-C. in bloed en urine van jonge kinderen . . . . .	31

### HOOFDSTUK III.

#### *Uitkomsten van het onderzoek.*

1. Bepaling van de Vitamine-C. uitscheiding in urine.	41
a) Invloed van voeding en gewichtstoename.	49
b) Invloed van infecties.	60
c) Invloed der grondstofwisseling.	69
2. Bepalingen van het Vit.-C. gehalte van bloed.	71
3. Bepalingen in bloed en urine na subcutane inspuiting van ascorbinezuur.	75
4. Samenvatting en bespreking der uitkomsten van het onderzoek.	80
Literatuuropgave . . . . .	85

---



## VOORWOORD.

---

Zooals de titel aangeeft, werden de onderzoekingen, die de basis van dit proefschrift vormen, bij jonge kinderen verricht. Toen ik met de bepalingen van de uitscheiding van Vit. C. in urine bij deze kinderen begon, waren er in de literatuur, voor zoover mij bekend, nog geen publicaties over dit onderwerp verschenen. Allereerst heb ik getracht vast te stellen, hoe de normale uitscheiding bij deze kinderen was. Daarna werd, volgens het voorbeeld van v. Eekelen, Emmerie en Wolff bij volwassenen, bij kinderen nagegaan, wat het resultaat was, indien men hen gedurende meerdere dagen een groote dosis kristallijn l-ascorbinezuur (Vit-C.) per os toediende. Hierdoor werd het mogelijk een indruk van de verzadigingstoestand van het lichaam met Vit-C. te krijgen. Het vraagstuk der hypovitaminose (précarence) kwam nu op den voorgrond.

Ten slotte werd nagegaan, of er mogelijk een verband bestaat tusschen het gehalte aan Vit-C. van het bloed en de verzadigingstoestand van het organisme met Vit-C.

---



...

The first part of the report is devoted to a general description of the country and its resources. It is followed by a detailed account of the various industries and occupations of the people. The report then proceeds to a description of the climate and the health of the population. The final part of the report is a summary of the principal facts and conclusions.

...

## HOOFDSTUK I.

### Inleiding en literatuuroverzicht.

In 1883 verschenen de eerste publicaties van Barlow<sup>1)</sup> over de naar hem genoemde ziekte, de scorbuut bij kinderen. Reeds anderen, voor hem, hadden goede beschrijvingen van kinderen, die dit ziektebeeld vertoonden, gegeven. (Möller, e.a.) Zij allen zagen er echter een uitingsvorm van de veelvuldig voorkomende rachitis in. Barlow zag echter in, dat men hier met een combinatie van meerdere ziekten te maken had.

De titel van zijn eerste publicatie luidt dan ook :

„On cases, described as acute rickets, which are probably a combination of scurvy and rickets. The scurvy being an essential and the rickets a variable element.”

Reeds veel eerder was op dit onderscheid gewezen. De publicatie van Francis Glisson in zijn „de Rachitide” (1650) is lange tijd aan de aandacht ontsnapt. Ook Barlow schijnt deze publicatie niet gekend te hebben.

In het „Sir Thomas Barlow Birthday Number” van de Archives of Diseases in Childhood (No. 58 Aug. 1935) zijn vele interessante gegevens omtrent de geschiedenis en ontwikkeling van de kennis der scorbuut bij kinderen te vinden. Ook van Westrienen<sup>83)</sup> geeft in haar verhandeling, „C-avitaminosen, voorheen en thans”, naar aanleiding van bovengenoemd herdenkingsnummer, een overzicht omtrent de huidige inzichten bij de C-avitaminosen.

Door de betere inzichten in de kindervoeding, die in de

laatste decenniën in breede lagen van de bevolking zijn doorgedrongen, is het ziektebeeld der Morbus Barlow in uitgesproken vorm zeer zeldzaam geworden.

Steeds meer komt de C-hypovitaminose in het middelpunt der belangstelling. Vooral van Fransche zijde is hier reeds lang op gewezen. (Mouriquand, Röhmér, Clément, e.a.) Maar ook in andere landen wordt veel aandacht aan dit ziektebeeld besteed. Zie de publicaties van Göthlin, Park, Harris en Ray, enz.

Het klinische beeld der C-hypovitaminose is vaag. Bovendien ziet men de stoornis meestal gecombineerd met andere deficiëntieziekten (rachitis) of staan in vele gevallen de infecties of dyspepsiën, waaraan deze kinderen dikwijls lijden, op de voorgrond. Een beschrijving van de verschijnselen in kort bestek is moeilijk te geven. Ik moet daarom met enkele korte opmerkingen volstaan.

Zoals bij alle avitaminosen, is ook hier de dystrophie het eerste verschijnsel. Met dit woord dystrophie is eigenlijk reeds het geheele ziektebeeld gekenmerkt, daar het de stoornis in alle functies van het organisme aangeeft. Welke functies het sterkste gestoord zijn is individueel verschillend. De uitingsvorm van het ziektebeeld zal dan ook wel sterk van constitutioneele factoren afhankelijk zijn.

Meestal ziet men, dat de lijdertjes aan C-hypovitaminose wat bleeke, pafferige kinderen zijn. Zij hebben slechte eetlust; de stemming is onrustig, huilerig; soms is er een achterblijven in gewicht en groei, soms zelfs stilstand of achteruitgang. De graad der anaemie, die dikwijls gevonden wordt, is wisselend, evenals de uitingsvorm, wat betreft de aard der cellen.

Tengevolge van deze slechte algemeene toestand ziet men bij deze kinderen herhaaldelijk infecties optreden, die veelal

ongunstiger verlopen, dan de infecties bij normale kinderen. Door vele auteurs wordt deze verhoogde gevoeligheid voor infecties als een specifiek verschijnsel der C-hypovitaminose aangenomen. (Dysergie van A B e l s).

Andere meer typische symptomen zijn de fragilité vasculaire, (H e s s, D a l l d o r f, G ö t h l i n, e.a.) en de neiging tot slijmvliesbloedingen, vooral lichte haematurieën en tandvleeschbloedingen. In dit verband kan gewezen worden op het feit, dat exanthenen van infectieziekten bij deze kinderen dikwijls een haemorrhagisch karakter aannemen.

Wordt bij de kinderen, lijdende aan C-hypovitaminose, een specifieke therapie (vruchtensappen of kristallijn Vit.-C.) toegepast, dan verbetert in opvallend korten tijd de geheele toestand. Merkwaardig hierbij is, dat in vele gevallen de eerste dagen een gewichtsvermindering waargenomen wordt. Dit wordt verklaard door de verhoogde vochtuitscheiding, tengevolge van het verdwijnen van het oedeem (oedema scorbuticum invisibile), waaraan de kinderen het pufferige, wat opgeblazen uiterlijk te danken hadden.

Bij onderzoeken omtrent experimenteele scorbuut bij caviae gelukte het M<sup>lle</sup>, M i c h a u belangrijke afwijkingen in bloed en weefsels vast te stellen.

Zij vond o.a. bij scorbuut :

een verhoogd ureumgehalte van het serum;  
veranderde weerstand der bloedlichaampjes;  
verlaagd cholesterinegehalte van het bloed;  
een chloor- en natriumretentie van het lichaam, waarbij het laatste zich voornamelijk in de spieren ophoopt.

Een dergelijk uitgebreid onderzoek zal echter bij deze kinderen, die in slechte conditie verkeerden, niet mogelijk zijn.

Wij moeten dan ook trachten andere middelen te vinden om

de diagnose C-hypovitaminose, die wij op grond van anamnese en klinisch beeld stelden, te verifiëren.

### Fragilité vasculaire.

In de eerste plaats kunnen wij hiervoor gebruik maken van de bepaling der „fragilité vasculaire”. Dalldorf<sup>10)</sup> en Göthlin gaven hiervoor beide een methode aan, waardoor zij in staat waren in vele gevallen een C-hypovitaminose waarschijnlijk te maken. Uitgaande van de waarneming, dat bij scorbuut een groote breekbaarheid der vaten bestaat, heeft Göthlin<sup>34)</sup> deze allereerst bepaald bij normale personen. Zijn methodiek was in het kort de volgende :

Om de bovenarm wordt een dubbelwandige gummiband gelegd en hierin afhankelijk van de omstandigheden, een overdruk gebracht van 35, 50 of 65 mM. kwik. Hij zorgt ervoor, dat de druk in de band altijd beneden de diastolische bloeddruk ligt en acht dit van groot belang, daar men anders geen vergelijkbare waarnemingen doet. De band blijft nu 15 minuten liggen en vervolgens worden na eenige minuten de petechiën geteld, die in een bepaald huidgebied te voorschijn gekomen zijn.

Voor dit gebied koos hij een oppervlak, begrensd door een cirkel van 60 mM. diameter, met het middelpunt in de fossa cubiti. De rand der cirkel en de drukkende band moeten minstens  $2\frac{1}{2}$  cM. van elkaar verwijderd zijn. Na eenige oefening kan men gemakkelijk het aantal petechiën vaststellen, indien men gebruik maakt van een positieve lens van 5 dioptriën en de arm in daglicht of daglichtlampen bezichtigt. Vóór het aanbrengen van de druk moet men in het bovenbeschreven gebied de twijfelachtige stipjes en eventueele spontane petechiën merken. Indien er petechiën verschenen

zijn, kan men na veertien dagen de arm voor een volgende bepaling gebruiken.

Göthlin kwam door deze bepalingen tot een indeeling van zijn proefpersonen in vier groepen :

groep 1 : onder 65 mM. druk geen petechiën of zelfs dan nog niet.

groep 2 : Petechiën bij 50 mM., maar niet meer dan 6.

groep 3 : meer dan 6 petechiën bij 50 mM., maar niets bij 35 mM.

groep 4 : Petechiën (minstens 2) reeds bij 35 mM.

Groep 3 beteekent een lichte vermindering der capillairresistentie. Hij motiveert dit door zijn waarneming, dat hij bij personen uit groep 3 door een Vit.-C rijk dieet een verlaging van het aantal petechiën in volgende bepalingen kan verkrijgen. Personen uit de groepen 1 en 2 reageerden niet meer in dezelfde zin.

Bepalingen bij schoolgaande kinderen uit verschillende deelen van Zweden toonden aan, dat in het voorjaar 18 % van hen aan Vit.-C. ondervoeding leed. Bij enkele kinderen werd een wat sterker deficiëntie gevonden. Na toediening van voldoende vruchtensap, werd een duidelijke verbetering van de algemeene toestand waargenomen.

Van groot belang is het te weten, of andere pathologische toestanden dan C.-hypovitaminose eveneens een verhoogde vaatbreekbaarheid geven. Göthlin deed hiervoor ook enkele bepalingen en vindt :

Vit.-D. deficiëntie geeft geen verhoogde vaatbreekbaarheid;

Bij oude menschen geen verhoogde vaatbreekbaarheid;

Bij graviditeit ..... 3 gevallen normaal

..... 2 gevallen licht verhoogd

..... 1 geval twijfelachtig

Sterk gedecompenseerd hartlijden, roodvonk, haemorrhagische diathese geven verhoogde vaatbreekbaarheid.

Göthlin acht het mogelijk met deze methode de hoeveelheid Vit.-C., die een mensch noodig heeft, te bepalen.

Gebruik makende van de bovenomschreven techniek, heb ik getracht bij mijn proefkinderen (meerendeels kinderen jonger, dan 1 jaar) de uitkomsten van deze methode te toetsen aan die van het chemisch onderzoek, dat ik verrichtte. De afmetingen van de drukkende band en het beschikbare oppervlak voor het tellen der petechiën zijn echter zeer klein, zoodat geen betrouwbare uitkomsten te verkrijgen waren.

Ook de methode van Dalldorf, waarbij een bepaald huidgebied gedurende eenige minuten aan een bepaalde onderdruk wordt blootgesteld, bleek bij deze jonge kinderen voor nauwkeurige bepalingen weinig geschikt.\*)

#### Röntgenonderzoek bij praescorbutische kinderen.

Zooals algemeen bekend is, vindt men bij de uitgesproken scorbuut bij kinderen uitgebreide afwijkingen in het röntgenologische beeld van het beenderstelsel. Als belangrijkste hiervan noem ik de veranderingen in de omgeving der epiphyse-lijnen (Trümmerfeld-zone), de typische verdikkingen der ribben, bij de overgang van been op ribkraakbeen („en bouchon de Champagne”), en de schaduw, die optreedt om de langepijpbeenderen, als tijdens het herstel in de subperiostale bloedingen verkalking optreedt.

Veel minder duidelijk zijn de veranderingen bij de praescorbuut. Zelf heb ik omtrent deze diagnostiek te weinig

---

\*) Ook latere onderzoekingen hebben aangetoond dat de methode van Göthlin van weinig waarde is voor het vaststellen der C-hypovitaminose. (v. Eekelen<sup>23</sup>.)

ervaring om over het nut hiervan een oordeel uit te spreken. Voor belangstellenden verwijs ik naar de geïllustreerde publicatie van E. H. P a r k <sup>53)</sup> en medewerkers.

### Onderzoeking over het Vitamine C.

In de jaren vóór 1912 slaagden H o l s t en F r ö l i c h <sup>43)</sup> er in om bij caviae, uitsluitend gevoed met cerealiën, verschijnselen op te wekken, die sterk aan de menselijke scorbuut deden denken. Daar zij deze symptomen konden voorkomen en genezen door aan het dieet verse groenten of waterige extracten hiervan toe te voegen, uitten zij de veronderstelling, dat de scheurbuik het gevolg zou zijn van het ontbreken van een bepaalde stof in de voeding. Latere onderzoeken bevestigden hun waarnemingen. De bedoelde stof werd Vitamine C. genoemd en in tal van vruchten en planten aangetoond.

Op grond van deze onderzoeken ontwikkelden zich meerdere biologische tests om de aanwezigheid van Vit.-C. in verschillende stoffen aan te toonen.

Het nadeel van deze methoden is, dat zij veel tijd eischen en betrekkelijk onnauwkeurige resultaten geven. Als belangrijkste wil ik noemen :

1ste de methode van H ö j e r <sup>42)</sup>. Deze methode berust op de veranderingen, die in de tanden optreden bij jonge caviae na een Vit.-C. vrij dieet. Na 11 dagen basaal dieet, waaraan de te onderzoeken stof in bepaalde hoeveelheid is toegevoegd, worden de dieren gedood en het al of niet optreden van scorbuut aan het microscopisch onderzoek der tanden beoordeeld.

2de de methode van L. J. H a r r i s en I a. M i l l s.

Men begint de caviae een scorbutbasaal dieet te geven



gedurende een 10-tal dagen. De dieren, die in 3 dagen 10-20 gram afvallen, zijn geschikte proefobjecten. Daarna ontvangen zij bij het basaal dieet de te onderzoeken stof. Uit het al of niet toenemen van het gewicht wordt het Vit-C. gehalte van de extra toegevoegde stof beoordeeld.

Groote verandering in het experimenteel onderzoek van de Vit-C. stofwisseling kwam er na de periode 1928-1932.

Bij onderzoekingen omtrent de ademhaling, waartoe S z e n t G y ö r g i (74. 75.) van peroxydase reacties gebruik maakte, nam hij waar, dat deze reacties in sommige vruchtensappen geremd werden door een ander aanwezig zijnde reduceerende stof.

Hij noemt deze voorloopig Reducing Factor (R. F.). Steeds kwam deze stof samen met de peroxydasen voor.

Eenige tijd later ontdekt S z e n t G y ö r g i eveneens een sterk reduceerende stof in de schors der bijnieren. Hij slaagt erin deze stof te zuiveren en de fysische en chemische eigenschappen te analyseeren. De stof blijkt de elementaire samenstelling  $C^6H^8O^6$  te hebben en een isomeer van het glucuronzuur te zijn. Hij noemt deze stof voorloopig hexuronzuur. (1928.)

Later slaagt hij erin dezelfde stof uit vruchten te bereiden. Uit de uitkomsten blijkt, dat de R. F. voor een groot deel aan dit hexuronzuur te danken is geweest.

Merkwaardig is, dat de stof, die later Vit-C. zou blijken te zijn, dus reeds kristallijn verkregen is en pas eenige jaren later als zoodanig herkend wordt.

Vele pogingen waren echter reeds gedaan om het Vit-C. in zuivere toestand te verkrijgen. Tot nu toe was dit echter steeds mislukt. Wel waren zeer actieve concentraten verkregen en belangrijke eigenschappen van het Vit-C. vastge-

steld, o.a. de gevoeligheid voor oxydatie, vooral in alkalische omgeving.

Zilva <sup>86)</sup> vond, dat deze Vit-C. oplossingen sterke reduceerende eigenschappen hadden. Hij vond echter geen overeenstemming van het reduceerend vermogen t.o.v. phenolindophenol en de anti-scorbutische werking, die, naar hij veronderstelt, aan een verontreiniging moet worden toegeschreven.

Zijn veronderstelling rust op de waarneming, dat de Vit-C. oplossing zijn reduceerend vermogen t.o.v. phenolindophenol kan verliezen, terwijl het toch biologisch werkzaam blijft.

Tillmans <sup>77 78)</sup> gaf aan deze waarneming een andere verklaring. Hij merkte n.l. ook op, dat de graad der oxydatie afhankelijk was van de sterkte van het oxydatiemiddel. Wordt de oplossing gereduceerd met phenolindophenol, dan blijft de biologische werkzaamheid behouden, en kan dit geydeerde product weer met  $H_2S$  gereduceerd worden. Gaat de oxydatie verder, dan verliest de oplossing haar antiscorbutische eigenschappen en is ook niet meer met  $H_2S$  terug te reduceeren.

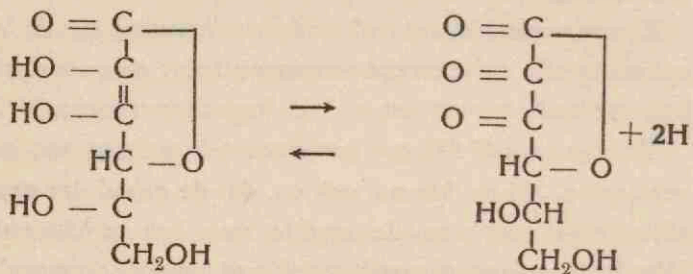
Hij besloot hieruit, dat het Vitamine C. in 2 vormen kan voorkomen, n.l. de gereduceerde vorm en de reversibel geydeerde vorm. Na het Vit-C. in de gereduceerde vorm gebracht te hebben, kan men dus door titratie met phenolindophenol de hoeveelheid bepalen. Nu bleek er wel overeenstemming tusschen de chemische en biologische bepalingen te bestaan.

Door de onderzoeken van Tillmans werd Szent György er toe gebracht na te gaan, of het hexuronzuur wellicht ook anti-scorbutische eigenschappen had. Het bleek, dat 1 mgr. hexuronzuur per dag caviae voor scorbuut kan vrijwaren.

Verdere onderzoekingen toonden aan, dat ook de chemische eigenschappen van hexuronzuur overeenkwamen met die, welke men aan het Vit-C. toeschreef.

De naam hexuronzuur werd nu veranderd in ascorbinezuur.

Het onderzoek over de chemische eigenschappen maakte het waarschijnlijk, dat voor het ascorbinezuur de volgende structuurformule opgesteld kan worden:



1-ascorbinezuur.

dehydro-ascorbinezuur.

Het beste bewijs voor de juistheid der formule werd gegeven door Reichstein<sup>62)</sup>, die er evenals Haworth<sup>40)</sup> in slaagde het 1-ascorbinezuur synthetisch te bereiden. Dit synthetisch product heeft dezelfde werkzaamheid als het uit vruchtensappen verkregen 1-ascorbinezuur, hetgeen in dierproeven en bij lijders aan scorbut bewezen werd.

Aan de endiolgroep (-C(OH) = C(OH)-) ontleent het molecuul zijn reduceerende eigenschappen en wordt daardoor in staat gesteld als oxydatie-reductiesysteem op te treden. Hoewel dit een zeer kenmerkende eigenschap is, kan men niet zeggen, dat hieraan ook de biologische werkzaamheid van het Vit-C. gebonden is.

Het d-ascorbinezuur, evenals het door von Euler en Martius<sup>26)</sup> bereide reducton (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) bezitten dezelfde groep, hebben echter geen antiscorbutische werking. Waar-

op de antiscorbutische eigenschappen dan wel berusten, is voorloopig nog duister. Ook over de rol, die het Vit-C. in het dierlijk organisme vervult, is nog weinig met zekerheid te zeggen. Uit tal van waarnemingen blijkt echter wel, dat het Vit-C. een belangrijke rol bij de celademhaling speelt. Op velerlei gebied strekken de onderzoekingen over de functies van het Vit-C. zich uit. Het ligt niet in mijn bedoeling hierop thans nader in te gaan.

### Bepalingsmethoden.

Hoewel er de laatste jaren veel nieuwe reacties om het l-ascorbinezuur aan te toonen uitgewerkt zijn, wordt voor de quantitative bepaling van het Vit-C. gewoonlijk van twee der oudste methoden gebruik gemaakt:

1: Bepaling met het in 1921 door *Bezsonoff*<sup>5)</sup> aangegeven reagens.

De reactie is echter weinig specifiek, daar koolhydraten dezelfde reactie kunnen geven. (*Glassmann en Posdeew*). De met deze methode verkregen uitkomsten stemmen echter in sommige opzichten vrij goed met de andere, in de literatuur vermelde, resultaten overeen. Het is een bezwaar, dat de uitkomsten niet in milligrammen ascorbinezuur uitgedrukt worden, hetgeen de vergelijking altijd bemoeilijkt.

2: de titratie met 2-6-dichloorphenolindophenol, zooals in 1924 door *Clark* werd aanbevolen.

Later werd deze methode door *Zilva* en door *Tillmans*<sup>78)</sup> overgenomen en is thans vrijwel algemeen, hetzij in de oorspronkelijke, hetzij in de gewijzigde vorm, in gebruik.

Het 2-6 dichloorphenolindophenol is een in neutraal en

alkalische oplossing blauwe, in zure oplossing roode kleurstof, die door reductie gemakkelijk in zijn leucovorm overgaat. De bepaling berust op een titratie van het reduceerend Vit-C. met de indicator.

Ook deze methode is niet specifiek, daar alle oxydatie-reductie-systemen van gelijke sterkte deze eigenschap bezitten. (ferrozouten, glutathion, cysteïne, ergothioneïne, thiosulfaten).

Door de titratie in zuur milieu uit te voeren, kan men de reductie door ferrozouten en glutathion uitschakelen (Harris en Ray; v. Eekelen, Emmerie en Wolff.)

Daar het Vit-C zoowel in gereduceerde als in reversibel geoxydeerde vorm kan voorkomen, is het wenschelijk voor de titratie het Vit-C. geheel in de gereduceerde vorm te brengen. Dit is mogelijk met  $H_2S$ .; een methode, die Tillmans het eerst aangegeven heeft. Men moet er voor zorg dragen, de reductie in zwak zuur milieu uit te voeren, daar in alkalisch milieu reduceerende zwavelverbindingen ontstaan en in sterk zuur milieu het Vit-C. gehalte op den duur vermindert. (Emmerie<sup>23a</sup>.) Na de reductie wordt de  $H_2S$  verwijderd, door middel van een  $N_2$  of  $CO_2$  stroom.

Emmerie<sup>23a, 24</sup>) geeft aan, dat men cysteïne, ergothioneïne, en andere reduceerende zwavelverbindingen kan verwijderen door precipitatie met een mercuri-acetaatoplossing.

Het Vit-C. blijft hierbij geheel in oplossing, wordt echter reversibel geoxydeerd, zoodat men het alvorens te titreeren met  $H_2S$  moet reduceeren. Ook kleurstoffen (urine, vruchten) worden door de praecipitatie met kwikacetaat verwijderd.

Indien men rekening houdt met bovenstaande verbetering, is het vrijwel altijd mogelijk een betrouwbare bepaling van

het gehalte van Vit-C. in biologische producten te doen. Toch moet men er rekening mee houden, dat het mogelijk is, dat nog stoffen voorkomen, die de indicator reduceeren en niet op boven beschreven wijze verwijderd kunnen worden. Dit geldt b.v. voor het reducton van Euler en Martius<sup>26)</sup>, zie boven. Ook v. Eekelen en Ruysse<sup>22)</sup> wezen er op, dat bij het verhitten van suikers (b.v. broodbakken) dergelijke reductonen ontstaan. Het is mij echter niet bekend, dat deze stoffen in de biologische weefsels en lichaamsvochten kunnen overgaan.

#### Uitkomsten van de quantitative bepalingen van het Vit-C.

Nadat de quantitative bepaling van het Vit-C. op betrekkelijk eenvoudige wijze mogelijk was geworden, verschenen er talrijke publicaties over het Vit-C-gehalte van vele voedingsstoffen, dierlijke en menselijke organen, bloed en urine. De opgegeven waarden loopen in de verschillende publicaties soms vrij ver uiteen, hetgeen verklaard kan worden, doordat de verschillende onderzoekers niet allen dezelfde techniek gebruikten. Vooral, indien de precipitatie met mercuriacetaat en de reductie met  $H_2S$  niet toegepast worden, kunnen groote fouten bij de bepalingen gemaakt worden.

Bij de bestudeering van de verdeling van het Vit-C. in het lichaam werd reeds spoedig opgemerkt, dat sommige organen bijzonder rijk aan Vit-C. waren, andere daarentegen vrijwel geen Vit-C. bevatten.

Een uitgebreid onderzoek op dit gebied werd gedaan door Leblond<sup>46)</sup>. Volgens zijn publicaties zijn bijzonder rijk aan Vit-C.: de schors der bijnier, het corpus luteum, het interstitieel weefsel der testikel en de pars anterior der hypophy-

se. (1 à 2 mgr Vit-C per gr. versch weefsel). Minder rijk aan Vit-C. zijn zenuwweefsel en huid. Voor het darmslijmvlies, de lever en de nier werden sterk wisselende waarden gevonden, misschien afhankelijk van absorbtie en uitscheiding.

Zeer weinig Vit-C. bevatten het bindweefsel en spierweefsel. \*)

De bepalingen werden verricht met de titratiemethode van Tillmans met 2—6 dichloorphenolindophenol. Leblond werkte tevens een andere bepalingsmethode uit: n.l. een histochemische reactie, waarbij de weefsels, die veel Vit-C. bevatten, een zwarte verkleuring vertoonen, tengevolge van reductie van het zilverzout uit het reagens. Op deze wijze meent hij zich een oordeel te kunnen vormen van het gehalte aan Vit-C. van de verschillende organen. De betrouwbaarheid van deze reactie laat echter ook wel wat te wenschen over, daar glutathion, de reactie sterk remt (Emmerie <sup>25</sup>).

Bepalingen in de weefsels van den mensch en van dieren, die evenals menschen gevoelig zijn voor een Vit-C. tekort in de voeding, gaven dikwijls zeer wisselende uitkomsten. De schommelingen werden aan het wisselend gehalte van Vit-C. in de voeding toegeschreven, daar bleek, dat, indien men caviae flinke hoeveelheden Vit-C. toediende, het gehalte van Vit-C. in de weefsels hooger werd. Was eenmaal een bepaald niveau bereikt, dan steeg, ondanks meer toegevoegd Vit-C., het gehalte der weefsels niet meer. Leblond is geneigd dit niveau als het normale aan te nemen, daar de, in dit stadium van verzadiging met Vit-C., gevonden waarden overeenstemmen met die, gevonden in de weefsels van dieren, die

---

\*) Van Eekelen <sup>20</sup>) geeft de volgende waarden :

bijnieren-hersenen	± 0,4 mgr per gram.
lever-milt	± 0,15 mgr per gram.
nier	± 0,10 mgr per gram.

niet gevoelig zijn voor een Vit-C. tekort in het voedsel (rat, kat, rund, enz.) en dus blijktbaar in staat zijn zelf het Vit-C. op te bouwen. Geeft men de aldus met Vit-C. verzadigde caviae een dieet met een tekort aan Vit-C., dan daalt het gehalte in de weefsels snel. Afhankelijk van het Vit-C. gehalte in het voedsel, stellen de weefsels zich op een ander niveau in.

Bij een bepaalde grens traden min of meer duidelijke scorbutische symptomen op. In dit stadium zou men van een hypovitaminose kunnen spreken. Tenslotte wordt een niveau bereikt, waarbij een uitgesproken scorbuut optreedt en op den duur het leven niet meer mogelijk is.

Tusschen het niveau van verzadiging en dat der hypovitaminose vertoonen de dieren geen bijzondere verschijnselen. Het is echter de vraag, of in dit stadium het optimum ligt, of dat onder ongunstige omstandigheden ook onder deze condities stoornissen kunnen optreden en reeds een dysergie bestaat. In dit verband kan gewezen worden op de dierexperimenten die door M o u r i q u a n d <sup>49)</sup> gedaan werden. Hij bestudeerde onder meer de veranderingen, die bij caviae optreden, indien deze dieren geen of een tekort aan Vit-C. in het voedsel krijgen. In het eerste geval gaan de dieren in  $\pm 1$  maand onder het beeld van acute scorbuut ten gronde. (Scorbut aigu, type H o l s t e n F r ö h l i c h). In het tweede geval verloopt het proces langzamer, afhankelijk van de graad van het tekort. (scorbut chronique, type M o u r i q u a n d - M i c h e l). M o u r i q u a n d kon het verloop in betrekkelijk duidelijke gekarakteriseerde stadiën indeelen. Allereerst onderscheidt hij een phase eutrophique (m. i. ongelukkig gekozen naam), die bij de scorbut aigu  $\pm 18$  dagen duurt, onderverdeeld in a) période de précarance en b) période de carence affirmée. In de eerste tien dagen (stade



de dystrophie inapparente) vertoonen de dieren oogenschijnlijk niets bijzonders. Bij autopsie blijken echter in vele gevallen de 4<sup>e</sup>—5<sup>e</sup> dag reeds kleine bloedingen in de omgeving der knieën ontstaan te zijn, een verschijnsel, dat M o u r i q u a n d zeer typisch voor scorbuut acht.

In dit stadium is de reactie van B e z s s o n o f f in de urine positief.

Onderzoekingen van G i r o u d en L e b l o n d (zie boven) wezen er echter eveneens op, dat het gehalte aan Vit-C. der organen reeds begint te verminderen. Bij de scorbut chronique duurt dit stadium vanzelfsprekend langer. Van groot belang lijkt mij de waarneming van M o u r i q u a n d, dat hij het geheele verloop kon versnellen door de dieren schildklierextract te geven.

Voor het onderzoek bij den mensch zijn de bepalingen van ascorbinezuur in bloed en urine uit den aard der zaak van het meeste belang. W o l f f en medewerkers behoorden tot de eersten, die op dit gebied bepalingen deden. In 1933 deelden zij mede<sup>14)</sup>, dat zij er in geslaagd waren, door titratie met 2—6 dichloorphenolindophenol in bloed een op Vit-C. gelijkende stof aan te toonen. Zij maakten waarschijnlijk, dat, indien deze substantie inderdaad Vit-C. was, het in zijn reversibel geoxydeerde vorm aanwezig moet zijn. De in bloed gevonden waarden, berekend als Vit-C., loopten vrij sterk uiteen. (16 gevallen laagste waarde 0,7, hoogste waarde 4,3, gemiddelde 2,05 mgr. %). Bij deze bepalingen werd de kwik-acetaatprecipitatie nog niet toegepast. \*) Later<sup>16)</sup> deelden zij mede, dat het gehalte van bloed aan Vit-C. afhankelijk zou zijn van de voeding, daar hogere waarden gevonden werden bij personen, die veel fruit en groenten aten, dan bij

---

\*) In een andere publicatie geeft van Eekelen<sup>21)</sup> op voor bloed 0,2-1 mgr. %.

mensen, die dit niet deden. Bovendien vonden zij een vermindering der reductie in het bloed van caviae op Vit-C. vrij dieet.

Behalve in cerebrosпинаalvloeistof, lens en oogkamervocht, werd de reduceerende stof ook in urine aangetoond en door de dierproef met caviae bewezen, dat zeker een deel dezer substantie antiscorbutische werking moet hebben. Bij de bepalingen in de urine werd gebruik gemaakt van de mercuriacetaatprecipitatie.

Bij normale voeding werd bij volwassenen een dagelijksche uitscheiding van  $\pm 25$  mgr. vastgesteld. De uitscheiding is onafhankelijk van de hoeveelheid urine en vertoont een steeds terugkeerende rhytmie, met een top in den avond en een lage uitscheiding 's nachts en 's morgens.

Indien verschillende personen een flinke hoeveelheid (b.v. 400 mgr.) ascorbinezuur per os nemen, wordt bij sommigen reeds spoedig een groot gedeelte hiervan in de urine teruggevonden (tot 60 % in de eerste 24 uur). Bij anderen vindt men de eerste dag geen duidelijke verhoogde uitscheiding. Gaat men echter met het toedienen van het ascorbinezuur door, dan wordt na korter of langer tijd eveneens een stadium bereikt, waarin het opgenomen Vit-C. grootendeels uitgescheiden wordt. Schrijvers achten het waarschijnlijk, dat bij deze personen gedurende de eerste dagen Vit-C. in de weefsels vastgelegd wordt, tot de maximum verzadiging bereikt is. Dan begint de verhoogde uitscheiding. De personen, die reeds na de eerste toediening van 400 mgr. Vit-C. een sterk verhoogde uitscheiding vertoonden, zouden dus reeds door hun dagelijksche voeding op dit verzadigingspeil zijn. Proefnemingen in de verschillende jaargetijden wezen uit, dat de meeste normale, goed gevoede proefpersonen in de maanden Juni en Juli dit verzadigingspeil bereikt hadden.

In het najaar trad bij deze personen eerst na toediening van extra Vit-C. gedurende enkele dagen (400—1600 mgr.) een verhoogde uitscheiding in de urine op, zoodat het gehalte aan Vit-C. van het lichaam blijkbaar gedaald was.

Van Eekelen<sup>21)</sup> ging de uitscheiding na bij een gezond proefpersoon, die eenige weken op een Vit-C. vrij dieet leefde. Gedurende deze tijd bleef de uitscheiding van Vit. C. in de urine vrij constant,  $\pm 15$  mgr. per dag, onafhankelijk van de hoeveelheid urine en overdag meer dan 's nachts. Werd nu per dag 100—200 mgr. Vit. C. toegediend, dan steeg ook hier eerst na eenige dagen de uitscheiding in de urine.

Op grond van bovenstaande waarneming meent Van Eekelen een methode gevonden te hebben om de hoeveelheid Vit-C. te bepalen, die een mensch per dag gebruikt. In zijn publicatie<sup>21)</sup> zegt hij: „Hiertoe werd de proefpersoon (man, 29 jaar, gewicht 90 K.G.) eerst met Vit-C. verzadigd en vervolgens eenige tijd op een Vit-C. vrij dieet gezet. Dan werd onderzocht, hoeveel Vit-C. noodig is om het verzadigingspeil weer te bereiken. Deze hoeveelheid bleek 1350 mgr. te zijn, terwijl de duur van de proef 25 dagen was. Dit komt dus neer op een verbruik van 54 mgr. per dag.”

Als bezwaar tegen deze methode zou ik willen laten gelden het feit, dat ze zeer onphysiologisch is. Bij het opstellen van een Vit-C. balans moet men met de volgende factoren rekening houden:

- I opgenomen Vit-C.
- II a) vastgelegd Vit-C.  
b) verbruikt Vit-C.  
c) afgebroken Vit-C.
- III uitgescheiden Vit-C.

Onder verschillende omstandigheden kan deze balans een zeer wisselend aspect hebben. Bij toediening van groote hoeveelheden Vit-C. zal de factor IIc — afgebroken Vit-C. — waarschijnlijk veel grooter zijn, dan in normale omstandigheden. Leblond<sup>31)</sup> wijst er op, dat bij een cavia, die 100 mgr. Vit-C. krijgt, slechts 10—20 mgr. uitgescheiden wordt. Ook de waarneming, dat bij toediening van groote hoeveelheden Vit-C. in het stadium der verzadiging slechts 60 % uitgescheiden wordt, duidt in dezelfde richting. \*) Het staat evenmin vast, dat al het per os toegevoerde Vit-C. in het lichaam opgenomen wordt. Wolff en medewerkers konden weliswaar geen Vit-C. in de faeces aantoonen, maar er bestaat een mogelijkheid, dat darmbacteriën het Vit-C. zouden ontleden, zooals uit proeven in vitro gebleken is. (W. Stepp en H. Schröder<sup>71)</sup> \*\*)

Het is mogelijk, dat de door van Eekelen gevonden waarde dus wat te hoog ligt.

Op grond van zijn proeven betreffende capilair resistentie, berekent Göthlin als wenschelijke hoeveelheid Vit-C. voor een persoon van 60 K.G. 17—27 mgr. per dag (voor jongere kinderen relatief meer).

Bezsonoff geeft aan 1 mgr. Vit-C. per K.G. lichaamsgewicht per dag. Mathieu<sup>47)</sup> acht voor jonge kinderen 12,5 mgr. per dag voldoende.

---

\*) In zijn dissertatie (Jan. 1936) deelt Van Eekelen mede, dat hij dezelfde proef, met verschillende tijdsduur, eenige malen herhaald heeft. Het blijkt nu, dat bij langere proefduur een lager verbruik berekend wordt. Bij grooter aanbod zal dus meer verbruikt worden.

\*\*) Opmerkelijk is, dat uit de proefnemingen van Stepp en Schröder bleek, dat de verschillende colistammen in verschillend sterke mate het ascorbinezuur afbraken. Ook voor de pathogene bacteriën geldt hetzelfde. Zoo laten Typhus en Paratyphus A het ascorbinezuur vrijwel onaangetast, terwijl de Paratyphus B in verschillende mediën het ascorbinezuur bijna geheel vernietigt.

Langzamerhand zijn meerdere mededeelingen omtrent de uitscheiding van Vit-C. in de urine en het gehalte in bloed onder verschillende pathologische omstandigheden, in de literatuur verschenen.

G a b b e 29) vindt voor serum waarden tusschen 0,10 en 1,10 mgr. % \*) bij verschillende patienten. Door eenige dagen een Vit-C. arm dieet te geven, zag hij in het algemeen de waarden lager worden. Na Vit-C. rijk dieet of toediening van zuiver ascorbinezuur, stijgen de waarden na eenige dagen.

Op grond hiervan kent hij aan de aard der voeding een belangrijke invloed toe op het Vit-C. gehalte van bloed. In veel gevallen kon dit echter geen verklaring zijn voor de gevonden lage waarden en is hij geneigd, ook andere invloeden aan te nemen. (Voorraad, endocrine invloeden, verschillend gebruik in de stofwisseling, afbraak in maag of darm, verschillende uitscheiding.)

De door hem gevonden waarden geven geen grond om aan te nemen, dat vooral bij infecties lage waarden gevonden worden.

Bij verschillende proefpersonen werd tevens volgens de methodiek van G ö t h l i n de vaatbreekbaarheid bepaald. Het bleek, dat vooral bij waarden, lager, dan 0,40 mgr. % Vit-C. in het serum, het aantal petechiën dikwijls verhoogd was. Na extra Vit-C. toevoer steeg echter dikwijls het Vit-C. gehalte van het bloed lang voor de daling van het aantal petechiën optrad. Voor de bepalingen van Vit-C. in bloedserum maakt G a b b e gebruik van de titratie met de dichloorphenolindophenol in zeer zwak zuur milieu (de indicator blijft blauw). Onteiwitting met trichloorazijnzuur, daarna doorlei-

---

\*) Bij 50 bepalingen in de maanden Mei en Juni werden gemiddeld 50% hogere waarden gevonden.

den van  $H_2S$  in zwak zuur milieu om al het Vit-C. in zijn gereduceerde vorm te brengen. De precipitatie met kwik-acetaat wordt door G a b b e niet toegepast, daar hij meent, dat een deel van het Vit-C. hierdoor zijn reduceerend vermogen zou verliezen.

Door E m m e r i e werd dit niet gevonden. Volgens de berekening van G a b b e heeft het aanwezige glutathion zeer weinig invloed op de reductie der indicator, zoodat hiervoor slechts een kleine correctie aangebracht behoeft te worden. De andere storende stoffen in het bloed zouden voornamelijk in de bloedlichaampjes voorkomen, zoodat hiermede bij de bepalingen in bloedserum geen rekening gehouden wordt.

D r i g a l s k i<sup>13</sup> verrichte bepalingen van de hoeveelheid Vit-C. in urine van gezonden en zieken. Hij beschikt in totaal over 51 gevallen, waaronder 10 gezonde mensen. Zijn conclusies zijn:

1. De dagelijksche uitscheiding van Vit-C. in urine van gezonde mensen bedraagt gemiddeld 50 mgr.
2. De waarden bij kinderen zijn bij verschillende leeftijden verschillend. Zuigeling van 3 maanden (borstkind, 1 geval) 16 mgr. per dag. Kinderen van 3—10 jaar, 25—30 mgr. per dag.
3. De uitscheiding bij zieken toont geen van de aard der ziekte afhankelijke afwijkingen. De uitkomsten bewijzen, dat de resorptie van het vitamine onafhankelijk van de aanwezigheid van zoutzuur in de maag, en onafhankelijk van de leverfunctie plaats heeft. Ook was de uitscheiding van Vit-C. onafhankelijk van veranderingen in de stofwisseling (diabetes, Basedow, e.a. endocrine stoornissen, met hooge koorts verloopende

ziekten). Van een uitputting van de depots na langdurige koortsperioden blijkt niets. De uitscheiding van het vitamine verloopt bij stoornissen van de glomerulaire of tubulaire nierfunctie op dezelfde manier, als bij gezonden. De uitscheiding wordt niet door hoogtezoonbestraling, noch door hoge doses der Vitaminen A., B. en D. beïnvloed.

De bepalingen werden verricht volgens de methodiek van *Harris en Ray*. (Titratie met dichloorphenolindophenol in zuur milieu zonder kwikacetaat precipitatie).

De uitkomsten van *Drigalski* liggen veel hoger dan de meeste andere auteurs voor en na hem meegedeeld hebben. Het niet toepassen der kwikacetaat precipitatie zal hieraan niet vreemd zijn. Vooral bij zieken is het heel wel mogelijk, dat veel andere reduceerende substanties in de urine aanwezig zijn. (*Van Eekelen*<sup>20</sup>). De conclusies van *Drigalski* moeten dan ook onder groote reserve aangenomen worden. *Gabbe*<sup>30</sup> zegt naar aanleiding van *Drigalski's* publicatie: „es müssen Schlüsse, die sich auf die Methode von *Harris und Ray* oder eine gleichwertige aufbauen, als verfrüht bezeichnet werden.“

Ook *Schröder*<sup>72</sup>) bepaalde de hoeveelheid Vit-C., uitgescheiden in urine, van gezonde en zieke mensen. De bepalingen geschieden om de 2 uur, de nachturine in één portie. De urine werd met  $\frac{1}{5}$  volumedeel 16 % zwavelzuur gemengd, waardoor het mogelijk was een sterke vermindering van het reduceerend vermogen bij bewaren der urine te voorkomen. De titratie werd verricht met n/100 Jodiumoplossing. De gemiddeld gevonden dagelijksche uitscheiding was, zoowel voor zieken, als gezonden, in het algemeen 30 mgr. Slechts sporadisch werd een duidelijk lagere waarde

gevonden. (1 geval van ernstige tuberculose 10 mgr.). In zooverre dus overeenstemming met de mededeeling van *Drigalski*, maar op lager niveau.

Evenals *Wolff*, *Harris* en anderen, nam *Schröder* waar, dat, indien men gezonden een groote hoeveelheid (300 mgr.) Vit-C. toediende, in vele gevallen in de eerste 24 uur het grootste deel werd uitgescheiden (tot 280 mgr.). De volgende dag is de uitscheiding weer normaal. Daar hij zijn bepalingen om de 2 uur verricht, kan hij een uitscheidingscurve vaststellen. Een steeds terugkeerend type werd niet gevonden. (*Wolff* geeft aan een maximum uitscheiding na 3 uur.) Bij zieken (pneumonie, cystitis, typhus, tuberculose, diabetes, carcinoom.) werd dikwijls pas na herhaalde toediening van 300 mgr. ascorbinezuur verhoogde uitscheiding van Vit-C. in de urine gevonden. In enkele gevallen kon zelfs geheel geen verhooging waargenomen worden. Gelijktijdig met het dalen der temperatuur steeg in een paar gevallen de Vit-C. uitscheiding in de urine. *Schröder* is geneigd in al deze gevallen een verhoogde vitamine stofwisseling aan te nemen.

*Harris* en *Ray*<sup>38)</sup> behoorden tot de eersten, die de uitscheiding van Vit-C. in de urine bij jonge kinderen nagingen. Voor de bepaling gebruikten zij de door hen aangegeven titratie met 2-6 dichloorphenolindophenol in zuur milieu. Om de oxydatie van het Vit-C. te verhinderen werd aan de urine 1/10 volume ijsazijn toegevoegd, waardoor het reduceerend vermogen van de urine de eerste 10—12 uur niet belangrijk verminderde.

De resultaten, die zij bij volwassenen verkregen, stemmen goed met die van andere onderzoekers overeen. Zij vonden voor normale personen een dagelijksche uitscheiding van 20-30 mgr., die ook tijdens een kortdurende periode van



Vit-C. vrij dieet constant bleef. In urine van slecht met Vit-C. gevoede personen vonden zij minder van het vitamine (11-18 mgr. per dag). Ook bevestigden zij de waarneming, (W o l f f en medewerkers) dat menschen, die geregeld een Vit-C. rijk voedsel tot zich nemen, op een extra toediening van Vit-C. (600 mgr.) vrijwel onmiddellijk met een hooge uitscheiding reageerden, terwijl dit bij personen met een tekort aan Vit-C. in het voedsel niet het geval is. Het onderzoek bij kinderen leverde soortgelijke resultaten op.

De uitscheiding bij 4 kinderen in goede voedingstoestand, beneden 1 jaar, bedroeg : 1,5; 1,1; 1,5; 1,8 mgr. Vit-C. per dag.

Bij een 3-jarig kind werd in één dag 5,3 mgr. Vit-C. uitgescheiden. Slecht gevoede kinderen met een dieet, arm aan Vit-C. en enkele aan scorbuut lijdende patiëntjes scheidden belangrijk minder uit. (0,4—0,7). Na het herstel van de scorbuut was de uitscheiding normaal geworden, 2,4 en 1,4. Ook op een hooge dosis Vit-C. (100 mgr.) reageerden de kinderen op analoge wijze als de volwassenen. Er werd bij normalen echter slechts een betrekkelijk weinig verhoogde uitscheiding vastgesteld. (5-10 mgr.) De aan scorbuut lijdende kinderen vertoonden geen verhoogde uitscheiding na toediening van 100 mgr. Vit-C., evenmin de andere slecht met Vit-C. gevoede kinderen, die een lage dagelijksche uitscheiding vertoonden. Op grond van bovenstaande waarnemingen meenen H a r r i s en R a y door bepaling van de hoeveelheid Vit-C. in de urine in vele gevallen de diagnose C-hypovitaminose te kunnen stellen. Zij achten het wenschelijk hiertoe de bepalingen te verrichten in de hoeveelheid urine van 24-36 uur. Mocht dit echter niet mogelijk zijn, dan kan de concentratie in de urine ook wel een aanwijzing geven, daar men bij jonge kinderen bij een concentratie van 0,01-0,02 mgr. Vit-C. per ccM. vrijwel aan kan nemen, dat de Vit-C.

uitscheiding normaal zal zijn. Voor volwassenen ligt deze waarde bij 0.02-0.03 mgr. Vit-C. per ccM.

Ook Röhmer, Bezssonoff en Stoerr<sup>63,65,67</sup>) gingen de Vit-C. uitscheiding bij jonge kinderen na. Zij maakten gebruik van het Bezssonoffreagens (monomolybdeen-zuur oplossing), dat met Vit-C. een violette verkleuring zou geven. Hoewel deze methode ook weinig specifiek is, kan dit toch niet de van andere onderzoeken sterk afwijkende resultaten verklaren. Voor de Vit-C. uitscheiding onder normale omstandigheden werden ongeveer dezelfde waarden gevonden als die van Harris en Ray. Het meest opmerkelijke in hun onderzoeken is, dat zij tot de conclusie komen, dat kinderen jonger dan  $\pm 9$  maanden het vermogen bezitten, zelf het Vit-C. te maken. Zij vonden n.l., dat indien kinderen ouder, dan 1 jaar, Vit-C. vrij voedsel kregen, de reactie met het Bezssonoff reagens in de urine reeds de volgende dag negatief werd of reeds sterk verzwakte. Bij kinderen, jonger dan 9 maanden, zag hij dit verschijnsel niet, integendeel, dikwijls een stijging optreden. Bovendien meenen zij gevonden te hebben, dat de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. bij deze jonge kinderen soms de opgenomen hoeveelheid overtreft. De vorming zou plaats hebben uit een provitamine, dat in de verschillende voedingsmiddelen aanwezig zou zijn en in sterke mate afhankelijk van de aanwezigheid van Vit-A. Onder verschillende pathologische omstandigheden zou deze functie verzwakt of opgeheven zijn, waardoor hypovitaminosen kunnen ontstaan.

Op velerlei wijze kan critiek op deze onderzoeken worden uitgeoefend. De stijging in de uitscheiding bij kinderen onder de 9 maanden tijdens Vit-C. vrij dieet, is al heel moeilijk waarschijnlijk te maken. De proefduur in de onderzoeksreeksen van Bezssonoff is zoo kort geweest (één,

hoogstens twee dagen), dat het mij zeer ongegrond lijkt uit deze waarnemingen dergelijke verstrekkende conclusies te trekken. Helaas was ik zelf niet in de gelegenheid mijn proefpersonen een voldoende langen tijd Vit-C. vrij dieet te geven, zoodat ik de beweringen van B e z s s o n o f f niet uit eigen ervaring positief kan tegenspreken.

A. H a h n <sup>35)</sup> verrichtte op dit gebied echter een onderzoek, dat de waarnemingen in geen enkel opzicht kan bevestigen. Zijn methodiek was de volgende: titratie volgens T i l l m a n s. De urine wordt opgevangen onder paraffine liquidum om oxydatie van het Vit-C. te verhinderen.

De leeftijd der gezonde proefkinderen varieerde tusschen  $\frac{1}{2}$  en 14 maanden. De bepalingen werden eerst gedurende drie dagen bij normale voeding verricht; daarna kregen de kinderen 18 dagen lang Vit-C. vrij dieet en werd dagelijks de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. bepaald.

De uitkomsten zijn:

- 1e. Ook bij kinderen van 11-14 maanden vindt men geen daling van de uitscheiding.
- 2e. Bij kinderen tot 7 maanden wordt geen stijging van de uitscheiding gevonden.
- 3e. De uitscheidingscurve schommelt sterk, onder tot nu toe onbekende invloeden.
- 4e. Uitscheiding van Vit-C. is tijdens Vit-C. vrije voeding gedurende eerste 10 dagen ongeveer evenredig met het lichaamsgewicht. (0,12 mgr. Vit-C. per K.G.)

H a h n meent, dat de gevonden verschijnselen te verklaren zijn door een Vit-C. depot aan te nemen. Hij acht de conclusie van B e z s s o n o f f onjuist en wijst nog eens uitdruk-

kelijk op het foutieve om uit kortdurende proefnemingen besluiten te trekken.

Behalve door bepalingen van Vit-C. in bloed en urine heeft men ook op andere wijze getracht iets omtrent de Vit-C. verzorging van het lichaam te weten te komen. T. P l a u t en M. B ü l o w <sup>55)</sup> bepaalden de hoeveelheid Vit-C. in de liquor cerebrospinalis. Zij vonden bij jeugdige individuen relatief hoge waarden. In de loop der jaren neemt het gehalte geleidelijk af. Bij enkele jonge kinderen werden echter ook lage waarden gevonden, die door extra Vit-C. toevoer tot het normale niveau opgevoerd konden worden. Dit Vit-C. gebrek in de liquor werd door een onvoldoende Vit-C. gehalte in de ziekenhuiskost verklaard. Bij eenige zieken, bij wie kort na de opname hoge Vit-C. waarden in de liquor gevonden werden, werd na enkele maanden verblijf in het ziekenhuis nog slechts de helft of minder van de oorspronkelijke waarden teruggevonden. Bij een 35-jarige schizopreen, die na een verblijf van 2 jaar in de kliniek nog slechts sporen van Vit-C. in de liquor had, traden kort na de bepaling symptomen van manifeste scorbuut op. De genezing door extra Vit-C. was spoedig bereikt. Het gehalte van Vit-C. in de liquor steeg in deze periode van 0,2 mgr. % tot 1,2 mgr. %.

Latere onderzoeken <sup>56,57,58)</sup> toonden aan, dat ook tijdens koortsperioden (malaria) de hoeveelheid Vit-C. in de liquor vermindert. Ook thyreoïd toediening deed in het dierenexperiment (konijnen) het Vit-C. gehalte der liquor dalen. Vergelijkende onderzoeken over het gehalte aan Vit-C. der liquor cerebrospinalis en de uitscheiding van Vit-C. in urine gaven de volgende uitkomsten:

1e. Er is geen groot onderscheid tusschen de Vit-C. uit-

scheiding in urine van personen met hooge liquorwaarden en in dien van personen met lage liquorwaarden.

- 2e. Bij toediening van extra Vit-C. ( $\pm$  400 mgr. per dag) wordt bij personen met hooge liquorwaarden reeds de tweede dag een vermeerderde uitscheiding in de urine waargenomen. Bij de proefpersonen der andere groep (lage liquorwaarden) trad deze verhoogde uitscheiding eerst na 6-7 dagen op.

Voor klinische onderzoeken op groote schaal is deze methode uit de aard der zaak ongeschikt, zoodat men voorloopig voor het bestudeeren der Vit-C. stofwisseling wel aangewezen is op bepalingen in bloed en urine.

Vele onderzoeken zijn de laatste jaren verricht om iets omtrent de functie van het Vit-C. in het lichaam te weten te komen. Vooral in verband met indicaties voor therapeutische Vit-C. toediening heeft men de invloed van het Vit-C. bestudeerd. Van deze noem ik: invloed op pigmentatie, invloed op de bloedsamenstelling en het morphologisch bloedbeeld, de werking op bacteriëncultures en de invloed van parenteraal toegediend Vit-C. op verschillende bacterietoxines.

Daar de resultaten van deze onderzoeken nog te weinig vast staan en ik zelf op dit gebied geen ervaring heb, ligt het niet in mijn bedoeling hierop thans verder in te gaan.

Kort voor het uitkomen van dit proefschrift, verscheen de dissertatie van Van Eekelen<sup>23</sup>): „Over opname, verbruik en uitscheiding van Vit-C. door de mens”. Ik wil niet nalaten hier kort enkele van zijn belangrijkste conclusies te

vermelden. Voor nadere bijzonderheden verwijs ik naar zijn proefschrift.

Het dagelijksch verbruik van Vit-C. door een normaal volwassen persoon berekent hij op 50 mgr. Hij komt hiertoe op grond van de reeds eerder vermelde proefnemingen (zie blz. 18). Het is jammer, dat zijn conclusie gemaakt is na onderzoekingen bij één persoon. Het is zeer goed mogelijk, dat groote individueele verschillen bestaan, hetgeen Van Eekelen ook zelf toegeeft.

Uit de voedingstabellen van Banning (dissertatie Utrecht 1931) e.a., berekent hij de door verschillende welstandsklassen in verschillende jaargetijden, opgenomen hoeveelheid Vit-C. en komt tot de conclusie, dat deze hoeveelheid als regel wel voldoende zal zijn. Alleen in het voorjaar zou onder bepaalde omstandigheden een tekort kunnen ontstaan.

Voor het vaststellen van een Vit-C. ondervoeding hecht hij groote waarde aan de bepaling van Vit-C. in bloed. Hij meent gevonden te hebben, dat bij een gehalte van 1,4 mgr. % de verhoogde uitscheiding van Vit-C. in de urine begint. Dit zou overeenkomen met het stadium der verzadiging met Vit-C. Veel hogere waarden werden zelden gevonden. Tijdens een periode, waarin de proefpersoon Vit-C. vrij voedsel gebruikte, daalde het Vit-C. gehalte van het bloed snel tot 0,4 mgr. %, daarna langzamer tot 0,2 mgr. %. Indien de hoeveelheid Vit-C. per 100 cc. bloed lager dan 0,4 mgr. is, noemt hij de verzadigingstoestand slecht.

Uit Vit-C. bepalingen in bloed bij een aantal proefpersonen bleek nu dat in het voorjaar in het algemeen lagere waarden gevonden werden, dan in den zomer en het najaar. Enkele personen hadden een Vit-C. gehalte van het bloed lager, dan 0,4 mgr. %. Het gevaar van het bestaan van een hypovita-

minose is dus niet denkbeeldig. Het is jammer, dat bij deze personen de uitscheiding van Vit-C. na toediening van ascorbinezuur niet is nagegaan. Men zou dan nog beter inzicht in hun verzadigingstoestand hebben kunnen krijgen. Nu kan men de mogelijkheid van individuele verschillen niet uitsluiten. Na extra Vit-C. toediening steeg bij deze personen echter wel het Vit-C. gehalte van het bloed tot de ook voor anderen gevonden waarden bij verzadiging.

---

## HOOFDSTUK II.

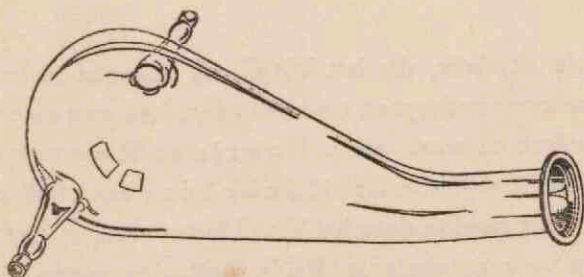
### Eigen onderzoek.

#### Methodiek.

#### Bepalingen van Vit-C. in urine en bloed van jonge kinderen.

Het opvangen  
van de urine.

De bepalingen in urine werden twee maal per 24 uur verricht. De urine werd daarvoor quantitatief opgevangen. Pogingen om bij meisjes 24 uurs urine te verzamelen mislukten. Zelfs met kleine gekrulde „dauer“cathetertjes was het niet mogelijk betrouwbare resultaten te verkrijgen. Bij jongetjes kon met de hieronder beschreven techniek bijna zonder uitzondering de 24 uurs urine quantitatief verzameld worden. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een kolfje met licht gebogen hals, waarvan de  $\pm 5$  mM. breede rand omgekruld was. (zie afbeelding 1) <sup>1)</sup>. De hals werd over de penis gebracht en met kleefpleisterstrooken bevestigd. Vrij-



Afbeelding 1.

wel nooit zag ik hiervan schadelijke gevolgen. Integendeel vele malen zag ik een aanwezig erytheem van de nates door deze wijze van urine opvangen opmerkelijk snel verdwijnen. Bij de bodem van het kolfje bevinden zich 2 aan-

\*) De kolfjes werden door de fa. Marius te Utrecht geblazen.



geblazen buisjes, waaraan een korte en een lange gummislang bevestigd worden. Op het korte stukje slang komt een klemmetje, het langste stuk voert naar de onder de wieg staande verzamelkolf.

Het behoeft nauwelijks betoog, dat het al of niet slagen van deze methode om urine op te vangen bijna geheel afhankelijk is van de oplettendheid der verpleegsters. Dat ik zoo buitengewoon gunstige resultaten met deze methode verkreeg, dank ik dan ook aan de groote medewerking, die ik van de verpleegsters van het Kinderziekenhuis te Utrecht bij mijn onderzoek ondervond.

Wel is waar stroomt de geloosde urine bij goede ligging (zijligging) in de meeste gevallen wel dadelijk in de verzamelkolf, maar dit moet toch herhaaldelijk gecontroleerd worden, daar anders bij stagnatie de pleisters los weken en urine verloren gaat. Bij stagnatie kan men door het verleggen der kolf en eventueel door het openen der klem om de korte gummislang gemakkelijk de urine in de verzamelkolf laten stroomen.

Bewaren der urine.

Om de oxydatie, die het Vit-C. bij bewaren in luchthoudende ruimten ondergaat, tegen te gaan, kan men op verschillende wijzen te werk gaan. H a r r i s en R a y voegden  $\frac{1}{5}$  volumedeel ijsazijn toe, terwijl S c h r ö d e r van 16 % zwavelzuur gebruik maakte, daar het Vit-C. in zuur milieu veel minder gevoelig voor oxydatie is. Beide methoden waren voor mij ongeschikt. Om de oxydatie te voorkomen heb ik daarom het vrijwel gesloten opvangsysteem steeds met  $\text{CO}_2$  gevuld en tevens aan de urine in de verzamelkolf eenige malen per dag 5 druppels ijsazijn toegevoegd. Door het hooge soortelijke gewicht van het  $\text{CO}_2$  blijft dit steeds in de op de grond staande verzamelkolf aanwezig en vindt slechts weinig diffusie plaats.

De opgevangen urine komt dus zeer weinig met de zuurstof der lucht in aanraking. De ph. der aldus behandelde urine schommelt vrijwel steeds tusschen de 5 en 7. Controle bepalingen bevestigen de betrouwbaarheid der methode (zie tabel. Bepaling volgens de hier onder beschreven methode uitgevoerd).

Bepaling dadelijk na opvangen	Bepaling in dezelfde urine bewaard onder CO <sub>2</sub> met 5 druppels ijsazijn na 24 uur
cc indicator per 2cc urine	cc indicator per 2cc urine
1,50	1,20
0,25	0,26
0,16	0,12
0,31	0,26
0,24	0,18
0,21	0,19
0,29	0,28
0,26	0,28
0,26	0,19
0,60	0,54

De sterkste vermindering bedraagt dus 25 %. Weliswaar lijkt deze fout vrij belangrijk; zij is echter, zooals later zal blijken, in het kader van deze onderzoekingen van weinig belang. Bovendien geldt deze 25 % voor bewaren gedurende 24 uur. Daar de bepalingen om de 12 uur verricht werden en de meeste urine dus korter dan 12 uur bewaard werd, zal deze fout in werkelijkheid veel kleiner geweest zijn.

Voor de bepaling van Vit.-C. in urine werd de hier volgende methode gebruikt:

Aan 10cc urine wordt zooveel 20 % mercuriacetaat toegevoegd, dat na filtreeren (resp. centrifugeeren) het heldere filtraat (resp. centrifugaat) met mercuriacetaat oplossing geen neerslag meer geeft.

Bij 10cc urine van volwassenen kan men vrijwel altijd 20cc mercuriacetaat oplossing voegen om het gewenschte punt te bereiken. Bij kinderen was als regel minder noodig. Gewoonlijk gebruikte ik 10cc kwikacetaat bij 10cc urine. In sommige gevallen moest echter 15cc kwikacetaat toegevoegd worden. Enkele bij de bepaling storende stoffen (reducerende zwavelverbindingen, cysteine, ergothionine, enz., benevens de urine kleurstoffen) zijn nu verwijderd.

Door het heldere centrifugaat wordt zoolang (meestal 2 à 3 minuten)  $H_2S$  gevoerd tot er een snel bezinkend zwart neerslag ontstaan is. Dit neerslag wordt afgefiltreerd. Door het heldere filtraat wordt gedurende enkele minuten weer  $H_2S$  gevoerd om de nog aanwezige lucht te verdrijven. Afgesloten van de lucht wordt het filtraat nu minstens 6 uur bewaard. Het vitamine C. wordt hierdoor weer geheel in zijn gereduceerde vorm teruggebracht. Met behulp van een  $N_2$  stroom wordt al het  $H_2S$  uit de oplossing verdreven (controle met loodacetaat papiertje). Tot slot wordt een bepaalde hoeveelheid van de oplossing (meestal 5cc), nadat hieraan nog  $\frac{1}{5}$  volumedeel 10 % trichloorazijnzuur is toegevoegd, getitreerd met een, zich in een microburet bevindende, oplossing van 2—6 dichloorphenolindophenol, waarvan de sterkte bekend is. (Titratie in goed daglicht of bij daglicht lampen. Nooit in direct zonlicht titreeren.) De titratie moet vrij snel geschieden ( $\pm 1\frac{1}{2}$  minuut), daar anders onbetrouwbare uitkomsten verkregen worden. De in de buret blauwe indicator geeft bij

toevoegen in de vloeistof een roode verkleuring, die bij aanwezigheid van Vit-C. snel verdwijnt. Blijft deze gedurende 20 seconden bestaan, dan kan men aannemen, dat het eindpunt der titratie bereikt is. Bij bekende sterkte der indicator en een bepaalde verdunning met mercuriacetaat is door een eenvoudige berekening de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. vast te stellen.

De oplossing van 2—6 dichloorphenolindophenol \*) kan men in verschillende sterkten maken. Mij lijkt een oplossing van de indicator, waarvan  $\pm 10$ cc overeenkomst met 1 mgr. ascorbinezuur, het meeste geschikt voor de bepaling van Vit-C. in urine. Voor de bepaling in bloed kan men beter een wat slappere oplossing kiezen (b.v. 25cc 1 mgr. Vit-C.). Voor het oplossen der indicator wordt  $\frac{1}{2}$  L. gedestilleerd water uitgekookt en daarna tot  $\pm 70$  graden afgekoeld. Hierin lost men  $\pm 120$  mgr. 2—6 dichloorphenolindophenol op; vervolgens wordt  $\pm 100$  mgr. zeer zuiver  $\text{NaHCO}_3$  toegevoegd. De sterkte van de indicator wordt bepaald ten opzichte van een oplossing van 10 mgr. zuiver ascorbinezuur in 100cc aq. dest. Indien de indicator op een koele plaats in een donkere flesch bewaard wordt, blijft hij gedurende eenige weken vrijwel constant. Toch moet men dit herhaalde malen controleren, daar soms de sterkte der indicator plotseling vermindert.

Boven beschreven techniek wordt tegenwoordig vrij algemeen als de meest betrouwbare beschouwd. Ter controle deed ik ook vele bepalingen, waarbij de opgevangen urine zonder verdere voorbehandeling met de indicator wordt getitreerd (directe titratie). *W o l f f* en medewerkers geven aan, dat de

---

\*) Het 2—6 dichloorphenolindophenol werd ons door de fa. dr. Suchardt Chem. fabriek Görlitz geleverd. Vertegenwoordiger voor Holland is M. J. Lewenstein te Amsterdam.

Het 2—6  
dichloor-  
phenol  
indophenol

Betrouw-  
baarheid der  
methode

volgens de laatste methode gevonden waarden steeds hooger zijn, dan die, na kwikacetaat precipitatie gevolgd door  $H_2S$  reductie. Wordt de concentratie van Vit-C. in de urine hooger door extra Vit-C. toevoer, dan blijft het verschil tusschen de beide waarden vrijwel constant. Juist hieruit trekken zij de conclusie, dat bij directe titratie andere reduceerende stoffen invloed op de uitkomsten zouden hebben. Mijn bevindingen waren geheel anders. Wel vond ik in vele gevallen ook het bovengenoemde verschil, soms was echter de uitkomst geheel omgekeerd, n.l. de waarde bij directe titratie lager, dan die, gevonden na kwikacetaat behandeling met reductie. Men moet dus wel aannemen, dat bij het bewaren der urine onder  $CO_2$ , zooals boven beschreven werd, het Vit-C. toch gedeeltelijk ook in zijn reversibel geoxydeerde vorm overgaat. Indien ik de bepalingen verrichtte onmiddellijk na het loozen der urine, verkreeg ik uitkomsten, die met die van Wolff en medewerkers vrij goed overeenstemden. \*)

In enkele andere gevallen waren de uitkomsten bij directe titratie zooveel hooger, dan die na de kwikacetaat behandeling, dat de vraag opkwam, of door de kwikacetaat precipitatie misschien een deel van het Vit-C. verloren gaat. Bij een kind, lijdende aan intestinaal infantilisme werden echter, ook reeds in de periode, dat geen extra Vit-C. werd toegevoerd, hooge waarden bij directe titratie gevonden. Wel kreeg het kind reeds veel Vit-C. in zijn dagelijksch menu, maar na toevoeging van een dagelijksche dosis van 50 mgr. ascorbinezuur aan zijn dieet werden de verschillen tusschen de volgens de 2 methoden gevonden waarden relatief minder groot, hetgeen er voor zou kunnen pleiten, dat de hooge waarde bij directe titratie toch aan andere reduceerende stoffen te wijten

---

1) Hiermede is wel bewezen, dat de methode der directe titratie voor het onderzoek in mijn omstandigheden volkomen ongeschikt is.

moet zijn. Bovendien was het opvallend dat dikwijls juist een hooge waarde bij directe titratie gevonden werd in sterk geconcentreerde urine, b.v. bij het begin van infecties. Dit is in overeenstemming met de mededeeling van van Eekelen<sup>20)</sup>, dat hij bij enkele diabetici eveneens groote verschillen vond in zijn uitkomsten met beide bepalingmethoden. Hij voert argumenten aan, dat de reduceerende werking in dit geval grootendeels aan thiosulfaat moet worden toegeschreven.

Toch kan men niet zeggen, dat al het Vit-C. na de behandeling met kwikacetaat altijd wordt teruggevonden. In enkele bepalingen, die ik hieromtrent verrichtte, vond ik resp. 95, 63, 72, 84 en 90 % van een bepaalde hoeveelheid toegevoegd Vit-C. terug. Wolff en medewerkers zeggen als regel 90—100 % van het toegevoegde Vit-C. teruggevonden te hebben. Door het toegevoegde kwikacetaat wordt het Vit-C. reversibel geoxydeerd en wordt gemakkelijk verder geoxydeerd. Het is dus van groot belang in dit stadium der bepaling zeer snel te werken. Mogelijk dat hierdoor de fouten bij de bepaling verklaard worden. Later werden betere resultaten verkregen.

Bepalingen in duplo uitgevoerd, geven goed overeenstemmende resultaten, zooals uit volgende tabel blijkt:

3,90 — 3,89

0,97 — 1,08

4,57 — 4,63

1,62 — 1,66

0,62 — 0,65

Bij het beoordeelen der uitkomsten moet men er dus rekening mee houden, dat de gebruikte methode niet geheel betrouwbare uitkomsten geeft, en dat bij te langzame uitvoering, groote fouten gemaakt kunnen worden.

Uit kleine verschillen mag men bij deze methodiek zeker geen conclusies trekken.

Daar in mijn onderzoekingen voornamelijk groote verschillen tot uiting kwamen en ik aan absolute getallen weinig waarde gehecht heb, is de bovenbeschreven methode voor mijn doel toch wel geschikt te achten.

Bepaling der  
hoeveelheid  
Vit-C. in  
bloed

In bloed werden de bepalingen op de volgende wijze verricht:

9 cc bloed wordt in 1 cc 1 % kaliumoxalaat oplossing opgevangen. Hierbij voegt men 10cc trichloorazijnzuur 10 %. Na twee minuten goed omzwenken wordt 5cc 20 % kwikacetaat toegevoegd en vervolgens weer twee minuten omgezwenkt. Daar het Vit-C. in het sterke trichloorazijnzuur zijn reducerend vermogen verliest, wordt aan het mengsel 500 mgr. zuiver  $\text{CaCO}_3$  poeder toegevoegd en zolang gemengd, totdat congopapier niet meer blauw gekleurd wordt, maar een violette tint krijgt. Na centrifugeeren wordt de bovenstaande heldere vloeistof op dezelfde wijze als bij de bepaling in urine besproken is, met  $\text{H}_2\text{S}$  behandeld, vervolgens onder  $\text{H}_2\text{S}$  6-12 uur bewaard. De  $\text{H}_2\text{S}$  wordt nu met  $\text{N}_2$  uitgedreven en tot slot 5cc van de vloeistof, na aanzuren met 1cc trichloorazijnzuur 10 %, met de 2-6- dichloorphenolindophenol getitreerd.

Over de betrouwbaarheid der methode valt momenteel weinig te zeggen. E m m e r i e en v. E e k e l e n <sup>24)</sup> gaven het eerst deze methode aan. Aan het bloed toegevoegd zuiver ascorbinezuur werd door hen quantitatief teruggevonden. G a b b e <sup>29)</sup>, die van een iets andere methode gebruik maakt (bepaling in bloedserum, geen precipitatie met kwikacetaat, titratie in neutraal milieu), kon dit echter niet bevestigen.

Gebruikte hij sulfosalicylzuur om de eiwitten neer te slaan, dan werden betere resultaten verkregen. Hij meent, dat het

toegevoegde ascorbinezuur gemakkelijker het reduceerend vermogen zou verliezen, dan het oorspronkelijk in bloed aanwezige Vit-C.

Bloedserum zou men geruimen tijd kunnen bewaren zonder dat het reduceerend vermogen ten opzichte van dichloorphenolindophenol belangrijk minder wordt. Zelfs bij doorleiden van lucht blijft het Vit-C. grootendeels behouden. Ook in andere organen en vruchten komt het Vit-C. in deze „beschutte” vorm voor.

Uit mijn eigen waarnemingen kan ik geen conclusie omtrent de betrouwbaarheid der methode trekken.

Ook in groenten, aardappelen en vruchtensappen kan men op eenvoudige wijze de hoeveelheid Vit-C. bepalen. In vruchtensap kan men de titratie soms onmiddellijk uitvoeren. Is de kleur bij de bepaling storend of zijn andere storende invloeden aanwezig (peroxydassen), dan doet men beter de kwikacetaat precipitatie toe te passen, gevolgd door de behandeling met  $H_2S$  en  $N_2$ . Voor de bepaling in aardappelen, groenten, enz. wordt 10 gr. van de te onderzoeken stof met 3 % trichloorazijnzuur en ijzervrij zand verwreven. (gefractioneerd tot het totaal volume 50cc bedraagt). Vervolgens wordt gecentrifugeerd en met calciumcarbonaat geneutraliseerd. Nu wordt weer 20 % mercuriacetaat toegevoegd tot geen neerslag meer ontstaat en na filtratie de bekende bewerking met  $H_2S$  en  $N_2$  uitgevoerd. Na aanzuren met  $\frac{1}{5}$  volumedeel 10 % trichloorazijnzuur, wordt de titratie met 2-6 dichloorphenolindophenol uitgevoerd.

Voor de bepaling in melk en papvormige voedingsmiddelen, werd een soortgelijke methode toegepast.

25cc wordt gemengd met 15cc trichloorazijnzuur 10 %. Na affiltreren wordt met  $CaCO_3$  geneutraliseerd ten opzichte van congopapier. Daarna wordt de kwikacetaat precipitatie

Bepaling der  
hoeveelheid  
Vit-C. in  
groenten,  
aardappelen  
enz.



toegepast en na  $H_2S$  en  $N_2$  behandeling met de indicator in zuur milieu getitreerd.

Voor verdere bijzonderheden verwijs ik naar de proefschriften van Van Wijngaarden<sup>85)</sup> en Van Eekelen<sup>23)</sup>.

In karnemelk gelukte het mij niet op deze wijze bepalingen te verrichten.

---

### HOOFDSTUK III.

#### Uitkomsten van het onderzoek.

##### Bepalingen van de Vit-C uitscheiding in urine.

Zooals reeds gezegd is, werden de bepalingen 2 maal in de 24 uur in de quantitatief opgevangen urine verricht.

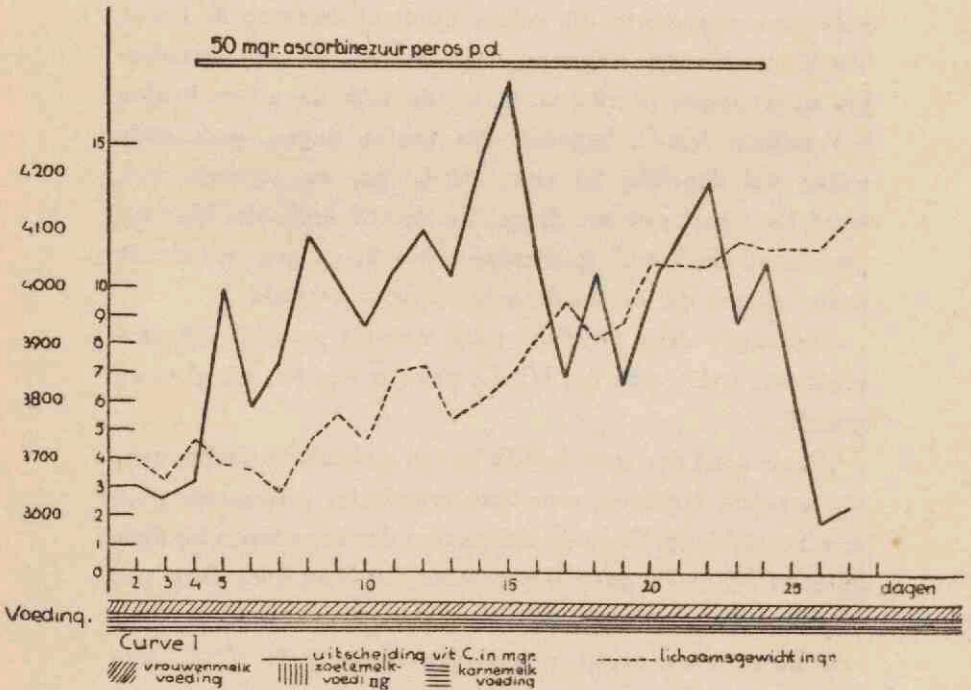
Nadat de, in de urine uitgescheiden, hoeveelheid Vit-C. gedurende eenige dagen bepaald was, werd aan de proefkinderen dagelijks 50 mgr. ascorbinezuur toegediend en de in de urine uitgescheiden hoeveelheid bepaald. Meestal werd het ascorbinezuur per os gegeven, enkele malen werd het subcutaan ingespoten. Bij enkele kinderen bedroeg de eerste Vit-C. toediening 100 mgr. (subcutaan). In de afzonderlijk opgevangen porties werd nu dadelijk de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. bepaald. Na eenige dagen, gedurende welke tijd dagelijks 50 mgr. Vit-C. per os gegeven was, werd een proef met een dergelijke injectie herhaald. Vervolgens werd de Vit-C. toediening gestaakt en nog gedurende eenige dagen de uitscheiding in de urine bepaald.

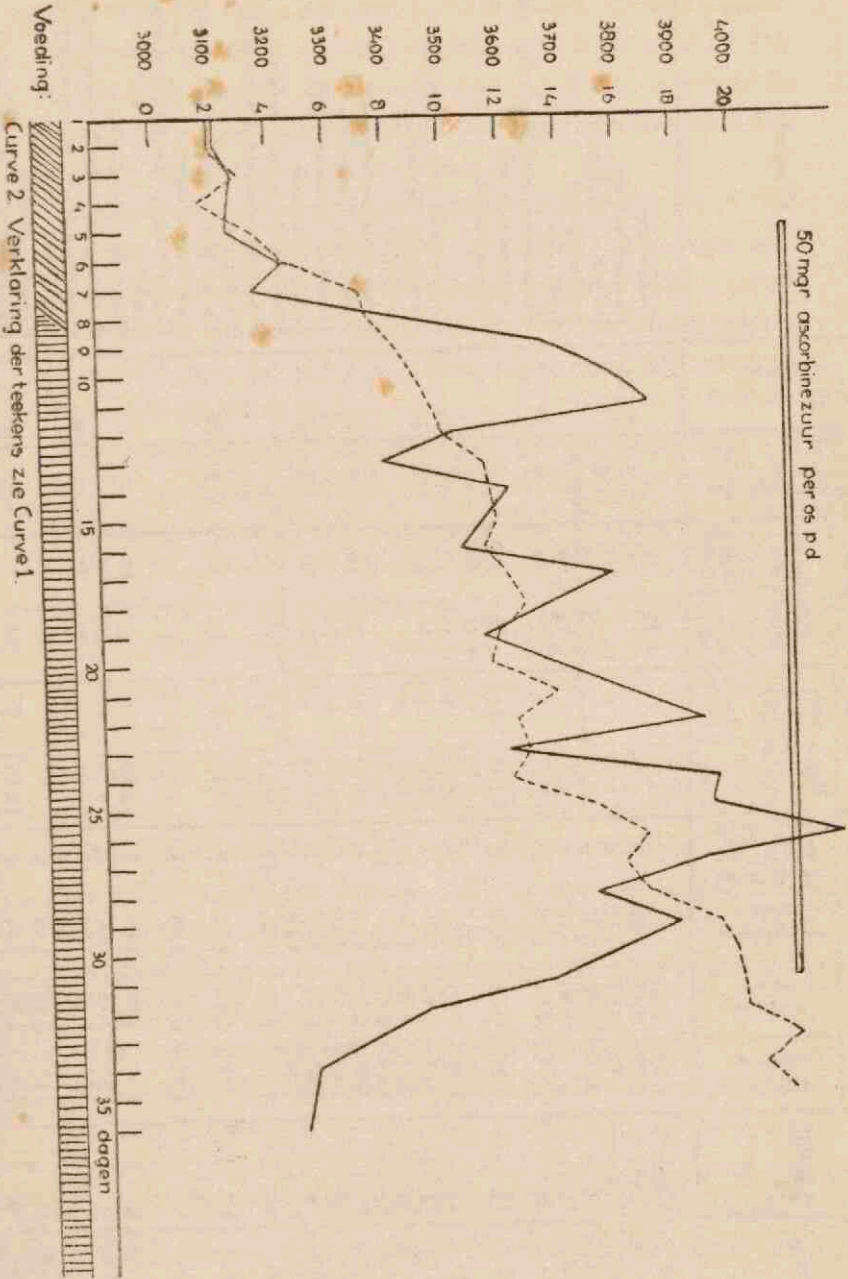
Gedurende deze proeftijd werd zooveel mogelijk op verschillende tijdstippen het Vit-C. gehalte van het bloed vastgesteld.

Uit de aard der zaak had ik in een ziekenhuis slechts weinig gezonde kinderen voor deze langdurige proefneming tot mijn beschikking. Daar de uitkomsten der bepalingen bij deze gezonde kinderen goed overeenstemden, kan men deze wel ongeveer als normaal beschouwen.

Gedurende de eerste proefdagen bedroeg de Vit-C. uit-

scheiding bij kinderen onder één jaar gemiddeld 1-2,5 mgr. per 24 uur. De eerste dagen na de extra Vit-C. toediening bleef de uitscheiding vrijwel dezelfde. Na een stijging, die 2-3 dagen duurde, kwam de uitscheiding ten slotte op een bepaald niveau, dat gedurende de volgende dagen met vrij groote schommelingen gehandhaafd bleef. Na het ophouden der extra Vit-C. toediening daalde de uitscheiding in het verloop van 2-5 dagen tot het oorspronkelijke peil. De curves 1 en 2 geven een voorbeeld van het beloop der uitscheiding bij twee vrijwel gezonde kinderen.





Tabel I.

Naam	Leeftijd	Uitscheiding zonder be- lasting met Vit. C.				Uitscheiding na belast. met 50 mgr. Vit. C. p. d.				Duur der Vit. C. toediening	Diagnose
		Hoogste waarde	Laagste waarde	Gemiddelde waarde	Aantal dagen waaretover het gemiddelde berekend is	Begin ver- hoogde uitscheiding	Constante uitscheiding	Daling tot nor- male waarde na Vit. C. toe- diening	Aantal dagen		
1. H.	1 dag	6.45	0.66	1.2	12.	2.31	5.	6.79	8.	22 dag.	Præmatuur.
2. v. T.	4 dagen	2.95	1.15	1.65	6.	7.68	2.	13.	6.	5 "	Hersenbloeding.
3. Vi.	1 maand	1.40	1.11	1.30	4.	6.39	4.	16.	5.		Relaxatio diaphragm.
4. O.	1 "	0.73	0.40	0.57	3.	na 9 dagen	geen duidelijke stijging				Pylorospasmus.
5. Bu.	1½ "	2.	1.50	1.70	4.	6.	5.	± 14	13.	24 "	Dystrophie.
6. G.	1½ "	3.24	2.61	2.90	3.	9.	1.	± 15	4.		Aangeboren afwijking der gal wegen (icterus).
7. D.	1½ "	1.04	0.78	0.90	4.	4.54	12.	± 10	18.	21 "	Pylorospasmus.
8. W.	2½ "	1.70	1.05	1.35	3.	4.01	9.	± 10	18.		Geopereerde pylorospasmus.
9. V.o.	3½ "	3.47	2.44	3.10	3.	4.30	4.	± 15	12.	24 "	Chronische dyspepsie.
10. v. D.	3½ "	2.71	1.08	1.40	16.	13.96	3.	± 16	12.	18 "	Dystrophie.
11. Hen.	3½ "	1.64	0.37	1.	19.	6.	6.	—	—		lichte neuskeel infectie.
12. Kr.	4 "	1.87	0.99	1.30	5.	7.95	8.	24.	16.	17 "	Ruminatio, Dystrophie.
13. Ko.	4½ "	1.80	1.35	1.60	3.	4.60	6.	24.	11.	24 "	Herstelde pylorospasmus.
14. Ben.	5½ "	1.27	0.80	1.05	2.	5.42	4.	17.	13.	20 "	Lichte dystrophie.
15. Ver.	6 "	1.24	1.	1.08	4.	na 7 dagen	nog geen stijging				Herstellende neuskeelinfectie.
16. Ha.	6½ "	1.98	1.12	1.55	11.	6.72	21.	15.	24.		Bronchopneumonie, Dreigende in- toxicatie.
17. Oud.	7 "	1.11	0.16	0.70	7.	4.17	9.	16.	19.	28 "	Chronische osteomyelitis, Pneu- moccocen sepsis.
18. Boe.	7 "	1.38	0.60	1.05	11.	—	—	—	—		Gezond kind. Gespleten verhe- melte.
19. v. Sch.	8 "	1.58	1.41	1.50	2.	4.50	8.	26.	11.		Dystrophie Ruminatio.
20 v. Weel.	9 "	2.15	1.27	1.60	7.	4.	6.	22.	9.		Spasmophilie, Meeelvoerding.
21. Bo.	2 jaar	2.11	1.69	1.90	2.	7.44	4.	20.	9.	86 "	Hypothyreoïdie (in evenwicht).
22. Ro.	2 "	4.	1.63	2.60	5.	—	—	—	—		Petechiën.
23. Pi. W.	2 "	2.65	0.73	1.50	3.	11.16	3.	23.	5.	68 "	Bronchopneumonie.
24. Gr.	2½ "	3.01	2.50	2.80	4.	9.45	19.	25.	22.	62 "	Hypothyreoïdie (in evenwicht).
25. Pi. H.	5½ "	7.02	4.09	5.60	12.	—	—	—	—		Intestinaal infantilisme (vrijwel ge- nezen).
26. v. d R.	5½ "	9.62	7.71	8.90	3.	17.	3.	33.	5.		Haemorrhagische Nephritis.

In tabel No. 1 zijn een deel der uitkomsten, die bij 26 proefkinderen verkregen werden, samengevat. Zooals uit de 5de kolom blijkt, loopen de waarden van de Vit-C. uitscheiding tot het eerste jaar weinig uiteen. Bij enkele oudere kinderen werden hogere waarden gevonden.

Opvallend is de hooge uitscheiding bij het kind No. 1. Dit was een te vroeg geboren kind (1 maand), dat enkele uren na de geboorte in de kliniek werd opgenomen. De uitscheiding daalde na enkele dagen tot de voor andere kinderen beneden 1 jaar gevonden waarden. Later (blz. 80) zal ik op dit geval nog terug komen.

Het aantal dagen, dat noodig is om na toediening van Vit-C. een verhoogde uitscheiding in de urine te krijgen, loopt sterk uiteen. (1 tot 21 dagen). Ook de constante hooge uitscheiding wordt bij de verschillende kinderen op geheel verschillend tijdstip bereikt (4 tot 24 dagen) (kolom 8 en 10).

In het algemeen stijgt het niveau der maximale uitscheiding bij dagelijksche toediening van 50 mgr. Vit-C. met de leeftijd (zie kolom 9).

Om na te gaan of verschillen in de algemeene toestand en gebrekkige voeding vóór het tijdstip der proefnemingen invloed hadden op de Vit-C. uitscheiding, werden de kinderen in 2 groepen gesplitst. Bij deze splitsing werd uitsluitend rekening gehouden met de algemeene indruk, die ik van het kind kreeg en met de gegevens omtrent de vóór de proeven gebruikte voeding.

De resultaten zijn in tabel II en III samen gevat.

Bij vergelijking der tabellen ziet men, dat de uitscheiding van Vit-C. bij kinderen uit groep 2, vóór de toediening van extra Vit-C., slechts weinig lager is, dan die bij kinderen van dezelfde leeftijd uit de eerste groep. In ieder geval zijn deze verschillen zoo gering en zoo weinig constant, dat hierin wei-

Tabel II. Kinderen in betrekkelijk goede omstandigheden en met goede voeding.

Naam	Leeftijd	Gemiddelde uit- scheiding zonder Vit. C toe- diening	Aantal dagen Begin der verhoogde uit- scheiding na 50 mgr. Vit. C. p. d.	Constante uitschei- ding na 50 m. gr. Vit. C. p. d.		Daling tot normale waarde na opnemen der Vit. C. toediening	Duur der Vit. C. toediening	Diagnose
				Aantal dagen	Hoogte der uit- scheiding			
1. H.	1 dag	—	5.	8	—			
2. v. T.	4 dagen	1.65	2.	6	13.	3	22 dag.	Praematuur.
3. Vi.	1 maand.	1.30	4.-	5.	16.	4	5 "	Hersenvloeding.
6. G.	1½ "	2.90	1.-	4.	15.	2	24 "	Relaxatio diaphragmatica. Aangeboren afwijking der galwegen (icterus).
8. W.	2½ "	1.35	4.	12	15	> 5	24 "	Geopereerde pylorospasmus.
9. Vo.	2½ "	3.10	3.	12	16.	5	18 "	Chronische dyspepsie,
10. v. D.	3½ "	1.40	6					Dystrophie.
11. Hen.	3½ "	1.						Lichte neuskeelinfectie.
12. Kr.	4 "	1.30	8.	16	24.	> 4	17 "	Ruminatio, Dystrophie.
13. Ko.	4½ "	1.60	6.	11	24.	> 6	24 "	Herstelde pylorospasmus.
14. Ben.	5½ "	1.05	4	13	17.	> 3	20 "	Lichte Dystrophie.
17. Oud.	7 "	0.70	9	19	16	> 3	28 "	Chronische osteomyelitis, Pneumo- cocceneepsis.
18. Boe.	7 "	1.05	—	—	—			Gezond kind. Gespleten verhemelte.
20. v. Weel.	9 "	1.60	6	9	22.	> 6	86 "	Spasmophilie, meelovervoeding.
21. Bo.	2 jaar	1.90	4	9	20.			Hypothyreose, behandeld.
22. Ro.	2 "	2.60	—	—	—			Petechiën.
24. Gr.	2½ "	2.80	3	5	23.	> 5	68 "	Hypothyreose, behandeld.
25. Pi. H.	5½ "	5.60	19	22	25	> 8	62 "	Intestinaal infantilisme.
26. v. d. R.	5½ "	8.90	3.	5	33.			Haem. Nephritis.

Tabel III.

## Kinderen in slechte conditie.

Naam	Leeftijd	Gemiddelde uitscheiding zonder Vit. C. toediening	Begin der uitscheiding na 50 m. gr. Vit. C. d.	Constante uitscheiding na 50 m. gr. Vit. C. p. d.		Diagnose
				Aantal dagen	Hoogte der uitscheiding	
4. O.	1 maand	0.57	> 9			Pylorospasmus.
5. Bu.	1½ "	1.70	5	13	14	Dystrophie.
7. D.	1½ "	0.90	10	18	10	Pylorospasmus.
15. Ver.	6 "	1.08	9	18	10	Herstellende van neuskeelinfectie.
16. Ha.	6½ "	1.55	> 7			Bronchopneumonie. Dreigende intoxicatie.
19. v. Sch.	8 "	1.50	21	24	15	Zware dystrophie, Ruminatio.
23. Pi. W.	2 jaar	1.50	8	11	26	Bronchopneumonie, Dystrophie.



nig aanknoopingspunten voor het al of niet bestaan van een C. hypovitaminose gevonden kunnen worden.

Bij dagelijksche toediening van 50 mgr. ascorbinezuur ziet men echter grootere verschillen tusschen de beide groepen te voorschijn komen. In de eerste plaats duurt het bij de kinderen uit de tweede groep in de meeste gevallen langer voor een verhoogde uitscheiding begint.

In de eerste groep begint deze meestal voor de 5de dag, in de tweede groep slechts in 1 geval op de 5de dag, bij de andere kinderen duurde het echter langer dan 7 dagen. Bij enkele kinderen uit groep 1 duurde het ook zeer lang voor deze stijging der uitscheiding begon. (No. 17, 9 dagen en No. 25, 19 dagen). Later zal ik hierop nader terug komen en voor deze vertraging een verklaring trachten te geven. Pag. 65 en pag. 67.

Ten tweede wordt ook het niveau der constante hooge uitscheiding later bereikt. De verschillen zijn hier ook vrij belangrijk. Het bereikte niveau der uitscheiding loopt in de twee groepen ten slotte voor dezelfde leeftijdsklasse in de meeste gevallen weinig uiteen. Een bijzonder lage maximale uitscheiding werd gevonden bij de kinderen No. 4 en No. 7. Beide kinderen leden aan een zware vorm van pylorospasmus en herhaalde infecties. In de loop der proefnemingen deed ik meermalen de ervaring op, dat bij kinderen, lijdende aan pylorospasmus, de verhoogde uitscheiding belangrijk vertraagd optrad en ook het maximum lager lag, dan bij de meeste andere kinderen. Deze vertraging in het stijgen der uitscheiding na Vit-C. toediening kan niet verklaard worden door het braken, daar dit meestal door voorzichtige voeding en goede verpleging, geheel op den achtergrond gedrongen was.

Door de bepalingen bij de kinderen langen tijd voort te

zetten (steeds werd dagelijks 50 mgr. Vit-C. per os gegeven), kreeg ik geleidelijk een indruk door welke omstandigheden de uitscheiding van Vit-C. in de urine beïnvloed werd.

Voor al met de voeding, infecties en stofwisselingsintensiteit kon in sommige gevallen een verband waarschijnlijk worden gemaakt. Soms vond ik echter een sterke verandering in de uitscheiding zonder dat ik hiervoor een duidelijke oorzaak kon aanwijzen. Uit het verloop der gewichtscurve bleek dan soms wel, dat er een of andere storende invloed in het spel geweest was, zonder dat deze zich in andere klinische verschijnselen gemanifesteerd had.

Aan den hand van eenige voorbeelden wil ik thans de invloed van voeding, infectie en stofwisseling nagaan :

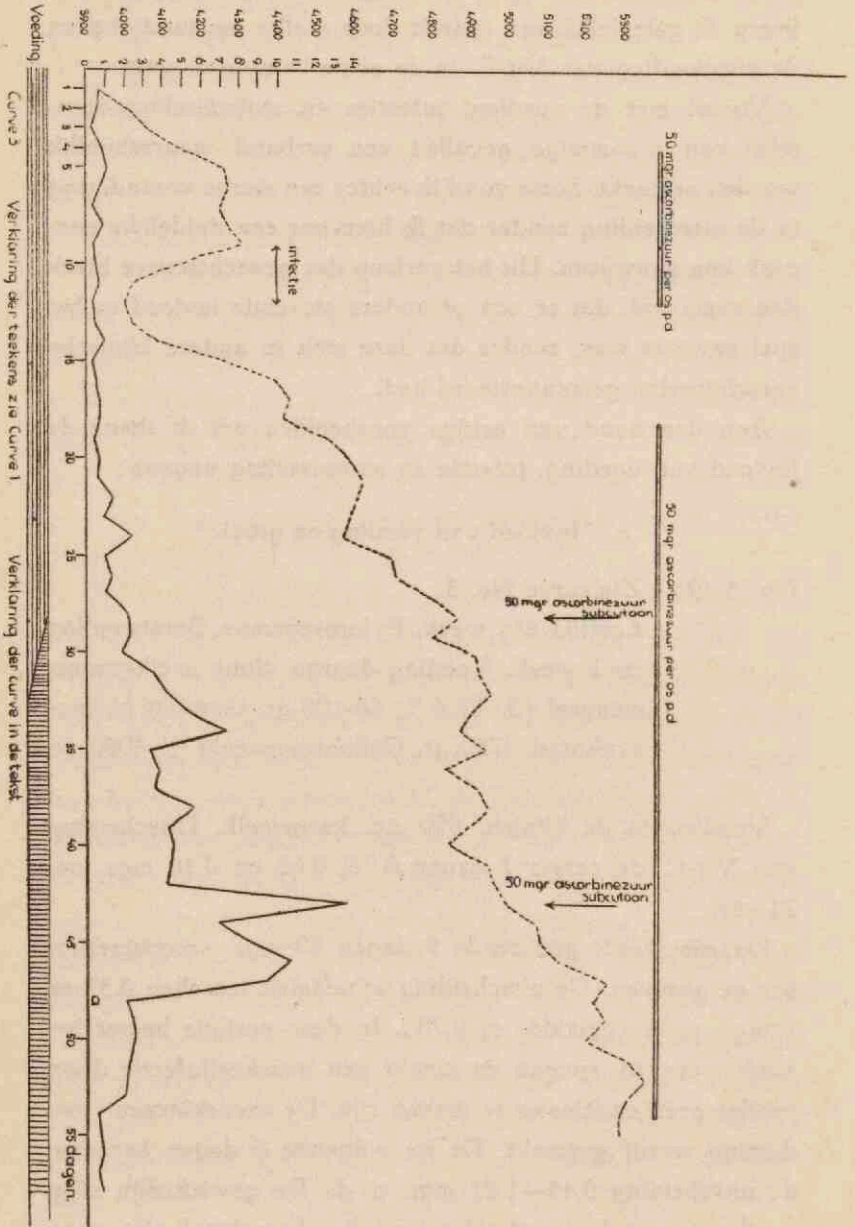
a. Invloed van voeding en groei.

No. 4 O. Zie curve No. 3.

Leeftijd  $4\frac{1}{2}$  week. Pylorospasmus. Borstvoeding  $\pm 1$  week. Voeding daarna thuis melk-watermengsel (2 : 1)  $6 \times 50-100$  gr. Gewicht bij binnenkomst 3750 gr. Geboortegewicht  $\pm 4000$  gr.

Voeding in de kliniek: 650 c.c. karnemelk. Uitscheiding van Vit-C. de eerste 3 dagen 0.73, 0.62 en 0.40 mgr. per 24 uur.

Daarna wordt gedurende 9 dagen 50 mgr. ascorbinezuur per os gegeven. De uitscheiding schommelt tusschen 0,37 en 1 mgr. p. d. (gemidd.  $\pm 0.70$ ). In deze periode begint het kind weer te spugen en maakt een neuskeelinfectie door, zoodat geen conclusies te maken zijn. De ascorbinezuur toediening wordt gestaakt. De nu volgende 6 dagen bedraagt de uitscheiding 0,45—1,01 mgr. p. d. De gewichtslijn stijgt in deze periode goed. Het kind braakt vrijwel niet meer.



Opnieuw wordt dagelijks 50 mgr. ascorbinezuur gegeven. De eerste 6 dagen blijft de uitscheiding nog laag (gem. 0,86). Daarna treedt een lichte stijging op en is de gemiddelde uitscheiding gedurende de volgende 6 dagen 1,76. Geleidelijk wordt nu de voeding veranderd van karnemelk op een zoete melk-watremengsel. In 5 dagen is deze overgang voltooid. In deze periode stijgt de uitscheiding eveneens van 2,27 tot 5,44 mgr. p. d. Gedurende een tiental dagen blijft de uitscheiding vrij constant (3,27—7,6 mgr. gem. 4,73), stijgt daarna, zoodat tenslotte een gemiddelde uitscheiding van  $\pm 9,05$  mgr. per dag bereikt wordt.

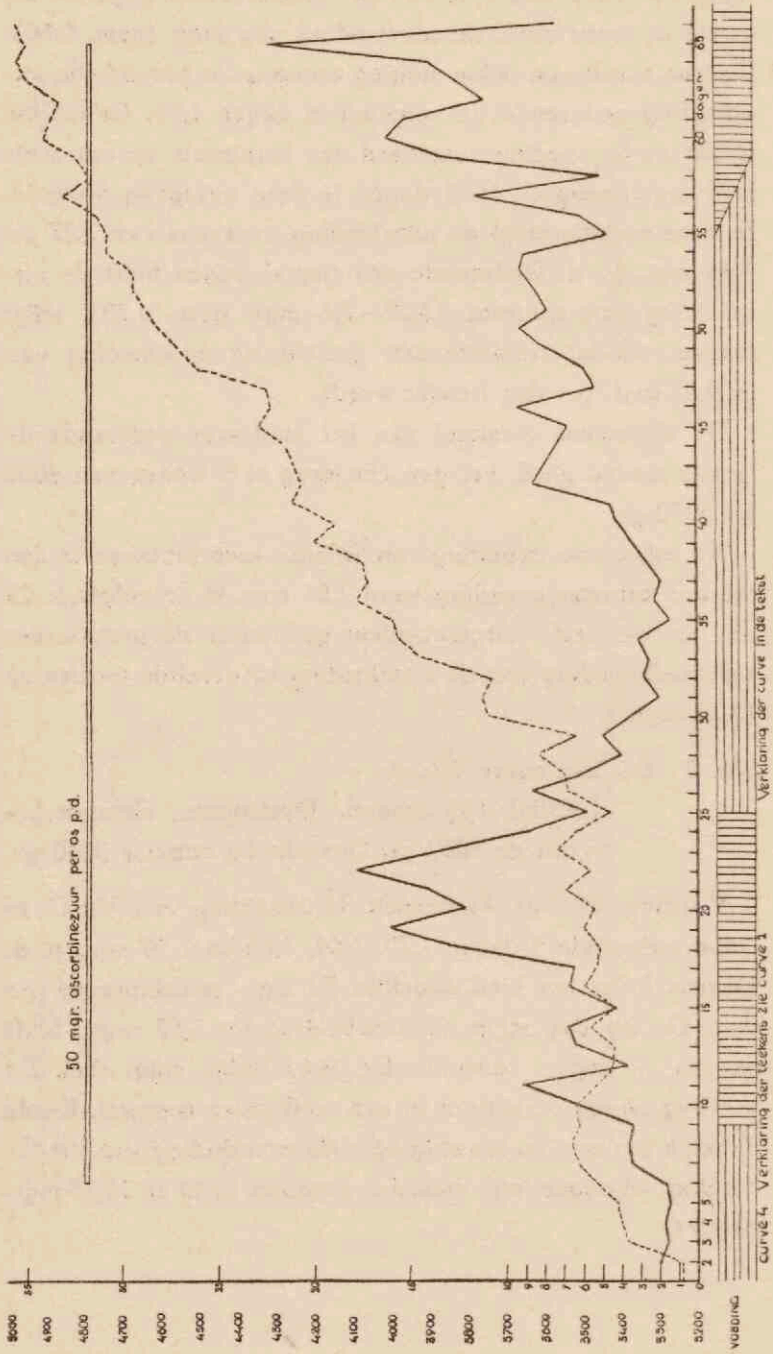
De algemeene toestand van het kind was gedurende de laatste maand goed, het gewicht steeg in 5 weken van 4000 tot 5270 gr.

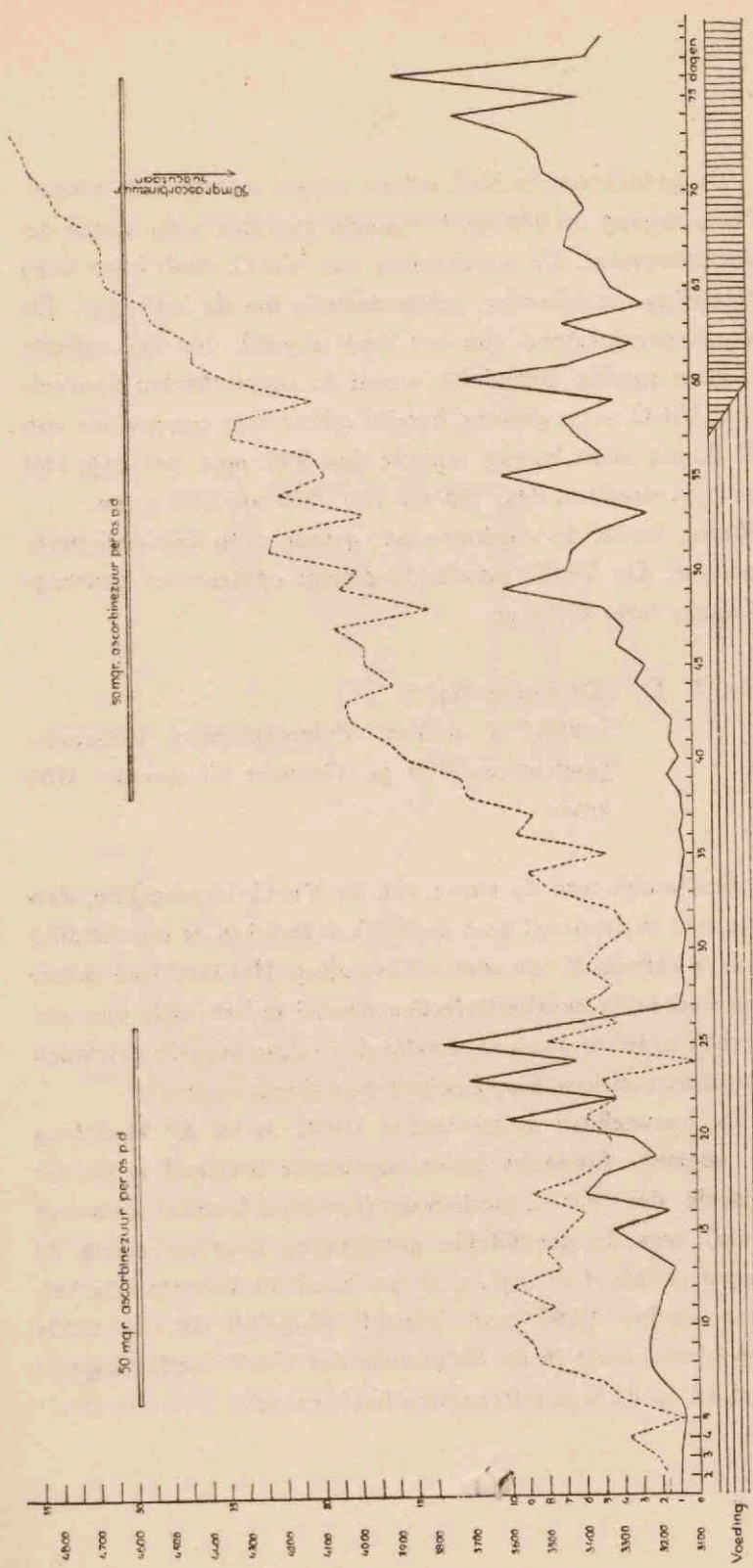
Na subcutane inspuiting van 50 mgr. ascorbinezuur, in den tijd der karnemelkvoeding werd 2,51 mgr. in de volgende 24 uur in de urine uitgescheiden; gedurende de periode der zoetemelkvoeding was de uitscheiding na dezelfde toediening 13,75 mgr.

No. 5 Bu. Zie curve No. 4.

Leeftijd  $1\frac{1}{2}$  maand. Dystrophie. Geboortegewicht  $\pm 3000$  gr. Gewicht bij opname 3240 gr.

Voeding 650 gr. karnemelk. Uitscheiding van Vit-C. in urine gedurende 4 dagen 1,70, 1,64, 1,66 en 1,50 mgr. p. d. Daarna krijgt het kind dagelijks 50 mgr. ascorbinezuur per dag. De 2de dag stijgt de uitscheiding tot 3,57 mgr., blijft daarna 3 dagen constant. De gewichtslijn stijgt snel. De voeding wordt veranderd in een melkwater mengsel. Reeds dadelijk ziet men nu een stijging in de uitscheiding van Vit-C., die 9 tot 14 dagen later waarden tusschen 12,45 en 18,25 mgr. bereikt.





Verklaring der curve in de tekst.

Curve 5. Verklaring de teekens 2 e Curve 1

Voeding

De gewichtscurve blijft echter vrijwel op hetzelfde niveau. Na overgang op 800 gr. karnemelk ziet men weer sterke gewichtstoename. De uitscheiding van Vit-C. daalt bijna even plotseling tot waarden, schommelende om de 2,50 mgr. De algemeene toestand van het kind is goed, van een infectie is geen sprake. Geleidelijk wordt de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. weer grooter, bereikt echter over een periode van 31 dagen nooit hooger waarde dan 9,67 mgr. per dag. Het gewicht neemt in deze tijd toe van 3520 tot 4750 gram. Hierna wordt de voeding weer gebracht op een melkwater mengsel. De Vit-C. uitscheiding stijgt opnieuw en bedraagt 8 dagen later 23,13 gr.

No. 7 D. Zie curve No. 5.

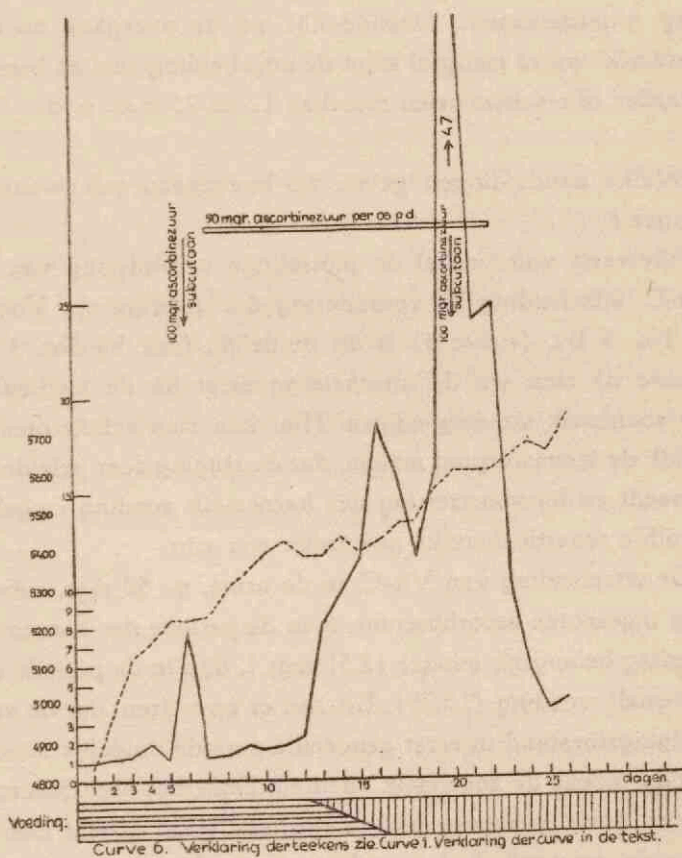
Leeftijd 7 weken. Pylorospasmus. Geboortegewicht  $\pm$  3100 gr. Gewicht bij opname 3180 gram.

Beschouwt men de curve van de Vit-C. uitscheiding, dan ziet men in dit geval geen duidelijk verschil in de uitscheiding tijdens karnemelk- en zoetemelkvoeding. Het kind leed echter aan herhaalde neuskeelinfecties, vooral in het begin van zijn verblijf in het ziekenhuis, zoodat de in deze periode gevonden waarden hierdoor mogelijk ook beïnvloed werden.

De hoeveelheid uitgescheiden Vit-C. is bij dit kind laag te noemen. Ondanks goede algemeene toestand in de 2de periode der Vit-C. toediening (het kind braakte toen niet meer) was de gemiddelde uitscheiding over de eerste 20 dagen slechts 4,47 mgr. p. d. en werd als hoogste uitscheiding slechts 12,67 mgr. bereikt. Mogelijk dat de snelle gewichtstoename in de 2de periode der Vit-C. toediening een invloed op de lage uitscheiding heeft gehad.

No. 12 Kr. zie curve No. 6.

Leeftijd 4 maanden. Dystrophie. Gewicht 4700 gr.



Het kind kreeg thuis sinds  $1\frac{1}{2}$  maand vruchtensap. De laatste 4 weken karnemelkvoeding. Het kind rumineerde thuis veel, in de kliniek niet meer.

De algemeene toestand van het kind is vrij goed. Ook de hoeveelheid Vit.-C., die het kind de laatste tijd opgenomen had, was blijkbaar voldoende, aangezien na subcutane inspuiting van 100 mgr. Vit.-C. in 24 uur 7,90 mgr. in de urine



teruggevonden werd (zie later). Tijdens karnemelkvoeding wordt ondanks dagelijksche toediening van 50 mgr. ascorbinezuur na 6 dagen nog geen duidelijke stijging in de uitscheiding waargenomen. Onmiddellijk na de overgang op een zoetemelk water mengsel stijgt de uitscheiding snel en bereikt waarden, die schommelen tusschen 12 en 25 mgr. p. d.

Welke aanduidingen geven nu bovengenoemde waarnemingen?

Allereerst valt vooral de plotselinge verandering van de Vit-C. uitscheiding bij verandering der voeding op. Vooral bij No. 5 Bu. (curve 4) is dit duidelijk. Ook bij No. 4 O. (curve 3) zien wij de uitscheiding eerst na de toediening der zoetemelk voeding stijgen. Hier kan men echter onmiddellijk de tegenwerping maken, dat de stijging zeer geleidelijk optreedt en bij voortzetting der karnemelk voeding mogelijk dezelfde waarde bereikt geworden zou zijn.

De uitscheiding van Vit-C. in de urine, na 50 mgr. subcutaan ingespoten ascorbinezuur, is in de periode der karnemelk voeding belangrijk minder (2,51 mgr.), dan in de periode der zoetemelk voeding (13,75). Dit kan er op wijzen, dat de verzadigingstoestand in eerst genoemde periode duidelijk minder is, dan tijdens de zoetemelk voeding. Daar het ascorbinezuur echter reeds geruimen tijd toegediend werd, mocht men in normale omstandigheden wel een verzadiging verwachten. Deze waarneming kan dus ook een steun zijn voor de opvatting, dat de intermediaire Vit-C. stofwisseling beïnvloed zou kunnen worden door de aard der voeding.

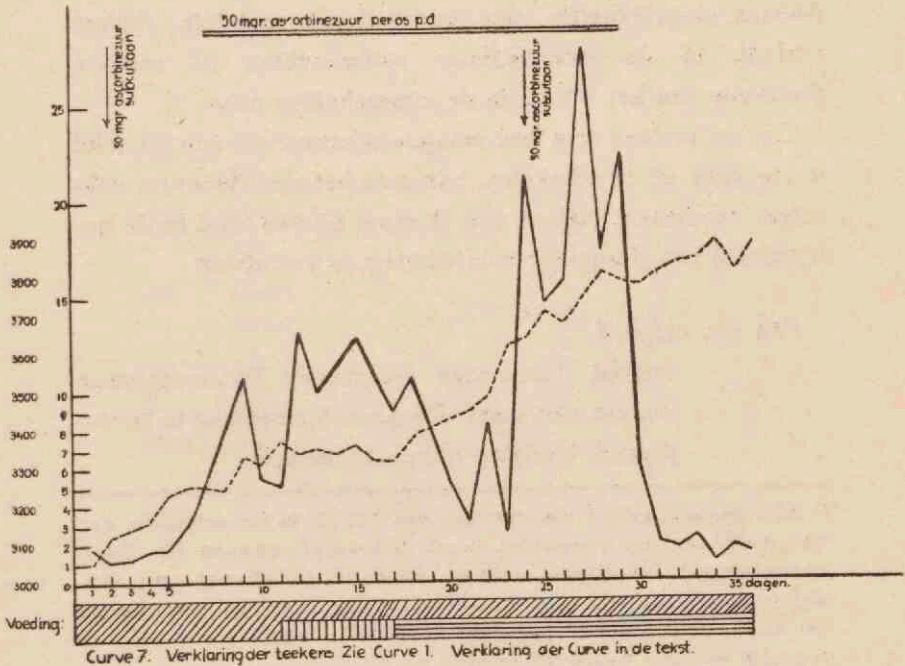
Bij kind No. 12 Kr. (curve 6) vinden wij eveneens een stijging in de Vit-C. uitscheiding na overgang op zoetemelk voeding. Ook hier is echter de periode der observatie tijdens karnemelk voeding wat kort genomen. De bij dit kind ge-

vonden waarden, tijdens zoetemelk voeding zijn echter belangrijk hooger, dan die, welke ik in het algemeen bij met karnemelk gevoede kinderen vond.

Kan men de gevonden verschillen ook op andere wijze verklaren? Zijn er aanwijzingen te vinden, dat de grootte der gewichtstoename bij de Vit-C. stofwisseling een rol speelt?

Voorals de curve 4 van het kind No. 5 Bu. zou er op kunnen wijzen, dat tijdens sterke gewichtstoename (2de karnemelk periode) een sterker verbruik (eventueel vastlegging van Vit-C) optreedt. Neemt men dit aan, dan zouden de lage waarden van de uitscheiding bij het kind No. 7 D. tijdens de periode der zoetemelk voeding eveneens verklaard zijn.

Ook de waarneming bij het kind No. 2. T. zou op een invloed van de gewichtstoename kunnen wijzen. (zie curve No. 7.)



Bij dit kind (diagnose: hersenbloeding), dat bij het begin der proef 4 dagen oud is, ziet men in de eerste 10 dagen na Vit-C. toediening de gewichtscurve vrijwel op hetzelfde niveau blijven. De Vit-C. uitscheiding schommelt na enkele dagen om de 13 mgr. p.d. De voeding wordt nu ten tweede male veranderd (vrouwenmelk + karnemelk). De Vit-C. uitscheiding daalt sterk, de gewichtslijn stijgt daarentegen. Ook hier zijn dus de invloed van gewichtstoename en van karnemelk voeding moeilijk te scheiden. De volgende dagen wordt de groei echter weer minder en hoewel de voeding dezelfde blijft, stijgt de uitscheiding van Vit-C. tot 27, 17 en 22 mgr. p.d.

Indien wij een invloed der voeding op de uitscheiding van Vit-C. aannemen, waar ligt dan het verschil in de stofwisseling. Het is mogelijk dat er een verschil is in de Vit-C. afbraak in het maagdarmkanaal (zuurgraad, bacterieflora). Andere mogelijkheden zijn: verminderde resorbtie, sterker afbraak in de intermediaire stofwisseling, of snellere destructie van het Vit-C. in de uitgescheiden urine. \*)

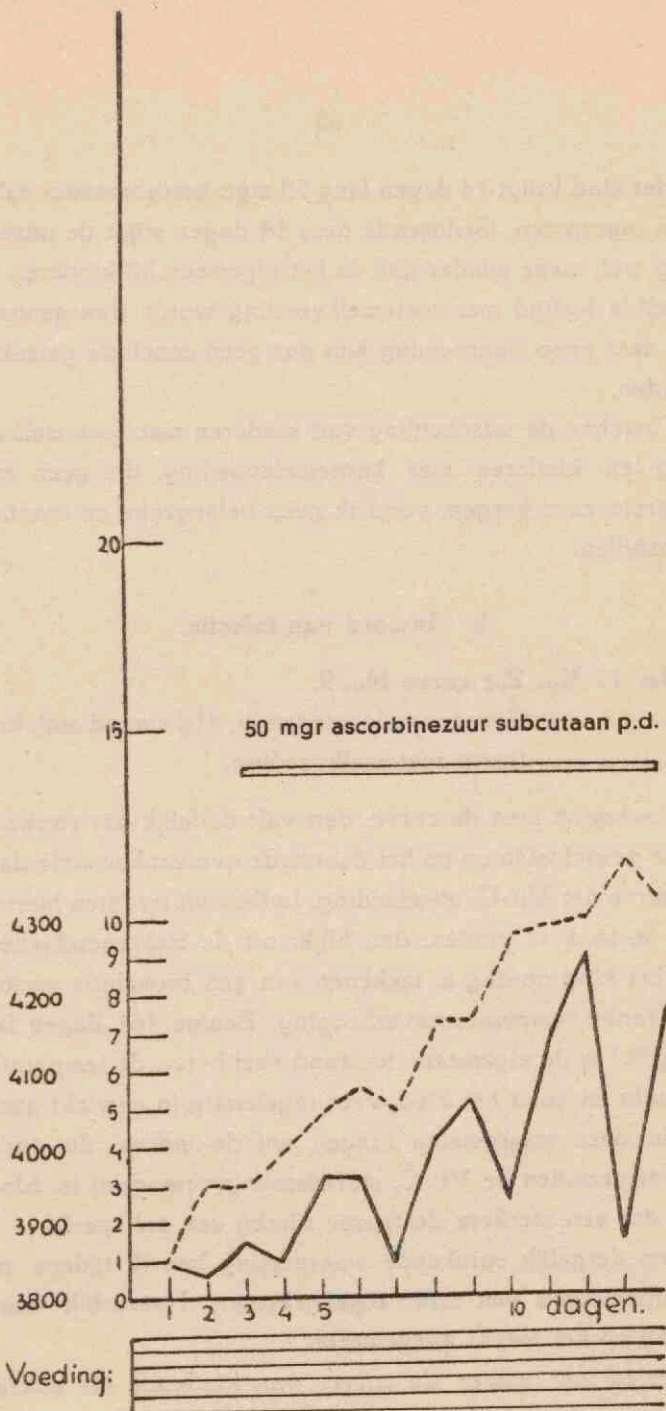
Om de invloed van het maagdarmkanaal en een verschil in resorbtie uit te schakelen, kan men het ascorbinezuur subcutaan toedienen. Helaas was ik maar bij één kind in de gelegenheid een dergelijke waarneming te verrichten.

Pat. Cr. curve 8

leeftijd 3 maanden Genezende Pylorospasmus.  
Braakt niet meer. De gewichtstoename is bevredigend. Voeding 700 gr. karnemelk.

---

\*) Met de mogelijkheid van synthese van Vit.-C. in het organisme van kinderen jonger, dan 9 maanden, zooals Bezssonoff aanneemt (zie literatuur overzicht), behoeft men voor de uitkomsten der proeven geen rekening te houden, daar de dosis van 50 mgr. Vit-C. per dag waarschijnlijk ver boven de eventueele gevormde hoeveelheid Vit-C. ligt en dus de gevonden waarden weinig zal beïnvloeden.



Curve 8. Verklaring der teekens  
 zie Curve 1. Verklaring der curve in de  
 tekst

Het kind krijgt 14 dagen lang 50 mgr. ascorbinezuur subcutaan ingespoten. Gedurende deze 14 dagen stijgt de uitscheiding wel, maar minder dan in het algemeen bij kinderen van dezelfde leeftijd met zoetemelkvoeding wordt waargenomen. Uit deze eene waarneming kan dus geen conclusie getrokken worden.

Tusschen de uitscheiding van kinderen met zoetemelkvoeding en kinderen met karnemelkvoeding, die geen extra ascorbinezuur kregen, vond ik geen belangrijke en constante verschillen.

#### b. Invloed van infectie.

No. 13 Ko. Zie curve No. 9.

Genezen pylorospasmus,  $4\frac{1}{2}$  maand oud, krijgt thans zoetemelkvoeding.

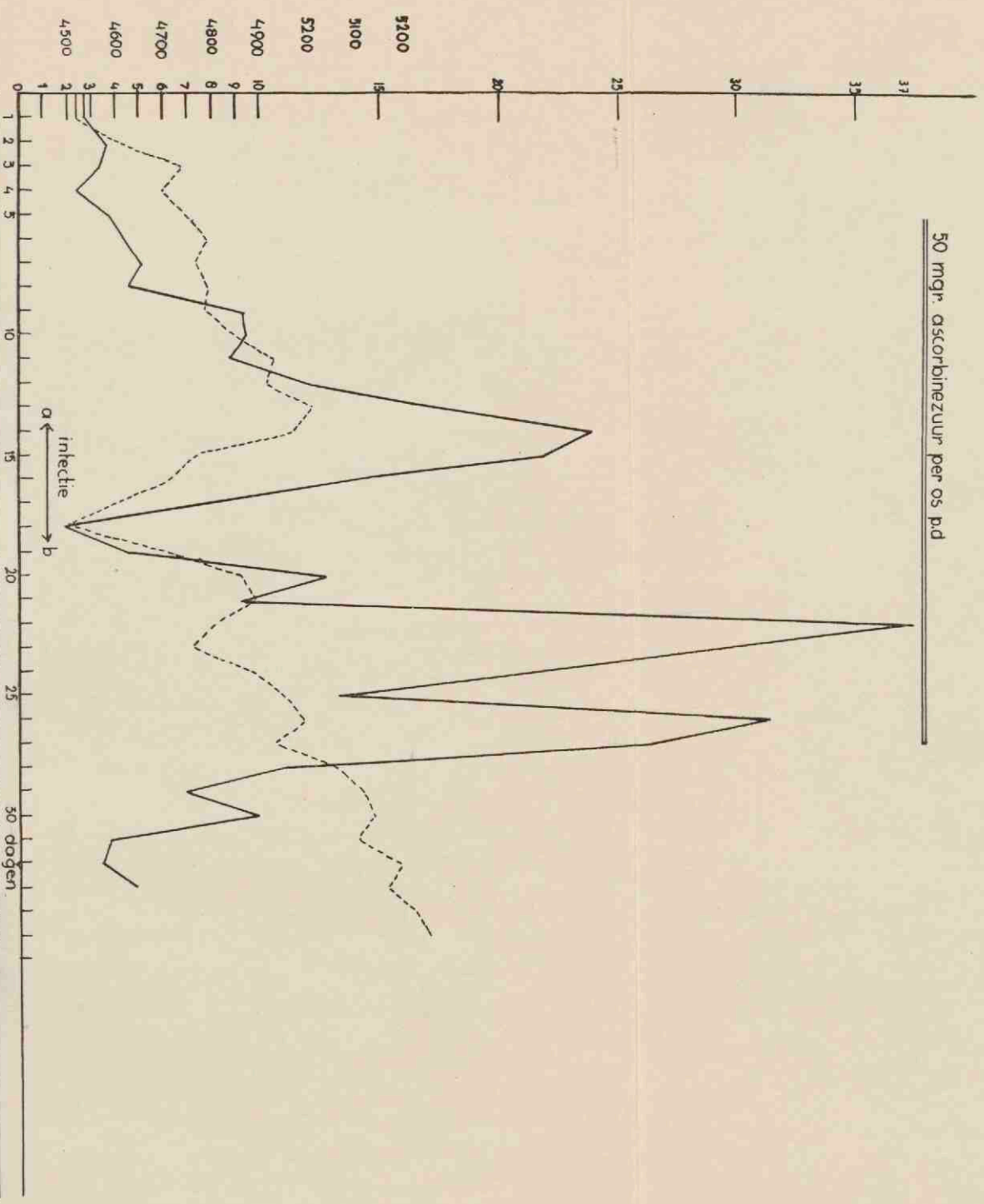
Beschouwt men de curve, dan valt dadelijk het sterke dal in de gewichtslijn op en het daarmee overeenkomende dal in de curve der Vit-C. uitscheiding. Indien wij trachten hiervoor een oorzaak te vinden, dan blijkt uit de ziektegeschiedenis, dat het kind op dag a. teekenen van een bronchitis vertoont met flinke temperatuursverhooging. Eenige (6) dagen later (dag b.) is de algemeene toestand veel beter, de temperatuur gedaald en komt het kind weer regelmatig in gewicht aan.

Uit deze waarneming krijgen wij de indruk, dat tijdens infectieperioden de Vit-C. stofwisseling veranderd is. Mogelijk, dat een sterkere destructie hierbij een rol speelt.

Een dergelijk sprekende waarneming ben ik tijdens mijn proefnemingen niet meer tegengekomen. Natuurlijk was ik hierbij op het toeval aangewezen.

Bezien wij echter de curven van kinderen, die ook aan infecties leden, dan vallen hierbij wel verschijnselen op, die

50 mgr. ascorbinezuur per os p.d



Voeding: Curve 9. Verklaring der teekens zie Curve 1. Verklaring der curve in de tekst. Van a tot b infectie.

eveneens een steun voor boven genoemde opvatting kunnen zijn.

No. 16. Ha. Zie curve 10.

Leeftijd  $6\frac{1}{2}$  maand. Diagnose: dystrophie, bronchopneumonie, dreigende intoxicatie.

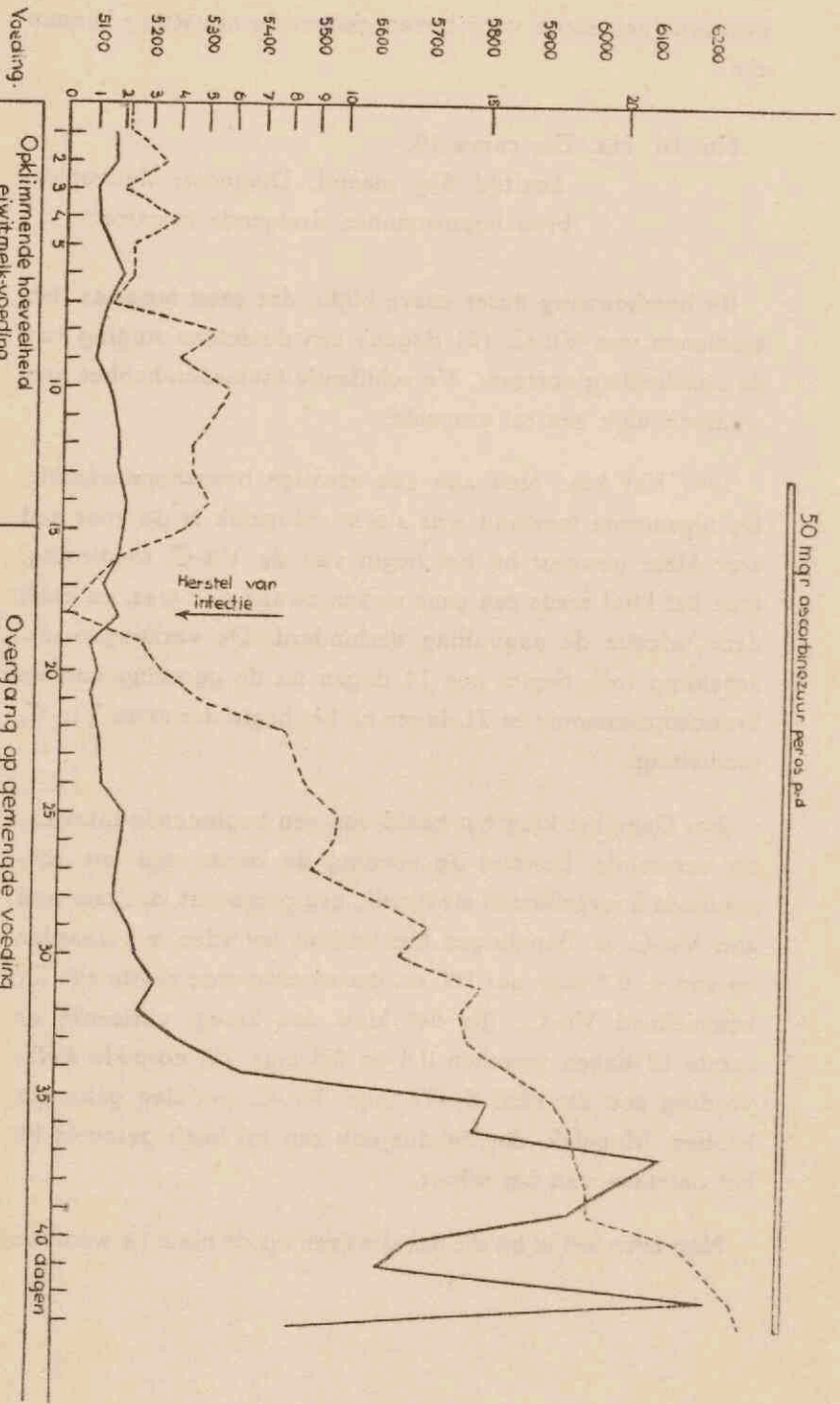
Bij beschouwing dezer curve blijkt, dat eerst lang na het toedienen van Vit.-C. (21 dagen) een duidelijke stijging van de uitscheiding optreedt. Verschillende invloeden hebben hier waarschijnlijk een rol gespeeld.

1ste: Het kind leed aan een ernstige bronchopneumonie. De algemeene toestand was slecht. Mogelijk is de voorraad zeer klein geweest bij het begin van de Vit.-C. toediening, toen het kind reeds een paar weken zwaar ziek was, en heeft deze infectie de aanvulling verhinderd. De verhoogde uitscheiding toch begint pas 14 dagen na de genezing van de bronchopneumonie en 21 dagen na het begin der extra Vit.-C. toediening.

2de: Daar het kind het beeld van een beginnende intoxicatie vertoonde, bestond de voeding de eerste tijd uit toenemende hoeveelheden eiwitmelk, een preparaat, dat zeer arm aan Vit.-C. is. Bepalingen hieromtrent leverden mij waarden op van  $\pm 0,8$  mgr. per 100 cc. geconcentreerde eiwitmelk. De hoeveelheid Vit.-C., die het kind dus kreeg, varieerde de eerste 12 dagen tusschen 0,4 en 3,6 mgr. Bij normale melkvoeding zou dit kind 8—12 mgr. Vit.-C. per dag gekregen hebben. Mogelijk, dat dit dus ook een rol heeft gespeeld bij het ontstaan van het tekort.

Nog even wil ik bij dit geval wijzen op de normale waarden

50 mgr oscarbinezuur per os p-d



Curve 10. Verklaring der teekens: Zie Curve I. Verklaring der curve inde tekst.



der Vit-C. uitscheiding in de tijd, dat de voeding uit eiwitmelk bestond. Gedurende deze 12 dagen trad geen daling in de uitscheiding op, hoewel de met de voeding opgenomen hoeveelheid Vit-C. hier toch waarschijnlijk wel beneden de minimum dosis ligt.

Ge: Zie curve 11.

Leeftijd 3 maanden. Uitgebreide tuberculeuse infectie, met hoge intermitterende temperaturen.



Curve 11 Verklaring der teekens zie Curve 1. Verklaring der Curve indetekst

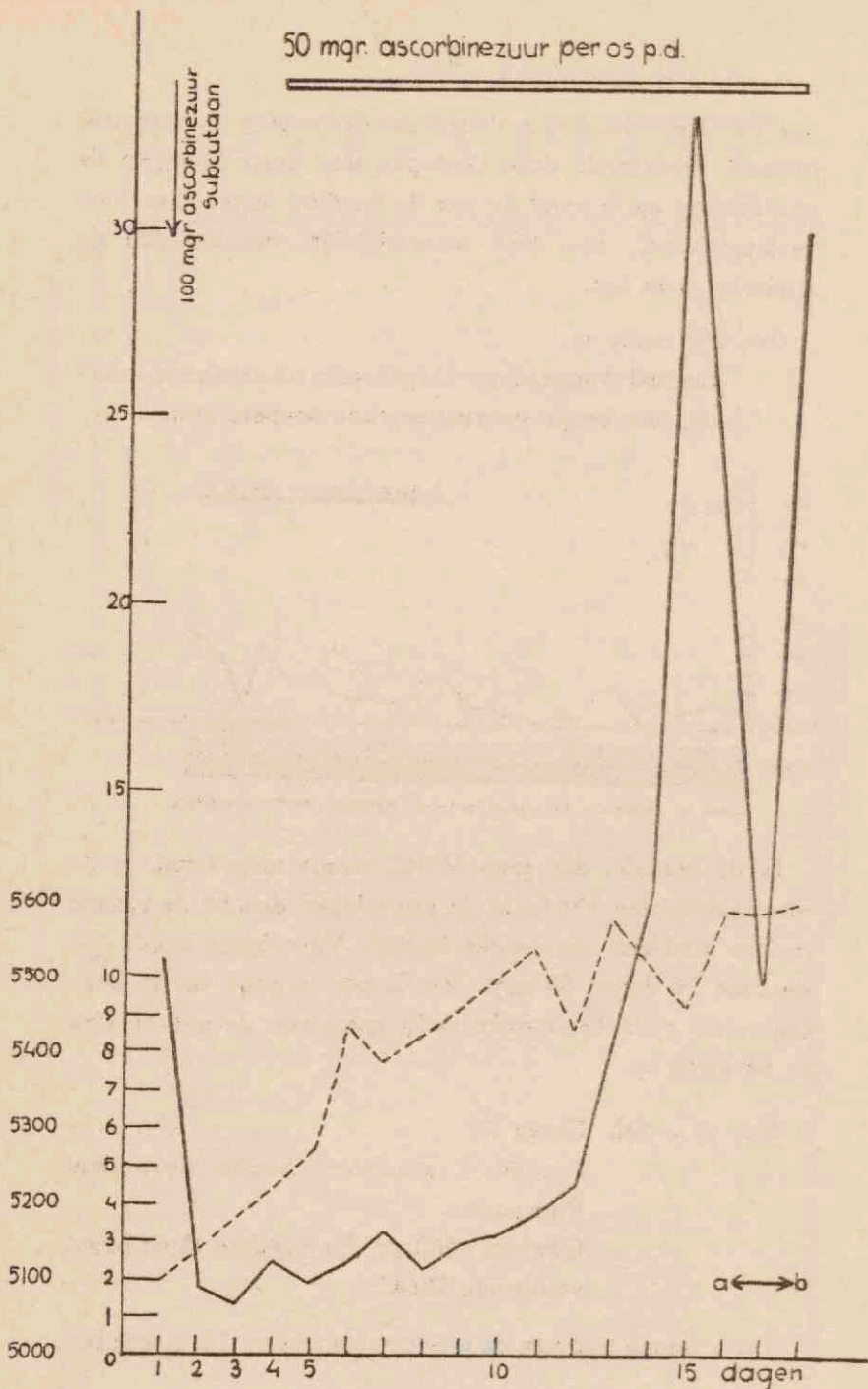
In de periode, dat geen Vit-C. wordt toegediend, is de uitscheiding van Vit-C. in de urine lager, dan bij de meeste andere kinderen van gelijke leeftijd. Vervolgens wordt gedurende 14 dagen 50 mgr. Vit-C. per os gegeven. In deze tijd treedt geen belangrijke verhooging van de uitscheiding in de urine op.

No. 19 v. Sch. Curve 12.

Leeftijd 8 maanden. Sterke dystrophie Ruminatio.

Gewicht 4880 gr. De voeding thuis bevat voldoende Vit-C.

Tot a. dagen ziet men de gewichtslijn stijgen. Nu treedt een



Verklaring der teekens zie Curve 1.  
 Curve 12. Verklaring der curve in de tekst.  
 Van a tot b lichte neuskeel-infectie

neuskeel infectie op, die eenige dagen later weer verdwenen is. De temperatuur stijgt tot 38,2. De gewichtslijn vertoont een dal. Opvallend is de overeenkomstige daling van de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. tijdens deze infectie en de hernieuwde stijging na het herstel.

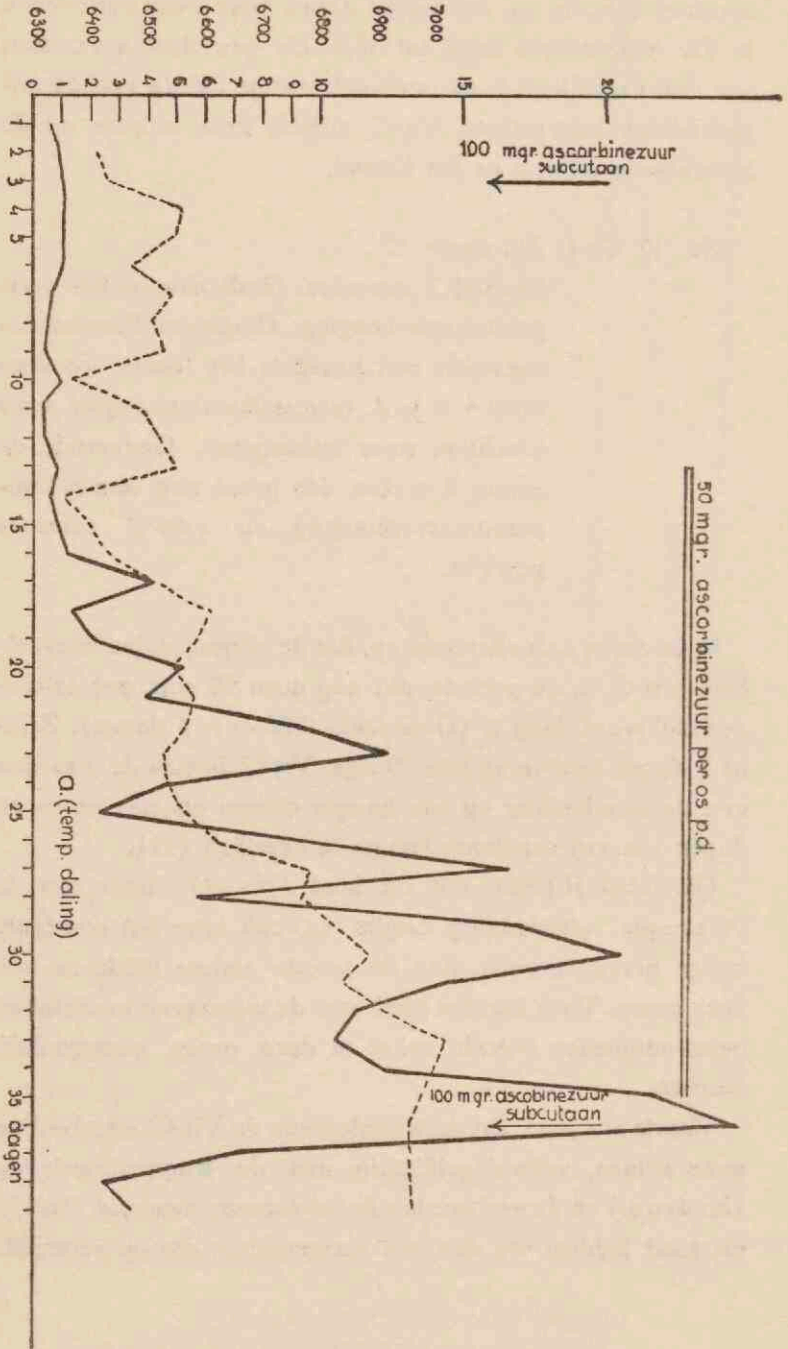
No. 17 Oud. Zie curve 13.

Leeftijd 7 maanden. Sinds drie weken temperatuursverhooving. Diagnose: Pneumococcensepsis met haard in het femur. Voeding thuis 4 × p. d. zoetemelkwatarmengsel, soms vruchten, soms middageten. Gedurende de eerste 3 weken der proef nog steeds temperatuursverhooving en vrijwel constant gewicht.

In de curve valt allereerst op, dat de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. in de periode, dat nog geen 50 mgr. per os toegediend werd, laag is (Gemiddeld 0,70 over 6 dagen). Eerst na 9 dagen toediening van 50 mgr. Vit-C. komen de waarden van de uitscheiding op iets hooger niveau om pas na ± 16 dagen een vrij constante hoogte te bereiken (14).

Uit tabel II blijkt, dat dit kind (No. 17) later met de verhoogde uitscheiding begint en ook later het constante hooge niveau bereikt, dan de meeste andere kinderen van deze groep. Toch kon het kind, wat de algemeene toestand en omstandigheden betreft, zeker in deze groep gerangschikt worden.

Voorts ziet men, dat de waarden van de Vit-C. uitscheiding gaan stijgen, vrijwel gelijktijdig met de temperaturoordaling (bij dag a.) en de verbetering der algemeene toestand. Ook bij dit kind hebben we dus een waarneming, die op eenzelfde



Curve 13. Verklaring der teekens zie curve 1. Verklaring der curve in de tekst

invloed van de infectie op de Vit-C. uitscheiding wijst, als bij de voorgaande gevallen.

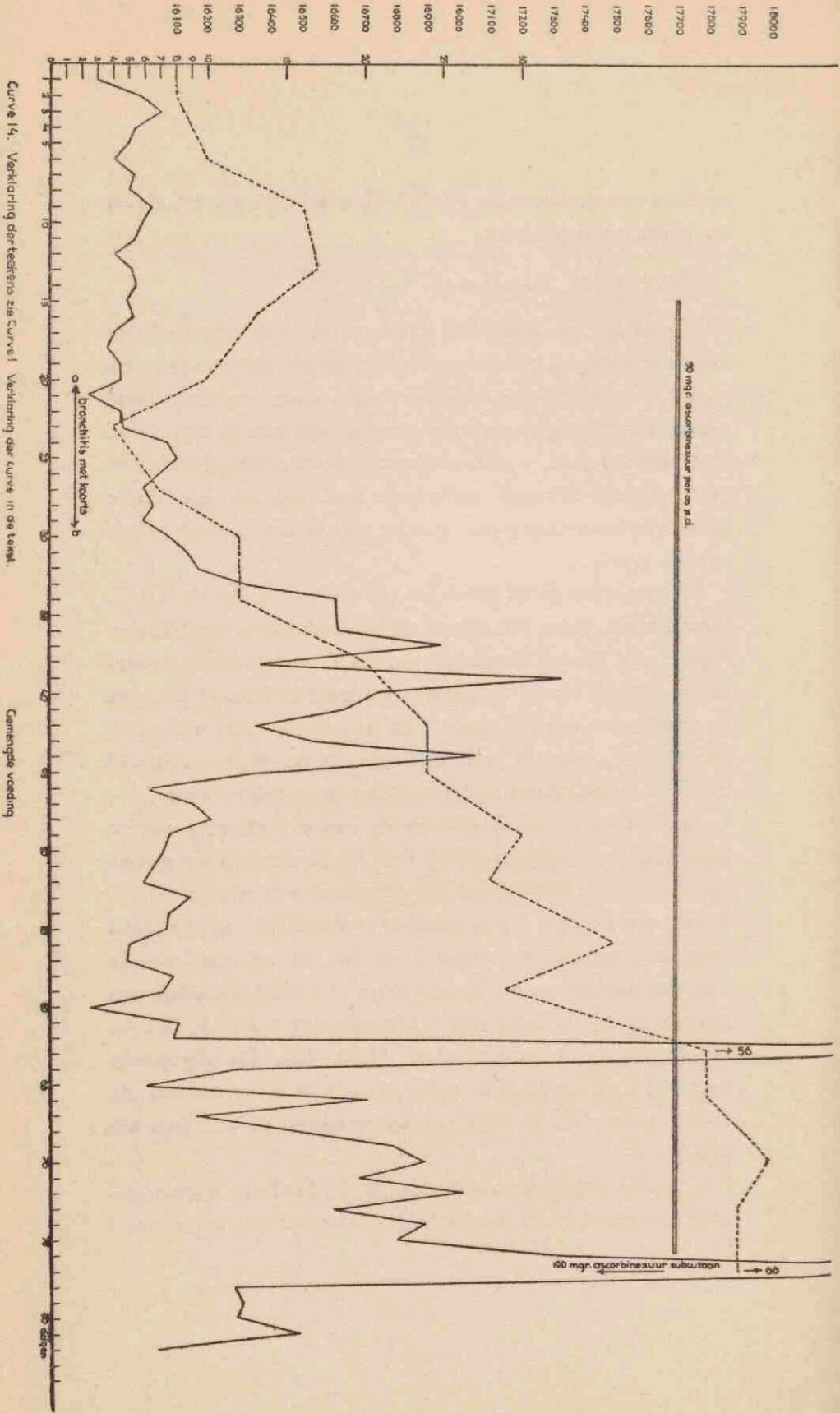
No. 25 Pi. H. Zie curve 14.

Min of meer huiverig ben ik om de curve van dit kind aan een bespreking te onderwerpen. Het betreft hier een jongetje van  $5\frac{1}{2}$  jaar, lijdende aan een zware vorm van intestinaal infantilisme. In de periode der proefneming was de algemeene toestand vrij goed, was de ontlasting meest goed gebonden en trad slechts eenmaal gedurende een infectie een flinke gewichtsvermindering op. Verder was er een tamelijk regelmatigige groei.

Waarom het in dit geval toe te schrijven is, dat de Vit-C. uitscheiding eerst 20 dagen na de toediening van 50 mgr. Vit-C. p. d. op een hooger niveau komt, durf ik niet te beoordeelen. Speelt hierbij op analoge wijze als bij kind 16 Ha. een doorgemaakte infectie (bronchitis tusschen a en b) een rol of moet hier de oorzaak gezocht worden in een eigenaardigheid der Vit.-C. stofwisseling bij het intestinaal infantilisme.

Aanvankelijk was ik geneigd de eerste verklaring aan te nemen. De vrij hooge waarden der Vit-C. uitscheiding maken het niet waarschijnlijk, dat het organisme een relatief Vit-C. tekort zou hebben. Toen echter de bepalingen bij dit kind langdurig werden voortgezet bleek het, dat na een periode van uitscheiding op een hoog niveau (16—32) plotseling een periode intrad, waarin veel lager waarden voor de Vit-C. uitscheiding werden gevonden. (2,50—10). De algemeene toestand van het kind in deze periode was uitstekend de faeces gebonden, de temperatuur normaal, de voeding dezelfde.

Over het algemeen vindt men bij dit kind een groote onregelmatigheid in de uitscheiding, zoodat het niet te gewaagd



is, te veronderstellen, dat hier nog andere onbekende factoren, verband houdende met het ziektebeeld van het intestinaal infantilisme, een rol spelen. Men zou geneigd zijn in dergelijke gevallen aan resorbtie stoornissen te denken.

Niet gedurende alle infecties ziet men echter deze daling in de uitscheiding optreden. Enkele malen leden de kinderen tijdens de bepalingen aan een infectie zonder dat dit de uitscheiding van het Vit-C. belangrijk verlaagde.

Waarvan dit al of niet beïnvloeden van de Vit-C. uitscheiding afhankelijk is, durf ik niet te beoordeelen.

### c. Invloed der grondstofwisseling.

No. 24 Gr. curve 15.

Een zeer merkwaardige waarneming deed ik bij een 2½ jarig kind, lijdende aan een uitgesproken vorm van hypothyreose (event. athyreose). Het kind werd reeds eenige tijd in de kliniek verpleegd, had, in de periode dat de proefneming begon, onder invloed van toegediend thyroxine een normale grondstofwisseling en vertoonde, afgezien van de nog niet ingehaalde groeistoornis, geen lichamelijke verschijnselen van hypothyreose meer. Na belasting met 50 mgr. Vit-C. per dag steeg de Vit-C. uitscheiding snel tot  $\pm 20-25$  mgr. p. d.

Nadat de thyroxine toediening gestaakt was (a), steeg de Vit-C. uitscheiding na eenige dagen tot waarden, schommelend tusschen 30—54. In deze tijd vertoonde het kind weer duidelijke verschijnselen van hypothyreose, de pols en temperatuur liggen op een lager niveau, de huid is droog, de defaecatie traag (sterke gewichtstoename).

De eerste dagen na de hervatting der thyroxine toediening bleven de waarden nog zeer hoog (39, 56, 51), hetgeen ons in verband met de langzame uitwerking van dit preparaat op de

grondstofwisseling niet behoeft te verwonderen. Daarna daalden de waarden wederom, om gedurende langen tijd vrijwel constant te blijven op het niveau, dat voor het staken der thyroxine therapie bereikt was.

Helaas deed zich in de laatste periode de storende invloed eener neuskeel infectie voor, zoodat hiermede misschien de snelle daling in verband gebracht kan worden. Daar echter ook na het herstel van de infectie en langdurig voortgezette Vit-C. toediening de uitscheiding niet hooger steeg, zal waarschijnlijk de invloed van deze infectie niet groot geweest zijn.

Als aanduiding, dat het kind in de toestand van volkomen verzadiging verkeerde, kan nog gelden het feit, dat van 100 mgr. subcutaan ingespoten Vit-C. 90 mgr. in de urine teruggevonden werd.

Met vrij groote waarschijnlijkheid kan men dus aannemen, dat de Vit-C. stofwisseling (verbruik en afbraak) gelijke tred houdt met de grondstofwisseling.

Opvallend zijn de zeer hooge waarden (54, 56, 51) gevonden in het stadium, dat er een uitgesproken verlaging van de grondstofwisseling bestond. Moet men hier aannemen, dat het organisme zich zelfs hier van zijn voorraden ontdoet?

#### No. 21 Bo.

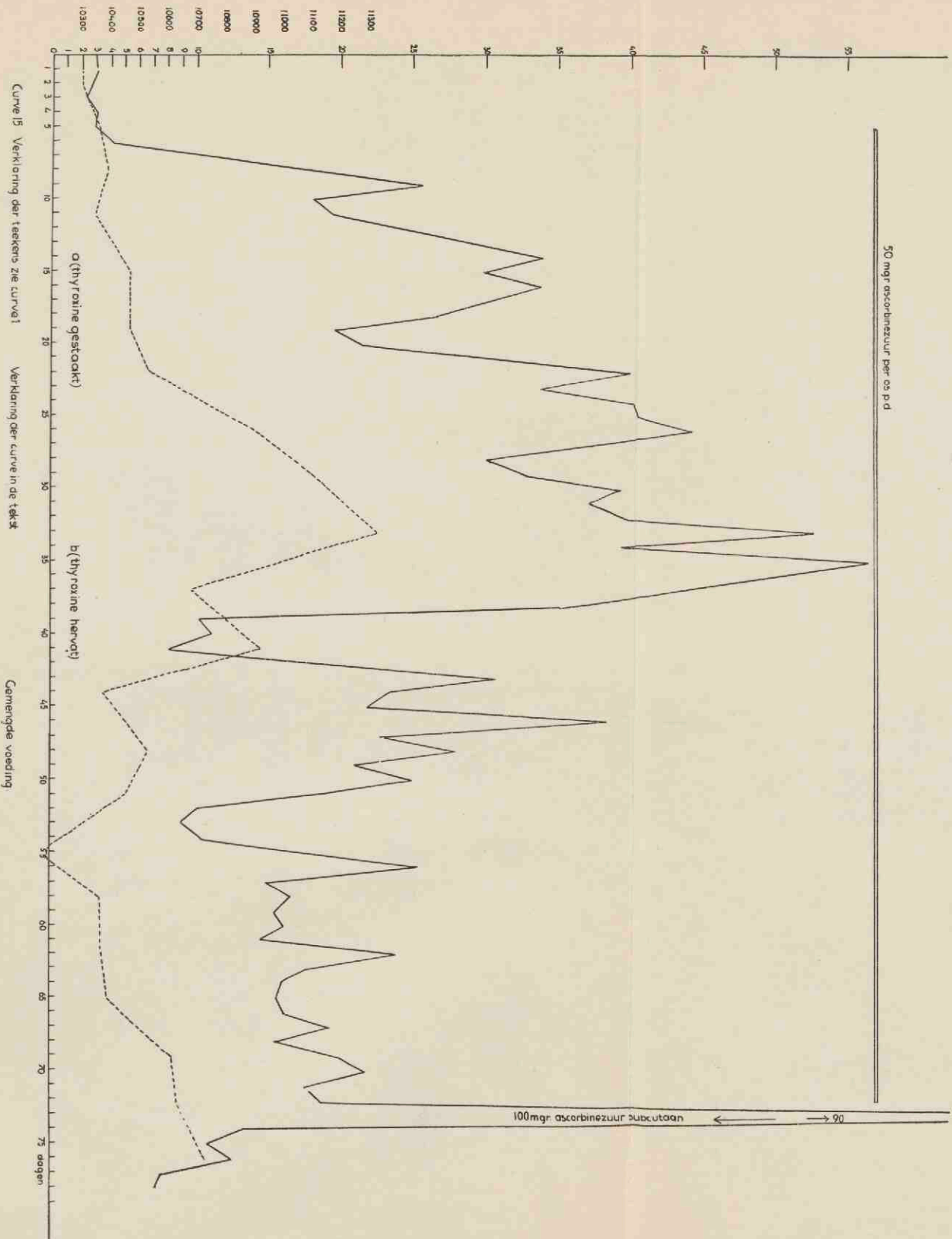
Een met de vorige overeenstemmende waarneming deed ik bij een ander kind met athyreose. De 21 maanden oude jongen was vanaf zijn 9de maand met Elityran behandeld.

Daar het kind nog niet zindelijk was en zeer bewegelijk, was het moeilijk gedurende langen tijd achtereen de urine quantitatief op te vangen, zoodat het mij niet mogelijk is een verloop der curve over eenige tijd te toonen.

Nadat het kind eerst in een toestand van verzadiging met Vit-C. gebracht was ( $\pm$  2 maanden 50 mgr. Vit-C. p. d.),



50 mgr ascorbinezuur per os p. d.



werd de Elityran toediening tijdelijk gestaakt. Na 16 dagen, toen de pols en temperatuur duidelijk gedaald waren, werd onder groote voorzorg de urine eenige dagen quantitatief opgevangen. De hoeveelheden Vit-C. in deze dagen uitgescheiden zijn: 25,30, 36,54, 31,88, 21,45. Nadat de Elityran toediening wederom hervat is, vonden wij achtereenvolgens 33,85, 17,11, 10,43, 9,40, 12,16, 7,49.

Ook hier dus eenzelfde invloed van de grondstofwisseling als in het vorige geval.

Niet altijd is er echter een duidelijke reden voor een verandering in de Vit-C. uitscheiding te vinden. Bij het kind No. 4 O. curve 3 deed zich het volgende voor. Nadat het kind na langdurig ascorbinezuur gebruik, tijdens zoetemelkvoeding op een vrij constant uitscheidingsniveau gekomen was, daalde de uitscheiding plotseling vrij sterk (in de curve bij a).

Voor zoover na te gaan was, leed het kind niet aan een infectie, het braakte niet, de luiers waren normaal. Dat er toch een of andere storende invloed was, bleek uit het ophouden der stijging in de gewichtslijn. Een duidelijke reden hiervoor was niet aan te geven. Helaas moest ik om andere redenen deze proefneming afbreken, zoodat niet de hernieuwde stijging afgewacht kon worden.

## 2. Bepalingen van het Vit-C. gehalte van bloed.

De bepalingen van het Vit-C. gehalte van bloed werden op de in hoofdstuk 2. beschreven wijze verricht. Bij de meeste kinderen werd het bloed in nuchtere toestand afgenomen. Niet altijd was dit het geval. Een duidelijk verschil bij de bepalingen vond ik niet, zoodat ik bij de bespreking der resultaten hiermede geen rekening gehouden heb. Zooveel

Tabel IV.

## Bepalingen van Vit. C. in bloed.

Naam	Leeftijd	Diagnose	Algemeene toestand +				Algemeene toestand -			
			Vit. C. per 100 cc. bloed		Aantal dagen van Vit. C. toediening	Vit. C. per 100 cc. bloed		Aantal dagen van Vit. C. toediening		
			Voor extra Vit. C. toediening	Na extra Vit. C. toediening		Voor extra Vit. C. toediening	Na extra Vit. C. toediening			
4. O.	2½ maand	Pylorospasmus					0.53			11
5. Bu.	2½ "	Dystrophie					0.91			30
" "	3 "	"					0.82			57
7. D.	3 "	Pylorospasmus	0.87	1.08	14		0.83			25
10. v. D.	3½ "	Dystrophie	0.41	0.67	15					
12. Kr.	4 "	Dystrophie		0.50	20					
27. Lor.	4 "	Dystrophie								
" "	" "	"	0.52							
14. Ben.	5½ "	Lichte Dystrophie	0.73							
28. Mor.	6 "	Gezond kind						0.62		14
15. Ver.	6 "	Herst. v. neuskeelinfectie								30
16. Ha.	6½ "	Bronchopneumonie								
" "	" "	"								
19. v. Sch.	8 "	Dystrophie	1.04	0.73	17			1.56		
20. v. Weel.	8 "	Spasmophilie	0.50							
29. Pe.	1½ jaar	Gezond kind	0.70							
30. Sw.	1½ "	Dystrophie, Eczeem	0.94							
31. Co.	1½ "	Rachitis (genezende)	0.44							
32. Kra.	1½ "	Epilepsie	0.73							
" "	" "	"								
33. v. K.	1½ "	Bronchopneumonie, Rachitis						0.40		
								0.83		
22. Ro.	2 "	Petechiën	1.81					1.40		
24. Gr.	2½ "	Hypothyreose, behandeld	0.54			18		0.66		
" "	" "	"				64				
" "	" "	"								
34. Eng.	2 "	Bronchopneumonie	0.26							
" "	" "	"	0.73							
35. Si.	2½ "	Normaal kind	0.40					0.66		
36. Pa.	3 "	Peritonitis t.b.c.								
37. Sch.	3½ "	Neuropathie	0.41							
38. v. R.	3½ "	Nephrose					0.70			
" "	" "	"					0.87			
39. Man.	4 "	Observatie, epilepsie	0.48							
" "	" "	"	0.53							
40. Heg.	4 "	Verwaarloozing, Pirquet +	1.06							
41. Hiel.	5 "	Diabetes	1.23							
" "	" "	"	0.43							
42. Hnr.	5 "	Pirquet +, longsfw.	1.21							
" "	" "	"	1.06			13				
26. v. d. R.	5½ "	Haemorrh. nephr.	0.74							
43. de J.	5½ "	Diabetes	0.68							
25. Pi. H.	5½ "	Intestinaal infantilisme	0.42							
" "	6 "	"	0.49							
" "	" "	"	1.04							
44. Krg.	7 "	Neuropathie	0.72							
" "	" "	"	0.65							
45. Kom.	8 "	Pyelitis	0.42							
46. Lu.	10 "	Haemorrh. nephr.	0.21							
" "	" "	"	0.53							
" "	" "	"								

Tabel IV.

## Bepalingen van Vit. C. in bloed.

Naam	Leeftijd	Diagnose	Algemeene toestand +				Algemeene toestand -			
			Vit. C. per 100 cc. bloed		Aantal dagen van Vit. C. toediening	Vit. C. per 100 cc. bloed		Aantal dagen van Vit. C. toediening		
			Voor extra Vit. C. toediening	Na extra Vit. C. toediening		Voor extra Vit. C. toediening	Na extra Vit. C. toediening			
4. O.	2½ maand	Pylorospasmus					0.53			11
5. Bu.	2½ "	Dystrophie					0.91			30
" "	3 "	"					0.82			57
7. D.	3 "	Pylorospasmus					0.83			25
10. v. D.	3½ "	Dystrophie	0.87	1.08	14					
12. Kx.	4 "	Dystrophie	0.41	0.67	15					
27. Lor.	4 "	Dystrophie		0.50	20					
" "	" "	"								
14. Ben.	5½ "	Lichte Dystrophie	0.52							
28. Mor.	6 "	Gezond kind	0.73					0.62		14
15. Ver.	6 "	Herst. v. neuskeelinfectie								30
16. Ha.	6½ "	Bronchopneumonie							0.87	
" "	" "	"						1.56	1	
19. v. Sch.	8 "	Dystrophie	1.04	0.73	17					
20. v. Weel.	9 "	Spasmophilie	0.50							
29. Pe.	1½ jaar	Gezond kind	0.70							
30. Sw.	1½ "	Dystrophie, Eczeem	0.94							
31. Co.	1½ "	Rachitis (genezende)	0.44							
32. Kra.	1½ "	Epilepsie	0.73							
" "	" "	"								
33. v. K.	1½ "	Bronchopneumonie, Rachitis						0.40		
" "	" "	"						0.83		
22. Ro.	2 "	Petechiën	1.81					1.40		
24. Gr.	2½ "	Hypothyreose, behandeld	0.54	1.01	18			0.66		
" "	" "	"		1.13	64					
" "	" "	"								
34. Eng.	2 "	Bronchopneumonie	0.26							
" "	" "	"	0.73							
35. Si.	2½ "	Normaal kind	0.40					0.66		
36. Pa.	3 "	Peritonitis t.b.c.								
37. Sch.	3½ "	Neuropathie	0.41							
38. v. R.	3½ "	Nephrose		0.70	vruchten-					
" "	" "	"		0.87	sap					
39. Man.	4 "	Observatie, epilepsie	0.48							
" "	" "	"	0.53							
40. Heg.	4 "	Verwaarloozing, Pirquet +	1.06					0.58		
41. Hiel.	5 "	Diabetes	1.23							
" "	" "	"	0.43							
42. Hnr.	5 "	Pirquet +, longafw.	1.21							
" "	" "	"	1.06							
26. v. d. R.	5½ "	Haemorrh. nephr.	0.74	1.23	13					
43. de J.	5½ "	Diabetes	0.68	1.12	49					
25. Pi. H.	5½ "	Intestinaal infantilisme								
" "	6 "	"	0.42							
" "	" "	"	0.49							
44. Krg.	7 "	Neuropathie	1.04							
" "	" "	"	0.72							
45. Kom.	8 "	Pyelitis	0.65							
46. Lu.	10 "	Haemorrh. nephr.	0.42							
" "	" "	"	0.21							
" "	" "	"	0.53							

mogelijk werd bij hetzelfde kind steeds een bepaling gedaan vóór de ascorbinezuur toediening en een bepaling, nadat eenige dagen 50 mgr. ascorbinezuur per os gegeven was. In vele gevallen was het echter niet mogelijk deze bepalingen stelselmatig uit te voeren.

De uitkomsten van dit deel van het onderzoek zijn in tabel IV samengevat.

Beschouwt men deze tabel, dan valt reeds onmiddellijk op, dat de gevonden waarden zeer veel uiteen loopen. Allereerst zien we dat de uitkomsten bij hetzelfde kind op verschillende dagen onder schijnbaar dezelfde omstandigheden zeer veel uiteen loopen.

Zie b.v. No. 33, 34 en 42. Wat kan hiervoor de reden zijn? Het meest waarschijnlijk is wel, dat bij de bepaling van het Vit-C., in enkele gevallen fouten gemaakt zijn. Ik wijs hierbij nogmaals op de noodzakelijkheid snel te werken. Een andere reden, die mij echter onwaarschijnlijker lijkt, kan zijn, dat inderdaad groote schommelingen voorkomen. Is dit het geval, dan verliest de bepaling van het Vit-C. in bloed vrijwel geheel haar waarde voor het vaststellen van een a- of hypovitaminose.

Helaas heb ik geen bepalingen kunnen verrichten in bloed van kinderen, die onder zeer slechte omstandigheden geleefd hadden of aan chronische infecties leden. De patiëntjes, die hiervoor in aanmerking kwamen waren in zoo slechte conditie, dat de afname van een relatief groote hoeveelheid bloed voor het onderzoek, niet verantwoord was.

Mogelijk, dat bij deze kinderen gemiddeld lagere waarden gevonden worden.

Bepalen wij onze aandacht alleen tot de kinderen in vrij goede algemeene toestand, dan zien we, dat de gemiddelde waarden, gevonden vóór en na een aantal dagen extra Vit-C. toediening, weinig verschillen (0,70 vóór extra Vit-C. 33

gevallen. Hoogste waarde 1,81, laagste 0,21; 0,90 na extra Vit-C. 10 gevallen. Hoogste waarde 1,23, laagste 0,50).

Weliswaar is het aantal waarnemingen veel te klein om hieruit eenige conclusie te trekken, maar wel geeft het den indruk, dat het gehalte aan Vit-C. in bloed niet belangrijk stijgt na extra Vit-C. toevoer, mits tevoren geen duidelijk tekort bestond.

Dit is in overeenstemming met het feit, dat het lichaam het overtollige Vit-C. gaat uitscheiden, zoodra de toestand van verzadiging bereikt is.

Het is jammer, dat de bepalingen in bloed niet stelselmatig genoeg zijn verricht en dat er bij het onderzoek mogelijk fouten gemaakt zijn. Vooral nu Van Eekelen<sup>23)</sup> (diss. Utrecht) uit zijn bepalingen in bloed ver gaande conclusie meent te kunnen trekken (zie overzicht blz. 29) is het van belang dit onderzoek nog eens nauwkeurig aan grooter materiaal te herhalen, waarbij de verzadigingstoestand van het organisme met Vit-C. aan de hand van de uitscheiding in de urine moet worden gecontroleerd.

### 3. Bepalingen in bloed en urine na subcutane inspuiting van ascorbinezuur.

In het voorgaande hebben wij gezien, dat het mogelijk is een indruk te krijgen omtrent de verzadigingstoestand van het lichaam met Vit-C. door gedurende eenige tijd de uitscheiding van het vitamine in de urine na te gaan, terwijl men dagelijks een bepaalde hoeveelheid ascorbinezuur aan het lichaam toevoert. Deze methode is echter zeer tijdrovend en als regel kan men eerst na eenige dagen een indruk krijgen. Daar het onderzoek in bloed mij weinig aanknoopingspunten bood voor het vaststellen van een hypovitaminose, heb ik getracht op een andere, snellere wijze een indruk omtrent de verzadiging van het lichaam met Vit-C. te krijgen.

Het aantal waarnemingen, dat ik deed is nog gering, zoodat de gevonden uitkomsten slechts een aanduiding kunnen zijn.

Bij enkele kinderen, bij wie ook de andere bepalingen verricht werden, en waarvan ik dus zoo goed mogelijk op de hoogte was van hun verzadiging met Vit-C., werden de bepalingen verricht.

Indien dit mogelijk was, werd 's morgens in nuchteren toestand bloed afgenomen en de hoeveelheid Vit-C. hierin bepaald. Vervolgens werd subcutaan 100 mgr. Vit-C. ingespoten en gedurende de volgende 24 uur in zooveel mogelijk verschillende porties urine (er voor zorg dragende, dat niets verloren ging) de hoeveelheid Vit-C. bepaald. 1 of 2 uur na de inspuiting van de 100 mgr. Vit-C. werd nog éénmaal bloed afgenomen en ook hierin weer het Vit-C. gehalte bepaald.

Wat betreft de bepalingen in het bloed kan opgemerkt worden, dat ik ook hier eenige malen de indruk had onbetrouwbare uitkomsten te krijgen. Uit de tabel V ziet men, dat als regel eenige uren na de inspuiting van Vit-C. de hoeveelheid Vit-C. in bloed gestegen was. Daar dit, zoowel bij de verzadigde, als bij de onverzadigde kinderen, het geval is, geeft de bepaling in bloed ook op deze wijze geen aanduiding van eenig verschil in bovengenoemde kwestie.

Tabel V.

Naam:	Kinderen onverzadigd met Vit. C.			Kinderen verzadigd met Vit. C.			
	Vit. C. gehalte van bloed p. 100 cc.			Vit. C. gehalte van bloed p. 100 cc.			
	nuchter:	na inspuiting v. 100 mgr. asc. zuur.		nuchter:	na inspuiting v. 100 mgr. asc. zuur.		
	na 1 uur	na 2 uur	na 1 uur.		na 2 uur	na 4 uur	
12 Kr.	0,41		0,81	1,08		1,50	
14 Ben.	0,52	1,24					
19 v. Sch.	1,56		1,78				
22 Ro.				1,81		1,48	
24 Gr.				1,18		0,80	1,06
25 Pi. H.				1,04		1,96	
26 v. d. R.	1,06						
47 Ho.	0,40						

Meer aanknoopingspunten gaf het 2de deel van dit onderzoek, hetgeen uit tabel VI blijkt.

Tabel VI.

Naam	Leeftijd	Diagnose	Aantal dagen waarin te voren 50 mgr. asc. zuur was toegediend	Hoeveelheid Vit. C. in mgr.	Vit. C. uitscheiding per 24 uur in mgr.	
					Kinderen niet verzadigd met extra asc. zuur	Kinderen verzadigd met extra asc. zuur
2. v. T.	4 dagen	Hersensbloeding	17	50	1.15	14.37
2. v. T.	25	"	33	100	4.10	7.90
7. D.	1½ maand	Pylospasmus		"		
9. Vo.	2½ "	Chronische Dyspepsie		"		
		onvolledige voeding	18	"		
		Gezond kind		"		
9. Vo.	"	Dystrophie		"	7.90	35.71
12. Kr.	"	Hersteld dystrophie	14	"	1.32	46.78
47. Ho.	"	Dystrophie dyspepsie		"	26.90	
14. Ben.	5½ "	Gezond kind	20	"		25.61
14. Ben.	"	"		"	1.88	
15. Ver.	6 "	Neuskeelinfectie		"		
		onvolledige voeding		"		
		Chron. Osteomyelitis		"	2.02	
17. Oud.	7 "	Herst. Chron. Osteomyelitis	27	"	10.57	21.73
17. Oud.	"	Dystrophie		"		
19. v. Sch.	8 "	Spasmophilie	17	"		44.06
20. v. Wael.	9 "	Hypothyreose (behandeld)	25	"	45.16	68.84
21. Bo.	2 jaar	Petechiën, observatie		"	1.62	
22. Ro.	2 "	Bronchopneumonie, chron.		"		
23. Pi. W.	2 "	Athyreose (behandeld)	68	"		85
24. Gr.	2½ "	Intestinaal infantillisme	62	"	27.95	66.26
25. Pi. H.	5½ "	Haemorrh. nephr.	11	"		81.28
26. v. d. R.	"	"		"		



Vestigen wij allereest de aandacht op de laatste kolom der tabel (uitscheiding van Vit-C. in urine bij kinderen, die reeds eerder veel ascorbinezuur toegediend gekregen hadden en die als verzadigd te beschouwen zijn). Zooals te verwachten was, is hier ook in bijna alle gevallen de uitscheiding hoog. Opvallend is ook hier weer, dat de oudere kinderen (rangschikking naar leeftijd) over het algemeen een hoogere uitscheiding hebben, dan de jongeren. Het eenige kind met betrekkelijk lage uitscheiding (7,90 mgr.) is No. 7. Reeds eerder zagen wij, dat bij dit kind de uitscheiding steeds laag bleef. Beschouwingen over deze waarneming werden eerder reeds gegeven, zoodat ik daar heen verwijs (blz. 54).

In de voorlaatste kolom ziet men groote verschillen. Geen dezer kinderen had te voren extra ascorbinezuur toegediend gekregen.

Laten we deze kinderen in afzonderlijke groepen beschouwen.

#### Groep I.

No. 14, 22 en 26 zijn allen in goede conditie. Noch de anamnese, noch de algemeene toestand geven reden om hier aan een vitamine tekort te denken. De uitscheiding na 100 mgr. ascorbinezuur subcutaan is dan ook hoog, echter niet zoo hoog, dat een volkomen verzadiging aangenomen kan worden.

#### Groep II.

No. 9 is een kind, dat thuis de laatste weken dyspeptische luiers had. Kreeg thuis karnemelkvoeding, geen vruchten. In de kliniek verbeterde de toestand spoedig (voeding melkwater mengsel, na 12 dagen 50 mgr. per os: normale uitscheiding van Vit-C.). Ingrijpend is de stoornis hier dus niet geweest.

No. 47. Dystrophie + dyspepsie. Onvolledige voeding.

No. 15 lijdt aan een heftige neuskeel infectie, temperatuur 40,5, omstandigheden slecht. Kreeg nooit vruchten. De uitscheiding is hier zeer laag. Daar de ouders het kind na enkele dagen thuis wilden hebben, kon ik hier de proefneming niet voortzetten. Na 7 dagen 50 mgr. Vit-C. per os was nog geen stijging opgetreden.

No. 17 lijdt sinds eenige weken aan een infectie met dyspepsie; laatste weken geen vruchten meer. Eerst na 19 dagen 50 mgr. Vit-C. per os is een normale uitscheiding van Vit-C. bereikt.

No. 23 lijdt sinds eenige maanden aan dyspepsie; omstandigheden slecht. Komt in de kliniek met uitgebreide bronchopneumonie. Uitscheiding zeer laag. Met dit kind kon de proefnemingen niet voortgezet worden.

In al deze gevallen is de uitscheiding laag. Uit de ziektegeschiedenissen blijkt, dat bij deze kinderen waarschijnlijk een klein, misschien te klein, depot van Vit-C. aanwezig is

### Groep III.

No. 12 en No. 19 zou men als overgangsgevallen kunnen beschouwen. Beide kinderen waren ruminanten; de omstandigheden thuis vrij goed, zij kregen thuis voldoende vruchtensappen.

No. 19 werd in Tabel III gerangschikt, onder de kinderen in slechte algemeene toestand. Deze indeelingen zijn zeer grof en uitsluitend gemaakt op de eerste indrukken, die ik van de kinderen had, zonder eerst de uitkomsten bestudeerd te hebben. In dit geval stond de achterstand in gewicht sterk op de voorgrond (8 maanden, gew. 4880, geboortegewicht  $\pm$  3000 gr.). De dysergie is blijkbaar minder uitgesproken geweest getuige het snelle herstel bij goede verzorging. Ook

de verdere voortzetting der bepalingen wees uit, dat hier van een sterke hypovitaminose geen sprake was. Normale uitscheiding werd bereikt, nadat 11 dagen 50 mgr. ascorbinezuur per os toegediend was.

No. 12 was, na gedurende 16 dagen 50 mgr. ascorbinezuur per os gebruikt te hebben, als verzadigd te beschouwen. Raadpleegt men nogmaals Tabel II en III, dan ziet men, dat dit kind inderdaad als overgangsgeval gerekend kan worden.

Rest mij nog het vermelden van No. 2. Deze neonatus kwam in de kliniek met verschijnselen, die ons aan hersenbloeding deden denken. Op de 6de levendag werd 50 mgr. ascorbinezuur ingespoten. De uitscheiding bedroeg in de eerstvolgende 24 uur 1,15 mgr. In hoeverre dit op een tekort aan Vit-C. wijst, is niet duidelijk. Na 6 dagen 50 mgr. ascorbinezuur p. os was reeds een hoge uitscheiding verkregen. Mogelijk, dat we hier dus een andere reden voor de gevonden lage uitscheiding moeten zoeken. Toch zou het niet onmogelijk zijn, dat bij dit jonge kind reeds een relatief tekort aan Vit-C. bestond. Bepalingen in organen van overleden neonati wijzen in die richting. (K. T o v e r e d <sup>80</sup>) <sup>1)</sup>.

#### 4. Samenvatting en bespreking der uitkomsten van het onderzoek.

Bij deze samenvatting der uitkomsten moet allereest opge-

---

<sup>1)</sup> Zelf had ik weinig gelegenheid de uitscheiding van Vit-C. bij neonati na te gaan, zoodat ik niet kan beoordeelen of deze zich in enkele opzichten anders gedragen dan oudere kinderen. Een merkwaardige waarneming bij een pasgeborene (praematuur) wil ik echter vermelden.

No. 1 H. Prematuur, 1 dag oud. Gewicht 2110 gr. Voeding, gesteriliseerde vrouwenmelk (bevat  $\pm \frac{1}{2}$  mgr. Vit-C. per 100 gr.).

De eerste twee dagen is de uitscheiding resp. 6,54 en 6,27 mgr. Na dien daalt zij tot waarden tusschen de 1 en 2 mgr.

Het is wel zeer opvallend, dat kort na de geboorte een zoo hoge uitscheiding wordt waargenomen. Bij voortzetting der bepalingen bleek, dat bij dit kind, na toediening van 50 mgr. ascorbinezuur gedurende 7 dagen, een verhoogde Vit-C. uitscheiding optrad.

merkt worden, dat de vitamine C. uitscheiding bij jonge kinderen met zeer uiteen loopende voeding en gezondheidstoestand weinig verschilt. Bij enkele kinderen in zeer slechte conditie en lijdende aan chronische infecties werd enkele malen een wat lagere uitscheiding waargenomen. De verschillen zijn echter betrekkelijk gering en slechts aan lang voortgezette proefnemingen kan men eenige waarde hechten. Door deze bepalingen kunnen wij ons geen duidelijk oordeel omtrent de verzadigingstoestand met Vit-C. van het organisme vormen.

Door aan het lichaam gedurende eenige dagen 50 mgr. ascorbinezuur toe te voeren en in deze periode de uitscheiding na te gaan, is het bepalen van de verzadigingstoestand met Vit-C. beter mogelijk.

Bij gezonde jonge kinderen tredt de verhoogde uitscheiding na 6 dagen meestal op.

Het is opvallend, dat de uitgescheiden hoeveelheid Vit-C. bij gelijke toediening in het algemeen met de leeftijd toeneemt.

Bij de kinderen tot 1 jaar werd maximaal 50 % van de toegediende hoeveelheid Vit-C. teruggevonden. Bij oudere kinderen was dit in vele gevallen duidelijk meer (tot 90 %).

De uitscheiding van Vit-C. na toediening van ascorbinezuur is van vele factoren afhankelijk. De duidelijkste invloed zag ik van verandering der voeding, infecties en verhoogde grondstofwisseling.

Welke de invloed van bovengenoemde factoren is, is voorloopig nog onbekend. Het is niet zeker, dat zij het Vit-C. verbruik of de afbraak in het lichaam verhoogden. Men moet rekening houden met de mogelijkheid, dat onder bepaalde omstandigheden C.-hypovitaminosen kunnen ontstaan, min of meer onafhankelijk van het Vit-C. gehalte van de voeding. <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Hiermede in overeenstemming is de oude klinische ervaring, dat bij

Bij Vit-C. bepalingen in de urine moet men met deze feiten dus rekening houden en alvorens uit de uitkomsten der onderzoekingen de conclusie C-hypovitaminose te trekken, overwegen of niet een van de storende invloeden een rol gespeeld heeft.

Om zekerheid omtrent de verzadiging te krijgen moet men de proefnemingen langdurig voortzetten. De meeste in de literatuur vermelde onderzoekingen zijn m.i. over een te korte periode verricht.

Het onderzoek van het Vit-C. gehalte van bloed, met de door mij gebruikte methodiek, leverde geen resultaten op, die duidelijke aanknoopingspunten voor de diagnose C-hypovitaminose bieden. Een uitgebreider onderzoek zal hierin meer licht kunnen brengen, daar het waarschijnlijk is dat het Vit-C. gehalte van bloed min of meer overeenkomstig zal zijn, met de verzadigingstoestand van het organisme (Verg. diss. v. E e k e l e n).

Indien men gebruik maakt van het onderzoek naar de Vit-C. uitscheiding in urine, op de hierboven beschreven wijze, om zich een oordeel over de verzadiging met Vit-C. van het organisme te vormen, heeft men minstens een 6-8 tal dagen noodig. In de meeste gevallen zal het niet mogelijk zijn om gedurende deze tijd de urine quantitatief op te vangen. Ik heb daarom getracht een eenvoudiger methode te vinden om de verzadigingstoestand met Vit-C. te kunnen beoordeelen.

Na inspuiten van betrekkelijk groote hoeveelheden ascorbinezuur (100 mgr.) ziet men bij kinderen in goede algemeene toestand reeds dadelijk de Vit-C. uitscheiding in de urine stijgen. Bij kinderen in slechte algemeene toestand en met een onvolledige voeding (weinig Vit-C.) bleek dit niet het geval

---

kinderen, lijdende aan de ziekte van Barlow, in de anamnese bijna steeds dyspepsien en infecties gevonden werden.

te zijn. Door vergelijkend onderzoek bij kinderen, bij wie ik iedere dag de Vit-C. uitscheiding bepaalde en waarvan ik dus zoo goed mogelijk op de hoogte was der verzadigingstoestand, kwam ik tot de volgende conclusie :

- 1ste. Gezonde kinderen, jonger dan 5 jaar, verzadigd met ascorbinezuur, scheiden na subcutane inspuiting van 100 mgr. ascorbinezuur in de eerst volgende 24 uur hiervan 20—80 mgr. uit.
- 2de. Wordt in 24 uur minder dan  $\pm 8\%$  uitgescheiden, dan kan dit een aanduiding zijn, dat een tekort aan Vit-C. bestaat.

Het is echter mogelijk, dat een andere storende invloed een rol speelt en het is daarom altijd onzeker of werkelijk een Vit-C. tekort bestaat. Bovendien geeft een lage uitscheiding weinig aanwijzing omtrent den graad der deficientie. De kinderen, die een lage uitscheiding hadden, vertoonden geen van allen één of meer der symptomen van de klassieke Barlowsche ziekte. Misschien vallen zij allen in de groote groep der C-hypovitaminose. Geringe tekorten in de Vit-C. voeding kunnen klinisch lange tijd onopgemerkt blijven en de kinderen kunnen daarbij schijnbaar in goede gezondheid voortleven. Toch zijn deze kinderen minder goed tegen tal van schadelijke invloeden bestand (infecties, dyspepsie e. d.).

Voorloopig is nog niet bewezen, dat de verzadigingstoestand met het optimum der Vit-C. voorziening overeenkomt. Mijn waarnemingen pleiten er echter voor, dat deze waarden zeer dicht bij elkaar liggen of dezelfde zijn.

Ons streven bij de kindervoeding, wat het Vit-C. betreft, moet dus zijn de verzadigingstoestand te bereiken. Door infecties, dyspepsiën, onjuiste voeding en andere schadelijke invloeden kan het bereiken van dit verzadigingspunt vertraagd

worden. Juist in deze omstandigheden zal men goed doen er voor te zorgen, de kinderen een zoo volledig mogelijk dieet te geven, desnoods de in den handel zijnde Vitamine preparaten voor te schrijven. Voor zoover ik weet zijn van een overdoseering van Vit.-C. geen schadelijke gevolgen bekend.

Het ligt niet in mijn bedoeling thans nader in te gaan op de vraag, hoeveel Vit.-C. de jonge kinderen noodig hebben. Zooals in het bovenstaande waarschijnlijk gemaakt is, kan deze benodigde hoeveelheid van tal van invloeden afhankelijk zijn. Ik herinner hierbij aan de analogie die wij kennen, dat bij borstvoeding de kinderen minder neiging tot rachitis, anaemien enz. hebben dan b.v. bij koemelk of karnemelk voeding. Ook hier heeft het quantitatief onderzoek naar de eventueel „beschuttende” stoffen nog geen verklaring gegeven.

---

## LITERATUURLIJST.

1. Barlow. Archives of Diseases in Childhood. 58. Aug. 1935, blz. 223. On cases described as acute rickets, which are probably a combination of scurvy and rickets. The scurvy being an essential and the rickets a variable element.  
Overgedrukt van Medico Chirurgical Transactions Londen 1883, LXVI, 159.
2. W. Bayer. Münch. Med. Wochenschr. 1935. No. 24, 972 Skorbouterkrankung.
3. A. D. E. Bell. Lancet 1935, 547. Infantile scurvy treated with synthetic ascorbic acid.
4. N. Bezssonoff. Klinische Wochenschrift 1934, blz. 1364. Zur Technik der Bestimmung des Vit-C. Gehaltes im Urine.
5. N. Bezssonoff. Compt. Rend. 173. 466 (1921).
6. A. Börger u. H. Schröder. Klinische Wochenschrift 13. No. 23. 842. 1934. Vit-C. en plasma eiwitten.
7. E. Brouwer. L. W. J. Holleman. Maandschrift voor Kinder-geneeskunde. II.
8. Bukin e. Powolotzkaja. Zeitschr. Vitaminforschung 1935 4. No. 1. 76.  
Über die Verwendungsmöglichkeit der chemischen Methoden zur Vit-C. bestimmung.
9. Robert Clément. Revue de Médecine 51. No. 4. Formes dystrophiques de l'avitaminose C. du nourrisson.
10. G. Dalldorf. Am. Journal Diseases of Child. 1933, 46. 794.
11. N. Demole. Zeitschrift für physiologische Chemie 217, blz. 83. 1933.  
Vit-C. und Ascorbinesäure.
12. N. Demole. Zeitschrift für physiol. Chemie 217, 167. Physiologische Versuche über Vit-C. und Reduktion.
13. V. Demole u. F. Ippen. Zeitschr. für Physiol. Chem. 1935, 235 blz. 226.  
Die Antityreotoxische Wirkung von Ascorbinesäure.
- 13a. W. v. Drigalski. Klinische Wochenschr. 1935. No. 16, 338.  
Über Vit-C. im Urine von Gesunden und Kranken.



14. M. v. Eekelen, A. Emmerie, B. Josephy, L. K. Wolff. *Nature* Vol. 132, blz. 315. Aug. 1933. Vit-C. in blood and urine.
15. M. v. Eekelen, A. Emmerie, L. K. Wolff. *Acta brevica Neerlandica*, Vol III, No. 6-7. Blz. 104. Determination of Vit-C. in blood.
16. M. v. Eekelen, A. Emmerie, B. Josephy, L. K. Wolff. *Ned. tijdschr. voor Geneeskunde* 78. No. 6, blz. 736. Onderzoekingen over Vit-C.
17. M. v. Eekelen en R. de Rooy. *Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde* 78, No. 6, 738. Febr. 1934. Het gehalte aan Vit-C. van bijnier en lever van normale en vermoeide ratten.
18. M. van Eekelen, A. Emmerie, B. Josephy, L. K. Wolff. *Klinische Wochenschr.* 13, No. 15. Blz. 564.
19. M. v. Eekelen, A. Emmerie, L. K. Wolff. *Acta brevica Neerlandica* Vol. 4, No. 1, pag. 3. Determination of Vit-C. in germinated seeds.
20. M. v. Eekelen. *Acta brevica Neerlandica* Vol IV. No. 8. Pag. 137. Vit-C. and thiosulphate in urine.
21. M. v. Eekelen. *Maandschr. voor Kindergeneeskunde*. No. 4, blz. 151. Vitamine C.
22. v. Eekelen en Ruysen. *Pharm. Tijdschr.* 8. 149. (1934).
23. v. Eekelen. *Diss.* Utrecht, Jan. 1936.
- 23a. A. Emmerie. *Biochem. Journal* XXVIII. No. 1, blz. 268. Separation of cysteine from ascorbic acid by mercuric acetate.
24. A. Emmerie, M. v. Eekelen. *Biochem. Journal* Vol. XXVIII. No. 4, blz. 1153. The chemical determination of Vit-C. with removal of interfering, reducing and coloured substances.
25. A. Emmerie. *Acta brevica Neerlandica* Vol. IV. No. 8, 141. The reducing properties of ascorbic acid, A colour reaction with selenous acid and with AuCl<sub>3</sub> and the precipitation of ascorbic acid with lead acetate.
26. Euler en Martius. *Ann.* 505. 73, 337.
27. H. v. Euler en E. Klusmann. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1933. 217. 167.
28. H. V. Euler en M. Malmberg. *Biochem. Z.* 1935. 279. No. 5-6, 328.

29. E. Gabbe. Klinische Wochenschr. 1934 No. 39, b. 1389. Bestimmung von Vit-C. im Blutserum.
30. E. Gabbe. Klinische Wochenschr. 1935, No. 17, blz. 613. Über Vit-C. im Urine von Gesunden und Kranken.
31. A. Giroud en C. P. Leblond. Presse Medic. 1935. No. 10, 187. Localisation dans l'organisme de l'acide ascorbique ou Vit-C.
32. A. Giroud en C. P. Leblond. Presse Medic. No. 54. 1935, blz. 1085. Repartition et évolution de la Vit-C. dans l'organisme.
33. Glassmann en Posdeew. Zeitsch. Unt. Lebensm. 57, 191. 1929.
- 33a. E. Goetsch. Amer. J. Dis. Child. 49. 1441. 1935.
34. Gust Göthlin. Skandinavische Archiv. für Physiologie. Band LXI, blz. 225.  
A methode of Establishing the Vit-C. Standard and Requirements of Physically Healthy Individuals bij testing the strength of their cutaneous Capillaries.
35. U. Hahn. Zeitschr. f. Kinderheilk. bnd. 57 blz. 442 Besitzt der junge Säugling eine Sonderstellung im C. Vit. Stofwecksel?
36. L. J. Harris en S. N. Ray. Biochem. J. 26, 2067 (1932).
37. L. J. Harris en S. N. Ray. „ „ 27, 303 (1933).
38. L. J. Harris en S. N. Ray. The Lancet 1935. No. II, blz. 71. Diagnosis of Vit-C. subnutrition bij urine analysis.
39. D. C. Harrison. Biochem. Journ. 1933, 27 1501.
40. Haworth. J. Chem. Soc. London. 1270. (1933).
41. W. Heuphe. Jahreskurse für Arztliche Fortbildung. 1935. III. blz. 27.
42. Höjer. Acta Paediatrica 1924. Supp. III.
43. Holst en Frölich. Zeitsch. f. Hyg. und Infect. 1912, 72 1.
44. King en Waugh. J. Biol. Chem. 97. 325. (1932).
45. F. Ippen. Schweizerische Medizinische Wochensch. 65. No. 19. Über jahreszeitliche Schwankungen des Vit-C. Gehaltes im Organismus.
46. Leblond. Thèse de Médecine Paris. 1934. La Vit-C. dans l'organisme.
47. René Mathieu. Le nourrisson. 22 blz. 350. La Vitamine anti-corbutique, étudiée au point de vue de sa composition chimique et de son role dans les échanges nutritifs.

48. G. Mouriquand, Edel, Coeur. Presse Med. 1935. No. 18 350. Recherches de l'acide ascorbique dans les surrenales et les reins des animaux carencés. (Réacton de Giroud et Leblond).
49. G. Mouriquand. Presse Med. 1935 No. 25 489. Les Phases de curabilité et d'incurabilité des Dystrophies alimentaires.
50. G. Mouriquand, A. Coeur. Compt. Rend. Soc. Biol. 1935 118, No. 6 566. Précarance C. experimentale et réaction de Bezssonoff.
51. W. Neuweiler. Zeitsch. f. Vitaminforschung 1935 No. 1 blz. 39. Ueber den Gehalt der Frauenmilch am Vit-C.
52. W. Neuweiler. Klin. Wochenschr. No. 29 1040 1935. Versuche über den Vitamin C. Stoffwechsel beim Fetus.
53. E. Park, H. G. Guild, De Jackson, Ma Bond. Arch. of Dis. in Childhood. 58 Aug. 1935 265. The recognition of scurvy with especial reference to the early x-ray changes.
54. A. F. Pitts. Arch. of Dis. in Childhood. 58 Aug. 1935 295. Vit-C. and its effects on the structure of the teeth.
55. F. Plaut und M. Bülow. Klinische Wochenschr. 1935 No. 8 blz. 276. Die Liquoruntersuchung zur Feststellung von C.-Hypovitaminosen.
56. F. Plaut und M. Bülow. Klin. Wochenschr. 1935 No. 37 1318. Die Abnahme des C.-Vitamins im Liquor cerebrospinalis als Merkmal gesteigerter Stoffwechselfvorgänge bei Malaria und bei Thyreoïdin Zufuhr.
57. F. Plaut und M. Bülow. Naturwissensch. 1935 No. 45. 771. Vergleichende Untersuchungen über den C-vitamin Gehalt des Liquor cerebrospinalis und des Harns bei C-Hypovitaminose.
58. F. Plaut und M. Bülow. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1935 236 blz. 241. Vergleichende Untersuchungen über den C.-Vitamin Gehalt im Blut und im Liquor cerebrospinalis.
59. P. Polönye. Wien. Med. Wochenschr. No. 25 1935. Einfluss des Vit-C. auf den Krankheitserreger der Diphtherie.
60. Pogerschelsky. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1923.
61. Fr. Pinotto. Klin. Wochenschr. No. 36 blz. 1289 1935. Die Ausscheidung von Vit.-C. durch die Nieren bei experimenteller Nephritis.
62. Reichstein. Helv. Chem. Acta. 16 1019 (1933), 17 311 (1934).
63. P. Röhmer, N. Bezssonoff, E. Stoerr: La nourisson. 22 V blz. 286. La synthese de la Vit-C. dans l'organisme du nourisson.
64. P. Röhmer, N. Bezssonoff, E. Stoerr. Bull. Acad. de Med. Paris. 1934 CXI 871.

65. P. Röhmer, N. Bezssonoff, E. Stoerr. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1935 118 No. 1 56. Sur la rôle des Vitamines liposolubles dans la synthèse de la Vit.-C. par l'organisme animal.
66. P. Röhmer, N. Bezssonoff, E. Stoerr, J. Perier. *Compt. rend. Soc. Biol.* 1935 118 No. 11 1090. La teneur en Vitamine-C. du sang et des urines après injections massives.
67. P. Röhmer, N. Bezssonoff, E. Stoerr. *Presse Med.* 1935 No. 43 863. Sur les condition dans lesquelles la synthèse de la Vit.-C. est affaiblie ou complètement supprimée chez le nourrisson.
68. P. Röhmer, N. Bezssonoff. *Arch. of Dis. in Childhood.* 58. 319. Investigations into the Pathogenesis of scorbutic Dystrophie.
69. H. A. Schade. *Klin. Wochenschr.* 1935 No. 2. Beiträge zur Frage des Einflusses von Vit.C. auf Pigmentierungsvorgänge.
70. E. Sapegno en V. T. Madon. (ref.) *Ach. ital. Pediatr.* 2 724 1935. Sul contenuto in vitamin-C. del secreto mammarii nei primi giorni di puerperio.
71. W. Stepp en H. Schröder. *Klin. Wochenschr.* 1935 No. 5 blz. 147. Das Schicksal des Vit.-C. im Verdauungskanal.
72. H. Schröder. *Klin. Wochenschr.* 1935 No. 14 blz. 484. Die Ausscheidung der ascorbinesäure im gesunden und kranken Organismus.
73. G. F. Still. *Archives of Disaeses in Childhood.* No. 58 Aug. 1935 blz. 211. Infantile scurvy. Its History.
74. Szent Györgyi. *Bioch. J.* 22. 1387. (1928).
75. Szent Györgyi. *Bioch. J.* 26 865 (1932).
76. S. Thaddea. *Klin. Wochenschr.* 1935 No. 36 1257 *Infect. und Nebennierenrinde.*
77. Tillmans. *Z. Unters. Lebensmittel.* 54. 33 (1927).
78. Tillmans. *Z. Unters. Nähr.* 63. (1932) blz. 1 21 241 276.
79. G. Török, M. Hedry, L. Neufeld. *Klin. Wochenschr.* 1934 1205, 1806, 1935 673. Ascorbinesäure und Blutkatalase.
80. K. U. Toverud. *Arch. of Dis. in Childhood.* 58 313. The Vit.-C. content of the liver of new born infants.
81. E. Voss. *Klin. Wochenschr.* 1935 No. 4 Nährschäden nach Buttermilchernährung beim Säugling.
82. Walgren. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* bnd. 31 1922.
83. A. v. Westriennen. *Maandschr. voor Kindergeneesk.* 4 483 No. 12. C-Avitaminosen, voorheen en thans.
84. Winiberger. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* bnd. 36 1923.

85. J. C. H. van Wijngaarden. Diss. Utrecht 1935. Carotine, Vit-A. en Vit-C. in koemelk.
  86. S. S. Zilva. Archives of Dis. in Cchildhood No. 58 blz. 253. The isolation and identification of Vit-C.
-

## STELLINGEN.

### I

De veronderstelling van Bezssonoff, dat zuigelingen, jonger, dan 9 maanden, in staat zouden zijn het Vitamine C zelf in het organisme op te bouwen, is waarschijnlijk onjuist.

### II

Bij de bepaling van het ascorbinezuurgehalte van urine door middel van de titratie met 2—6 dichloorphenolindophenol moet men de kwikacetaat en  $H_2S$  behandeling volgens Emmerie laten voorafgaan.

### III

Het Vitamine C. verbruik door het organisme is afhankelijk van de stofwisselingsintensiteit.

### IV

Aangeboren of verkregen minderwaardigheid van het beenmerg is een van de belangrijkste factoren voor het ontstaan der agranulocytose.

### V

Indien men aan een patiënt parenteraal groote hoeveelheden physiologische zoutoplossing, glucoseoplossing of bloed wil toedienen, verdient het intraveneus druppelinfuus de voorkeur boven andere methoden.

### VI

Het keukenzoutdeficit in de urine van lijders aan pemphigus vulgaris wordt niet veroorzaakt door keukenzout retentie.

### VII

Bij het vaststellen van het tijdstip der operatie bij lijders aan de ziekte van Basedow is het ontbreken van pathologische

vaatverschijnselen, ook na het inspuiten van adrenaline, van even groot belang als de daling van het basaal metabolisme.

### VIII

Indien een zuigeling aan een slepende intoxicatie lijdt, welke na eenige dagen onthoudingsdieet, vochttoevoer, enz. niet verbetert en geen andere localisatie van een infectie gevonden wordt, moet men, ook als het otologische onderzoek geen duidelijke afwijkingen aan het licht brengt, het openen en draïneren van het antrum tympanie overwegen.

### IX

Als basis narcoticum verdient het „Rectidon” de voorkeur boven „Avertine”.

### X

Het is gewenscht, dat de verplichte vaccinatie tegen pokken zoo spoedig mogelijk ingevoerd wordt.

---











