



Het vitamine A-gehalte van het bloedserum

<https://hdl.handle.net/1874/358895>

A. qm. 192, 1941

HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM

H. W. SCALONGNE

at

HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET
BLOEDSERUM

BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



2838 838 1

Diss. Utrecht 1941

HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. H. R.
KRUYT, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT
DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSI-
TEIT, TE VERDEDIGEN TEGEN DE BE-
DENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE OP DINSDAG 13 MEI 1941,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HENDRIK WILLEM SCALONGNE

ARTS

GEBOREN TE ZAANDAM

N.V. W. D. MEINEMA, HIPPOLYTUSBUURT 4 — DELFT



In deze zoo bewogen tijden zijn mijn gedachten in de eerste plaats bij mijn Volk en mijn Vaderland, die ik beide zoo innig liefheb.

Het is daarom dat ik allereerst U, LEIDER, mijn oprechten dank wil betuigen voor het feit, dat ik mij nu reeds acht jaar geleden onder Uw zwart-roode arbeidsvanen heb kunnen inzetten voor de verheffing van dit volk uit zijn geestelijken en materielen nood.

De vaak zware offers, die wij allen daarvoor moeten brengen, de grenzelooze vijandschap, waarmee men daarom ieder onzer steeds tegemoet treedt, de ontelbare vernederingen, waarmee wij daarvoor dag in dag uit tot in het diepst van onze ziel worden gegriefd, zullen ons niet weerhouden onzen plicht tegenover Volk en Vaderland te doen.

Gedragen door den onwrikbaren wil en de onwankelbare trouw van tienduizenden werkers van hoofd en hand, belichaamd in Uw dappere W.A.-vendels en S.S.-scharen, zal het U en U alleen mogelijk zijn ons volk zijn zelfstandigheid te doen herwinnen om daarna onze volksgemeenschap te grondvesten op de drie bronnen van het nationaal-socialisme:

GODSVERTROUWEN,
LIEFDE VOOR VOLK EN VADERLAND,
EERBIED VOOR DEN ARBEID.

Bij het afsluiten van dit proefschrift moet ik beginnen met mijn ouders te bedanken, dat zij het mij hebben mogelijk gemaakt de Universiteit te bezoeken.

Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren, lectoren en privaatsdocenten van de Medische en Philosophische faculteit, U zeg ik dank voor al hetgeen Gij aan mijn opleiding tot arts en aan mijn verdere vorming hebt bijgedragen.

Hooggeleerde DE LANGEN, Hooggeachte Promotor, U ben ik in meerdere opzichten dank verschuldigd. Niet licht zal ik vergeten hoe Gij mij als student de hand reiktet, toen ik in persoonlijke moeilijkheden verkeerde. Thans aanvaarddet Gij een door mijzelf ontworpen en reeds verricht onderzoek als onderwerp voor een dissertatie, terwijl Gij mij naast verschillende raadgevingen, die ik zeer op prijs heb gesteld, groote vrijheid liet bij het bewerken van mijn uitkomsten. Moge ik Uw vertrouwen in mijn zelfstandig wetenschappelijk werken met dit proefschrift hebben gerechtvaardigd.

Hooggeleerde BIJLSMA, zeer erkentelijk blijf ik U voor het feit, dat Gij na mijn artsexamen Uw Laboratorium voor mij opensteldet, waardoor ik enkele maanden pharmacologisch heb kunnen werken.

Zeergeleerde WESTRA, het is mij een voorrecht in Uw kliniek aan den Coolsingel te Rotterdam tot specialist-internist te zijn opgeleid. Door het vertrouwen dat Gij in Uw assistenten stelt, hetgeen blijkt uit de vrijheid die Gij hen geeft, kweekt gij zelfstandige mensen. Dat ik zulks persoonlijk heb mogen ondervinden stemt mij tot groote dankbaarheid jegens U.

Geleerde VAN DER SANDE, in de ruim drie jaar, gedurende welke Gij mijn onmiddellijke chef waart, ben ik een groote bewondering gaan koesteren voor Uw diepgaande kennis op ieder gebied. Op mijn medisch denken hebt Gij een grooten invloed gehad.

7

Zeergeleerde VAN DER STEUR, voor Uw medewerking aan en belangstelling voor dit onderzoek zeg ik U op deze plaats hartelijk dank.

✓ Zeergeleerde Vrouwe SCALONGNE-BRIEDÉ, van U is de voortdurende inspiratie uitgegaan, die voor ieder werk noodzakelijk is. Zoo getuigt naast andere wetenschappelijke publicaties ook dit proefschrift van onze samenwerking. Door Uw liefde en steun zal ik in de toekomst veel tot stand kunnen brengen wat mij alleen niet mogelijk zou zijn.

Assistenten en oud-assistenten van het Gemeente Ziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam, dat ik onder U enkele goede vrienden heb mogen maken vervult mij met blijdschap en dankbaarheid.

Waarde mejuffrouw WALTERS, door Uw toegewijden en nauwgezetten arbeid als mijn secretaresse was het mij mogelijk naast mijn drukke werk de resultaten van dit onderzoek in zoo betrekkelijk korten tijd te boek te stellen.

Ten slotte nog een woord van dank aan allen, die op eenigerlei wijze behulpzaam zijn geweest bij het tot stand komen van dit proefschrift.

INHOUDSOPGAVE.

INLEIDING.

LITERATUURSTUDIE.

HOOFDSTUK I.

Welke methode van onderzoek geeft het beste uitsluitsel over de vitamine A-verzorging van het lichaam en de vitamine A-stofwisseling 21

- a. De bepaling in het bloed.
- b. Meting der donkeradaptatie.
- c. Meer dynamische methoden van onderzoek.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK II.

Welke is de waarde van de vitamine A-bepaling in het bloedserum en wat zijn de oorzaken, die het gehalte aan vitamine A en carotinoïeden bepalen 25

- a. Algemeene physiologie.
- b. Verschillende meeningen.
- c. Belastingproeven.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK III.

Welke methode moet bij onderzoek naar den vitamine A-spiegel van het bloedserum worden gevolgd 28

- a. De methode van VAN EEKELEN en EMMERIE.
- b. Spectrografische onderzoekingen.
- c. Conclusie.

HOOFDSTUK IV.

In hoeverre is het vitamine A-gehalte van het
bloedserum een constante waarde 31

- a. Vraagstelling.
- b. Is de vitamine A-spiegel bij het enkele individu een constante waarde.
- c. In hoeverre vindt men bij verschillende personen een gelijk vitamine A-gehalte in het bloed.
- d. De frequentie van het voorkomen van extreem lage en extreem hoge waarden.
- e. Conclusie.

HOOFDSTUK V.

Wat is het normale vitamine A-gehalte van het
bloedserum 35

- a. Slecht overeenstemmende waarden.
- b. Nederlandsch werk.
- c. Metingen der donkeradaptatie.
- d. Het werk van LINDQVIST.
- e. Conclusie.

HOOFDSTUK VI.

Welken invloed heeft het jaargetijde op het
vitamine A-gehalte van het bloed 39

- a. Onoverzichtelijke literatuur.
- b. Bepalingen in het bloed.
- c. Merkwaardige dierproeven.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK VII.

Welken invloed heeft het geslacht op het vitamine
A-gehalte van het bloed 42

- a. Misleidende publicaties.
- b. De theorie van BIRNBACHER.
- c. Zwangerschap en lactatietijdperk.
- d. Dierproeven.
- e. Onderzoek bij mensen.
- f. Conclusie.

HOOFDSTUK VIII.

Welken invloed heeft de leeftijd op het vitamine
A-gehalte van het bloed 47

- a. Misleidende publicaties.
- b. Zuigeling — volwassene.
- c. Een „levenscurve” bij volwassenen.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK IX.

Welken invloed heeft de welstand op het vitamine A-gehalte van het bloed 49

- a. Opgenomen hoeveelheid vitamine A in voedingsmiddelen.
- b. Bepalingen in het bloed.
- c. Conclusie.

HOOFDSTUK X.

Welke voedingsmiddelen moeten als de voornaamste vitamine A-bronnen worden aangezien 51

- a. Voedingsmiddelen en vitaminen.
- b. Physiologie.
- c. Verschillende vitamine A-bronnen.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK XI.

Welken invloed heeft de stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed 54

- a. Vraagstelling.
- b. De invloed van vitamine A-gebrek op de stofwisseling.
- c. Het vitamine A-gehalte van het bloed bij door ziekelijke oorzaken verhoogde of verlaagde stofwisseling.
- d. De rol van het thyroxine in de vitamine A-stofwisseling.
- e. Vitamine A en hyperthyroidie.
- f. Meer physiologische ervaringen.
- g. Conclusie.

EIGEN WERK, EERSTE GEDEELTE.

ONDERZOEKINGEN BIJ GEZONDE PERSONEN.

HOOFDSTUK XII.

Materiaal en methode van onderzoek 63

HOOFDSTUK XIII.

Welken invloed heeft het geslacht op het vitamine A-gehalte van het bloed 65

- a. Het vitamine A-gehalte in het najaar.
- b. Het vitamine A-gehalte in het voorjaar.
- c. Het carotinoiedengehalte in voor- en najaar.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK XIV.

Welken invloed heeft de gebruikte soort boter op het vitamine A-gehalte van het bloed 70

- a. Gevitaminiseerde margarine tegenover niet-gevitaminiseerde margarine.
- b. Roomboter tegenover margarine.
- c. Conclusie.

HOOFDSTUK XV.

Welken invloed heeft de leeftijd op het vitamine A-gehalte van het bloed 74

- a. Verdeeling in twee leeftijdsgroepen.
- b. Verdeeling in drie leeftijdsgroepen.
- c. Verdeeling in meer leeftijdsgroepen.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK XVI.

Welken invloed heeft het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed 83

- a. Op het vitamine A-gehalte.
- b. Op het gehalte aan carotinoïden.
- c. Conclusie.

HOOFDSTUK XVII.

In hoeverre is de vitamine A-spiegel van het bloedserum een constante waarde 85

- a. Is de vitamine A-spiegel bij het enkele individu een constante waarde.
- b. Conclusie.
- c. In hoeverre vindt men bij verschillende personen een gelijk vitamine A-gehalte van het bloed.
- d. Conclusie.

HOOFDSTUK XVIII.

Welken invloed heeft de welstand op het vitamine A-gehalte van het bloed 95

HOOFDSTUK XIX.

Critische beschouwing van de uitkomsten van LINDQVIST 97

HOOFDSTUK XX.

Wat is het normale vitamine A-gehalte van het
bloedserum 99

- a. Welk vitamine A-gehalte moet als te laag worden aangezien.
- b. Welk vitamine A-gehalte moet als voldoende worden aangezien.
- c. Conclusie.

EIGEN WERK, TWEEDE GEDEELTE.

ONDERZOEKINGEN BIJ PERSONEN MET VERHOOGDE STOFWISSELING.

HOOFDSTUK XXI.

Materiaal en methode van onderzoek 105

- a. Patiënten met niet-toxisch struma.
- b. Patiënten met lichte hyperthyreoidie.
- c. Patiënten met zware hyperthyreoidie.

HOOFDSTUK XXII.

Welken invloed heeft een verhooging der grond-
stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het
bloedserum 125

- a. Beoordeeling der stofwisselingsverhooging.
- b. Vergelijking der patiënten met normaal gezinslid bij opname.
- c. Verloop van het vitamine A-gehalte van het bloed gedurende de behandeling.
- d. Vergelijking der patiënten met normaal gezinslid bij onderzoek.
- e. Conclusie.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES. 139

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSZFOLGERUNGEN. 148

SUMMARY AND CONCLUSIONS. 157

LITERATUUR. 167

SAMENGESTELDE TABELLEN.

TABEL I.

De invloed van het geslacht op het vitamine A- en carotinoiedengehalte van het bloed (najaars-serie) 66

TABEL II.

De invloed van het geslacht op het vitamine A- en carotinoiedengehalte van het bloed (voorjaars-serie) 68

TABEL III.

Groepeering van het materiaal naar de gebruikte soort boter 71

TABEL IV.

De invloed van den leeftijd bij een verdeling van het materiaal in twee leeftijdsgroepen . . . 76

- a. Het geheele materiaal.
- b. Naar de jaargetijden.
- c. Naar het geslacht.

TABEL V.

De invloed van den leeftijd bij een verdeling van het materiaal in twee leeftijdsgroepen . . . 77

- a. Naar de margarine.

TABEL VI.

De invloed van den leeftijd bij een verdeling van het materiaal in drie leeftijdsgroepen . . . 80

TABEL VII.

De invloed van den leeftijd bij een verdeling van het materiaal in meer leeftijdsgroepen . . 81

TABEL VIII.

De invloed van de zuiverheid van het materiaal op de spreiding van het vitamine A-gehalte van het bloed 93

- a. Geheele materiaal.
- b. Verdeling van het materiaal in zijn gelijkvormige hoofdgroepen.
- c. Verdeling van het materiaal in zijn meest zuivere groepen.

TABEL IX.

Vergelijking van het vitamine A-gehalte van de patiënten met niet-toxisch struma en hyperthyreoidie met dat van een manlijk gezinslid, dat hetzelfde voedsel gebruikte. Bij opname . . 129

TABEL X.

Verloop van het vitamine A-gehalte van het bloed bij patiënten met niet-toxisch struma en hyperthyreoidie gedurende de opname onder behandeling met bedrust en diëet 131

TABEL XI.

Vergelijking van het vitamine A-gehalte van de patiënten met niet-toxisch struma en hyperthyreoidie met dat van een manlijk gezinslid, dat hetzelfde voedsel gebruikte. Bij na-onderzoek . 133

INLEIDING.

In voorjaar en zomer van het jaar 1938 liet ik bij enkele roodvonkpatiënten met ernstige oogverwikkelingen, waarbij het snelle hoornvliesverval op den voorgrond stond en waarbij het bacteriologisch onderzoek van het conjunctivaalsecreet geen verwekker vermocht aan te toonen, eenige vitamine A-bepalingen in het bloed verrichten.

Bij de beoordeeling der resultaten van dit onderzoek deden zich eenige vragen voor, welke beantwoording door de vele zich vaak tegensprekende literatuur over vitamine A niet dadelijk mogelijk was.

Waar hier dus bleek, dat de beoordeeling der uitkomsten van vitamine A-bepalingen in het bloed in de kliniek op moeilijkheden stuitte, leek het mij nuttig en noodzakelijk naast de gerezen vragen ook andere vraagstellingen, die voor de kliniek van belang waren, bijeen te brengen, de verspreide literatuur hierover kritisch te bezien en waar noodig een eigen onderzoek in te stellen, opdat een aantal voor de kliniek bruikbare gegevens zou kunnen worden verzameld.

Zoo werd door literatuurstudie getracht de vragen te beantwoorden, welke methode van onderzoek het beste uitsluitsel geeft over de vitamine A-verzorging van het lichaam, welke de waarde der vitamine A-bepaling in het bloedserum is, wat de oorzaken zijn, die dit gehalte bepalen en welke methode bij het onderzoek naar den vitamine A-spiegel van het bloedserum moet worden gevolgd.

Naast literatuurstudie werd een aanvullend eigen onderzoek bij gezonde personen ingesteld ter beantwoording van de vragen, in hoeverre het vitamine A-gehalte van het bloedserum een constante waarde is, welk vitamine A-gehalte van het bloed als normaal moet worden aangezien, welke voedingsmiddelen als de belangrijkste vitamine A-bronnen moeten worden beschouwd en welken invloed jaargetijde,

geslacht, leeftijd en welstand op het vitamine A-gehalte van het bloed hebben.

Naast literatuurstudie werd een eigen onderzoek bij personen met een verhoogde stofwisseling ingesteld om te trachten eenige gegevens over den invloed van de stofwisselingsintensiteit op het vitamine A-gehalte van het bloed te verzamelen.

LITERATUURSTUDIE.

HOOFDSTUK I.

WELKE METHODE VAN ONDERZOEK GEEFT HET BESTE UITSLUITSEL OVER DE VITAMINE A- VERZORGING VAN HET LICHAAM EN DE VITA- MINE A-STOFWISSELING.

a. De bepaling in het bloed.

Nadat ROSENHEIM en DRUMMOND 89) in 1925 gevonden hadden, dat vitamine A-houdende vischleveroliën een blauwe kleur gaven met arseentrichloride, ontdekten CARR & PRICE 15) reeds het daaropvolgende jaar, dat deze blauwe kleur bestendiger was, wanneer antimoontrichloride werd gebruikt. Na invoering van den Lovibondtintometer door ROSENHEIM en SCHUSTER ontstond na verschillende wijzigingen in de methode 34) een geschikte bepalingswijze voor vitamine A in organen en lichaamsvochten.

Bepalingen in organen zijn bij het levende individu wel nauwelijks mogelijk en van de mogelijkheid vitamine A in verschillende lichaamsvochten quantitatief te bepalen, leek de bepaling in het bloed wel de meest aantrekkelijke om zich een oordeel te vormen over de vitamine A-verzorging van het organisme.

Zoo is de vitamine A-bepaling van het bloed reeds jaren als methode van onderzoek in gebruik.

b. Meting der donkeradaptatie.

Met de opkomst der meting van de donkeradaptatie 31) scheen een nieuwe methode van onderzoek naar de vitamine A-verzorging een groote vlucht te gaan nemen. Met deze adaptatiemetingen scheen immers niet alleen een fijnere registratie der vitamine A-reserves van het organisme mogelijk, doch de aard der methode hield ook in, dat het mogelijk zou worden een der eerste symptomen der hypo-vitaminose A duidelijk vast te kunnen leggen.

In den loop der jaren had men met de bepaling in het bloed wel eenige ervaring opgedaan, maar de vraag, welk gehalte aan vitamine A als nog juist voldoende moest worden aangezien, was eigenlijk nog steeds niet afdoende beantwoord.

Door gelijktijdige bepaling van het vitamine A-gehalte in het bloed en de meting der donkeradaptatie moest het mogelijk zijn de laagste nog normale waarde voor vitamine A in het bloed vast te stellen, waarmee deze nieuwe methode van onderzoek niet alleen een geschikte op zichzelf staande bepalingsmethode beloofde te worden, maar tevens de belofte inhield, nieuw licht te werpen op de in den loop der jaren met de bepaling in het bloed verzamelde cijfers en het inzicht in de daarmee verkregen resultaten te verdiepen.

Ten tijde, dat ik dit onderzoek begon, stond de meting der donkeradaptatie nog in de kinderschoenen. Uit meerdere landen verschenen publicaties, waarin een zeer verschillende apparatuur werd gebruikt en waarin zeer uiteenlopende methoden werden gevolgd, terwijl de toentertijd meegedeelde resultaten niet den indruk vermochten te vestigen, dat uit deze veelbelovende methode van onderzoek reeds een techniek was ontstaan, die voor klinische doeleinden bruikbaar was. De kliniek immers vraagt naar bepalingsmethoden, waarbij apparatuur en methode vast staan, terwijl men mag verwachten uit experimenteel voor-onderzoek over gegevens te beschikken, waaraan de verkregen uitkomsten kunnen worden getoetst.

Waar men, toen ik mijn onderzoek begon, elkander nog bestreed over de meest bruikbare apparatuur 83), zal men begrijpen, dat ik de meting der donkeradaptatie niet als onderzoeksmethode in gebruik nam.

De latere literatuur over adaptatiemetingen heb ik uit den aard der zaak dus niet zoo uitvoerig bestudeerd als de andere onderwerpen van deze studie, maar ook achteraf bezien, gevoel ik geen spijt mij niet van de meting der donkeradaptatie te hebben bediend, daar ik mij niet aan den indruk kan onttrekken, dat deze methode van onderzoek het experimenteele stadium nog steeds niet te boven is, terwijl er zich inmiddels ook stemmen hebben doen hooren, die de waarde dezer metingen verkleinden 66) en in twijfel trokken 101).

c. Meer dynamische methoden van onderzoek.

Dat de bij de genoemde bepalingsmethoden toegepaste „enkele” bepalingen in de *stofwisseling* van het vitamine A vrijwel geen of slechts een zeer gebrekkig inzicht geven behoeft wel nauwelijks betoog.

Er moet op het gebied van de physiologie der vitaminen nog zooveel gewerkt en opgehelderd worden, dat er voor onderzoekingen aan het ziekbed, die zich met een pathologische stofwisseling willen bezig houden, nog geen geschikte bepalingsmethoden zijn.

Reeds jaren heeft men een „maximale” waarde gekend, d.w.z. een zoo hoog mogelijke concentratie in het bloed, resp. in de organen, die met toediening van vitamine-paeparaaten te bereiken is. Daarnaast kende men, of sprak men althans van, een „minimale” waarde, waarmee men een concentratie in bloed (en organen) bedoelde, waarbij nog juist geen hypovitaminotische verschijnselen optreden, of waarbij een organisme nog juist weerstand kan bieden aan schadelijke invloeden, waartegen het door het betreffende vitamine wordt beschut.

Natuurlijk zijn dit begrippen, die volledig bestaanrecht hebben, ware het niet, dat men de „maximale” waarde ook steeds als de „optimale” waarde heeft aangezien, terwijl men anderzijds ook stemmen kon hooren, die de meening verkondigden, dat men vanzelf in de optimale „zône” is, als men de minimale waarde slechts te boven was.

Pas de laatste jaren is men er van doordrongen geraakt, dat de zoogenaamde optimale waarde, die voor de praktijk wel het meeste belang heeft, wèl boven de minimale waarde zal liggen, maar dat ze evengoed zeer dicht bij deze minimale, als bij de maximale waarde kan liggen.

Nog niet lang geleden schreef de groote kenner der vitaminen SZENT-GYÖRGI dan ook, dat de tot nu toe gevolgde methode van vitamineonderzoek diende te worden uitgebreid (105) en dat het er niet om gaat de vitaminehoeveelheid te vinden, die het organisme nog juist voor hypovitaminotische verschijnselen behoedt, maar dat de vitaminehoeveelheid dient te worden gevonden, die het organisme tegen schadelijke invloeden, die door het desbetreffende vitamine worden bestreden, een maximalen weerstand geeft.

Zoo deden nieuwe denkbeelden hun intrede in de vitaminologie. Zij geven de richtlijnen, waarlangs het moderne onderzoek der vitamine-stofwisseling zich beweegt en waaruit ongetwijfeld onderzoekingsmethoden geboren zullen worden, die in de kliniek toepassing zullen kunnen vinden.

Voor het vitamine C zijn op dit pad reeds verschillende schreden gedaan en in verscheidene klinieken worden voor dit vitamine reeds meer dynamische methoden van onderzoek gebruikt. Een ander kenner der vitaminen, VON DRIGALSKI, heeft ook voor het vitamine A zulke meer dynamische

methoden van onderzoek voorgestaan 28, 29), waarbij hij dacht aan belastingsproeven, zooals die voor vitamine C reeds in zwang zijn.

Hoewel deze soort bepalingsmethoden die van belasting gebruik maken aan het organisme vaak eischen stellen, die de natuurlijke grenzen te boven gaan en die daardoor verhoudingen in het organisme doen ontstaan, waarin het onder natuurlijke omstandigheden niet geraakt, kunnen deze methoden van onderzoek op den duur stellig een beter inzicht geven in de eventueel gestoorde vitaminestofwisseling dan de tot nu toe gevolgde methoden van onderzoek toelieten.

d. Conclusie.

De vitamine A-bepaling in het bloed is een reeds jarenlang bestaande methode van onderzoek.

De uitkomsten van deze onderzoekingen zijn veelvuldig en op velerlei plaatsen in de literatuur neergelegd.

Wanneer men in kliniek en praktijk de vitamine A-verzorging en de vitamine A-stofwisseling bij ziekte en gezondheid wil bestudeeren is het duidelijk, dat men bij de bepalingsmethode in het bloed meer vergelijkbare uitkomsten van eerder door anderen verricht onderzoek tot zijn beschikking heeft dan bij de nieuwere methoden van onderzoek, die zich nog in een experimenteel stadium bevinden.

In de verdere beschouwingen van deze studie zal de verspreide literatuur over het vitamine-gehalte van het bloed bijeengebracht worden en critisch worden gezien.

HOOFDSTUK II.

WELKE IS DE WAARDE VAN DE VITAMINE A- BEPALING IN HET BLOEDSERUM EN WAT ZIJN DE OORZAKEN DIE HET GEHALTE AAN VITAMINE A EN CAROTINOIEDEN BEPALEN.

a. Algemeene physiologie.

Vitamine A wordt als zoodanig of als provitamine A: carotine opgenomen. Na resorptie in het darmkanaal wordt het carotine in de lever tot vitamine A omgevormd. Vervolgens wordt het vitamine A opgestapeld, waarbij het overgrootste deel in de lever wordt vastgelegd 25, 27, 28, 79, 86, 103, 123), verder wordt het ook opgestapeld in het onderhuidsche vetweefsel 27) en in enkele andere organen 27, 103).

Het is reeds lang bekend, dat beide stoffen vitamine A en carotine ook in het bloed voorkomen. Het carotinegehalte is een zeer variabele grootte, omdat zij direct alimentair tot stand komt 27, 28) en daardoor dus snel op verschil in opgenomen voedsel reageert. De bepaling van het meer constante vitamine A-gehalte is dan ook waardevoller dan van het gehalte aan carotinoïden 57, 122).

Op welke wijze deze stoffen in het (veneuze) bloed komen en met welke functie zij in de bloedbaan circuleeren is niet voldoende bekend. Dat geldt voor vele andere bestanddeelen van het bloed, maar het wordt hierdoor duidelijk, waarom de meeningen, over de waarde van den bloedspiegel van vitamine A en carotine en over de oorzaken, die deze spiegels bepalen, zoo uiteenloopen.

b. Verschillende meeningen.

Uiteindelijk wordt het vitamine A-gehalte van het bloed bij den gezonden mensch wel door de opgenomen hoeveelheden vitamine A en carotine bepaald 101, 103, 104), wat

niet wegneemt, dat het vitamine A-gehalte van het bloed door velen wordt opgevat een weerspiegeling te zijn van de reservehoeveelheden, waarover het lichaam beschikt 70, 71, 122, 123). Anderen zijn hiervan niet zoo zeker, maar achten dit toch zeer waarschijnlijk 26, 57, 58). Bij dieren is immers aangetoond, dat het vitamine A-gehalte van het bloed stijgt en daalt met den voorraad in de lever 122, 123), de belangrijkste stapelplaats van het vitamine. Ook kan men in de literatuur de opvatting vinden, dat opname en reserves beide factoren zijn, die het vitamine A-gehalte bepalen 106).

De zoojuist gelanceerde meening, dat het vitamine A-gehalte van het bloed geen inzicht in de biologische werking van het vitamine A geeft, doch alleen de chemische hoeveelheid vitamine A registreert, die op het oogenblik der venapunctie na het passeeren der weefsels door het veneuse bloed wordt medegevoerd 115), staat nog alleen.

c. Belastingsproeven.

Een belangrijk inzicht in deze vragen is verkregen door belastingsproeven en een gedeelte der boven besproken opvattingen is dan ook op deze proeven gegrond.

Bij carotinebelasting ziet men den carotinespiegel snel en tot groote hoogte stijgen 27, 28, 103, 104), terwijl de vitamine A-spiegel in deze stijging belangrijk achterblijft 103, 104). STEPP heeft dit trachten te verklaren door de veronderstelling, dat het lichaam wil waken tegen de toxische verschijnselen der hypervitaminose A en dat het daarom niet meer carotine omvormt dan het organisme noodig heeft 103).

Bij belasting met een vitamine A-paerparaat stijgt het vitamine A-gehalte snel 104, 122) en wel des te sneller naarmate de depôts beter gevuld zijn 102). De carotinespiegel ondergaat daarbij geen verandering 104).

d. Conclusie.

Na literatuurstudie lijkt het mij het meest waarschijnlijk, dat het vitamine A- en carotinegehalte van het bloedsrum tot op zekere hoogte inderdaad alimentair tot stand komt, maar dat naast het aanbod de mate van resorbtie, de omvorming en de verzadigingsgraad van het organisme een belangrijke rol spelen. De carotinespiegel schommelt tusschen belangrijk breedere grenzen en reageert beduidend sneller op alimentaire invloeden dan de vitamine A-spiegel.

Wanneer men gezonde personen onderzoekt, waarbij men dus mag aannemen, dat de resorbtie en de omvorming

normaal verlopen, wordt de vitamine A-bloedspiegel de uitdrukking van twee factoren: van de vitamine A-opname over langeren tijdsafstand en van de reserves, waarover het lichaam beschikt.

Sprekende over de waarde der vitamine A-bepaling, wil ik tenslotte nog wijzen op de ruimere beteekenis, die WOLFF (123) haar indertijd toekende door te schrijven, dat de bepaling van de vitaminen A en C in het bloed een geschikte methode is om den voedingstoestand van een bepaalde bevolkingsgroep na te gaan. Hij vond dat, wanneer tenminste geen bepaald diët werd gevolgd, wie voldoende vitaminen A en C tot zich neemt, ook van de andere bestanddeelen van het voedsel wel voldoende zal krijgen. Voor dit doel is de vitamine A-bepaling dan ook meermalen gebruikt (26, 92, 91, 116).

HOOFDSTUK III.

WELKE METHODE MOET BIJ ONDERZOEK NAAR DEN VITAMINE A-SPIEGEL VAN HET BLOED- SERUM WORDEN GEVOLGD.

a. De methode van van Eekelen en Emmerie.

Uit de reactie van CARR en PRICE 15) zijn verschillende bepalingsmethoden voortgekomen, waarvan voor het bloed de in het Hygiënisch Laboratorium te Utrecht door VAN EEKELEN en EMMERIE uitgewerkte methode wel de meeste bekendheid heeft gekregen en de meeste navolging heeft gevonden.

Het principe dezer bepaling is als volgt 34, 36): vitamine A wordt bepaald in een extract van bloedserum door meting van de intensiteit der blauwe kleur, die met het reagens van CARR en PRICE (verzadigde oplossing van SbCl_3 in CHCl_3) ontstaat. De meting geschiedt in den Lovibondtintometer. Naast vitamine A geven de eveneens in het serum voorkomende carotinoïden (carotine, xanthophyll en eventueel lycopine) ook een blauwe kleur met SbCl_3 , die de blauwe kleur van het vitamine A versterkt. Om het vitamine A-gehalte te meten, moet men de blauwe kleur, die door de carotinoïden ontstaat, dus van de aflezingswaarde af-trekken. Men meet daartoe de gele kleur van het extract vóór de toevoeging van SbCl_3 . Deze gele kleur wordt namelijk door de carotinoïden veroorzaakt. Heeft men zodoende het gehalte aan carotinoïden gevonden, dan kan men de blauwintensiteit berekenen, die deze hoeveelheid carotinoïden met SbCl_3 veroorzaakt. Deze blauwwaarde trekt men van de afgelezen blauwintensiteit af en zoo vindt men de door vitamine A veroorzaakte blauw-intensiteit.

De verschillende carotinoïden kunnen in wisselende verhouding in het serum voorkomen; de geringe concentratie,

waarin zij zich ieder afzonderlijk in 10 cc serum bevinden, maakt het echter onmogelijk ze afzonderlijk te bepalen. Daarom kan men bij de meting doen, alsof men slechts met carotine te maken heeft. De fout, die men hierdoor maakt, is zeer klein, daar gelijke hoeveelheden der verschillende carotinoïeden een ongeveer gelijk gele kleurintensiteit hebben en met SbCl_3 een even sterke blauwkleuring geven 36). Bovendien is de verhouding carotine: xanthophyll 33) (de carotinoïeden, waar het praktisch om gaat) meestal 1 : 1, zoodat men ook de helft van het gevonden carotinoïedengehalte als carotine kan aannemen.

Tenslotte is de verhouding der blauwintensiteit die door aequivalente hoeveelheden vitamine A en carotine met SbCl_3 veroorzaakt wordt ongeveer 20 : 1, zoodat de blauwkleuring door carotinoïeden in de totale blauwkleuring maar een kleine rol speelt.

De gevonden blauwwaarde leest men af als Lovibond Eenheden Blauw (L. E. B.). Jarenlang heeft men gevonden vitamine A-waarden dan ook opgegeven in L. E. B. Na de invoering der Internationale Eenheden (I. E. 87) nam WOLFF 124) het getal 6.4 aan als omrekeningsfactor, in dien zin, dat $1 \text{ L. E. B.} = 6.4 \text{ I. E.}$

b. Spectrographische onderzoeken.

Met verschillende bedenkingen heeft men aan de methode van VAN EEKELLEN en EMMERIE willen tornen. De omrekening van de geel- in de blauwwaarden zou niet goed zijn 33), verschillende niet als vitamine A werkzame carotinoïeden deden hun invloed gelden op de verkregen uitkomsten 103), men diende een chromatographische analyse der verschillende carotinoïeden te maken 126) en tenslotte zouden er zekere stoffen zijn, die de reactie van CARR en PRICE remden 103).

Hoewel in de-boven aangehaalde werken deze bedenkingen stuk voor stuk werden besproken en waar noodig werden weerlegd, achtte men zich gelukkig, dat vitamine A en carotine in bepaalde gebieden van het spectrum absorptiebanden bleken te geven, waardoor men het vitamine A spectrophotometrisch hoopte te kunnen bepalen. Dit bleek inderdaad mogelijk, maar daar men hier op technische moeilijkheden stuitte, gaven verschillende onderzoekers er maar weer de voorkeur aan de blauwe vloeistoffen, die men bij de reactie van CARR en PRICE verkrijgt spectrophotometrisch te onderzoeken. Ook de vitamine A-antimoontrichlorideoplossing en de carotine-antimoontrichlorideoplossing geven namelijk typische absorptiebanden, die een bepaling dezer stoffen mogelijk maken 103).

c. Conclusie.

In 1938 schreef WOLFF 124), dat de spectrographische bepalingsmethode uitstekend is. Zij vereischt echter een heele apparatuur en er is volkomen overeenstemming met de reactie van CARR en PRICE, uitgevoerd met Lovibond-colorimeter of Pulfrich Stufenphotometer.

Op deze gronden lijkt er mij geen reden te bestaan de veelgebruikte methode van VAN EEKELN en EMMERIE, met zijn foutengrens, die de 10% niet overschrijdt 33, 46¹⁾, te verlaten.

¹⁾ Persoonlijke mededeeling van Dr. J. P. K. VAN DER STEUR, chemisch leider van het Centraal Laboratorium der Unilever N.V.

HOOFDSTUK IV.

IN HOEVERRE IS HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM EEN CONSTATE WAARDE.

a. Vraagstelling.

In velerlei overzichten kan men vinden, dat het normale vitamine A-gehalte van het bloed onderhevig is aan groote schommelingen, variaties of hoe men het verder genoemd heeft.

Dat de bedoeling der auteurs vaak niet duidelijk is, behoeft mijns inziens geen verwondering te wekken, daar ik nog nergens de vraagstelling ben tegengekomen, zooals die volgens mij behoort te zijn.

Men heeft hier namelijk met twee verschillende dingen te maken en wel:

1. Is bij het enkele individu de vitamine A-spiegel een constante waarde.

2. In hoeverre vindt men, als men een aantal verschillende personen onderzoekt, een zelfde waarde voor het vitamine A-gehalte.

Daar deze beide vragen nooit als zoodanig zijn gesteld, zijn zij ook niet, althans niet met opzet, als zoodanig beantwoord. Ik wil trachten de mij ten dienste staande literatuur over dit onderwerp in dit licht te bezien.

b. Is de vitamine A-spiegel bij het enkele individu een constante waarde?

De uitspraak, dat de vitamine A spiegel bij normale personen spoedig constant wordt en daarna zelfs geen variaties met de jaargetijden vertoont (24), is zonder nadere verklaring niet duidelijk. Wanneer men echter weet, dat

uit den aard en de strekking van het artikel blijkt, dat hier met „normale personen” het normale jonge kind, en met „spoedig” spoedig na de geboorte wordt bedoeld, wordt de opgeworpen vraag rechtstreeks bevestigend beantwoord.

Voorts meenen STEPP en WENDT 104), mede op grond van de bovenbeschreven belastingsproeven, dat ons lichaam er naar streeft een zeker vitamine A-niveau in het bloed-serum op peil te houden.

Ook een uitspraak als „Berücksichtigen muss man allerdings hier das physiologische Absinken des Karotinspiegels „bei fast gleichbleibendem Vitamin A in den Wintermonaten” zou misschien in dit kader kunnen passen. Het gaat hier om de bespreking der resultaten van een voedingsonderzoek 114) bij 150 man van den Duitschen arbeidsdienst, waarbij eenzelfde groep personen aan een herhaald bloedonderzoek werd onderworpen. De uitkomsten zijn weergegeven in gemiddelde getallen en waar de verkregen resultaten denkelijk aan het licht getreden zijn door de gelijk vormig gekozen omstandigheden van leeftijd, geslacht en voeding, wil dit toch nog niet zeggen, dat deze uitspraak ook voor ieder der onderzochte personen afzonderlijk geldt. Daar deze publicatie hierover geen duidelijk uitsluitel geeft, blijft het theoretisch mogelijk, dat individueele flinke schommelingen door het middelen zijn genivelleerd.

c. In hoeverre vindt men bij verschillende personen een gelijk vitamine-A gehalte in het bloed.

De navolgende mededeelingen zijn ontleend aan onderzoekingen, of besprekingen daarvan, bij groepen van personen, waarbij het vitamine A-gehalte één enkele maal werd bepaald.

In 1934 schreef STEPP 102), dat het vitamine A-gehalte bij gezonden sterk schommelt en ook in latere jaren is dit in werken met eenige autoriteit herhaald 71, 103).

In 1937 kan men echter van de hand van STEPP en Wendt 104) vinden, dat het vitamine A-gehalte een meer constante grootte blijkt te worden, als men personen van gelijk geslacht, gelijken leeftijd en met gelijke voedingsomstandigheden onderzoekt. Zij blijken hier het oog te hebben op andere nog niet door mij vermelde uitkomsten van het zoojuist besproken voedingsonderzoek 114) en op een gelijkvormig nevenonderzoek 85), dat elders in het Deutsche Rijk werd uitgevoerd.

Dat in een onderzoek, waarbij carotine en vitamine A

samen werden bepaald 17) sterke schommelingen bij gezonden werden gevonden, brengt de aard der bepalingmethode mee en dit behoeft voor vitamine A als zoodanig niet te gelden.

d. De frequentie van het voorkomen van extreem lage en extreem hoge waarden.

Wat de laagste waarden betreft: ontbreken van vitamine A in het bloedsrum bij gezonden is slechts één maal beschreven 76). Anderen wijzen er daarentegen op, dat vitamine A in het bloed bij gezonde personen nooit ontbreekt 64, 103, 112).

In ander serie-onderzoek werden sterke verlagingen ten opzichte van het gemiddelde of in 't geheel niet 85), of in slechts 4—7% van de gevallen gevonden 74, 83, 114). Wanneer men deze publicaties in dit opzicht bestudeert, blijkt dit percentage extreme verlagingen minder te worden, ja, zelfs tot nul te kunnen dalen, naarmate de omstandigheden, waarin de onderzochte personen zich bevonden meer gelijk waren gekozen.

Over het voorkomen van extreem hoge waarden in serie-onderzoek zijn wij minder goed ingelicht. Uit een enkele mededeeling weten wij, dat ze niet gevonden werden 85). Verder is er uit belastingsproeven wel voldoende bekend, dat er voor vitamine A in het bloed spoedig een grens wordt bereikt, welke maximumwaarde de uitgangswaarde slechts enkele malen overtreft 103, 106, 112). Dit in tegenstelling met den carotinespiegel, die na belasting de uitgangswaarde vele malen kan overschrijden 28, 104, 112).

e. Conclusie.

Het is verleidelijk na deze literatuurstudie den volgende gedachtengang te ontwikkelen:

De vitamine A-spiegel van het bloed vertoont bij het enkele gezonde individu geen belangrijke schommelingen. Wanneer een groep verschillende gezonde personen wordt onderzocht, krijgt men zeer uiteenlopende waarden. Het uiteenloopen dezer waarden wordt kleiner naarmate de onderzochte personen zich in meer gelijke omstandigheden bevinden. Zijn alle omstandigheden wat betreft geslacht, leeftijd, jaargetijde, werkzaamheden en voeding geheel gelijk, dan zal men bij verschillende gezonde personen een

vrijwel gelijk vitamine A-gehalte van het bloedserum vinden.

Voor diegenen, die deze veronderstellingen te ver gaan, hoop ik in het gedeelte „Eigen Werk” nog enkele argumenten te kunnen bijbrengen.

HOOFDSTUK V.

WAT IS HET NORMALE VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM.

a. Slecht overeenstemmende waarden.

Ondanks de vele onderzoeken, die reeds over den normalen vitamine A-spiegel van het bloedserum zijn verricht, kan men in de literatuur der laatste jaren meermalen de klacht aantreffen, dat deze onderzoeken zoo slecht met elkander overeenstemmen en dat men over het normale vitamine A-gehalte van het bloed dus nog steeds geen voldoende uitsluitsel heeft (83, 101, 106, 118).

De auteurs wijten dit niet alleen aan verschil in ras, leeftijd en gezondheidstoestand, maar vooral ook aan verschil in gevolgde bepalingsmethode.

Onderzoeken over het normale carotinegehalte (27, 28, 65, 117) hebben voor de kennis van den normalen vitamine A-spiegel slechts historisch belang, daar het gehalte aan provitamine A, zooals gezegd, wel zeer direct afhankelijk is van het juist opgenomen voedsel.

Uitkomsten van onderzoek, waarbij met methoden werd gewerkt, waarbij vitamine A en carotine samen werden bepaald (9, 16, 17, 47), kunnen geen aanleiding geven tot eenigerlei conclusie betreffende het vitamine A.

Bij onderzoek, waarbij deze beide stoffen afzonderlijk werden bepaald, is het verschil in gevolgde methode echter zeer groot (101).

In veel buitenlandsch werk werd meermalen de in Nederland uitgewerkte methode van VAN EEKEL en EMMERIE (34) gebruikt, maar wanneer ik de uitkomsten van dit heterogene onderzoek, waarin verschillende auteurs ook nog eigen modificaties op genoemde methode aanbrachten, omreken in eenheden, komen er wel zeer uiteenlopende cijfers tevoor-

schijn 64, 70, 71, 74, 83, 93, 101, 103, 104, 106, 112, 113, 114) Over verschillende vragen geven deze publicaties soms zeer goed uitsluitel, daar de uitkomsten binnen het kader van een enkel onderzoek onderling natuurlijk zeer goed vergelijkbaar zijn; met de vraag naar het normale vitamine A-gehalte van het bloed brengen zij ons niet verder. Naast de reeds genoemde factoren zullen mijns inziens de voedingsgewoonten der landstreek, waar het onderzoek werd verricht, en de welvaart van zulk een landstreek ten tijde van het onderzoek, gezien den alimentairen factor, waarvan de vitamine A-spiegel van het bloed uiteindelijk afhankelijk is, een belangrijke rol gespeeld hebben in deze zoo uiteenlopende uitkomsten.

b. Nederlandsch werk.

In alle opzichten het meest overzichtelijk is het Nederlandsche werk op dit gebied, meestentijds verricht door onderzoekers, die de methode leerden in het Hygiënisch Laboratorium te Utrecht. Hier werd de methode ter bepaling van het vitamine A-gehalte in het bloedserum gevonden en uitgewerkt. Hier en elders in Nederland werden vele onderzoekingen met deze methode verricht.

De uitkomsten van dit Nederlandsche werk, ten dele verricht in Nederland zelf 32, 33, 34, 35, 36, 44, 75, 76, 77, 78, 79, 122, 123, 124), ten deele verricht in Nederlandsch-Indië 56, 57, 99), zijn door WOLFF samengevat in zijn bekende schema:

van 0 — 4 I. E. per 10 cc serum:	slecht
van 4 — 8 I. E. „ „ „ „ :	matig
meer dan 8 I. E. „ „ „ „ :	goed,

welk schema door verschillende auteurs 57, 58, 68, 116) en ook door mijzelf 90, 92) werd gebruikt.

Ook later in Nederland gevonden cijfers zijn met dit schema in overeenstemming 115).

c. Metingen der donkeradaptatie.

Zooals gezegd, heeft men in de laatste jaren de waarde van de meting der donkeradaptatie in twijfel getrokken, in het bijzonder wat betreft de vragen, of men met deze meting in staat was een indruk in de vitamine A-voorziening van het lichaam te krijgen en of er parallelisme tusschen het verloop der adaptatie-curve en den vitamine A-spiegel van het bloed zou bestaan 66, 101).

Toch heeft men de daarvoor liggende jaren reikhalzend uitgezien naar onderzoeken, waarin het vitamine A-gehalte zou worden vastgesteld, waarbij gestoorde adaptatiecurven gingen optreden. Hierdoor zou dan kunnen blijken, of de door WOLFF aangenomen grens tusschen „matig” en „slecht” bij 4 I. E. in de adaptatiemetingen steun kon vinden. Inderdaad verschenen er, eenigen tijd nadat men deze methode van onderzoek ter hand had genomen, mededeelingen, waarin men naast de donkeradaptatie, het vitamine A-gehalte van het bloed had nagegaan. Helaas konden de schrijvers zich niet erg positief uitdrukken, terwijl de door hen opgegeven waarden niet zeer overeenstemden.

JUHÁSZ-SCHÄFFER 64) deed een onderzoek bij gezonde en zieke zwangeren. Bij ieder der 9 gevallen van verminderde adaptatie lag het vitamine A-gehalte onder 1.2 L. E. B. (methode van EEKELEN).

Volgens PIES en WENDT 83) moet men echter met de mogelijkheid van adaptatiestoornissen rekening gaan houden bij een vitamine A-spiegel van 0.6 L. E. B. (methode MENKEN). Zij namen echter ook normale adaptatiecurven waar, bij bloedwaarden, die lager waren dan 0.6 L. E. B. en zij verklaren dit door aan te nemen, dat de vitamine A-spiegel van het bloed langdurig laag moet zijn om adaptatiestoornissen te krijgen. De bloedspiegel zegt niets over het feit, of er in de retina ook vitamine A-gebrek is en misschien is het oog bij een hypovitaminose nog eenigen tijd in staat de benodigde vitamine A-hoeveelheid vast te houden of tot zich te trekken.

d. Het werk van Lindqvist.

Met een apart woord wil ik het belangrijke Zweedsche werk van LINDQVIST 71) vermelden, waaraan een geheel hoofdstuk werd gewijd in een niet lang geleden verschenen Nederlandsch proefschrift 115). In dit werk wordt een vergelijking gemaakt met de resultaten van WOLFF.

LINDQVIST vond namelijk door gecombineerd onderzoek van donkeradaptatie en vitamine A-gehalte van het bloed, dat de grens van voldoende en onvoldoende vitamine A lag bij een gehalte van 7 I. E. per 10 cc serum.

Daar hij in dit nauwkeurige werk de bepalingmethode van VAN EEKELEN en EMMERIE geheel volgde is er getracht 115) dit verschil met de Nederlandsche cijfers te verklaren door de verschillende levenswijze, met name de verschillende voedingsgewoonten in Zweden en Nederland.

Op welke wijze de door LINDQVIST gevonden cijfers toch

met die van WOLFF overeenstemmen, zal ik in het tweede gedeelte van deze studie uiteenzetten.

Hier zij voorloopig gewezen op het feit, dat LINDQVIST de door hem gevonden blauwwaarden beoordeelde door vergelijking met het vitamine A-praeparaat „Vogan”, waarbij hij de opgave, dat dit praeparaat 120.000 I. E. per 10 cc. serum bevatte, als juist aannam. Sedert dien bleek uit een publicatie van de laboratoria der fabriek, waar het „Vogan” wordt gemaakt 54), dat een gedeelte van het vitamine A in „Vogan” in veresterde vorm voorkomt, welke vorm een grootere vitamine A-werkzaamheid bezit dan de door verzeeping daaruit verkregen alcohol. Het aantal I. E., dat men voor „Vogan” vindt bleek dan ook afhankelijk te zijn van de bepalingsmethode, waarbij vooral de biologische methode groote verschillen in uitkomst gaf tegenover de chemische en physische bepalingsmethoden.

e. Conclusie.

Tot op dit oogenblik beschikt men niet over betere maatstaven ter beoordeeling van het vitamine A-gehalte van het bloedserum, dan door WOLFF in zijn bovengenoemde schema zijn weergegeven.

In het gedeelte „Eigen Werk” zal een verbeterd schema worden gegeven dat met meer moderne inzichten in overeenstemming is en dat steun vindt in het door mij verrichte onderzoek.

HOOFDSTUK VI.

WELKEN INVLOED HEEFT HET JAARGETIJD OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Onoverzichtelijke literatuur.

Jaargetijde en voeding zijn in de vitaminologie bij elkander behorende begrippen (67, 97).

Ondanks de vele suggesties, dat de winterperiode ook wat betreft de vitamine A-voorziening een slechte tijd voor het organisme is (25, 79, 106), kan ik mij na literatuurstudie niet aan den indruk onttrekken, dat de invloed van het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed slechts gering is (92). Deze literatuur is echter weinig overzichtelijk.

Om te beginnen ontmoet men ook hier weer, dat de één, zooals het behoort, van vitamine A spreekt, als hij vitamine A als zoodanig bedoelt, de ander daarentegen van vitamine A spreekt, als hij het oog heeft op vitamine A en carotine samen en een derde als het alleen om carotine gaat. Soms zelfs moet men maar raden, wat in een bepaald geval nu met vitamine A is bedoeld.

De direct alimentair tot stand komende carotinespiegel vertoont met de jaargetijden groote schommelingen (24, 85, 103, 114), in dien zin, dat het carotinegehalte aan het einde van den zomer 3-4 maal zoo hoog is als aan het einde van den winter, zooals uit de opgegeven cijfers blijkt.

Wanneer men dan ook onderzoekingen verricht, waarbij men zich van bepalingsmethoden bedient, waarbij carotine en vitamine A samen worden bepaald, is het niet verwonderlijk, dat de gevonden cijfers flinke schommelingen met de jaargetijden vertoonen, maar het is onjuist op grond hiervan te gaan zeggen, dat „het vitamine A-gehalte” zoo afhankelijk van seizoeninvloeden is (17, 47).

Wat de opname van vitamine A in verschillende jaargetijden betreft: als men de opgenomen hoeveelheden vitamine

en provitamine in carotine omrekenen en daarna samentelt 40), vindt men sprekende verschillen tusschen de opgenomen hoeveelheden in verschillende maanden. Deze verschillen kunnen echter zeer goed op rekening van carotine alleen komen.

De uitkomst van later, doch eveneens in Nederland verricht, voedingsonderzoek 62) is, dat bij de vitamine A-voorziening minder seizoeninvloed aantoonbaar is dan bij het vitamine C. Ten tijde van dit onderzoek werd echter aan vele gezinnen gevitaminiseerde (crisis)-margarine verstrekt.

Een andere mededeeling over de vitamine A-opname stamt weer van Duitsche zijde 97). Hierin wordt opgemerkt, dat er in den winter praktisch geen gevaar voor hypovitaminose A bestaat, daar het vitamine in voldoende voedingsmiddelen voorkomt ¹⁾.

b. Bepalingen in het bloed.

Het feit, dat men er den zomer voor aansprakelijk stelt 93), wanneer men hogere waarden voor vitamine A in het bloed vindt dan andere schrijvers, brengt voor een seizoeninvloed geen bewijs bij.

In Nederlandsch-Indië 26) werd bij dessabevolking in de maanden October/November twee maal zooveel vitamine A in het bloed gevonden als in de maanden Juli/Augustus.

In een voedingsonderzoek 85) bij jonge mannen van gelijken leeftijd bleek het vitamine A-gehalte in October gemiddeld 70% hooger dan in Maart.

Uit de cijfers, die STEPP als een samenvatting van het werk uit zijn kliniek geeft 103), blijkt, dat de najaarswaarden 50% hooger liggen dan de voorjaarswaarden.

Hoewel in deze onderzoekingen dus wel degelijk seizoeninvloed op het vitamine A-gehalte van het bloed kon worden aangetoond, treden deze schommelingen sterk op den achtergrond bij de wisselingen, die de carotinespiegel met de jaargetijden ondergaat. Zooals gezegd liggen de najaarswaarden hier 300—400% boven de voorjaarswaarden.

Het vitamine A-gehalte van het bloed vertoont niet alleen ten opzichte van het carotine een grootere stabiliteit door de jaargetijden, maar ook ten opzichte van b.v. het vitamine C 110).

De navolgende uitspraken van schrijvers, die zich met vitamine onderzoek in verschillende jaargetijden bezighielden, laten hierover aan duidelijkheid niets te wenschen over.

¹⁾ Bedoeld zal zijn vitamine A òf carotine.

„Unterschiede im Vitamine-A-Stoffwechsel haben wir „nicht gefunden, eine Tatsache, die sich durch die grössere „Stabilität des Vitamin A erklärt“ 82) of: „Berücksichtigen „muss man allerdings hier das physiologische Absinken des „Karotinspiegels bei fast gleichbleibendem Vitamin A in den „Wintermonaten“ 114).

Weer anderen zien den vitamine A-spiegel van het bloed bij het jonge kind spoedig constant worden, waarna het ook met de jaargetijden geen variaties meer vertoont 24).

Ook in recent Nederlandsch werk 115) wordt een seizoen-invloed op het vitamine A-gehalte ontkend.

c. Merkwaaardige dierproeven.

Volledigheidshalve wil ik hier ook mededeeling doen van enkele merkwaaardige dierproeven, welke uitkomsten ik niet goed kan interpreteren.

Bij cavia's werd gevonden, dat in het voorjaar bijna geen der dieren géén vitamine A-reserves had (bepaling in de lever), terwijl in den herfst vele dezer dieren geen of zeer kleine reserves bleken te hebben 22).

Naast dit Fransche werk verscheen in hetzelfde jaar een Duitsche mededeeling, waaruit bleek, dat het bestand aan vitamine A bij ratten (bepaling in de lever) het kleinst is in herfst en winter, terwijl het in Februari grooter begint te worden, zonder dat daarvoor van buiten af oorzaken zijn aan te wijzen.

De schrijver neemt voor dit grooter worden der vitamine A-reserves in het voorjaar het bestaan van niet alimentaire oorzaken aan 49).

d. Conclusie.

Uit deze literatuurstudie is men geneigd aan te nemen, dat, wanneer de vitamine A-spiegel bij den gezonden mensch dan misschien al niet geheel constant moge zijn, de invloed der jaargetijden aan het vitamine A-gehalte van het bloed toch goeddeels voorbij gaat. In den nazomer kan men misschien wat hogere waarden vinden dan in het voorjaar, van veel beteekenis zijn deze verschillen niet.

De opvatting, dat in winter en voorjaar vitamine A bij gezonden extra moet worden toegevoerd 79) geldt dan ook alleen voor het jonge kind en misschien ook voor zwangeren en zoogenden 25).

In het gedeelte „Eigen Werk“ ben ik in de gelegenheid eigen cijfers aan deze conclusie te toetsen.

HOOFDSTUK VII.

WELKEN INVLOED HEEFT HET GESLACHT OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Misleidende publicaties.

Hoewel in een recente Nederlandsche literatuurstudie 62) wordt medegedeeld, dat over een eventueel geslachtsverschil nog niet voldoende bekend is, wil ik vooropstellen, dat een zoodanig verschil wat betreft de vitamine A-huishouding toch niet meer in twijfel getrokken kan worden.

Het is echter verkeerd om, zooals wel getracht is 53), uit het werk van BIRGER 9) voor dit geslachtsverschil bewijzen te willen bijbrengen. BIRGER, die het bloed van paarden op het vitamine A-gehalte onderzocht, heeft daarbij carotine en vitamine A niet afzonderlijk bepaald.

Ook het werk van CATEL 16, 17) moet in dit opzicht als waardeloos worden beschouwd. Hij verrichtte zijn onderzoek bij menschen en hij vond geen verschil in den bloedspiegel bij mannen en vrouwen. Bij dit onderzoek werd de methode van DOST gebruikt, waarbij carotine en vitamine A tegelijk werden bepaald. Hoewel de auteur blijkt te weten, dat zulk een methode van onderzoek in dezen tijd nauwelijks waarde meer heeft, trekt hij uit de resultaten zijner bepalingen een groot aantal conclusies, die door andere schrijvers weer worden aangehaald 106).

b. De theorie van Birnbacher.

In de jaren 1919—1924 had BIRNBACHER gelegenheid onder de Weensche bevolking, die toendertijd in groote armoede verkeerde, een hemeralopie-epidemie waar te nemen als gevolg van een hypovitaminose A 10, 11). Hij deed daarbij de merkwaardige ontdekking, dat het hierbij hoofdzakelijk mannen betrof (88.5% van zijn geheele materiaal).

Door verder onderzoek was het hem mogelijk vast te stellen, dat de oogenschijnlijk hoogere resistentie der vrouw tegen tijdelijke vitamine A-onttrekking pas op vijftienjarigen leeftijd begon, de geheele geslachtsrijpe periode bleef bestaan, om na de menopauze weer te verdwijnen. Een uitzondering hierop maakte de zwangerschap, in welke periode ook de vrouw op een tekort aan vitamine A-opname vrij spoedig met hemeralopie bleek te reageeren.

Uit deze gegevens stelde BIRNBACHER een theorie op, die door ABELS 6) kort en duidelijk als volgt werd samengevat:

„Da das fettlösliche Vitamin A hauptsächlich in den als „Vorratsdepots dienenden Fettansammlungen des Körpers „gespeichert wird, seien in dem beim Weibe relativ stark „entwickelten Fettdepots auch wesentlich höhere Mengen „von fettlöslichem Vitamin A gespeichert als beim Manne. „Dies gebe zunächst die natürliche völlig zwanglose Er- „klärung für den Umstand, dass der weibliche Organismus „bei temporärem Entzug des Vitamin A in der Nahrung „sich viel resistenter erweise und viel seltener mit Ausfaller- „scheinungen reagiere. Auch stimmt die zeitliche Entwick- „lung dieser Resistenz bzw. Speicherungsfähigkeit (un- „gefähr das 15. Lebensjahr) genau mit jener Zeit überein, „wo sich die Fettdepots, die die weiblichen Formen be- „dingen kräftiger entwickeln.“

Tijdens de zwangerschap stelde BIRNBACHER zich een verhoogd vitamine A-gebruik voor door de verhoogde stofwisseling, zoodat tijdens de zwangerschap de grootere resistentie der vrouw tegen een tekort aan vitamine A in de voeding spoedig gebroken wordt.

In hoeverre later onderzoek over vitamine A met deze theorie in overeenstemming is, zal uit het navolgende blijken.

c. Zwangerschap en lactatie- tijdperk.

Dat de vitamine A-stofwisseling in de zwangerschap werkelijk veranderd is, kon door later onderzoek worden bevestigd. Hierbij werd aangetoond, dat hemeralopie bij zwangeren veelvuldiger voorkomt dan bij normalen 30, 31).

Ook zijn in hetzelfde jaargetijde normale ondervoede personen met een subnormale adaptatiecurve vergeleken met zwangeren, die een soortgelijke adaptatiecurve hadden, terwijl in beide groepen voeding en levensomstandigheden dezelfde waren 64). Het bleek, dat een bepaalde parenteraal toege- diende dosis vitamine A bij de niet-zwangeren de adaptatie 3—6 maal zoo langen tijd kon verbeteren als bij de zwangeren.

Voorts is later gebleken, dat bij zwangeren geregeld een lagere vitamine A-spiegel van het bloed voorkomt, dan bij normaal vergelijkingsmateriaal 50, 51, 79, 113).

In recent Nederlandsch werk 115) werd in de zwangerschap een verhoogde tolerantie voor vitamine A gevonden.

Wat voor het tijdperk der zwangerschap geldt, geldt in zekeren zin ook voor de lactatieperiode. Ook bij zoogenden werd namelijk meer hemeralopie gevonden dan bij normale vrouwen 30), terwijl ook in het bloed der zoogende een verlaagd vitamine A-gehalte bleek te bestaan 75, 76).

In de zwangerschap is veel vitamine A noodig voor den opbouw van het foetus 64) en ook tijdens de lactatie heeft men met groote verliezen rekening te houden 65), daar het vitamine A rijkelijk in moedermelk voorhanden is 16, 58, 76, 77, 78, 79, 122), vooral in de eerste weken na den partus 37, 38, 41, 80). Voor zwangeren 30, 50) en zoogenden 50, 121) is dan ook meermalen vitamine A-rijk voedsel aangeraden.

Op dit gebied zijn de veronderstellingen van BIRNBACHER dus ten volle bewaarheid, zij het misschien in grootscher vorm, dan hij indertijd wel vermoeden kon.

d. Dierproeven.

Ook bij dieren gelukte het geslachtelijke verschillen aan te toonen. Koeiensera bevatten in alle jaargetijden vele malen meer carotine en vitamine A dan bloedserum van stieren 53). Ten opzichte van ossenbloed bleek koeienbloed drie maal meer vitamine A te bevatten 73).

Bij onderzoek naar het vitamine A-gehalte van de lever van koeien en stieren 45) bleek er bij jonge dieren geen verschil te bestaan, terwijl het levergehalte aan vitamine A bij de volwassen koe vijf maal zoo groot was als bij den volwassen stier.

In ander onderzoek 84) werd in het subcutane vet bij de koe de vijftienvoudige hoeveelheid vitamine A gevonden als bij den stier.

Een speciale vermelding verdient ook het werk van BULT en SORGDRAGER, die het rattenexperiment een verschil in het gedrag der geslachten ten opzichte van vitamine A konden vaststellen 12, 13, 14), een verschil, dat niet gelegen bleek te zijn in de vastlegging bij gebruik van een A-rijk diët, maar in een snellere afgifte van het vitamine door den manlijken rat bij een vitamine A-vrij diët. Voorts blijkt dit verschil aanzienlijk kleiner te worden na castratie der manlijken ratten. Het ligt volgens deze schrijvers voor de hand hierbij te denken aan een hormonalen invloed.

e. Onderzoek bij menschen.

De waarnemingen over geslachtsverschil in de vitamine A-stofwisseling van den mensch zijn, afgezien van waarnemingen over hemeralopie, niet talrijk.

De hypovitaminotische oogverschijnselen hebben voortdurend in het middelpunt der belangstelling gestaan. In Europa en ook in Amerika kon men praktisch geen andere verschijnselen dan de hemeralopie, de lichtste vorm van hypovitaminose A, bestudeeren. In de koloniën, met name in Nederlandsch Oost-Indië, was men in de gelegenheid ernstiger oogafwijkingen door vitamine A-gebrek waar te nemen, namelijk keratomalacie en xerophthalmie ¹⁾. In 't algemeen kan men zeggen, dat de keratomalacie optreedt bij het jonge kind tot op tweejarigen leeftijd. Hieraan sterven veel kinderen, de overlevenden zijn blind. De xerophthalmie komt voor bij kinderen van 2—12 jaar. Deze aandoening geneest meestal en voert ook, hoewel minder vaak, tot blindheid. Vanwege het groote praktische belang zijn de *blindengetallen* meerdere malen bestudeerd, maar na het bovengezegde is het duidelijk, dat de vraag of er meer mannen dan vrouwen blind zijn tengevolge van hypovitaminose A, de vraag naar een geslachtsverschil in het optreden van hypovitaminotische verschijnselen niet geheel dekt. Toch geeft een vondst, dat de keratomalacie over beide geslachten gelijkelijk verdeeld is, terwijl tengevolge van xerophthalmie twee jongens ziek en blind werden tegenover één meisje (107) reeds te denken.

Zoo is ook de mededeeling te vinden, dat er wat betreft het optreden van xerophthalmie bij het jonge kind geen sexeverschil is (81).

Een tabel over het *voorkomen* der avitaminotische oogafwijkingen, eveneens afkomstig uit Nederlandsch Oost-Indië (100), vindt men hieronder overgenomen.

0—1 j.		1—2 j.		2—3 j.		3—4 j.		4—5 j.		5—6 j.		6—10 j.		10—15 j.		15—20 j.		20 j. en ouder	
m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.	m.	v.
34	20	65	54	138	124	110	82	59	58	29	12	39	8	37	2	28	4	96	18

Bij dit groote materiaal, dat door één arts in één land en onder één volk werd waargenomen, ziet men duidelijk, dat de keratomalacie onder de kinderen van 0—2 jaar geen voorkeur voor de geslachten heeft, terwijl de xerophthalmie

¹⁾ Voor nadere omschrijving en afgrenzing dezer ziekte toestanden zie men: 108) en 109).

omstreeks het 5e of 6e levensjaar duidelijk veelvuldiger bij het manlijk geslacht begint op te treden. Mogelijk kan deze jeugdige leeftijd, waarop het geslachtsverschil zich openbaart hier op rekening komen van de vroege rijpheid van de inlandsche vrouw.

Het vitamine A-gehalte van subcutaan menschenvet heeft men eens kunnen bepalen 84) bij een 49-jarige vrouw, die aan een infectieziekte gestorven was en bij een 25-jarigen man, die aan een schedelbreuk was overleden. Het subcutane vet der vrouw bleek twee maal zooveel vitamine A te bevatten als bij den man.

In een Nederlandsch onderzoek 79) dat, naar ik meen, niet tot dit doel was opgezet, wordt bericht, dat er wat betreft het vitamine A-gehalte van het bloed geen geslachtsverschil aantoonbaar was.

De literatuur van Nederlandsch Oost-Indië bevat een publicatie 26), waarin bleek, dat in Juli en Augustus in een dessa, waar de mannen hun voedsel thuis nuttigden, wél geslachtelijk verschil in den vitamine A-spiegel van het bloed te vinden was, in dien zin, dat de vrouwen en meisjes iets hoogere vitamine A- en carotinespiegels hadden dan de mannen en jongens. Het materiaal van dit onderzoek is echter zeer klein.

f. Conclusie.

De gestelde vraag, welken invloed het geslacht op den vitamine A-spiegel van het bloed bij den mensch heeft, is dus niet afdoende beantwoord.

Het verschil in de physiologie bij beide geslachten is daarentegen voldoende duidelijk. De theorie van BIRNBACHER behoeft nog steeds geen ingrijpende veranderingen te ondergaan en naarmate het onderzoek vorderde, is het begrijpelijk, dat meerdere auteurs BIRNBACHER's opvattingen onderschreven 45, 64, 84) en aanhaalden 14, 61, 96).

Over geslachtsverschil in de vitamine A-stofwisseling, in het bijzonder wat betreft het vitamine A-gehalte van het bloed bij den mensch, dient nog veel te worden onderzocht in daartoe geschikte proefopstellingen, opdat onze kennis op dit punt gelijken tred houde met onze kennis van andere gebieden der vitaminologie.

In het gedeelte „Eigen Werk” zal ik eerder door mij gepubliceerd werk 91) en nog niet beschreven uitkomsten op dit gebied bespreken.

HOOFDSTUK VIII.

WELKEN INVLOED HEEFT DE LEEFTIJD OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Misleidende publicaties.

Ook hier moeten eerst weer onderzoeken genoemd, welker uitkomsten, gezien de gevolgde bepalingsmethode, gewantrouwd moeten worden. Evenals bij de andere besproken vragen is het ook hier niet toegestaan uit cijfers, die het resultaat zijn van onderzoek, waarbij vitamine A en carotine samen werden bepaald, conclusies voor het vitamine A te trekken.

De meermalen aangehaalde „levenscurve“, die in het bloed van paarden is gevonden 9) en ook later verricht onderzoek bij den mensch 16, 17), moeten hierdoor buiten deze beschouwing vallen.

b. Zuigeling - volwassene.

Dat de lever van zuigelingen minder vitamine A bevat dan van volwassenen 121) kan, doordat dit feit van verschillende zijden werd bevestigd 25, 41) wel als vaststaand worden aangenomen. Het jonge kind wordt dus zonder vitamine A-reserve geboren en het feit, dat colostrum een veel hooger gehalte aan vitamine A heeft dan de latere moedermelk 37, 41, 80) is hiermede in volkomen overeenstemming.

In bloed, dat bij den partus van moeder en kind werd verkregen, bleek het gehalte aan vitamine A niet veel te verschillen. Wel waren de beide waarden laag ten opzichte van gezonde personen 79). Na het bovengezegde is het niet verwonderlijk, dat het vitamine A als prophylacticum in de kindergeneeskunde wordt aanbevolen 126).

c. Een „levenscurve” bij volwassenen.

Over verschil in vitamine A-gehalte van het bloed bij jonge en oude gezonde en volwassen personen staat ons slechts één publicatie ter beschikking. SCHNEIDER en WIDMANN 95) vonden in 1935 namelijk, dat het vitamine A-gehalte in het bloed lager werd naarmate de leeftijd der onderzochte personen hooger was en dat het carotinegehalte van het bloed met den leeftijd toeneemt. Zij verklaren dit door ouderdomsinsufficiëntie van de lever: de opgenomen carotine wordt niet meer voldoende omgevormd tot vitamine A, hetgeen zoowel den hoogen carotine-spiegel als het lage vitamine A-gehalte op hooger leeftijd zou verklaren. De tabel, waarin zij hun materiaal in klassen van 10 jaar hebben verdeeld en waarin deze levenscurve aanschouwelijk is voorgesteld, kan ik echter niet zeer overtuigend vinden.

d. Conclusie.

Er is een duidelijk verschil in het levergehalte aan vitamine A tusschen zuigeling en volwassene. De vitamine A-spiegel van het bloed schijnt bij den zuigeling lager dan bij den volwassene te zijn. Of volwassenen op jongeren en ouderen leeftijd een verschillend hoog vitamine A-gehalte van het bloed hebben staat nog niet voldoende vast.

In het gedeelte „Eigen Werk” zal ook een bijdrage tot de kennis van dit vraagstuk worden geleverd.

HOOFDSTUK IX.

WELKEN INVLOED HEEFT DE WELSTAND OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Opgenomen hoeveelheid vitamine A in voedingsmiddelen.

In Nederlandsch werk 40) vinden wij cijfers vermeld van de opgenomen hoeveelheid vitamine A en carotine bij arbeiders (14 gezinnen), lage ambtenaren (13 gezinnen) en hooggeplaatste ambtenaren (6 gezinnen). In alle jaargetijden werd bij deze drie groepen een belangrijk verschil in opgenomen hoeveelheid carotine ¹⁾ gevonden, in dien zin, dat lage ambtenaren meer carotine tot zich nemen dan arbeiders en hooggeplaatste ambtenaren meer dan lage ambtenaren.

b. Bepalingen in het bloed.

In Nederlandsch Oost-Indië werd gevonden, dat Europeanen een hooger vitamine A-gehalte van het bloed hadden dan Chineesche studenten en dat deze laatsten weer belangrijk meer vitamine A in het bloed hadden dan de abbevolking 26). Voorts bleken in ander onderzoek welgestelde Europeanen een hooger vitamine A-spiegel van het bloed te hebben dan ziekenhuispersoneel, terwijl hierbij weer een hooger vitamine A-spiegel werd gevonden dan bij Chineesche en inheemsche studenten 56). In een derde publicatie wordt melding gemaakt van het feit, dat Europeanen een hooger vitamine A-gehalte bleken te hebben dan inlanders 101).

In het buitenland werden overtuigende verschillen gevonden tusschen goed-gepositueerden en armlastigen 93).

Het Nederlandsche werk van WOLFF 122, 123), waarin studenten en werklozen werden vergeleken en het eveneens

¹⁾ Hier is met carotine bedoeld de som van carotine en in carotine omgerekend vitamine A.

in Nederland verrichte onderzoek van MENKEN 75, 76, 77, 78, 79), die goed-gesitueerden en vertegenwoordigers van den arbeidenden stand met elkaar vergeleek, toonen duidelijk aan, dat men bij goedgesitueerden een hooger vitamine A-spiegel van het bloed kan vinden dan bij minderen welstand.

Het is dan ook verwonderlijk, dat WESLY 115) in 1940 dezen invloed van den welstand in zijn te Utrecht uitgevoerd onderzoek niet heeft kunnen aantoonen.

c. Conclusie.

Uit de besproken literatuur blijkt de welstand het vitamine A-gehalte van het bloed duidelijk te beïnvloeden: welgestelden hebben een hooger vitamine A-spiegel dan minder goed gesitueerden.

In het gedeelte „Eigen Werk” zullen ook aan dit onderwerp enkele woorden worden gewijd.

HOOFDSTUK X.

WELKE VOEDINGSMIDDELEN MOETEN ALS DE VOORNAAMSTE VITAMINE A-BRONNEN WORDEN AANGEZIEN.

a. Voedingsmiddelen en vitaminen.

De belangrijkheid van de vraag, hoe groot de vitamine-hoeveelheid der verschillende voedingsmiddelen is, wordt tegenwoordig in breeden kring erkend en de bestudeering van dit onderwerp is een vakgebied geworden, dat een speciale beoefening gevonden heeft 42).

Wanneer men spreekt van een voldoende of onvoldoende vitamine A-gehalte van het bloed, over voldoende of onvoldoende vitamine A-reserves van het lichaam en men wil daaruit de therapeutische en prophylactische consequenties trekken, dient men het vitaminegehalte der diverse voedingsmiddelen natuurlijk nauwkeurig te kennen.

b. Physiologie.

Daar het lichaam in staat is carotine tot vitamine A om te vormen, is men gewend niet alleen die voedingsmiddelen als vitamine A-bronnen aan te zien, waarin zich veel vitamine A bevindt, maar ook voedingsmiddelen, die rijk aan carotine of wel rijk aan beide stoffen zijn. In meerdere tabellen, waarin het vitamine A-gehalte van voedingsmiddelen is neergelegd, vindt men dan ook de carotine-waarde dezer voedingsmiddelen opgegeven, waarbij het vitamine A in carotine is omgerekend. Wanneer men kennis genomen heeft van het verschillende gedrag van het lichaam tegenover deze beide stoffen bij belastingsproeven, rijst reeds de vraag, of het niet meer aanbeveling verdient steeds het vitamine A- en carotinegehalte voor voedingsmiddelen afzonderlijk op te

geven, zooals in moderne werken reeds ingang heeft gevonden 103).

Dit is van des te meer belang nu er nog niet lang geleden, naar aanleiding van het onderzoek van VAN EEKELEN en PANNEVIS, waarbij bleek, dat een groot gedeelte der carotine uit wortelen niet tot resorbtie komt, ernstig gewaarschuwd is voorzichtig te zijn met de beoordeeling van de vitamine A-waarde van groenten en vruchten 63).

Het maakt natuurlijk verschil of de vitamine A-waarde van voedingsmiddelen langs chemischen weg of in het biologische (groei)experiment bepaald is. Bij de chemische bepalingsmethode weet men wel hoeveel vitamine A in een voedingsmiddel voorkomt, maar niet de vitamine A werkzaamheid voor het organisme die door een slechte resorbtie veel kleiner kan zijn.

Voor de resorbtie van vitamine A in het darmkanaal schijnt het namelijk belangrijk te zijn, dat tegelijkertijd een geschikt vet of een geschikte olie aanwezig is 8). Bij ratten, die carotine in een bepaalde olie kregen, bleek deze stof geheel geresorbeerd te worden, terwijl bij toediening van vitamine A of carotine in andere oliën kon worden geconstateerd, dat 90% dezer stoffen niet werden opgenomen. Bij deze proeven werden groeicurven gemaakt en werd er onderzocht in hoeverre vitamine A, resp. carotine, weer in de faeces kon worden aangetoond.

c. Verschillende vitamine A-bronnen.

Levertraan en eigeel zijn belangrijke vitamine A-bronnen, maar wat de gewoonlijk gebruikte voedingsmiddelen betreft, staat de (room)boter met zijn rijk gehalte aan beide stoffen, vitamine A en carotine, bovenaan 61, 103). Daarna volgen verschillende groenten 61, 103).

Ten plattelande van Nederland werd gevonden, dat de gevitaminiseerde crisismargarine voor de vitamine A-voorziening van essentiële betekenis is. Daarnaast bleek de vitamine A-opname nagenoeg geheel afhankelijk van het gebruik van carotine-rijke groenten 62). De Nederlandsche bevolking gebruikt in breede lagen margarine inplaats van roomboter en slechts een gedeelte dezer margarine is gevitaminiseerd. Zodoende valt bij een groot deel der bevolking deze zoo belangrijke vitamine A-bron weg, en omdat melk en eieren duur zijn, is er meermalen een lans gebroken voor het vitaminiseeren van alle in den handel gebrachte

margarine 60, 63). De wenschelijkheid hiervan is van overheidswegen nog steeds niet ingezien.

d. Conclusie.

Bij dat gedeelte der Nederlandsche bevolking, dat over bescheiden geldmiddelen beschikt, is de boter de eenig belangrijke vitamine A-bron, mits roomboter of gevitamineerde margarine wordt gebruikt. De verdere vitamine A-voorziening komt bijna geheel op rekening van carotinerijke groenten.

In het tweede gedeelte heb ik gelegenheid den invloed der verschillende botersoorten op het vitamine A-gehalte van het bloed bij een bepaalde bevolkingsgroep na te gaan.

HOOFDSTUK XI.

WELKEN INVLOED HEEFT DE STOFWISSELING OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Vraagstelling.

Waar ik in de voorafgaande hoofdstukken den invloed van geslacht, leeftijd, jaargetijde, welstand en van den aard van het gebruikte voedsel heb nagegaan, schijnt het belangrijk ook in de literatuur uit te zien naar mededeelingen, die eenig licht kunnen werpen op de vraag, in hoeverre de intensiteit der stofwisselingsprocessen het vitamine A-gehalte van het bloed beïnvloedt.

De gedachtengang, dat het vitamine A-gehalte van het bloed bij overigens gelijke omstandigheden bij verschillende intensiteit der stofwisseling verschillend hoog zal zijn, ligt immers voor de hand.

Het is dan ook een merkwaardig feit, dat de schrijvers, die de invloeden bespreken, die het vitamine A-gehalte van het bloed bepalen, daarbij de stofwisseling, of duidelijker gezegd, de stofwisselingsintensiteit, niet als één der invloeden plegen te noemen.

Moge deze vraag naar den invloed der stofwisseling reeds uit wetenschappelijk oogpunt van voldoende belang zijn, daar haar beantwoording de kennis over de vitamine A-stofwisseling als zoodanig verrijkt, ook voor meer praktische problemen, waartegenover men zich geplaatst kan zien, is het nuttig te weten, in hoeverre men met de intensiteit der stofwisselingsprocessen rekening moet houden bij de beoordeeling van het vitamine A-gehalte van het bloed.

Ik denk hierbij aan de mogelijkheid, dat bij overigens gelijke omstandigheden de ééne onderzochte persoon of groep van personen zwaar werk verricht, terwijl de andere persoon, resp. groep van personen, lichte werkzaamheden heeft. Verder aan de vergelijking van den vitamine A-spiegel

van gemobiliseerde en bedlegerige patiënten en tenslotte aan de beoordeeling van het vitamine A-gehalte van het bloed bij personen met een door ziekelijke oorzaken verhoogde of verlaagde stofwisseling.

b. De invloed van vitamine A-gebrek op de stofwisseling.

Hoewel de verschillende publicaties over het effect van A-avitaminose of hypovitaminose A op de stofwisseling slechts indirect met dit onderwerp samenhangen, lijken zij mij in dit verband toch belangrijk genoeg om hier te worden vermeld.

Zoo kon in het ratten-experiment herhaaldelijk worden aangetoond, dat gebrek aan vitamine A leidde tot een verhoogde grondstofwisseling (19, 20, 21, 43), terwijl dit later ook bij cavia's werd gevonden (23).

Uit histologisch onderzoek van de schildklier bij konijnen (18, 52) werd aangenomen, dat vitamine A de hormoonproductie der schildklier remt, zoodat men zich kan voorstellen, dat bij gebrek aan vitamine A meer thyroxine wordt gevormd, waardoor een verhooging van de basale stofwisseling ontstaat. Hiermede komt men ongemerkt terecht in de vele mededeelingen over het antagonisme tusschen vitamine A en thyroxine, waarop ik niet verder in wil gaan, daar dit antagonisme door het vele werk, dat op dit gebied is verricht, nu langzamerhand wel voldoende bewezen is.

Het zij voldoende, er op te wijzen, dat een tekort aan vitamine A een stofwisselingsverhoging veroorzaakt, waarbij meerdere auteurs zich voorstellen, dat dit door een verhoogde thyroxine-productie, althans door een overheerschen van het thyroxine in het vitamine A-thyroxine evenwicht tot stand komt.

Zoo kan men van de hand van ABELIN (3) zelfs vinden, dat hyperthyreose experimenteel kan worden opgewekt door een tekort aan vitamine A in de voeding.

Naast deze publicaties, die zich hoofdzakelijk bezig houden met de grondstofwisseling, zijn ook dierproeven gedaan (55, 98), waarbij het gedrag van dieren op vitamine A-rijke voeding werd vergeleken met dat van vitamine A-vrij gevoede dieren. Hierbij bleek niet alleen, dat de met vitamine A-rijke kost gevoede dieren een langer leven hadden, maar tevens, dat zij levendiger waren en van een hogere vitaliteit bleek gaven dan de contrôledieren.

c. Het vitamine A-gehalte van het bloed bij door ziekelijke oorzaken verhoogde of verlaagde stofwisseling.

Infectieziekten verlagen het vitamine A- en carotinoïeden-gehalte van het bloedserum 24). Dit zou door de bij de koorts optredende verhoogde stofwisseling kunnen komen.

Het is echter de vraag, of de vondst, dat patiënten met open longtuberculose een lageren vitamine A-spiegel hebben naarmate hun algemeene toestand slechter is 120) in denzelfden zin mag worden gebruikt, daar hier wel heel gemakkelijk andere factoren, die van beteekenis voor het vitamine A-gehalte van het bloed zijn, een rol kunnen gaan spelen.

Vervolgens is in een aantal mededeelingen in de literatuur vastgelegd, dat bij zwaren morbus Basedow met flinke verhooging van de grondstofwisseling een sterke verlaging, ja, zelfs een volledig ontbreken, van vitamine A in het bloedserum kan worden gevonden.

Bij den omgekeerden toestand, de athyreose, resp. hypothyreose wordt merkwaardigerwijze hetzelfde gevonden. In het bloed van lijders aan myxoedeem en cretinisme komt vitamine A in geringe hoeveelheid voor en kan ook hier zelfs ontbreken 103). Wanneer bij deze toestanden met verlaagde grondstofwisseling belastingsproeven met carotine worden gedaan, gelukt het wel den carotinoïedenspiegel van het bloed te verhoogen, het vitamine A-gehalte echter blijft laag.

Hier komt andermaal het verband tusschen vitamine A en thyroxine ter sprake en waar ik, zooals gezegd, het groote aantal dierproeven, dat het antagonisme tusschen deze beide stoffen bewijst, niet wil bespreken, zoo moeten hier toch enkele woorden worden gewijd aan de vraag, hoe men zich moet voorstellen, dat het voor de stofwisseling zoo belangrijke thyroxine in de vitamine A-stofwisseling ingrijpt.

d. De rol van het thyroxine in de vitamine A-stofwisseling.

Sinds lang is bekend, dat bij cavia's, die extra thyroxine-giften krijgen, een verminderd vermogen bestaat het vitamine A in de lever op te stapelen 1, 5). In den beginne werd daardoor aangenomen, dat thyroxine de omzetting van carotine in vitamine A remde, totdat FASOLD en HEIDEMANN 48) in hun beroemd geworden experiment aantoonde, dat bij een geit, die normalerwijze in de melk vitamine A, maar geen carotine uitscheidt, na thyreoïdectomie wel carotine, maar

geen vitamine A in de melk verschijnt. In den zin van het bestaande antagonisme tusschen vitamine A en thyroxine hebben zij dit zoo uitgelegd, dat na uitschakeling der schildklierwerking door het ontbreken van thyroxine de omzetting van carotine in vitamine A zoo vergaand gestoord wordt, dat inplaats van vitamine A het onveranderde carotine in de melk verschijnt. Hier blijkt dus, dat het thyroxine voor de omzetting van carotine in vitamine A noodig is, terwijl bij ontbreken van thyroxine deze omzetting gestoord is.

Hoewel niet als zoodanig te boek gesteld, is uit de genoemde, en ook uit andere mededeelingen, die elkander op vele punten niet dekken (4, 69, 72, 94, 111, 112), de volgende gedachtengang te ontwikkelen, die, hoe schematisch ook, in haar eenvoud met de feiten op bevredigende wijze in overeenstemming is.

Thyroxine is noodig voor de omvorming van carotine in vitamine A. Bij een te veel aan thyroxine verdwijnt het vitamine A na de omvorming op één of andere wijze; het wordt althans niet op de gebruikelijke manier (in de lever) opgestapeld. Het is mogelijk, dat de beschadigde lever, zooals die bij hyperthyreoidie voorkomt, het vitamine A niet op kan stapelen, zoodat het ergens anders blijft en daarna geëlimineerd wordt. Het is ook mogelijk, dat de overmaat thyroxine het omgevormde vitamine A direct aangrijpt en afbreekt, in ieder geval is bij hyperthyreose op die manier het vitamine A-verbruik verhoogd (2, 104, 112), er is geen of weinig depôt van vitamine A in de lever (1, 5, 69) en de bloedwaarden zijn laag.

Bij myxoedeem en cretinisme is er te weinig thyroxine, het vitamine A-verbruik is verminderd, het carotine wordt niet tot vitamine A omgevormd, het vitamine A-gehalte van het bloed is ook bij dezen toestand verlaagd.

e. Vitamine A en hyperthyreoidie.

Dat ook bij den mensch de vitamine A-stofwisseling bij hyperthyreoidie veranderd is, blijkt reeds uit de waarneming van de bij hyperthyreoidie optredende stoornissen in de donkeradaptatie (30, 59, 119, 125). Bepalingen in het bloed werden door enkele onderzoekers verricht. De eerste en meest aangehaalde mededeeling hierover is die van WENDT (112), die in 1935 enkele gevallen van BASEDOW beschreef met zeer lage vitamine A-waarden in het bloed, terwijl het vitamine A in één geval geheel ontbrak, hetgeen hij bij gezonden nog nooit had waargenomen. Later werd zulk een verlaging, zij het op veel minder overtuigende wijze, nog

wel vaker gevonden 71, 88, 95). THIELE en SCHERFF 106) kwamen op grond van eigen onderzoeken tot de opvatting, dat een normale of verhoogde vitamine A-spiegel niet beslist tegen hyperthyreose pleit, maar dat een lage vitamine A-spiegel er wel voor pleit.

Door de inrichting van het onderzoek en doordat het materiaal vaak zeer heterogeen en/of zeer klein was, werd meestal geen verband tusschen een eventuele verlaging van het vitamine A-gehalte van het bloed en de verhooging der grondstofwisseling waargenomen 71, 88, 112). THIELE en SCHERFF 106) meenen echter wel, dat de verlaging van het vitamine A-gehalte van het bloed vaak met het klinisch beeld in overeenstemming is.

Een onderzoek naar het eventuele verband tusschen de grondstofwisselingsverhoging en het vitamine A-gehalte van het bloed in een speciaal tot dit doel opgezet onderzoek, waarvan de proefopstelling de meest gunstige voorwaarden schept om dit eventuele verband vast te leggen, treft men in de literatuur niet aan.

f. Meer physiologische ervaringen.

Waar de besproken literatuur zich voornamelijk bezig houdt met de grondstofwisseling (ruststofwisseling) en dan nog in hoofdzaak met de pathologisch verhoogde grondstofwisseling, heb ik in de literatuur uitgezien naar onderzoeken van meer physiologischen aard, die zich met arbeidsstofwisseling (bewegingsstofwisseling) bezig hielden.

Waar de publicaties over de grondstofwisseling reeds schaarsch blijken te zijn, over den invloed van een verhoogde, resp. verlaagde, arbeidsstofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed zijn de mededeelingen nog minder talrijk.

Het eenige onderzoek waarin deze vraag benaderd wordt is het werk van WESLY 115), die gedurende een jaar het vitamine A-gehalte van het bloed bij een aantal hem goed bekende gezinnen te Utrecht bestudeerde.

Uit de door hem gevonden cijfers leidt hij af, dat bij verhoogde activiteit een verhoogde vitamine A-spiegel van het bloed wordt waargenomen, terwijl bij een geringe activiteit lage waarden worden gevonden. Verhoogde activiteit, huiselijke moeilijkheden, „zorgen”, met daarbij onvoldoende aanbod leiden tot een verlaging van het vitamine A-gehalte. Zulk een laag gehalte is met vitamine A-toediening weer op normale hoogte te brengen. Het lage vitamine A-gehalte van het bloed bij geringe activiteit en „vegeteeren” is met vitamine A-giften niet te corrigeeren.

g. Conclusie.

Voor zoover over gegevens betreffende den invloed van de stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed kan worden beschikt laat zich het volgende zeggen.

Een verhoogde grondstofwisseling geeft lage waarden voor vitamine A in het bloed. Een verhoogde bewegingsstofwisseling schijnt daarentegen verhoogde vitamine A-waarden te geven. Bij een verhoogde grondstofwisseling wordt het beschikbare vitamine A door de hoge stofwisselingsintensiteit eenvoudig „verstofwisseld”; voor het mechanisme bij verhoogde bewegingsstofwisseling is nog geen voldoende verklaring. Men zou zich kunnen voorstellen, dat men bij een verhoogde bewegingsstofwisseling te maken heeft met een „transporthypervitaminaemie”, zooals dat voor andere stoffen bekend is. Daartegen pleit echter, dat bij vermeerderde behoefte, die bij zwangerschap en lactatie aanwezig is, lage vitamine A-spiegels in het bloed worden gevonden. Men zou dan al moeten aannemen dat bij verhoogde activiteit wel meer vraag naar vitamine A is, maar dat het lichaam tegenover deze vraag gemakkelijk een overmaat ter beschikking kan stellen, zoodat men in het veneuse bloed na het passeeren der weefsels nog een hoog vitamine A-gehalte vindt, terwijl bij zwangerschap en lactatie groote vitamine A-hoeveelheden aan foetus, resp. moedermelk, voor het organisme verloren gaan, zoodat het vitamine A-gehalte van het bloed laag wordt.

Bij een verlaagde grondstofwisseling vindt men verlaagde vitamine A-gehalten van het bloed, het carotine wordt door gebrek aan het voor de omzetting noodzakelijke thyroxine niet tot vitamine A omgevormd. Bij een verlaagde bewegingsstofwisseling zijn de waarden ook laag: het vegeteerende organisme heeft slechts weinig behoeften, aangeboden vitamine A wordt schijnbaar niet op prijs gesteld en uitgescheiden, de spiegels stijgen althans in zulk een toestand niet na belasting met vitamine A.

Het weinige wat over den invloed der stofwisselingsintensiteit op het vitamine A-gehalte van het bloed bekend is, maakt het niet mogelijk kortweg te zeggen, hoe de vork in den steel zit.

Ook bij een proeve tot het opstellen van een werkhypothese ziet men zich voor vreemde coincidenties geplaatst, die het tot nu toe niet mogelijk maken een aannemelijken gedachten-gang te ontwikkelen, die de bekend geworden feiten bevredigend overkoepelt. Oogenschijnlijk ontbreken er nog te veel

schakels van den keten, waarmede de vitamine A-stofwisseling als zoodanig aan de stofwisselingsprocessen van het lichaam is gebonden.

Zonder de illusie te hebben, dat deze problemen in één enkel onderzoek kunnen worden opgelost, zal ik in het gedeelte „Eigen Werk” ook een bijdrage tot de kennis van deze vraagstukken leveren.

INLEIDING

INLEIDING EN METHODE VAN ONDERZOEK

EIGEN WERK

EERSTE GEDEELTE

ONDERZOEKINGEN BIJ GEZONDE PERSONEN

HOOFDSTUK XII.

MATERIAAL EN METHODE VAN ONDERZOEK.

Aan het einde van den zomer, in October en in de eerste helft van November 1939, onderzocht ik het vitamine A-gehalte in het bloedserum van in Rotterdam woonachtige personen.

In het „biologische” voorjaar, na den winter 1939—1940, onderzocht ik in de tweede helft van Februari en in de eerste helft van Maart andermaal zulk een groep normale personen, eveneens afkomstig uit Rotterdam. De leeftijden varieerden van 20 tot 55 jaar en de bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes, die bij elkeen werd nagegaan, was nooit hoger dan 20 mm na 1 uur. Geen der onderzochte vrouwen was zwanger, zoogende of in de menopause.

Mijn beide series zijn niet groot. Bij een onderzoek dat bij normale personen wordt uitgevoerd blijken er altijd maar weinig menschen niet onder dokter's handen te zijn en als geheel gezond te mogen worden beschouwd. Nu ik mij tot doel gesteld had om gezonde *echtparen* te onderzoeken, die bovendien ten minste de laatste 14 dagen hetzelfde ter tafel komende voedsel hadden genuttigd, werd mijn materiaal weer belangrijk kleiner en zoo vielen de beide series minder groot uit dan ik oorspronkelijk had verwacht. Mijn keus leek bij den aanvang van het onderzoek groot genoeg. Ik zocht namelijk de te onderzoeken echtparen onder de ouders van kinderen, die op de interne en chirurgische kinder-afdeelingen van het Gemeente Ziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam waren en werden opgenomen. De ouders van kinderen met broncho-pneumonie en andere typische interne ziekten betrok ik niet bij mijn onderzoek, om de mogelijkheid uit te sluiten door deze handelwijze meer deficiënt gevoede gezinnen in het materiaal te betrekken dan toelaatbaar was, wilde het materiaal een afspiegeling van de vitamine A-verzorging van normale personen geven, waarmee ik mijn

patiënten kon vergelijken. De onderzochte echtparen waren dan ook ouders van kinderen, die leden aan vergiftigingen, breuken, en aan de gevolgen van traumata. Daar ik deze soort kinderen bij voortduring in een groot aantal te zien kreeg, kon ik mij, toen ik mijn onderzoek ging instellen, dan ook niet indenken, hiermede relatief zoo weinig gezonde echtparen te zullen bereiken. Nochtans ben ik in staat mededeeling te doen over het resultaat van 78 bepalingen.

Bij het opnemen der voedingsanamnese ging, zooals gezegd, mijn belangstelling in de eerste plaats uit naar de gelijkheid van het opgenomen voedsel bij mannen en vrouwen: bovendien maakte ik onderscheid naar de soort boter, die het gezin gewend was te gebruiken: niet-gevitaminiseerde margarine, gevitaminiseerde margarine of roomboter. Het grootste deel van de onderzochte echtparen behoorde tot de bevolkingsgroep der werklozen, een gedeelte behoorde tot de arbeidende klasse en er bevonden zich onder hen enkelen die afkomstig waren uit den stand der kleine ambtenaren.

Bij alle onderzochte personen werd het bloed in nuchteren toestand om omstreeks 9 uur in den morgen uit de gestuwde armvena afgenomen.

Een voor afzonderlijke doeleinden ingericht nevenonderzoek, dat een tiental andere vitamine A-bepalingen omvat, zal later worden besproken.

De vitamine A-bepalingen werden uitgevoerd in het Centraal Laboratorium der Unilever N.V., chemisch leider Dr. J. P. K. VAN DER STEUR.

HOOFDSTUK XIII.

WELKEN INVLOED HEEFT HET GESLACHT OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

Over geslachtsverschil in de vitamine A-stofwisseling bij den mensch is slechts weinig bekend, in het bijzonder over den invloed van het geslacht op het vitamine A-gehalte van het bloed.

In de tabellen I en II zijn de uitkomsten van het eigen onderzoek neergelegd; het vitamine A-gehalte is opgegeven in I.E. per 10 cc. serum, het carotinoiedengehalte in γ per 10 cc. serum. In beide tabellen is het verschil in vitamine A-en carotinoiedengehalte tusschen man en vrouw berekend.

a. Het vitamine A-gehalte in het najaar.

In tabel I, die de cijfers der najaarsserie weergeeft, is zichtbaar, dat de man vrij geregeld een hooger vitamine A-gehalte van het bloed heeft dan de vrouw.

Van de twintig gevallen had de man veertien maal een hooger vitamine A-gehalte, waarbij het verschil in acht gevallen groter was dan 1 I.E.

In vijf van de twintig gevallen had de man een lager vitamine A-gehalte van het bloed dan de vrouw, waarbij het verschil slechts één maal groter was dan 1 I.E.

Bij berekening van het gemiddeld verschil blijkt, dat het vitamine A-gehalte van het bloed bij den man gemiddeld 0.87 I.E. hooger is dan bij de vrouw.

De berekening van de waarschijnlijke afwijking van het gemiddeld verschil geeft aan dit verschil, hoewel geen statistische zekerheid, een vrij groote statistische waarschijnlijkheid.

TABEL I

DE INVLOED VAN HET GESLACHT OP HET
VITAMINE A- EN CAROTINOIEDEN-GEHALTE
VAN HET BLOED.

NAJAARSSERIE.

Leeftijd		Vitamine A ¹⁾ in I.E.			Carotinoïeden ¹⁾ in γ		
man	vrouw	man	vrouw	verschil	man	vrouw	verschil
34	27	7.4	4.4	+3.0	6.7	6.0	+0.7
26	26	7.2	4.3	+2.9	3.4	8.9	-5.5
46	43	9.0	6.2	+2.8	8.9	12.8	-3.9
36	33	6.7	4.3	+2.4	9.1	7.1	+2.0
23	22	4.5	2.7	+1.8	4.1	5.3	-1.2
49	35	7.2	5.6	+1.6	6.9	9.5	-2.6
36	29	7.3	6.0	+1.3	4.5	5.6	-1.1
41	36	7.3	6.2	+1.1	9.0	5.4	+3.6
45	43	6.1	5.2	+0.9	6.7	7.4	-0.7
41	40	5.4	4.7	+0.7	8.6	4.0	+4.6
47	45	5.7	5.2	+0.5	4.0	7.3	-3.3
36	34	4.6	4.2	+0.4	4.1	5.6	-1.5
46	44	6.4	6.0	+0.4	10.2	8.2	+2.0
49	46	6.4	6.1	+0.3	13.6	14.9	-1.3
34	33	5.4	5.4	—	4.4	5.4	-1.0
40	35	5.1	5.2	-0.1	3.3	7.6	-4.3
30	28	6.2	6.5	-0.3	9.6	5.4	+4.2
33	33	5.0	5.5	-0.5	5.9	4.7	+1.2
45	42	5.0	5.7	-0.7	7.4	7.6	-0.2
33	30	5.1	6.2	-1.1	5.4	6.3	-0.9
		gemiddeld verschil		+0.87	gemiddeld verschil		-0.46
		waarschijnlijke afwijking ²⁾		± 0.80	waarschijnlijke afwijking ²⁾		± 1.84

¹⁾ per 10 cc. bloedserum.

²⁾ gebruikte formule: waarschijnlijk afwijking = $0.6745 \sqrt{\frac{\sum(a^2)}{n}}$.

b. Het vitamine A-gehalte in het voorjaar.

In tabel II zijn de uitkomsten der voorjaarsserie zichtbaar. In deze cijfers is het niet mogelijk een verschil naar deze of gene zijde tusschen de beide geslachten te zien.

Van de negentien gevallen had de man negen maal een hooger vitamine A-gehalte van het bloed dan de vrouw, waarbij het verschil in drie gevallen grooter was dan 1 I.E. In tien van de negentien gevallen had de man een lager vitamine A-gehalte dan de vrouw, waarbij het verschil eveneens in drie gevallen grooter was dan 1 I.E.

Uit de berekening van het gemiddeld verschil en de waarschijnlijk afwijking daarvan blijkt dan ook geen verschillende hoogte van het vitamine A-gehalte bij man en vrouw te bestaan.

c. Het carotinoiedengehalte in voor- en najaar.

In de najaarsserie, zoowel als in de voorjaarsserie (tabel I en II) blijken de cijfers voor carotinoïeden aan een veel grootere spreiding onderhevig dan die van het vitamine A-gehalte. Ditzelfde blijkt ook te gelden voor de in beide tabellen berekende verschillen tusschen man en vrouw. De grootere strooing dezer verschillen komt dan ook duidelijk tot uiting in de berekende waarschijnlijke afwijking van het gemiddeld verschil.

De gemiddelde verschillen zelf zijn klein.

d. Conclusie.

In het najaar werd bij man en vrouw een verschil in vitamine A-gehalte van het bloed gevonden, welk verschil eenige aanspraak op statistische waarschijnlijkheid kan maken.

Dat er tusschen het manlijke en het vrouwelijke geslacht verschillen in de physiologie van het vitamine A bestaan, is in dierproeven voldoende bewezen en ook bij den mensch geeft de literatuur daarvoor voldoende aanwijzingen. Een verschil in het vitamine A-gehalte van het bloed tusschen man en vrouw is nog niet eerder aangetoond en ik meen dit te hebben kunnen vinden door de keuze van het materiaal en door de methode van onderzoek.

In hoeverre men dit in het najaar, wellicht in nauwkeuriger proefopstelling, telkens weer zal kunnen vinden, zal door nader onderzoek moeten worden aangetoond. Ook de vraag,

TABEL II

DE INVLOED VAN HET GESLACHT OP HET
VITAMINE A- EN CAROTINOIEDEN-GEHALTE
VAN HET BLOED.

VOORJAARSSERIE.

Leeftijd		Vitamine A ¹⁾ in I.E			Carotinoïeden ¹⁾ in γ		
man	vrouw	man	vrouw	verschil	man	vrouw	verschil
37	36	7.7	4.7	+3.0	3.1	2.5	+0.6
36	32	5.6	2.7	+2.9	4.7	3.5	+1.2
41	40	7.9	6.6	+1.3	16.4	10.8	+5.6
45	42	6.2	5.4	+0.8	5.7	4.2	+1.5
50	41	7.1	6.5	+0.6	5.8	6.8	-1.0
29	23	6.9	6.3	+0.6	3.2	4.1	-0.9
48	50	6.0	5.7	+0.3	3.9	4.5	-0.6
40	28	6.0	5.9	+0.1	5.0	9.3	-4.3
30	28	6.1	6.0	+0.1	6.9	3.5	+3.4
47	44	6.1	6.2	-0.1	6.2	4.7	+1.5
28	27	4.1	4.4	-0.3	2.9	2.6	+0.3
37	35	6.9	7.3	-0.4	5.8	5.3	+0.5
47	37	5.6	7.2	-0.6	5.3	3.8	+1.5
45	43	5.6	6.2	-0.6	2.6	4.1	-1.5
33	33	5.6	6.2	-0.6	2.8	4.1	-1.3
54	53	6.5	7.2	-0.7	5.8	6.6	-0.8
33	29	5.7	6.9	-1.2	3.3	3.3	—
52	51	6.4	7.6	-1.2	4.0	3.9	+0.1
39	35	5.4	7.4	-2.0	2.1	4.3	-2.2
		gemiddeld verschil		+0.1	gemiddeld verschil		+0.19
		waarschijnlijke afwijking ²⁾		±0.83	waarschijnlijke afwijking ²⁾		±2.04

¹⁾ per 10 cc. bloedserum.

²⁾ gebruikte formule: waarschijnlijk afwijking = $0,6745 \sqrt{\frac{\Sigma(a^2)}{n}}$.

in hoeverre dit verschil juist aan het najaar is gebonden, laat zich uit dit onderzoek nog niet zeggen.

In het voorjaar vond ik geen verschil in het vitamine A-gehalte van het bloed tusschen de geslachten, waarmee ik natuurlijk niet wil zeggen, dat zulk een verschil in het voorjaar niet zou bestaan. Wellicht is daarvoor nog zuiverder materiaal noodig. Misschien ook is er in het voorjaar werkelijk geen verschil in het vitamine A-gehalte van het bloed bij man en vrouw.

Gaarne zou ik dit gevonden geslachtsverschil in het najaar en het gelijkblijven in het voorjaar willen inpassen in een theorie over de physiologie van het vitamine A bij beide geslachten, b.v. in de theorie van BIRNBACHER. Dit is echter helaas nog niet mogelijk, daar hiervoor over meer zekerheid en over meer gegevens dient te kunnen worden beschikt.

De voor de carotinoïden gevonden cijfers vertoonen ook bij mijn materiaal een zoo groote variabiliteit, dat ik naast overwegingen van physiologischen aard ook op praktische gronden het vitamine A-gehalte van het bloed een beter richtsnoer bij clinische onderzoeken over het vitamine A acht dan het gehalte aan carotinoïden.

HOOFDSTUK XIV.

WELKEN INVLOED HEEFT DE GEBRUIKTE SOORT BOTER OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

Daar in de literatuurstudie bleek, dat bij dat gedeelte der Nederlandsche bevolking, dat over bescheiden geldmiddelen beschikt, de boter de eenige belangrijke vitamine A-bron der voeding is, mits roomboter of gevitaminiseerde margarine wordt gebruikt, ligt het voor de hand de verkregen cijfers te groepeeren naar de gebruikte soort boter om te zien in hoeverre het nuttigen van roomboter, gevitaminiseerde margarine of niet-gevitaminiseerde margarine invloed heeft op het vitamine A-gehalte van het bloed. In tabel III zijn de resultaten dezer groepeerings neergelegd.

a. Gevitaminiseerde margarine tegenover niet-gevitaminiseerde margarine.

Bij de gevitaminiseerde margarine (V.M.) blijken de gemiddelde waarden bij mannen en vrouwen, zoowel in najaar als voorjaar, hooger te zijn dan bij de niet-gevitaminiseerde margarine (N.V.M.). In het najaar worden gemiddelden van 6.0 I.E. en 5.4 I.E. gevonden tegen resp. 5.9 I.E. en 4.9 I.E. In het voorjaar gemiddelde waarden van 6.2 I.E. en 6.3 I.E. tegen 5.7 I.E. resp. 5.3 I.E. Deze verschillen zijn echter klein en ze zijn zeker kleiner dan men zou verwachten. Ik zou dit willen verklaren door verschil in welstand.

De groep, die N.V.M. gebruikt, bevindt zich namelijk in betere welstandsverhoudingen dan de groep, die V.M. gebruikt, daar deze laatste groep overwegend uit werklozen bestaat. De groep, die N.V.M. gebruikt is daardoor in staat zich andere vitamine A-rijke voedingsmiddelen aan te

TABEL III

GROEPEERING VAN HET MATERIAAL NAAR DE
GEBRUIKTE SOORT BOTER

	Najaar				Voorjaar			
	Vitamine A		Carotinoïeden		Vitamine A		Carotinoïeden	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
GEVITAMINISEERDE (CRISIS) MARGARINE	7.4	4.4	6.7	6.0	5.7	6.9	3.3	3.3
	7.3	6.2	9.0	5.4	6.5	7.2	5.8	6.6
	6.2	6.5	9.6	5.4	6.4	7.6	4.0	3.9
	5.4	4.7	8.6	4.0	7.7	4.7	3.1	2.5
	6.1	5.2	6.7	7.4	4.1	4.4	2.9	2.6
	5.1	5.2	3.3	7.6	6.0	5.7	3.9	4.5
	5.7	5.2	4.0	7.3	6.0	5.9	5.0	9.3
	7.3	6.0	4.5	5.6	5.6	7.2	5.3	3.8
	7.2	5.6	6.9	9.5	6.9	7.3	5.8	5.3
	4.6	4.2	4.1	5.6	5.4	7.4	2.1	4.3
	5.1	6.2	5.4	6.3	7.1	6.5	5.8	6.8
	5.0	5.5	5.9	4.7	6.9	6.3	3.2	4.1
					6.1	6.0	6.9	3.5
					6.2	5.4	5.7	4.2
gemiddeld	6.0	5.4	6.3	6.2	6.2	6.3	4.5	4.6
NIET-GEVITAMINISEERDE MARGARINE	5.0	5.7	7.4	6.7	5.6	6.2	2.6	4.1
	5.4	5.4	4.4	5.4	5.6	2.7	4.7	3.5
	4.5	2.7	4.1	5.3	5.6	6.2	2.8	4.1
	6.4	6.1	13.6	14.9	6.1	6.2	6.2	4.7
	6.7	4.3	9.1	7.1				
	7.2	4.3	3.4	8.9				
	6.4	6.0	10.2	8.2				
gemiddeld	5.9	4.9	7.5	8.2	5.7	5.3	4.0	4.1
ROOMBOTER	9.0	6.2	8.9	12.9	7.9	6.6	16.4	10.8

schaffen, waardoor een vitamine A-gehalte van het bloed bereikt kan worden als in tabel III is aangegeven.

De groep, die V.M. gebruikt en die, zooals gezegd, uit minder goed-geïtueerden bestaat, beschikt niet over geldmiddelen, die het toelaten zich andere voedingsmiddelen aan te schaffen dan de juist noodzakelijke. Deze groep is wat de vitamine A-voorziening betreft, grootendeels afhankelijk van het met de gevitaminiseerde (crisis)margarine, die voor werklozen beschikbaar wordt gesteld, toegevoerde vitamine A. Daar deze (crisis)margarine veel vitamine A bevat (36 I.E. per gram), is het mogelijk, dat de groep, die V.M. gebruikt nog een hooger vitamine A-gehalte van het bloed bereikt, dan de groep die N.V.M. gebruikt.

Dat deze beschouwingen niet zoo speculatief zijn als zij wellicht schijnen, moge blijken uit de eveneens in tabel III vermelde carotinewaarden, die mijn opvatting steunen.

De groep, die N.V.M. gebruikt, heeft in het najaar een belangrijk hooger carotinespiegel dan de groep die V.M. gebruikt. Door den meerderen welstand is de groep, die N.V.M. gebruikt in staat zich gedurende den zomer andere vitamine A-bronnen in den vorm van carotine-rijke groenten aan te schaffen. De carotinespiegel van het bloed stijgt bij deze groep snel, waarna ook het vitamine A-gehalte op een hooger niveau komt. In den winter verliest deze groep de door de natuur aangeboden carotinerijke voedingsmiddelen of weet ze, door gebrek aan voorlichting, niet aan te schaffen. De carotinespiegel maakt gedurende den winter een groote daling door, zoodat het gehalte aan carotinoïden in het voorjaar belangrijk lager ligt dan in het najaar. Het vitamine A-gehalte is van deze groep in het voorjaar nog niet gedaald door de neiging van het lichaam het vitamine A-gehalte van het bloed constant te houden, maar deze daling zou onherroepelijk komen, wanneer er niet weer spoedig een zomer volgde.

De groep, die V.M. gebruikt heeft in het najaar een veel lager gehalte aan carotinoïden dan de groep, die N.V.M. gebruikt. Hier is geen geld om veel andere carotine-rijke voedingsmiddelen te koopen en het vitamine A-gehalte van het bloed wordt dan ook in hoofdzaak door het met de (crisis)margarine toegevoerde vitamine A bepaald. De hoeveelheid toegevoerd vitamine A is in winter en zomer gelijk: de bloedspiegel blijft constant. Deze groep maakt gedurende den winter begrijpelijkerwijs een veel kleinere daling van het carotinoïdengehalte door, zij eet 's zomers en 's winters de verstrekte (crisis)margarine en verder het strikt noodzakelijke.

Ik wil er ten slotte nog op wijzen, dat de laagste vitamine A-waarden, zoowel in de najaarsserie als in de voorjaarsserie, gevonden worden bij de groep, die niet-gevitaminiseerde margarine gebruikt en in beide gevallen bij vrouwen.

b. Roomboter tegenover margarine.

De roomboter geeft bij mannen en vrouwen in najaar en voorjaar de hoogste waarden voor vitamine A en carotinoïeden. In het najaar vond ik bij de roomboter 9.0 I.E. en 6.2 I.E. tegen 6.0 I.E. resp. 5.4 I.E. bij gevitaminiseerde margarine en 5.9 I.E. resp. 4.9 I.E. bij niet-gevitaminiseerde margarine. In het voorjaar gaf de roomboter waarden van 7.9 I.E. en 6.6 I.E. tegenover 6.2 I.E. resp. 6.3 I.E. bij gevitaminiseerde margarine en 5.7 I.E. resp. 5.3 I.E. bij niet-gevitaminiseerde margarine. De cijfers kunnen op dit punt echter niet meer zijn dan aanwijzingen.

In de eerste plaats is het aantal roomboter-etende gezinnen uit het materiaal hiervoor te gering.

In de tweede plaats is de welstand bij de roomboter-etende gezinnen hooger dan bij de gezinnen, waarin margarine wordt gebruikt.

In de derde plaats is het vitamine A-gehalte van gevitaminiseerde (crisis)margarine wel hoog, maar de hoeveelheid, die per persoon wordt verstrekt is maar gering. Bij een gezin van twee of meer personen varieerde dit namelijk van 60 tot 140 gram per persoon per week, terwijl men mag aannemen, dat de hoeveelheid roomboter, die in een roomboter-etend gezin per persoon genuttigd wordt, groter is.

Wellicht kunnen deze enkele cijfers aanleiding zijn om over dit onderwerp nog eens een apart, speciaal tot dit doel opgezet, onderzoek op te zetten.

c. Conclusie.

Zoo bleek het dus mogelijk, ondanks een proefopstelling die ook hiervoor niet optimaal was, het verschil in effect tusschen gevitaminiseerde en niet-gevitaminiseerde margarine op het vitamine A-gehalte van het bloed vast te stellen.

De verdeling der botersoorten over het materiaal laat geen conclusies toe over verschil in invloed op het vitamine A-gehalte van het bloed tusschen roomboter en gevitaminiseerde margarine.

HOOFDSTUK XV.

WELKEN INVLOED HEEFT DE LEEFTIJD OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

Daar het niet voldoende bekend is, of er bij volwassenen op jongeren en ouderen leeftijd een verschillend hoog vitamine A-gehalte van het bloedserum voorkomt, stelde ik hiernaar aan de hand van de zelf verzamelde cijfers een onderzoek in.

a. Verdeeling in twee leeftijdsgroepen.

In de tabellen IV en V is een verdeeling in twee leeftijdsgroepen doorgevoerd, waarbij het veertigste jaar als grens is genomen, in dien zin, dat personen tot veertig jaar worden gerekend bij de groep van jongeren leeftijd en personen van veertig jaar en ouder bij de groep van ouderen leeftijd.

De in beide tabellen voorkomende cijfers zijn direct afleedbaar uit de vorige tabellen. De cijfers van tabel IV uit tabellen I en II, de cijfers uit tabel V uit tabellen I, II en III.

De uitkomsten, die bij de roomboter-etende gezinnen werden verkregen zijn bij de geheele navolgende bewerking buiten beschouwing gelaten. Ieder, die in tabel III de met de overige cijfers weinig harmonieerende uitkomsten, die bij de enkele roomboter-etende echtparen gevonden werden, beschouwt, zal het nut hiervan inzien.

In tabel IV is dan allereerst de verdeeling van het geheele materiaal in de genoemde leeftijdsgroepen voorgesteld. Op ouderen leeftijd blijkt het vitamine A-gehalte daarbij iets hoger te zijn dan op jongeren leeftijd. Bij de groep tot 40 jaar vindt men over 43 waarnemingen een gemiddelde waarde van 5.7 I.E. tegen een gemiddelde van 6.1 I.E. over

31 waarnemingen bij de groep van 40 jaar en ouder. De overeenkomstige carotinoiedengehaltes toonen een verschil in denzelfden zin: tegenover een gemiddelde van 5.3 γ op jongeren leeftijd staat een gemiddelde van 6.4 γ op ouderen leeftijd.

De verschillen, die het geheele materiaal bij deze verdeling in twee leeftijdsgroepen blijkt op te leveren, zijn niet groot. Deze verschillen zouden niet overtuigend zijn en zouden zeker op toevalligheid kunnen berusten, wanneer men niet telkens verschillen in denzelfden zin terug kon vinden, wanneer men afzonderlijke deelen van het materiaal bij deze leeftijdsgroeping beziet. Zoo beproefde ik ook de in beide jaargetijden verkregen cijfers afzonderlijk op een eventueel leeftijdsverschil, daarna ook van mannen en vrouwen afzonderlijk in de voorjaarsserie en van mannen en vrouwen afzonderlijk in de najaarsserie. Ik zal mijn cijfers en het aantal waarnemingen, waarvan zij afkomstig zijn, niet opsommen, daar zij in tabel IV aanschouwelijk genoeg voorgesteld zijn. Het zij voldoende er op te wijzen, dat in alle zes de mogelijkheden, die deze verdeling naar de jaargetijden opleverde, zoowel voor vitamine A als carotinoïeden verschillen in denzelfden zin worden gevonden.

Wanneer men uit het geheele materiaal alle mannen en daarna alle vrouwen op een eventueel leeftijdsverschil in vitamine A- en carotinoiedengehalte van het bloed onderzoekt, zijn andermaal dezelfde uitkomsten te verkrijgen. Voor de getallen verwijs ik weer naar tabel IV.

Naast een afzonderlijke beschouwing van de jaargetijden en een afzonderlijke beschouwing van de beide geslachten is het ons mogelijk om de groep van personen, die gevitamineerde margarine gebruikt te stellen naast de groep van personen, die niet-gevitamineerde margarine gebruikt en deze beide groepen dan op hun eventueel leeftijdsverschil te onderzoeken. In tabel V zijn de uitkomsten van dit onderzoek aanschouwelijk voorgesteld. Tevens werd in tabel V een zoover mogelijke ondergroeping doorgevoerd, welke onderverdeling achttien mogelijkheden bleek op te leveren.

In op één na alle groepeeringsen werd met groote regelmatigheid op ouderen leeftijd een hooger vitamine A- en carotinoiedengehalte van het bloed gevonden dan op jongeren leeftijd. Ook hier lijkt het mij geen zin te hebben, de getallen van tabel V, die voor zichzelf spreekt, in den tekst op te nemen.

DE INVLOED VAN DEN LEEFTIJD BIJ EEN VERDEELING VAN HET MATERIAAL IN
TWEË LEEFTIJDGROEPEN.

TABEL IV.

	Vitamine A			Carotinoïeden		
	tot 40 jaar		40 jaar en ouder		tot 40 jaar	
	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarne- mingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarne- mingen	% per 10 cc. serum	aantal waarne- mingen
GEHEELE MATERIAAL						
GEHEELE MATERIAAL						
Gevit. en niet-gevit. margarine najaar en voorjaar						
mannen en vrouwen . . .	5.7	43	6.1	31	5.3	43
					6.4	31
NAAR DE JAARGETIJDEN						
NAJAAR						
Gevit. en niet-gevit. margarine						
mannen en vrouwen . . .	5.5	23	5.8	15	6.1	23
mannen alleen	5.9	10	6.1	9	5.2	10
vrouwen alleen	5.1	13	5.5	6	6.4	13
VOORJAAR						
Gevit. en niet-gevit. margarine						
mannen en vrouwen . . .	6.0	20	6.3	16	4.1	20
mannen alleen	6.0	9	6.2	9	3.9	9
vrouwen alleen	6.0	11	6.4	7	4.2	11
					5.0	16
					4.9	9
					5.0	7
NAAR HET GESLACHT						
MANNEN						
najaar en voorjaar						
gevit. en niet-gevit. margarine	6.0	19	6.1	18	4.6	19
VROUWEN						
najaar en voorjaar						
gevit. en niet-gevit. margarine	5.5	24	6.2	13	5.4	24
					6.4	13

TABEL V.

NAAR DE MARGARINE									
GEVIT. MARGARINE									
najaar en voorjaar	5.9	31	6.1	21	5.1	31	5.6	21	
mannen en vrouwen									
najaar	5.7	15	5.8	9	6.2	15	6.4	9	
najaar									
mannen	5.9	6	6.1	6	6.0	6	6.4	6	
najaar									
vrouwen	5.5	9	5.0	3	6.2	9	6.1	3	
voorjaar									
mannen en vrouwen	6.2	16	6.4	12	4.1	16	5.1	12	
voorjaar									
mannen	6.1	7	6.3	7	3.9	7	5.1	7	
voorjaar									
vrouwen	6.2	9	6.5	5	4.3	9	5.2	5	
najaar en voorjaar									
mannen alleen	6.0	13	6.2	13	4.8	13	5.7	13	
najaar en voorjaar									
vrouwen alleen	5.9	18	5.9	8	5.3	18	5.6	8	
NIET-GEVIT. MARGARINE									
najaar en voorjaar	5.0	12	6.0	10	5.2	12	7.8	10	
mannen en vrouwen									
najaar									
mannen en vrouwen	5.1	8	5.9	6	6.0	8	10.2	6	
najaar									
mannen	5.9	4	5.9	3	5.2	4	10.4	3	
najaar									
vrouwen	4.2	4	5.9	3	6.7	4	9.9	3	
voorjaar									
mannen en vrouwen	5.0	4	6.0	4	3.8	4	4.4	4	
voorjaar									
mannen	5.6	2	5.8	2	3.7	2	4.4	2	
voorjaar									
vrouwen	4.4	2	6.2	2	3.8	2	4.4	2	
najaar en voorjaar									
mannen alleen	5.8	6	5.9	5	4.7	6	8.0	5	
najaar en voorjaar									
vrouwen alleen	4.3	6	6.0	5	5.7	6	7.7	5	

b. Verdeeling in drie leeftijdsgroepen.

In tabel VI is een verdeeling in drie gelijke leeftijdsklassen van elf jaar zichtbaar.

De in deze tabel voorkomende cijfers zijn direct afleidbaar uit de tabellen I, II en III.

De uitkomsten, die bij de roomboter-etende gezinnen werden gevonden, zijn om dezelfde reden als bij de verdeeling in twee leeftijdsgroepen, buiten beschouwing gelaten.

Zodoende bestond bij de bewerking van het geheele materiaal de leeftijdsklasse van 22 t/m 32 jaar uit 18 waarnemingen, de leeftijdsklasse van 33 t/m 43 jaar uit 35 waarnemingen en de leeftijdsklasse van 44 t/m 54 jaar uit 21 waarnemingen.

De voor het vitamine A gevonden gemiddelden waren in dezelfde openvolging 5.4 I.E., 5.9 I.E. en 6.2 I.E.; voor het gehalte aan carotinoïden 5.2 γ , 5.2 γ en 6.6 γ .

Zoo blijkt dus ook bij een verdeeling van het geheele materiaal in drie leeftijdsklassen het gemiddelde vitamine A-gehalte en het gemiddelde carotinoïdegehalte van het bloed met den leeftijd te stijgen.

Voorts vergeleek ik bij deze verdeeling in drie leeftijdsklassen tevens de beide jaargetijden afzonderlijk, de beide margarinesoorten afzonderlijk en de beide geslachten afzonderlijk. In *al* deze groepeeringsen werd voor vitamine A een verschil in denzelfden zin gevonden, terwijl ook het gehalte aan carotinoïden in zeer groote regelmaat dezelfde uitkomsten vertoonde. Voor de cijfers zelf moge ik weer naar tabel VI verwijzen.

c. Verdeeling in meer leeftijdsgroepen.

Ook bij een verdeeling in meer leeftijdsgroepen blijft het verschillend hooge vitamine A- en carotinoïdegehalte dat op jongeren en ouderen leeftijd werd gevonden zichtbaar. In tabel VII is dit aanschouwelijk voorgesteld. De cijfers uit deze tabel zijn afgeleid uit de tabellen I en II.

Ook hier zijn de uitkomsten, die bij de roomboter-etende echtparen werden verkregen, buiten beschouwing gelaten.

Wanneer men tabel VII beschouwt, ziet men daar een

verdeeling van het geheele materiaal in tweeën, in drieën, in vieren en in vijven. De verdeeling in twee en drie leeftijdsgroepen werd reeds besproken en deze groepeerings zijn slechts om redenen van overzichtelijkheid in deze tabel opgenomen.

Bij een verdeeling in vier leeftijdsgroepen werden klassen van acht en negen jaar gemaakt, nl. van 22 t/m 29 jaar, van 30 t/m 37 jaar, van 38 t/m 45 jaar en van 46 t/m 54 jaar. Het is vanzelfsprekend, dat het aantal waarnemingen, waarover gemiddelde cijfers kunnen worden gegeven, bij deze verdeeling niet groot is. In de verschillende klassen kwamen resp. 14, 27, 19 en 14 waarnemingen voor.

De stijging van het vitamine A-gehalte naarmate de leeftijd hooger is, is bij deze verdeeling echter nog duidelijk genoeg zichtbaar. Gevonden werden gemiddelde waarden van 5.4 I.E., 5.8 I.E., 5.8 I.E. en 6.7 I.E. en ook de carotinoïden blijken deze stijging nog duidelijk te vertoonen. Hier werden waarden gevonden van resp. 4.8 γ , 5.4 γ , 5.7 γ en 6.8 γ .

Bij de verdeeling van het geheele materiaal in vijf leeftijdsgroepen was het mogelijk vijf gelijke klassen van zeven jaar te maken. Het aantal waarnemingen voor de verschillende leeftijdsklassen was hier resp. 7, 21, 21, 17 en 8. Ondanks het kleine aantal waarnemingen in verschillende dezer klassen, kwam ook bij deze verdeeling het leeftijdsverschil duidelijk genoeg tot uiting. Voor vitamine A werden achtereenvolgens gemiddelde waarden gevonden van 4.8 I.E., 5.5 I.E., 6.2 I.E., 5.8 I.E. en 6.8 I.E., voor carotinoïden 4.9 γ , 5.2 γ , 5.5 γ , 6.4 γ en 6.4 γ .

Het ligt voor de hand, dat men bij een verdeeling van het geheele materiaal in zeven leeftijdsgroepen nog slechts een flauwe aanduiding van dit leeftijdsverschil vindt. Bij deze verdeeling zijn er klassen, die slechts drie en vier waarnemingen bevatten. Mijns inziens mag men aan mijn materiaal dezen eisch ook niet meer stellen, daar het hier geen wiskundige getallenreeks betreft, doch cijfers, die ontleend zijn aan biologische waarnemingen.

d. Conclusie.

Op jongeren leeftijd wordt bij volwassenen een lager vitamine A- en carotinoïdengehalte gevonden dan op hooger leeftijd. Bij een verdeeling van het geheele materiaal in twee leeftijdsgroepen kan men dit leeftijdsverschil waarnemen. Ook wanneer men verschillende gelijksoortige

DE INVLOED VAN DEN LEEFTIJD BIJ EEN VERDEELING VAN HET MATERIAAL IN
DRIE LEEFTIJDGROEPEN.

TABEL VI.

	Vitamine A						Carotinoïden					
	22 t/m 32 jaar		33 t/m 43 jaar		44 t/m 54 jaar		22 t/m 32 jaar		33 t/m 43 jaar		44 t/m 54 jaar	
	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen	I.E. per 10 cc. serum	aantal waarnemingen
GEHEELE MATERIAAL												
GEHEELE MATERIAAL												
Gevit. en niet-gevit. margarine najaar en voorjaar												
mannen en vrouwen . .	5.4	18	5.9	35	6.2	21	5.2	18	5.2	35	6.6	21
NAAR DE JAARGETIJDEN												
NAJAAR												
Gevit. en niet-gevit. margarine mannen en vrouwen . . .	5.4	9	5.6	20	6.0	9	6.1	9	6.2	20	8.8	9
VOORJAAR												
Gevit. en niet-gevit. margarine mannen en vrouwen . . .	5.5	9	6.3	15	6.4	12	4.4	9	4.1	15	4.9	12
NAAR DE MARGARINE												
GEVIT. MARGARINE												
najaar en voorjaar												
mannen en vrouwen . . .	5.8	13	5.9	25	6.3	14	5.0	13	5.3	25	5.5	14
NIET-GEVIT. MARGARINE												
najaar en voorjaar												
mannen en vrouwen . . .	4.7	4	5.3	10	5.9	8	5.3	4	5.1	10	8.5	8
NAAR HET GESLACHT												
MANNEN												
Gevit. en niet-gevit. margarine najaar en voorjaar	5.8	6	6.0	17	6.2	14	5.0	6	5.2	17	6.3	14
VROUWEN												
Gevit. en niet-gevit. margarine najaar en voorjaar	5.2	12	5.7	18	6.3	7	5.3	12	5.5	18	7.2	7

DE INVLOED VAN DEN LEEFTIJD BIJ EEN VERDEELING VAN HET MATERIAAL IN
MEER LEEFTIJDSGROEPEN.

TABEL VII.

	Vitamine A in I.E.				Carotinoïden in γ			
	22 t/m 39 jaar	40 t/m 54 jaar			22 t/m 39 jaar	40 t/m 54 jaar		
Verdeeling van het geheele materiaal in twee klassen van 18 en 15 jaar	5.7 43	6.1 31			5.3 43	6.4 31		
Verdeeling van het geheele materiaal in drie gelijke klassen van 11 jaar	22 t/m 32 jaar	33 t/m 43 jaar	44 t/m 54 jaar		22 t/m 32 jaar	33 t/m 43 jaar	44 t/m 54 jaar	
	5.4 18	5.9 35	6.2 21		5.2 18	5.2 35	6.6 21	
Verdeeling van het geheele materiaal in vier klassen van 8 en 9 jaar	22 t/m 29 jaar	30 t/m 37 jaar	38 t/m 45 jaar	46 t/m 54 jaar	22 t/m 29 jaar	30 t/m 37 jaar	38 t/m 45 jaar	46 t/m 54 jaar
	5.4 14	5.8 27	5.8 19	6.7 14	4.8 14	5.4 27	5.7 19	6.8 14
Verdeeling van het geheele materiaal in vijf gelijke klassen van 7 jaar	21 t/m 27 jaar	28 t/m 34 jaar	35 t/m 41 jaar	42 t/m 48 jaar	49 t/m 55 jaar	21 t/m 27 jaar	28 t/m 34 jaar	35 t/m 41 jaar
	4.8 7	5.5 21	6.2 21	5.8 17	6.8 8	4.9 7	5.2 21	5.5 21
							6.4 17	6.4 8

N.B. De dikgedrukte getallen stellen het vitamine A-gehalte resp. carotinoïden gehalte per 10 cc. bloedserum voor, de daarachter geplaatste getallen geven het aantal waarnemingen weer, waaruit het bijbehorende gemiddelde is berekend.

gedeelten van het materiaal op hun leeftijdsverschil onderzoekt, kan men bij voortduring verschillen in den vitamine A-spiegel in denzelfden zin waarnemen.

Hoewel de gevonden verschillen niet groot zijn, blijken zij op zóó overtuigende wijze aanwezig, dat ook bij een verdeling van het geheele materiaal in meerdere leeftijdsgroepen verschillen in denzelfden zin met groote regelmatigheid zijn waar te nemen.

Voor klinische doeleinden behoeft men met dit verschil geen rekening te houden, daar het gevonden verschil slechts klein is.

HOOFDSTUK XVI.

WELKEN INVLOED HEEFT HET JAARGETIJD OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

a. Op het vitamine A-gehalte.

Bij critische bestudeering der literatuur bleek, dat de invloed der jaargetijden op het vitamine A-gehalte van het bloed geen factor van beteekenis is: de vitamine A-spiegel van het bloed blijft door de jaargetijden praktisch constant.

Wanneer in betrouwbare onderzoeken desondanks verschillende gemiddelden voor verschillende jaargetijden gevonden zijn, bleken in den nazomer iets hogere waarden te worden gevonden dan in het voorjaar.

Ook de door mij verzamelde cijfers spreken in dit opzicht duidelijke taal. Zooals in tabel III zichtbaar is, zijn voor de drie verschillende botersoorten geen groote verschillen tusschen najaar en voorjaar aanwezig.

De gevitaminiseerde margarine geeft gemiddelde waarden van 6.0 I.E. en 5.4 I.E. in het najaar tegen overeenkomstige waarden van 6.2 I.E. en 6.3 I.E. in het voorjaar. Hier zijn dus de uitkomsten in het voorjaar zelfs iets hoger dan in het najaar. Ik moet hierbij echter opmerken, dat het niet dezelfde echtparen waren, die in voorjaar en najaar door mij werden onderzocht. In ieder geval is bij de gevitaminiseerde margarine geen groote daling van het vitamine A-gehalte waar te nemen, zooals in sommige publicaties wel gesuggereerd wordt.

Bij de niet-gevitaminiseerde margarine bestaan tegenover gemiddelden van 5.9 I.E. en 4.9 I.E. voor het najaar gemiddelde waarden van 5.7 I.E. en 5.3 I.E. in het voorjaar. Voor deze cijfers gelden dezelfde opmerkingen, die bij de gevitaminiseerde margarine werden gemaakt.

Bij de roomboter, waarbij slechts één echtpaar in het najaar is vergeleken met één echtpaar in het voorjaar, kan

men wel een lageren vitamine A-spiegel in het voorjaar waarnemen. Deze enkele waarneming aan verschillende echtparen laat geenerlei verdere beschouwing toe.

b. Op het gehalte aan carotinoïden.

De groote wisselingen, waaraan de carotinespiegel van het bloed onderhevig is en niet in de laatste plaats onder invloed van het jaargetijde, zijn reeds meerdere jaren bekend.

Ook in mijn cijfers is duidelijk zichtbaar, hoe het gehalte der carotinoïden in het najaar gemiddeld duidelijk hoger is dan in het voorjaar.

Bij de gevitaminiseerde margarine worden gemiddelden van 6.3 γ en 6.2 γ in het najaar gevonden tegenover gemiddelde waarden van 4.5 γ en 4.6 γ in het voorjaar.

Bij de niet-gevitaminiseerde margarine worden in het najaar gemiddelden waargenomen van 7.5 γ en 8.2 γ tegen 4.0 γ en 4.1 γ in het voorjaar.

Bij de roomboter is deze daling gedurende de winterperiode niet zichtbaar, maar het behoeft geen verwondering te wekken, dat men zulk een daling niet zichtbaar kan maken door een enkele waarneming aan verschillende echtparen.

c. Conclusie.

Uit deze cijfers zou men geneigd zijn af te leiden, dat het jaargetijde den vitamine A-spiegel van het bloed niet beïnvloedt en dat het gehalte aan carotinoïden in het najaar belangrijk hoger is dan in het voorjaar. Het volgende hoofdstuk doet echter zien, hoe het jaargetijde onder bepaalde omstandigheden wel degelijk veranderingen in het vitamine A-gehalte van het bloed kan veroorzaken.

HOOFDSTUK XVII.

IN HOEVERRE IS DE VITAMINE A-SPIEGEL VAN HET BLOEDSERUM EEN CONSTANTE WAARDE.

a. Is de vitamine A-spiegel bij het enkele individu een constante waarde.

Daar ik in de najaarsserie en de voorjaarsserie verschillende echtparen onderzocht, kon ik met de bij het bovenbeschreven materiaal verkregen uitkomsten geen bijdrage tot de beantwoording dezer vraag leveren.

Ik besloot daarom in de periode, dat men de grootste verschillen zou kunnen verwachten, een nevenonderzoek te ondernemen.

Het laat zich denken, dat deze periode het „biologische voorjaar” is, en zodoende vatte ik het plan op, bij dezelfde echtparen, die ik aan het einde van den winter en dus aan het begin van het „biologische voorjaar” had onderzocht, iets verder in den tijd nogmaals het vitamine A-gehalte van het bloed te bepalen.

Zodoende verkreeg ik van verschillende echtparen, waarvan ik het vitamine A-gehalte in de maand Februari en in de eerste helft der maand Maart had bepaald, een tweede waarde in de tweede helft van de maand April.

Van de negentien echtparen der voorjaarsserie bleken er acht echtparen tot een dergelijk herhaald onderzoek bereid, alsmede één echtpaar, dat ik wegens ongelijke voedingsomstandigheden niet in de voorjaarsserie had kunnen opnemen.

Ik zou dus mededeeling kunnen doen over het beloop van het vitamine A-gehalte gedurende het „biologische voorjaar” bij negen echtparen, zijnde achttien personen, ware het niet, dat door het bombardement der stad Rotterdam op 14 Mei verschillende mijner wetenschappelijke gegevens verloren gingen. Daar zich hieronder ook enkele aanteeke-

ningen deze studie betreffend bevonden, ben ik slechts in staat mededeeling te doen over het resultaat, verkregen bij vijf echtparen.

De resultaten volgen hieronder:

ECHTPAAR A.

Voedingsomstandigheden van man en vrouw: gelijk.

Voedingsomstandigheden op de verschillende tijdstippen van bepaling: gelijk.

Gebruikte botersoort: gevitaminiseerde (crisis)margarine.

	20 Februari		15 April		Stijging	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
Vitamine A in I.E.	4.1	4.4	6.6	5.3	+2.5	+0.9
Carotinoïeden in γ	2.9	2.6	4.4	4.6	+1.5	+2.0

Het vitamine A-gehalte is bij man en vrouw gestegen, bij den man zelfs 2.5 I.E. De stijging van het vitamine A-gehalte bij den man is grooter dan bij de vrouw.

Het carotinoïedengehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij de carotinoïeden is de spiegel bij den man minder gestegen dan bij de vrouw.

ECHTPAAR B.

Voedingsomstandigheden van man en vrouw: gelijk.

Voedingsomstandigheden op de verschillende tijdstippen van bepaling: gelijk.

Gebruikte botersoort: gevitaminiseerde (crisis)margarine.

	14 Maart		15 April		Stijging	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
Vitamine A in I.E.	6.2	5.4	7.3	5.9	+1.1	+0.5
Carotinoïeden in γ	5.7	4.2	6.2	5.2	+0.5	+1.0

Het vitamine A-gehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij den man is de stijging hooger dan bij de vrouw. Dit echtpaar vertoont een kleinere stijging dan het echtpaar A. Hun vitamine A-spiegel was aan het einde van den winter ook minder laag dan die van het echtpaar A. De aan te vullen tekorten waren blijkbaar geringer.

Het carotinegehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij de carotinoïeden is de stijging bij den man minder dan bij de vrouw.

ECHTPAAR C.

Voedingsomstandigheden van man en vrouw: gelijk.

Voedingsomstandigheden op de verschillende tijdstippen van bepaling: gelijk.

Gebruikte botersoort: gevitaminiseerde (crisis)margarine.

	13 Februari		19 April		Stijging	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
Vitamine A in I.E.	6.5	7.2	6.6	6.2	+0.1	-1.0
Carotinoïeden in γ	5.8	6.6	5.9	9.2	+0.1	+2.6

Het vitamine A-gehalte is bij den man praktisch gelijk gebleven. Bij de vrouw is het 1 I.E. gedaald. Bij dit echtpaar waren de vitamine A-gehalten aan het einde van den winter weer hooger dan bij de echtparen A en B. Een stijging in het „biologische voorjaar” treedt niet op. Wellicht was het vitamine A-gehalte van het bloed in dit geval voldoende hoog en moet de daling van de vrouw gezien worden als een natuurlijke schommeling (naar beneden) van een normaal vitamine A-gehalte. Hieruit zou dan volgen, dat een vitamine A-gehalte van 6 à 7 I.E. een afspiegeling van voldoende reserves is.

Het carotinoïedengehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij de carotinoïeden is de spiegel bij den man minder gestegen dan bij de vrouw. De daling van het vitamine A-gehalte bij de vrouw kan dus niet verklaard worden met een tekort aan toevoer van provitamine A.

ECHTPAAR D.

Voedingsomstandigheden van man en vrouw: gelijk.

Voedingsomstandigheden op de verschillende tijdstippen van bepaling: ongelijk.

Waar het gezin bij de eerste bepaling niet-gevitaminiseerde margarine gebruikte, gebruikt het nu de man werkloos is geworden de voor werklozen verstrekte gevitaminiseerde (crisis)margarine gedurende drie weken.

Gebruikte botersoort: zie boven.

	26 Februari		17 April		Stijging	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
Vitamine A in I.E.	5.6	2.7	6.1	4.6	+0.5	+1.9
Carotinoïeden in γ	4.7	3.5	5.3	7.1	+0.6	+3.6

Het vitamine A-gehalte is bij man en vrouw gestegen. In dit geval is de stijging bij den man echter kleiner dan bij de vrouw. De man stijgt slechts 0.5 I.E. op de redelijke uitgangswaarde van 5.6 I.E.; de vrouw echter heeft een groot tekort aan te vullen. Haar vitamine A-gehalte van het bloed aan het begin van het biologische voorjaar was één der beide laagste waarnemingen uit het geheele materiaal. De met de gevitaminiseerde (crisis)margarine toegevoerde hoeveelheid vitamine A veroorzaakt bij haar een stijging van 1.9 I.E. in het bloed.

Het carotinoïedengehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij den man is de stijging belangrijk minder, hoewel de uitgangswaarden niet zulk een groot verschil vertoonden.

ECHTPAAR E.

Voedingsomstandigheden van man en vrouw: ongelijk.

Het werklooze gezin gebruikte de voor werklozen beschikbaar gestelde gevitaminiseerde (crisis)margarine. De vrouw had echter een apart botervlootje, waarin iedere veertien dagen één pakje roomboter ging en waar zij zich alleen uit bediende.

Voedingsomstandigheden op verschillende tijdstippen van bepaling: gelijk.

Gebruikte botersoort: zie boven.

	22 Februari		17 April		Stijging	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
Vitamine A in I.E.	3.5	9.5	5.8	9.2	+2.3	—0.3
Carotinoïeden in γ	3.5	8.4	5.5	10.8	+2.0	+2.4

Het vitamine A-gehalte is bij den man gestegen, bij de vrouw iets gedaald. De man heeft met een uitgangswaarde van 3.5 I.E. blijkbaar een groot tekort aan te vullen en stijgt onder voortdurend gebruik van gevitaminiseerde (crisis)-margarine 2.3 I.E. De vrouw heeft roomboter gebruikend een zeer hoog vitamine A-gehalte van het bloed, zooals dat ook werd waargenomen bij de roomboter-etende echtparen van het boven besproken materiaal. Ik meen de beide waarden voor de vrouw zoo te moeten zien, dat men moet zeggen, dat zij bij beide bepalingen een zeer hoog vitamine A-gehalte van het bloed had.

Het carotinoiedengehalte is bij man en vrouw gestegen. Bij de carotinoieden is de spiegel bij den man minder gestegen dan bij de vrouw, hoewel de ongelijkheid der gebruikte soort boter in dit geval geen vergelijking toelaat. Het gehalte aan carotinoieden bij de vrouw is bij beide bepalingen hoog, zooals dat ook bij de roomboter-etende echtparen uit het boven beschreven materiaal werd gevonden.

b. Conclusie.

Het ligt voor de hand uit deze cijfers, wanneer men ze tenminste in hun samenhang met de bijbehorende voedingsomstandigheden beziet, af te lezen, dat het vitamine A-gehalte van het bloed in het voorjaar een stijging kan ondergaan. Deze stijging is grooter, naarmate de eventueel aanwezige aan te vullen tekorten grooter zijn en deze stijging wordt kleiner, ja, kan zelfs geheel uitblijven, wanneer de vitamine A-spiegel van het bloed aan het begin van het voorjaar reeds voldoende hoog is. Bij een vitamine A-gehalte van 6 à 7 I.E. treedt geen stijging meer op.

Deze vondst kan het mijns inziens verklaren, hoe sommige onderzoekers in het geheel geen invloed van het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed vonden, terwijl anderen duidelijk een zij het niet groote stijging na de winterperiode meenden waar te nemen.

Een opmerkelijk verschijnsel is voorts, dat het vitamine A-gehalte bij den man meer stijgt dan bij de vrouw, wanneer er voor een dergelijke stijging aanleiding is.

Deze laatste waarneming laat zich zeer goed inpassen in BIRNBACHER's theorie over de verschillende physiologie van het vitamine A bij beide geslachten. Door de grootere neiging bij de vrouw het vitamine op te stapelen en vast te houden, zou bij gelijk aanbod het vitamine A-gehalte van het bloed bij den man in het voorjaar meer kunnen stijgen, omdat de

man het vitamine niet in die mate in de depôts vastlegt.

Maar ook in de nieuwere inzichten, die ons gebracht zijn door het ratten-experiment van BULT en SORGDRAGER, waardoor het waarschijnlijk wordt, dat de verschillende physiologie van man en vrouw niet gezocht moet worden in een grootere vastlegging bij de vrouw, maar in een snellere afgifte van het vitamine door den man, kan deze waarneming een plaats vinden. Zooals WESLY opmerkt, kan men het vitamine A-gehalte van het bloedserum immers opvatten als de hoeveelheid vitamine, die zich in het veneuse bloed bevindt na het passeeren der weefsels. Het is mogelijk, dat bij beide geslachten de opgenomen hoeveelheden vitamine A eerst in de voorraadsdepôts komen en dat de grootere stijging van den vitamine A-spiegel bij den man zoo gezien moet worden, dat de man van zijn voldoende vitamine A-voorraad alweer vitamine aan de bloedbaan afstaat.

Hoe het zij, de *verklaring* van dit feit kan zonder meer niet worden gegeven. Het zij voldoende naast het voren besproken gevonden geslachtsverschil bij den mensch ook op het verschil in dit opzicht te wijzen als constateering van een feit en als aansporing tot verder onderzoek.

c. In hoeverre vindt men bij verschillende personen een gelijk vitamine A-gehalte van het bloed.

Na literatuurstudie schreef ik, dat het verleidelijk was den volgenden gedachtengang te ontwikkelen:

Wanneer een groep verschillende gezonde personen wordt onderzocht, krijgt men zeer uiteenlopende waarden voor het vitamine A-gehalte van het bloed. Het uiteenloopen dezer waarden wordt kleiner naarmate de onderzochte personen zich in meer gelijke omstandigheden bevinden. Zijn alle omstandigheden wat betreft geslacht, leeftijd, jaargetijde, werkzaamheden en voeding geheel gelijk, dan zal men bij verschillende gezonde personen een vrijwel gelijk vitamine A-gehalte van het bloedserum vinden.

Ik ben in staat ook dezen gedachtengang aan eigen cijfers te toetsen.

Reeds bij oppervlakkige beschouwing van het materiaal, zooals dat in tabel III is gegroepeerd, is duidelijk zichtbaar, hoe bij de door mij onderzochte personen, van wie men in groote trekken toch wel kan zeggen, dat hun levensomstandigheden niet zoo heel veel uiteenloopen, een vrij groote variëteit wat betreft het vitamine A-gehalte van het bloed, bestaat.

De hoogste waarde is 9.0 I.E., de laagste 2.7 I.E., een spreiding dus van 6.3 I.E.

Bij iets nadere beschouwing kan men in tabel III zien, hoe de hoogste waarden worden gevonden in de groep van personen, die roomboter gebruikt en hoe de laagste waarden worden aangetroffen in de groep van personen, die niet-gevitaminiseerde margarine gebruikt.

Hieruit zou kunnen volgen, dat de spreiding der uitkomsten kleiner zal worden, wanneer het onderzoek werd verricht bij personen, die dezelfde soort boter gebruiken.

Dezen gedachtengang volgende, heb ik in tabel VIII de spreiding nagegaan, die voorkomt bij de hoofdgroepen, waaruit het materiaal is opgebouwd.

Naast een aparte beschouwing der beide jaargetijden onderwierp ik ook de beide geslachten afzonderlijk aan zulk een onderzoek naar de spreiding. Ook voor de drie gebruikte soorten boter zocht ik voor iedere groep de hoogste en laagste waarde, waardoor de spreiding ook bij deze verdeling als verschil dezer waarden direct te berekenen is.

Bij deze verdeling in hoofdgroepen ziet men de spreiding duidelijk verminderen. Het grootste blijft zij bij een afzonderlijk onderzoek der jaargetijden. Het afzonderlijk onderzoek der geslachten levert reeds kleinere verschillen tusschen hoogste en laagste waarde op, terwijl de zuivering van het materiaal door een verdeling naar de gebruikte soort boter een zeer duidelijken invloed op de spreiding der vitamine A-gehaltes blijkt te hebben.

Waar in tabel III dus reeds onze aandacht werd getrokken door het voorkomen der hoogste waarden bij de groep van personen, die roomboter gebruikt, en het voorkomen der laagste waarden in de groep van personen, die niet-gevitaminiseerde margarine gebruikt, blijkt hier dus, dat bij een verdeling van het materiaal in zijn hoofdgroepen de verdeling naar de gebruikte soort boter het grootste effect heeft op het kleiner worden der spreiding van het vitamine A-gehalte.

Hierdoor wordt het waarschijnlijk, dat de ongelijkheid der gebruikte soort boter, of in ruimeren zin, de ongelijkheid der voedingsomstandigheden, de belangrijkste factor bij een eventueel optredende spreiding van het vitamine A-gehalte van het bloed bij gezonde personen is.

De door verschillende onderzoekers — en in zekeren zin ook door mijzelf — gevonden uiteenlopende waarden bij onderzoekingen aan normale personen, ook al waren die personen afkomstig uit één en dezelfde bevolkingsgroep, moet dan in hoofdzaak worden toegeschreven aan verschil in voedingsomstandigheden binnen zulk een groep.

De in de literatuur besproken mededeelingen, waarin zulke uiteenlopende waarden niet werden gevonden, zijn dan ook afkomstig uit arbeidskampen, e.d., waar de voeding praktisch gelijk was.

Ten slotte is in tabel VIII de spreiding der uitkomsten berekend van de groepen, die bij de meest zuivere groepeerings van het materiaal ontstaat. Een voorbeeld van zulk een groep is die van: mannen in het voorjaar, die gevitaminiseerde margarine gebruiken. Op deze wijze ontstaan acht groepen. Bij de berekening der spreiding is het duidelijk zichtbaar, hoe deze spreiding bij *alle* groepen veel geringer is dan bij het geheele materiaal als zoodanig.

Nu is het vanzelfsprekend, dat van gedeelten eener getallenreeks de strooiing meestal kleiner is dan van de getallenreeks zelve en men zou hier een formule kunnen eischen, waarmee ik aantoonde dat de afname der spreiding in mijn geval grooter is dan men op grond der waarschijnlijkheidsleer zou kunnen verwachten.

Wanneer er al een wiskundige betrekking tusschen een bepaald gedeelte eener getallenreeks, de getallenreeks zelve en hun beider spreiding zou bestaan, ligt het voor de hand dat deze betrekking voor een dergelijk, uit biologische waarnemingen opgebouwd, materiaal alleen dan te geven zou zijn, wanneer dit materiaal een binominale verdeling zou vertoonen.

Daar het aantal mijner waarnemingen klein is en daar het materiaal niet zeer zuiver is, naderen mijn uitkomsten, wanneer zij grafisch worden voorgesteld, de binominale curve niet fraai, zoodat ik het zoeken naar de bedoelde wiskundige betrekking achterwege liet.

Ik kan echter niet nalaten er op te wijzen, hoe eenzelfde groepeerings bij een andere getallenreeks een veel onregelmatiger effect heeft op het kleiner worden der spreiding. Met deze andere getallenreeks bedoel ik de uitkomsten der bepalingen van het carotinoïedengehalte, die eveneens in tabel VIII zijn neergelegd en waarbij bij de verschillende groepeeringsen een mindere en onregelmatigere afname der spreiding zichtbaar is.

Ik ben van meening, dat dit laatste feit in belangrijke mate steun verleent aan mijn opvatting, dat het kleiner worden der spreiding van het vitamine A-gehalte te danken is aan de verdeling van het materiaal in zuiverder groepen.

TABEL VIII.

DE INVLOED VAN DE ZUIVERHEID VAN HET
MATERIAAL OP DE SPREIDING VAN HET
VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

	Vitamine A			Carotinoïden		
	Hoogste waarde	Laagste waarde	Spreading	Hoogste waarde	Laagste waarde	Spreading
GEHEELE MATERIAAL						
	9.0	2.7	6.3	16.4	2.1	14.3
VERDEELING VAN HET MATERIAAL IN ZIJN GELIJKVORMIGE HOOFDGROUPEN						
Najaar	9.0	2.7	6.3	14.9	3.3	11.6
Voorjaar	7.9	2.7	5.2	16.4	2.1	14.3
Mannen	9.0	4.1	4.9	16.4	2.1	14.3
Vrouwen	7.6	2.7	4.9	14.9	2.5	12.4
Roomboter	9.0	6.2	2.8	16.4	8.9	7.5
Niet-Gevit. Margarine .	7.2	2.7	4.5	14.9	2.6	12.3
Gevit. Margarine . . .	7.7	4.1	3.6	9.6	2.1	7.5
VERDEELING VAN HET MATERIAAL IN ZIJN MEEST ZUIVERE GROUPEN						
GEVIT. MARGARINE						
Najaar						
Mannen	7.4	4.6	2.8	9.6	3.3	6.3
Vrouwen	6.5	4.2	2.3	9.5	4.0	5.5
Voorjaar						
Mannen	7.7	4.1	3.6	6.9	2.1	4.8
Vrouwen	7.6	4.4	3.2	9.3	2.5	6.8
NIET-GEVIT. MARGARINE						
Najaar						
Mannen	7.2	4.5	2.7	13.6	3.4	10.2
Vrouwen	6.1	2.7	3.4	14.9	5.3	9.6
Voorjaar						
Mannen	6.1	5.6	0.5	6.2	2.6	3.6
Vrouwen	6.2	2.7	3.5	4.7	3.5	1.2

d. Conclusie.

De bewerking van de door mij verzamelde cijfers steunt de na de literatuurstudie verkregen opvatting, dat de spreiding van het vitamine A-gehalte bij gezonde personen afhankelijk is van de zuiverheid van het onderzochte materiaal.

Zij steunt de opvatting dat men een gelijk vitamine A-gehalte bij verschillende gezonde personen zal vinden, wanneer deze personen zich in absoluut gelijke omstandigheden bevinden.

Tevens kon worden aangetoond, dat de belangrijkste factor in deze de gebruikte soort boter is, of in ruimeren zin de voedingsomstandigheden waarin de te onderzoeken personen zich bevinden.

HOOFDSTUK XVIII.

WELKEN INVLOED HEEFT DE WELSTAND OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOED.

In de literatuurstudie bleek de welstand het vitamine A-gehalte van het bloed wel degelijk te beïnvloeden en wel in dien zin dat welgestelden een gemiddeld hooger vitamine A-spiegel hebben dan minder goed gesitueerden.

Daar ik met mijn onderzoek beoogde meerdere vragen tegelijk te beantwoorden, is ook op dit punt de proefopstelling weer niet optimaal.

In zekeren zin verrichtte ik mijn onderzoek immers bij één bevolkingsgroep en wel bij de minder goed gesitueerden der stad Rotterdam, waaruit ook het patiëntenmateriaal van het ziekenhuis aan den Coolasingel voortkomt.

Toch laat zich binnen deze groep wel een verdeling naar den welstand maken. De werklooze gezinnen waren in doorsnee zeker minder goed gesitueerd dan de gezinnen waarin een inkomen door arbeid werd genoten. Deze twee groepen zou men voor dit doel tegenover elkander kunnen stellen.

Deze groepeerings valt in hoofdzaak samen met de verdeling naar de boter, daar het in mijn materiaal voor het meerendeel werkloozen waren, die gevitaminiseerde (crisis)-margarine nuttigden, terwijl de niet-gevitaminiseerde margarine- of roomboter-etende echtparen geen van allen tot werklooze gezinnen behoorden.

Omdat het aantal roomboter-etende gezinnen klein is en omdat de gevonden vitamine A-gehaltes bij deze gezinnen een weinig buiten het kader der andere uitkomsten vallen, zal ik de beide margarinesoorten voor dit doel tegenover elkander stellen.

Redelijkerwijs mag men verwachten, dat men bij twee groepen van personen, die in dezelfde omstandigheden verkeeren en waarbij de eene groep gevitaminiseerde- en de

andere groep niet-gevitaminiseerde margarine gebruikt, een verschillend hoog vitamine A-gehalte van het bloed zal vinden. Het spreekt vanzelf, dat de groep, die gevitaminiseerde margarine gebruikt een belangrijk hooger vitamine A-spiegel zal hebben dan de groep die niet-gevitaminiseerde margarine gebruikt.

Bij de bespreking van tabel III, waarin het materiaal naar de soort boter is gegroepeerd, merkte ik reeds op dat de groep die niet gevitaminiseerde margarine (N.V.M.) gebruikt inderdaad een lager vitamine A-gehalte heeft dan de groep die gevitaminiseerde margarine (V.M.) gebruikt en ik voegde daaraan toe dat dit verschil veel kleiner is dan men zou verwachten. In het najaar werden gemiddelden gevonden van 6.0 I.E. en 5.4 I.E. tegen resp. 5.9 I.E. en 4.9 I.E. In het voorjaar gemiddelde waarden van 6.2 I.E. en 6.3 I.E. tegen 5.7 I.E. resp. 5.3 I.E. Deze zeer kleine verschillen nu vinden hun verklaring in den verschillenden welstand der beide groepen. Men moet deze cijfers zoo zien, dat de groep, die N.V.M. gebruikt door haar meerderen welstand, waardoor zij zich andere vitamine A-bronnen kan aanschaffen, in staat is nog een dergelijk vitamine A-peil in het bloed te bereiken en dat de groep, die V.M. gebruikt voor haar vitamine A-verzorging vrijwel geheel is aangewezen op het met de gevitaminiseerde margarine toegevoerde vitamine A, waardoor zij nog een redelijk vitamine A-gehalte van het bloed kan bereiken.

Ik ben van meening, dat met deze cijfers wel degelijk een verschil in invloed van den welstand op het vitamine A-gehalte van het bloed zichtbaar gemaakt is.

HOOFDSTUK XIX.

CRITISCHE BESCHOUWING VAN DE UITKOMSTEN VAN LINDQVIST.

LINDQVIST vond in Zweden, in een nauwkeurig en groot onderzoek, dat de grens van voldoende en onvoldoende vitamine A-gehalte van het bloed lag bij 7 I.E., terwijl men voordien geneigd was de door WOLFF in Nederland gevonden grens van 4 I.E. aan te nemen.

Daar de gevolgde methode van beide onderzoekers dezelfde was, heeft men in breeden kring deze verschillende uitkomsten niet weten te interpreteren, totdat men daarvoor het verschil in voedingsomstandigheden tusschen Zweden en Nederland aansprakelijk heeft gesteld.

Bij nader onderzoek blijken deze cijfers echter zeer goed overeen te stemmen, hetgeen uit het volgende moge blijken.

LINDQVIST vergeleek de door hem gevonden blauwwaarden zooals gezegd met „Vogan”. Hij voerde zijn bepalingen uit in een Stufenphotometer en hij nam daarbij de voor „Vogan” opgegeven sterkte van 120.000 Internationale Eenheden (I.E.) per cc. als juist aan. Inmiddels bleek reeds uit een mededeeling van de laboratoria der fabriek, waar het „Vogan” vervaardigd wordt, dat deze opgave van 120.000 I.E. zeer aanvechtbaar is.

Het was dan ook een goede gedachte van Dr. J. P. K. VAN DER STEUR, chemisch-leider van het Centraal Laboratorium der Unilever N.V., de blauwwaarde van „Vogan” te bepalen. Dr. VAN DER STEUR gaf mij toestemming mede te deelen, dat hij als blauwwaarde van „Vogan” ten hoogste 12.000 Lovibond Eenheden Blauw (L.E.B.) vond, waardoor deze kwestie plotseling met geheel andere oogen kan worden gezien.

Wanneer men voor „Vogan” de sterkte van 120.000 I.E. per cc. aanneemt, komt 1 L.E.B. in deze vloeistof dus over-

een met 10 I.E., terwijl WOLFF steeds de omrekeningsfactor 6.4. aannam, in dien zin, dat $1 \text{ L.E.B.} = 6.4 \text{ I.E.}$

Wanneer men de uitkomsten van LINDQVIST in overeenstemming met die van WOLFF wil brengen, moet men zijn cijfers vermenigvuldigen met $\frac{6.4}{10} = 0.64$. Hierdoor wordt de door LINDQVIST aangegeven grens van voldoende en onvoldoende vitamine A-gehalte van het bloed $\frac{7}{0.64} = 4.5 \text{ I.E.}$

Wanneer men deze omrekening gebruikt, komen de door LINDQVIST en WOLFF gevonden cijfers dus zeer goed overeen.

HOOFDSTUK XX.

WAT IS HET NORMALE VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM.

a. Welk vitamine A-gehalte moet als te laag worden aangezien.

De vraag, welk vitamine A-gehalte van het bloed als normaal moet worden aangezien moge van groote praktische beteekenis zijn, nog dringender is de vraag naar het gehalte waaronder men van een onvoldoende vitamine A-gehalte van het bloed moet gaan spreken.

WOLFF nam eertijds aan, dat dit gehalte lag bij 4 I.E. per 10 cc. serum en hoewel men van een onderzoeker als WOLFF mag veronderstellen, dat hij voor deze aanname zijn goede redenen had, toch kan men hiervoor in zijn publicaties geen exacte motiveering vinden, waardoor dit gehalte als de grens voor een voldoende en onvoldoende vitamine A-gehalte voor een ieder zonder meer aanvaardbaar is. In latere jaren heeft men zich dan ook afgevraagd of deze grens van 4 I.E. wel juist was.

Ik ben van meening, dat alle twijfel hierover weggenomen wordt, nu wij in staat zijn de resultaten van het recente onderzoek van LINDQVIST door de bovenbeschreven omrekening in de I.E. die door WOLFF werden gebruikt met de uitkomsten van WOLFF te vergelijken. LINDQVIST komt dan immers niet alleen tot dezelfde conclusie, namelijk dat men een vitamine A-gehalte van minder dan 4.5 I.E. als onvoldoende moet beschouwen, maar hij steunt daarbij tevens op het door hem waargenomen feit, dat beneden dit gehalte regelmatig stoornissen in de donkeradaptatie optreden.

Hoewel men bij zulk een gehalte, dat lager dan 4 I.E. ligt, meestal geen grove avitaminotische verschijnselen waarneemt, schijnt mij het gestelde criterium van het al of niet

aanwezig zijn van stoornissen in de donker-adaptatie een uitstekende maat ter beoordeeling van een eventueel vitamine A-tekort, daar het hier gaat om het allereerste deficiëntie-verschijnsel van A-hypovitaminose.

Zodoende is door de proefnemingen van LINDQVIST en door de juiste beoordeeling zijner resultaten het bewijs geleverd, dat de vroeger door WOLFF aangenomen grens van 4 I.E. recht op verdere erkenning verdient.

b. Welk vitamine A-gehalte moet als voldoende worden aangezien.

WOLFF bouwde eertijds zijn nog veelvuldig gebruikt schema ter beoordeeling van het vitamine A-gehalte van het bloed verder als volgt op:

een vitamine A-gehalte van 4—8 I.E. beschouwde hij als een matig gehalte, pas boven de 8 I.E. sprak hij van een voldoende vitamine A-gehalte.

Ook deze uitspraken worden tegenwoordig in twijfel getrokken en wel in dien zin dat men sprekende met kenners van het vitamine A steeds weer de opvatting ontmoet dat een voldoende vitamine A-gehalte wel niet boven de 8 I.E. zal behoeven te liggen. Bij bepalingen van het vitamine A-gehalte van het bloed vindt men immers te vaak waarden die de 8 I.E. niet bereiken.

Zoo is dan de situatie ontstaan dat velen die bij verdenking van een vitamine A-deficiëntie een vitamine A-bepaling in het bloed laten verrichten, bij het vernemen van den uitslag van het onderzoek, dit toetsende aan het schema van WOLFF, denken „het is maar goed, dat ik dat eens nakeek, want het vitamine A-gehalte is maar „matig””, terwijl men in kringen waar men meer vertrouwd is met het vitamine A ditzelfde gehalte heel behoorlijk vindt.

Dat zulks tot verkeerde opvattingen en wellicht ook tot verkeerde therapie aanleiding geeft, ligt voor de hand en het is wenschelijk dat er over de vraag, welk vitamine A-gehalte van het bloed als voldoende moet worden aangezien, wat meer zekerheid bestaat.

Met de uitkomsten van mijn onderzoek hoop ik ook wat betreft deze vraag in deze studie een antwoord te kunnen geven.

Allereerst wil ik daartoe vaststellen, dat WOLFF's uitspraak dat boven 8 I.E. de zône van voldoende vitamine A-gehalte begint, afkomstig is van een onderzoek dat hij verrichtte bij goed gesitueerden, waarbij hij in tegenstelling met kleine ambtenaren en arbeiders regelmatig een vitamine

A-gehalte vond, dat hoger dan 8 I.E. was. De conclusie dat een vitamine A-gehalte voldoende is als het hoger is dan 8 I.E. mag hieruit echter niet getrokken worden. In het algemeen laat zich immers wel zeggen, dat men zich niet moet richten naar uitkomsten bij welgestelden, wanneer men zoekt naar hetgeen „voldoende” is.

Wanneer men spreekt over een voldoende behuizing, zal men over het algemeen niet tot goede conclusies komen, wanneer men bij welgestelden het aantal vertrekken gaat tellen, dat zij bewonen en het gemiddelde hiervan als een voldoende aantal opgeeft voor een goede behuizing, terwijl men ook in de zogenaamde flatwoning met weinig kamers zeer goed een voldoende behuizing kan vinden.

Dat het mogelijk is een vitamine A-spiegel van meer dan 8 I.E. te bereiken, bleek onder daarvoor geschikte omstandigheden ook in mijn onderzoek zeer goed mogelijk te zijn en dat behoeft mijns inziens ook geenszins verwondering te wekken.

De door mij gevonden cijfers zijn als geheel gezien echter zeker aan den lagen kant, wanneer men ze beoordeelt naar het schema van WOLFF; de meeste der onderzochte personen zouden wat betreft hun vitamine A-gehalte van het bloed in de groep „matig” vallen, zooals dat ook in ander Nederlandsch onderzoek der latere jaren steeds het geval was.

Het gaat natuurlijk niet aan, dit vermeende lage vitamine A-gehalte steeds weer zonder meer toe te schrijven aan de eenvoudige levensomstandigheden der onderzochte personen; veeleer lijkt een verandering van het schema waarmee vergeleken moet worden noodzakelijk.

Waar het dus op grond van de boven beschreven theoretische beschouwingen reeds waarschijnlijk wordt, dat een voldoende vitamine A-spiegel van het bloed bij een lager gehalte dan 8 I.E. zal liggen, meen ik dit ook te hebben kunnen aantonen.

Bij de echtparen die ik aan het begin van het „biologische voorjaar” onderzocht en die ik later in den tijd aan een tweede onderzoek onderwierp, bleek de vitamine A-spiegel *niet* gestegen als deze personen een uitgangswaarde hadden van 6 à 7 I.E., terwijl de invloed van het voorjaar in deze gevallen toch niet ongemerkt aan het organisme voorbijging, zooals de stijging van het carotinegehalte getuigt.

Bij een uitgangswaarde die lager dan 6 à 7 I.E. lag, trad wèl een verhooging van de vitamine A-spiegel op, waaruit blijkt, dat een gehalte van 6 à 7 I.E. door het lichaam blijkbaar als voldoende wordt beschouwd.

c. Conclusie.

Hoewel wij WOLFF dankbaar dienen te zijn voor het door hem gegeven schema ter beoordeeling van het vitamine A-gehalte van het bloed in een tijd toen over het vitamine A nog weinig bekend was en in den tijd, waarin aan zulk een richtsnoer dringend behoefte bestond, ben ik van meening dat dit schema thans als volgt dient te worden gewijzigd.

Een voldoende vitamine A-gehalte ligt bij 6 à 7 I.E., hoewel men ook hogere waarden kan aantreffen.

Beneden de 4 I.E. moet een vitamine A-gehalte als te laag worden aangemerkt.

Voor eenvoudig klinisch onderzoek en onderzoeken in de praktijk is dit schema voldoende.

Voor wetenschappelijk klinisch werk zal het echter meermalen aanbeveling verdienen zich een eigen vergelijkingsmateriaal te verschaffen uit dezelfde bevolkingsgroep, waaruit de patiënten waarbij men een onderzoek wil verrichten, afkomstig zijn. Dit laatste zal vooral dan van belang zijn, wanneer men het vitamine A-gehalte van een bepaalde ziekte direct na opname in de kliniek wil bestudeeren.

EIGEN WERK

TWEEDE GEDEELTE

ONDERZOEKINGEN BIJ PERSONEN MET VERHOOGDE STOFWISSELING

HOOFDSTUK XXI.

MATERIAAL EN METHODE VAN ONDERZOEK.

Zoals bij literatuurstudie bleek, is er over den invloed der stofwisselingsintensiteit op het vitamine A-gehalte van het bloed slechts weinig bekend.

Bij de bestudeering van dit onderwerp kunnen twee wegen worden gevolgd.

In de eerste plaats kan men den invloed van een verhoogde, respectievelijk verlaagde, arbeidsstofwisseling (bewegingsstofwisseling) op het vitamine A-gehalte van het bloed nagaan. Hiertoe kan men groepen van personen met elkander vergelijken, die bij overigens gelijke omstandigheden verschillend zware arbeidsprestaties leveren. Ook kan men voor dit doel groepen van patiënten gebruiken, waarvan bij overigens gelijke omstandigheden de eene groep gemobiliseerd is, terwijl de andere groep volledige bedrust houdt.

In de tweede plaats kan men den invloed van een verhoogde, respectievelijk verlaagde, grondstofwisseling (ruststofwisseling) op het vitamine A-gehalte van het bloed nagaan. Hiertoe kan men patiënten met zulk een verhoogde of verlaagde grondstofwisseling vergelijken met normale personen die in zoo gelijk mogelijke omstandigheden verkeerden.

Uit overwegingen van praktischen aard koos ik deze laatste wijze van onderzoek en ik stelde mij voor patiënten met een stofwisselingsverhooging tengevolge van hyperthyreoidie te vergelijken met patiënten met niet-toxisch struma, die onder dezelfde omstandigheden waren gebracht.

Een onderzoek naar den invloed der arbeidsstofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed is van wetenschappelijk en wellicht ook van praktisch standpunt belangrijker dan de door mij gekozen weg; het blijft immers de

vraag, of de waargenomen grondstofwisselingsverhooging bij hyperthyreoidie ten grondslag ligt aan kwalitatief of kwantitatief veranderde stofwisselingsprocessen.

Zooals gezegd, koos ik deze wijze van onderzoek in de eerste plaats uit overwegingen van praktischen aard. Daar komt echter bij, dat de door mij gevolgde methode van onderzoek het voordeel biedt, dat men bij absolute bedrust (theoretisch) kan zeggen, dat de direct meetbare stofwisselingsprocessen van het basale metabolisme de eenige stofwisselingsprocessen zijn die zich in het lichaam afspelen, daar de arbeidsstofwisseling zoo volledig mogelijk is uitgeschakeld.

Waar nu bij literatuurstudie bleek, dat een onderzoek naar het eventueele verband tusschen grondstofwisselingsverhooging en het vitamine A-gehalte van het bloed in een speciaal tot dit doel opgezet onderzoek, waarvan de proefopstelling de meest gunstige voorwaarden schept om dit eventueele verband vast te leggen, ontbrak, meen ik, dat aan de uitkomsten van een als hier door mij ondernomen onderzoek in een bestaande behoefte wordt voorzien.

De onderzochte patiënten werden allen verpleegd en behandeld in het Gemeenteziekenhuis aan den Coolsingel te Rotterdam. Het onderzoek strekte zich uit over de opgenomen patiënten van voorjaar 1939 tot voorjaar 1940. Alle onderzochte patiënten hadden een meer of minder groot struma, wat niet wil zeggen dat wij hyperthyreosen zonder schildkliervergroting weglieten. Deze komen in het materiaal niet voor, omdat zij in genoemde periode niet werden opgenomen. Onoverzichtelijke gevallen, zooals b.v. die van een patiënte, waarbij eenige jaren geleden sub-totale strumectomie was verricht ter behandeling van haar hyperthyreoidie en die nu met een lichte schildkliervergroting en een apoplexie werd opgenomen, werden uit het materiaal weggelaten. Ook een jongen van zeventien jaar met een mechanisch struma werd uit de onderzochte serie om verschillende redenen weggelaten.

Zodoende is het mij mogelijk mededeeling te doen over een vijftiental patiënten, allen vrouwen, deels opgenomen voor een mechanisch struma, deels lijdende aan hyperthyreose van verschillenden graad.

Naast het routine-onderzoek, waarbij ik mij door middel van urine-onderzoek, bezinkingssnelheid, het leucocytenaantal, het aantal staven in de differentiële telling, reactie van WASSERMANN en een Röntgenfoto van den thorax vergewiste dat er geen andere ziekten dan een eventueele hyperthyreoidie in het spel waren, werd de dag na opname om-

streeks negen uur des morgens in nuchteren toestand door middel van venapunctie bloed afgenomen uit den gestuwden arm ter bepaling van het gehalte aan vitamine A en carotinoïden.

Bij den echtgenoot, of bij ontstentenis van dezen bij een ander manlijk gezinslid, werd denzelfden dag onder gelijke omstandigheden eveneens bloed afgenomen voor een onderzoek naar het gehalte aan vitamine A en carotinoïden van het bloedserum.

Naast absolute bedrust (in enkele gevallen met schermen om het bed) kregen alle patiënten lactovegetabel diët volgens het voorschrift:

toegestaan:

milt, lever, vleeschvrije bloedworst.
zuivere vetten: reuzel, spek zonder vleesch, margarine, enz.
eieren en eierspijzen.
magere bouillon voor bereiding van soepen.

nuttig zijn:

alle soorten groenten, bereid met boter of room.
rauw of gekookt fruit.
meel- en vermicellispijzen.
rijst-, griesmeel- en sago-soepen- of puddingen.
brood, broodjes, gebak, koekjes.
suiker, chocolade, zoetigheden.
op 't brood: honing, jam, marmelade, kaas.

zeer bevorderlijk zijn:

volle melk (1—1½ liter per dag).
melkproducten.

vermeden moeten worden:

vleesch in iederen vorm, ook als wild en gevogelte.
visch.
sterke koffie en thee.
tabak en alcohol.

Dit voorschrift kwam in de praktijk neer op:

- 7 uur: brood en boter (roomboter).
kaas, koek, hagelslag.
melk, pap.
- 10 uur: melk of magere bouillon.
- 12 uur: aardappelen en groenten.
botersaus.
1 ei.
fruit.
- 16 uur: brood en boter (roomboter).
kaas of zoetigheden.
melk.
- 19 uur: pap.

Zoo waren dus door volledige bedrust en door diët zoo gelijk mogelijke omstandigheden voor alle patiënten geschapen. De gang van het verdere onderzoek was nu op de navolgende wijze geprojecteerd.

Regelmatig werd met tusschenpoozen van een week de grondstofwisseling bepaald, terwijl na een verblijf van 2 weken en na een verblijf van 4 weken op de interne afdeling andermaal het vitamine A- en carotinoiedengehalte van het bloed der patiënten werd bepaald. Gedurende den geheelen verpleegduur werden zoomin mogelijk medicamenten gebruikt, om geen storende momenten in de proefopstelling te laten insluipen, zoodat het verloop der hyperthyreoidie was te bestudeeren onder den invloed van bedrust en diët.

In geval tot operatie werd overgegaan, werd den dag vóór operatie nogmaals het gehalte aan vitamine A- en carotinoïeden bepaald, wanneer deze dag ten minste één week verder lag dan de reeds uitgevoerde vitaminebepalingen. Na eventueele operatie kregen alle patiënten voedsel volgens een bepaald schema, dat op de heilkundige afdeling steeds na strumectomie werd gegeven, waarbij de eerste dagen zeer weinig voedsel werd toegediend en waarbij de patiënten geleidelijk aan op het einde der eerste week al weer gewoon eten kregen. Om geen inbreuk te maken op de gewoonten der chirurgische afdeling werd hierin geen wijziging gebracht, daar dit operatie-diët immers de door mij gevraagde gelijkvormigheid waarborgde. Ook het feit, dat de patiënten op de heilkundige afdeling weer vleesch kregen, bleef onveranderd voortbestaan. Twee weken na de operatie werd andermaal het gehalte aan bovengenoemde stoffen in het bloed onderzocht, terwijl tevens de grondstofwisseling nogmaals werd bepaald.

Door de geprojecteerde vitamine-bepalingen na 2 weken, na 4 weken en vóór eventueele operatie, was het in geval van chirurgisch ingrijpen wenschelijk, dat de patiënten minstens 6 weken op de geneeskundige afdeling konden worden gevolgd.

Hoewel ik voor de gelijkvormigheid bij alle patiënten, ook bij diegenen met een niet-toxisch struma, naar zulk een langen verpleegduur streefde, waren er in verschillende gevallen omstandigheden van socialen- en anderen aard, die dit niet altijd toelieten.

In een na-onderzoek, drie maanden na ontslag, resp. na operatie, werden patiënte en het vroeger onderzochte manlijke gezinslid wederom terugbesteld. Bij beiden werd nogmaals het vitamine A-gehalte van het bloed onderzocht, terwijl ik

a. Patiënten met niet-toxisch struma.

PATIËNTE No. I.

Gehuwde vrouw van 43 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: niet-toxisch struma.

Reden van opname: aanvallen van benauwdheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende vijf jaar, zenuwachtig gedurende vijf jaar, geen slikklachten.

	bij opname (voeding gelijk) Aug.		na 2 weken	2 weken na operatie	na-onderzoek Jan.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	7.4	5.7	6.0	4.9	6.3	—
Carotinoïden	9.1	8.8	8.9	5.7	5.2	—
Grondstofwisseling	—	0%	+5%	+2%	+3%	—

Voornaamste klachten:

Benauwdheid, verder moeheid, zweeten, slapeloosheid, onrust, wisselende stemming, prikkelbaarheid. Geen vermagering, hartkloppingen, braken of diarree.

Menstruatie: 28 dagen/8 dagen; nogal veel.

Status bij opname:

Weinig nerveuse vrouw in goeden voedingstoestand. Pols: frequentie 98, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 120/90. Hart: rustige actie, geen geruisen. Oogsymptomen: afwezig. Tremores: afwezig. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie week, diffuus truma, links iets groter dan rechts, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruisen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie afwezig. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: normaal. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halfsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 2 weken. Geen bijzondere behandeling, niet met jodium voorbereid.

Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. II.

Gehuwde vrouw van 43 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: niet-toxisch struma.

Reden van opname: grooter worden van het struma.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende het geheele leven, de laatste tien jaar erger. Niet zenuwachtig, geen slikklachten. Gebruikt van kind af Jozozout.

	bij opname (voeding gelijk) Sept.		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Mrt.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	6.4	5.5	5.5	5.8	7.1	5.7	7.7	9.4
Carotinoïden	7.5	8.8	9.8	9.2	8.8	6.5	4.0	6.0
Grondstof- wisseling	—	—2%	—6%	—3%	—	—1 $\frac{1}{2}$ %	+19%?	—

Voornaamste klachten:

De laatste maanden is de hals veel dikker geworden, verder een weinig moeheid, wat wisselende stemming en lichte prikkelbaarheid. Geen vermagering, slapeloosheid, hartkloppingen, braken, diarree, onrust of zweeten.
Menstruatie: 3—4 weken/7 dagen; nogal veel.

Status bij opname:

Een rustige vrouw in goeden voedingstoestand. Pols: frequentie 98, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 180/110. Hart: rustige actie, geen geruischen. Oogsymptomen: afwezig. Tremores: afwezig. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie vast, links grooter dan rechts, links een groote knobbel, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie afwezig. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: normaal. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 7 weken. Geen bijzondere behandeling, niet met jodium voorbereid.

Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek.

Heeft geen wisselende stemming meer, de prikkelbaarheid is verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. III.

Ongehuwde vrouw van 25 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: niet-toxisch struma.

Reden van opname: Struma, gecombineerd met zenuwachtigheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende zes maanden, zenuwachtig gedurende zes maanden, geen slikklachten.

	bij opname (voeding gelijk) Dec.		na 2 weken	na 4 weken	na-onderzoek (voeding gelijk) April	
	broer	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	broer
Vitamine A	1.5	3.9	6.6	5.2	5.5	6.5
Carotinoïden	4.8	10.7	11.6	8.8	10.6	8.4
Grondstofwisseling	—	0%	0%	—7%	—12%	—

Voornaamste klachten:

Zenuwachtigheid, verder moeheid, vermagering (2 KG in 3 maanden), hartkloppingen, onrust, zweeten, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen slapeloosheid, braken of diarrhee.

Menstruatie: 28 dagen/5 dagen; nogal veel.

Status bij opname:

Nervus meisje in goeden voedingstoestand. Pols: frequentie 80, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 130/80. Hart: rustige actie, geen geruischen. Oogsymptomen: afwezig. Tremores: praktisch afwezig. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: weinig vergroot, consistentie vast, diffuus struma, symmetrisch, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie afwezig. Reactie van HYMANS V. D. BERGH: normaal. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: normaal.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 6 weken. Geen bijzondere behandeling. Ontslag zonder klachten.

Na-onderzoek:

Voelt zich over de geheele linie veel beter. Heeft soms nog hartkloppingen.

b. Patiënten met lichte hyperthyreoidie.

PATIËNTE No. IV.

Gehuwde vrouw van 41 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: slikklachten.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende 10 jaar, zenuwachtig gedurende 10 jaar, den laatsten tijd ook slikklachten. Gebruikt de laatste jaren Jozozout.

	bij opname (voeding gelijk) Mrt.		na 2 weken	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Juli	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	6.5	2.9	6.2	7.5	2.6	7.4
Carotinoïden	15.9	3.6	6.4	7.1	4.5	7.4
Grondstofwisseling	—	+63%	+20—	+13%	—	—

Voornaamste klachten:

Slikklachten en een benauwd gevoel. Verder hartkloppingen, onrust, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen moeheid, zweeten, vermagering, slapeloosheid, braken en diarree.

Menstruatie: 28 dagen/4—5 dagen, normale hoeveelheid.

Status bij opname:

Goed gevoede, niet zeer nerveuze vrouw. Pols: frequentie 80, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 120/60. Hart: rustige actie, geen geruischen. Oog-symptomen: afwezig. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: tamelijk hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie vrij vast, diffuus struma, rechts iets grooter dan links, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie +2. Reactie van HYMANS V. D. BERGH: direct: vertraagd positief; indirect: 1 E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 4 weken. Geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. Grondstofwisseling daalde onder deze behandeling van +20 % tot +11 %.

Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend. Stofwisselingsonderzoek geweigerd.

PATIËNTE No. V.

Gehuwde vrouw van 34 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: Slikklachten en moeheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende anderhalf jaar, zenuwachtigheid gedurende twee jaar, slikklachten gedurende drie maanden.

	bij opname (voeding ongelijk) Juni		na 2 weken	na 4 weken	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding ongelijk) Nov.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	10.2	6.7	7.2	6.4	7.5	6.1	7.0
Carotinoïden	12.7	10.1	9.5	13.3	8.8	11.0	7.5
Grondstof- wisseling	—	+67%	+33%	+26%	+16%	+23%	—

Voornaamste klachten:

Slikklachten en moeheid, verder zweeten, vermagering, hartkloppingen, onrust, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen braken of diarree.
Menstruatie: 4 weken/3 dagen, normale hoeveelheid.

Status bij opname:

Niet zieke, zeer gejaagde, goed gevoede vrouw. Pols: frequentie 100, duidelijk celer, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 125/65. Hart: versterkte actie, puntstoot één vinger extra medio-claviculair, een weinig springend; boven alle ostia een systolisch geruis, dat het sterkste is boven de mitralis. Oog-symptomen: beiderzijds exophthalmos, beiderzijds verwijde lidspleet, GRAEFE positief, STELLWAG en MÖBIUS negatief. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie vast, diffuus struma, symmetrisch, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 1. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: direct: vertraagd positief; indirect: 1 $\frac{1}{4}$ E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea. Thorax-foto: naar links gedilateerd hart.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 5 $\frac{1}{2}$ week. Krijgt in de tweede week 3 $\times$ daags 100 mg chinine en 3 $\times$ daags 30 mg luminal. Voor operatie met jodium voorbereid. Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. VI.

Gehuwde vrouw van 51 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: Slikklachten.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende achtentwintig jaar, zenuwachtig gedurende twee jaar. Slikklachten gedurende twee tot drie jaar, den laatsten tijd verergerd.

	bij opname (voeding gelijk) April		na 2 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Aug.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	5.7	5.5	5.6	6.9	8.2	4.9	6.1
Carotinoïeden	4.5	4.2	5.0	4.9	5.6	5.4	7.6
Grondstof- wisseling	—	+36%	+48%	+18%	—7%	+12%	—

Voornaamste klachten:

Slikklachten, verder moeheid, zweeten, slapeloosheid, hartkloppingen, braken, onrust en wisselende stemming. Geen vermagering, diarree of prikkelbaarheid. Heeft 's avonds last van dikke voeten. Hoest en geeft op. Menstruatie: 2—3 weken/10 dagen, menopauze 45 jaar.

Status bij opname:

Dikke nerveuze, kortademige vrouw met hoog rood gezicht. Gedrongen type. Pols: frequentie 94, verhoogde spanning, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 160/80. Hart: rustige actie, puntstoot twee vingers extra-medioclaviculair; aan de punt luide eerste toon met een aansluitend systolisch geruisch. Oog-symptomen: beiderzijds verwijde lidspleet, geen exophthalmos, STELLWAG positief, GRAEFE en MÖBIUS negatief. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden: bij auscultatie van de longen expiratoire vochtige rhonchi. Schildklier: flink vergroot, consistentie vrij vast, diffuus struma, links groter dan rechts, in de linker kwab een hazelnootgrote knobbel, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 2. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: normaal. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea. Thoraxfoto: naar links gedilateerd hart.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 4 $\frac{1}{2}$ week. Geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. Onder deze behandeling daalt de grondstofwisseling van + 38 % over + 22 % tot + 18 %.

Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. VII.

Gehuwde vrouw van 43 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: Gewichtsverlies.

Bijzonderheden:

Dikke hals: geen. Zenuwachtig gedurende acht maanden. Slikklachten gedurende acht maanden.

	bij opname (voeding gelijk) Aug.		na 2 weken	na 4 weken	na-onderzoek Dec.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	5.8	6.0	6.5	6.2	5.2	—
Carotinoïden	8.0	5.4	6.3	6.0	3.3	—
Grondstofwisseling	—	+55%	+27%	+15%	+37%	—

Voornaamste klachten:

Vermagering (20 KG in acht maanden), verder moeheid, zweeten, een enkele maal braken, onrust, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen slapeloosheid, hartkloppingen of diarrhee.

Menstruatie: 28 dagen/3 dagen, normale hoeveelheid.

Status bij opname:

Zeer nerveuze, goed gevoede, niet zieke vrouw. Pols: frequentie 92, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 130/75. Hart: rustige actie, systolisch geruisch boven alle ostia. Oogsymptomen: lichte exophthalmos, verwijde lidspleet, links meer dan rechts, GRAEFE, STELLWEG en MÖBIUS positief. Tremores: aanwezig aan handen, tong en beenen. Reflexen: zeer hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: even palpabel, zet zich retrosternaal voort, consistentie week, diffuus struma, links groter dan rechts, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 1. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: direct: vertraagd positief; indirect: 2¹/₄ E. Reactie van TAKATA ÅRA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: normaal.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 4 weken. Geen bijzondere behandeling. Bleef bij een lengte van 1.62 M. 69.3 KG. Ontslag zonder klachten.

Na-onderzoek:

Zweet nog veel, weegt nu 72.2 KG. Alle klachten van de anamnese zijn verder verdwenen. Vindt dat zij erg ziek geweest is en zegt zich nu geheel goed te voelen.

PATIËNTE No. VIII.

Gehuwde vrouw van 37 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: Zwakte.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende zes jaar, zenuwachtigheid gedurende twee maanden, slikklachten gedurende één jaar. Heeft vier maanden voor deze opname in Parkherstellingsoord gelegen, waar zij regelmatig ging rusten en goed heeft gegeten.

	bij opname (voeding ongelijk) Sept.		na 2 weken	heropname (voeding gelijk) Nov.		na 2 weken	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding ongelijk) Mrt.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	7.0	4.9	5.4	6.1	2.0	6.6	6.7	5.3	5.8
Carotinoïden	4.7	8.6	10.9	3.7	4.4	7.0	4.9	3.0	5.0
Grondstof- wisseling	—	+39%	+14%	—	+15%	—	0%	+7%	—

Voornaamste klachten:

Moeheid, verder lichte slapeloosheid, hartkloppingen, onrust, zweeten, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen vermagering, braken of diarree. Vóór het Parkherstellingsoord viel zij wel af. Menstruatie: niet te beoordeelen wegens te veel zwangerschappen.

Status bij opname:

Niet zieke, veel pratende, zeurende magere vrouw. Pols: frequentie 100, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 140/90. Hart: rustige actie, geen geruischen. Oogsymptomen: afwezig. Tremores: aanwezig aan handen en tong. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie vast, diffuus struma, rechts groter dan links, in de rechter kwab okkernoot-groote knobbel, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 2. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: normaal. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 4 weken. Wegens huiselijke moeilijkheden verliet zij toen het ziekenhuis, in veel verbeterden toestand. Wordt een maand later met dezelfde klachten wederom opgenomen. Het onderzoek levert dezelfde resultaten op. Ligt nu 2 weken op de geneeskundige afdeling. Geen bijzondere behandeling, niet met jodium voorbereid. Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop. Ontslag zonder klachten.

Na-onderzoek:

Is veel verbeterd, maar heelemaal goed voelt zij zich niet. Ligt overdag weer in een rusthuis, waar zij ook eet. De schildklier wordt links weer wat groter.

PATIËNTE No. IX.

Gehuwde vrouw van 32 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Lichte hyperthyreoidie.

Reden van opname: Benauwdheid en zenuwachtigheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende een jaar, zenuwachtig gedurende acht maanden. Geen slikklachten. Gebruikt gedurende acht maanden Jozozout.

	bij opname (voeding gelijk) Dec.		na 2 weken	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) April	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	3.7	5.6	7.7	6.4	6.9	7.9
Carotinoïeden	6.7	8.0	5.3	4.0	8.7	9.6
Grondstofwisseling	—	+36%	+6%	+3 $\frac{1}{2}$ %	+44%	—

Voornaamste klachten:

Benauwdheid, verder moeheid, slapeloosheid, heftige hartkloppingen, onrust, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen vermagering, diarree of zweeten.

Menstruatie: 27 dagen/6 dagen; veel.

Status bij opname:

Goed gevoede, nerveuse vrouw. Pols: frequentie 72, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 120/70. Hart: rustige actie, systolisch geruisch boven de mitralis. Oogsymptomen: beiderzijds exophthalmos; andere oogsymptomen afwezig. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: matig vergroot, consistentie vrij vast, de vergroting zit hoofdzakelijk links, waar een hazelnootgrote knobbel te voelen is, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie afwezig. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: negatief. Reactie van TAKATA ARA: normaal. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 3 weken. Geen bijzondere behandeling, niet met jodium voor bereid.

Heelkundige afdeling: 2 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend. Exophthalmos nog aanwezig. Blijkt thuis gewoon Jozozout door te hebben gebruikt.

c. Patiënten met zware hyperthyreoidie.

PATIËNTE No. X.

Gehuwde vrouw van 28 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Zenuwachtigheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende zes weken, zenuwachtig gedurende zes weken. Geen slikklachten. Deze toestand is acuut ontstaan, toen haar man door de mobilisatie werd opgeroepen.

	bij opname (voeding ongelijk) Oct.		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek. (voeding gelijk) Mrt	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	5.1	2.2	4.6	4.9	5.8	7.5	4.1	6.6
Carotinoïden	3.8	3.3	4.7	7.9	6.8	5.7	2.8	2.5
Grondstof- wisseling	—	+47 $\frac{1}{2}$ %	+63%	+39%	+36%	+41 $\frac{1}{2}$ %	+23%	—

Voornaamste klachten:

Moehaid, verder sterke vermagering (8 KG in 6 weken), slapeloosheid, hartkloppingen, onrust, zweeten, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen braken of diarree. Menstruatie: 3 weken/1 week, zeer veel.

Status bij opname:

Zeer nerveuse tengere vrouw. Pols: frequentie 120, duidelijk celer, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 125/55. Hart: versterkte actie, heffende puntstoot, systolisch geruisch boven alle ostia, het sterkst boven de mitralis. Oogsymptomen: matige exophthalmos, geen verwijde lidspleet, echter duidelijke „Glanzaugen“, GRAEFE, STELLWAG en MÖBIUS positief. Tremores: duidelijk aanwezig aan handen, beenen en tong. Reflexen: normaal hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: matig vergroot, consistentie week, diffuus struma, symmetrisch, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 2. Reactie van HYMANS V. D. BERGH: direct: positief, indirect: 1 $\frac{1}{4}$ E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: de eerste 4 uur wordt 2.8 gr. galactose uitgescheiden, electrocardiogram: normaal. Halsfoto: lichte vernauwing van de trachea. Thoraxfoto: het hart is een weinig naar links vergroot.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 6 $\frac{1}{2}$ week. Geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. Grondstofwisseling daalde onder deze behandeling nauwelijks (+39 %, +37 %, +37 %, +36 %).

Heelkundige afdeling: 2 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek.

Is nog erg zenuwachtig. De meeste klachten van de anamnese zijn nog aanwezig. Slechts de onrust is geheel verdwenen. Tremores zijn niet meer aanwezig. Blijkt 4 KG zwaarder te zijn dan bij opname.

PATIËNTE No. XI.

Gehuwde vrouw van 38 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Zenuwachtigheid en vermagering.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende zes jaar, zenuwachtigheid gedurende acht jaar. Geen slikklachten. Gebruikt de laatste twee jaar regelmatig Jozozout.

	bij opname (voeding gelijk) Oct.		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte
Vitamine A	7.8	4.6	2.6	3.8	4.0
Carotinoïden	11.4	5.4	6.2	5.7	5.8
Grondstofwisseling	—	+40%	+39%	+46%	+48%

Voornaamste klachten:

Moeheid en vermagering (5 KG in 6 weken) verder veel hartkloppingen, onrust, sterk zweeten, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen slapeloosheid, braken of diarrhee.

Menstruatie: ongeregeld, 14 dagen—3 maanden/3 dagen, weinig.

Status bij opname:

Zeer nerveuse magere vrouw. Pols: frequentie 125, irregulair, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 130/80. Hart: versterkte actie, heffende puntstoot, tonen bonzend, geen geruischen. Oogsymptomen: exophthalmos en verwijde lidspleet, GRAEFE, STELLWAG en MÖBIUS positief. Tremores: afwezig. Reflexen: hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot, consistentie week elastisch, diffuus symmetrisch struma, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, sterke vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie + 1. Reactie van HYMAN'S v. D. BERGH: direct vertraagd positief; indirect: $2\frac{3}{4}$ E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: positief. Electrocardiogram: atriumfibrilleeren. Halsfoto: vernauwde trachea. Thoraxfoto: geen afwijkingen.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: $8\frac{1}{2}$ week. Behandeling met digitalis en chinidine. Voor operatie met jodium voorbereid. Onder de digitalis-chinidine therapie is de corfrequentie bijna normaal snel geworden. Het plummeren beïnvloedt de grondstofwisseling niet. Het fibrilleeren en de leverbeschadiging zijn nog aanwezig.

Heelkundige afdeling: sterft enkele uren na operatie.

Obductieverslag: Bij het bombardement der stad Rotterdam verbrand.

PATIËNTE No. XII.

Gehuwde vrouw van 47 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Sterke vermagering ondanks rustkuur.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende vijf maanden, zenuwachtigheid gedurende vijf maanden.
Geen slikklachten.

	bij opname (voeding gelijk) Aug.		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Jan.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	6.2	4.6	5.7	4.2	5.4	6.5	6.0	9.1
Carotinoïden	9.7	7.0	8.6	7.7	10.3	10.0	4.8	5.8
Grondstof- wisseling	—	+66%	+56%	+53%	+41%	+27%	+18%	—

Voornaamste klachten:

Vermagering (11 KG in 2 maanden), verder slapeloosheid, hartkloppingen, soms diarree en onrust. Geen moeheid, braken, wisselende stemming of prikkelbaarheid. Menstruatie: 28 dagen/2 dagen, weinig.

Status bij opname:

Nervouse bevende, nogal magere vrouw. Pols: frequentie 100, duidelijk celer, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 160/80. Hart: versterkte actie, puntstoot springend, systolisch geruisch boven alle ostia. Oogsymptomen: geen exophthalmos, licht verwijde lidspleet, GRAEFE positief, STELLWAG en MÖBIUS negatief. Tremores: aan de handen en in mindere mate ook aan de tong aanwezig. Reflexen: zeer hoog. Bijzonderheden: lever vergroot, 3 vingers onder de ribbenboog, consistentie en rand normaal. Schildklier: matig vergroot, consistentie week, diffuus symmetrisch struma, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie +2. Reactie van HYMAN'S v. D. BERGH: direct: positief, indirect 2.75 E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: positief. Electrocardiogram: lichte myocardiëschadiging. Halsfoto: vernauwde trachea. Thoraxfoto: hart weinig naar links vergroot.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 7¹/₂ week. Geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. De grondstofwisseling daalt van +53 % over +50 %, +46 %, +42 % tot +41 %.

Heelkundige afdeling: 3¹/₂ week. Operatie met ongestoord verloop, behalve een wat langer dan gewoon bestaan blijvende subfebriele temperatuur.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. XIII.

Gehuwde vrouw van 50 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Benauwdheid.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende acht jaar, zenuwachtig gedurende drie jaar. Geen slikklachten. Gebruikte een half jaar geleden gedurende enkele maanden jodiumdruppels.

	bij opname (voeding ongelijk) April		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Aug.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	4.0	4.2	5.8	4.9	7.2	6.2	6.5	5.7
Carotinoïeden	3.4	5.2	6.3	7.7	9.2	16.1	14.2	5.7
Grondstof- wisseling	—	+89%	+68%	+63%	+45%	+31%	+13%	—

Voornaamste klachten:

Benauwd gevoel, verder moeheid, zweeten, vermagering, slapeloosheid, hartkloppingen, onrust, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen braken of diarree.

Menstruatie: 3—4 weken/5 dagen, veel. Menopause: 49 jaar.

Status bij opname:

Magere, bleke vrouw, die rustig in bed ligt, veel spreekt en telkens op het punt staat te gaan huilen. Pols: frequentie 100, duidelijk celer, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 140/75. Hart: versterkte actie, de linker hartgrens staat in de voorste axillairlijn, geen geruischen. Oogsymptomen: afwezig. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: levendig. Bijzonderheden: geen. Schildklier: aan de linkerkant is een pruimgroote knobbel te voelen van vaste consistentie, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie +1. Reactie van HYMANS v. D. BERGH: direct: vertraagd positief; indirect: 1½ E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea. Thoraxfoto: hart flink naar links vergroot.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 7 weken. Geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. Grondstofwisseling daalde onder deze behandeling van +63 % over +62 % en +57 % tot +45 %.

Heelkundige afdeling: 2½ week. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend.

PATIËNTE No. XIV.

Gehuwde vrouw van 20 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Slikklachten.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende vier jaar, zenuwachtig gedurende vier jaar, slikklachten gedurende twee maanden.

	bij opname (voeding gelijk) April		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Sept.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	7.4	5.5	4.9	2.3	6.0	4.9	5.1	8.6
Carotinoïden	5.4	5.3	5.0	4.1	8.9	7.7	9.9	8.4
Grondstof- wisseling	—	+79%	+43%	+41%	+19%	0%	+20%	—

Voornaamste klachten:

Slikklachten en hartkloppingen. Verder moeheid, zweeten, vermagering, braken, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen slapeloosheid, diarree of onrust. Menstruatie: 4 weken/2 dagen, weinig.

Status bij opname:

Goed gevoede, niet zeer nerveuse vrouw. Pols: frequentie 95, duidelijk celer, overige kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 150/80. Hart: versterkte actie, puntstoot springend en verbreed, rechter grens staat rechts parasternaal, bonzende eerste toon boven alle ostia, systolisch geruischje boven de punt. Oogsymptomen: beiderzijds exophthalmos en verwijde lidspleet, GRAEFE, STELLWAG en MÖBIUS positief. Tremores: aan de handen aanwezig. Reflexen: levendig. Bijzonderheden: geen. Schildklier: sterk vergroot, consistentie vast, diffuus struma, rechts iets groter dan links, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, vaatgeruischen aanwezig.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie +3. Reactie van HYMAN'S v. D. BERGH: direct: negatief; indirect: 1 E. Reactie van TAKATA ARA: negatief. Galactosebelastingsproef: positief. Electrocardiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea. Thoraxfoto: hart naar rechts en links verbreed.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 9 weken, geen bijzondere behandeling. Voor operatie met jodium voorbereid. De grondstofwisseling daalt onder deze behandeling van +36 % over +23 % tot +19 %.

Heelkundige afdeling: 3 weken. Operatie met ongestoord verloop.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend, beter dan zij ooit gedaan heeft. Doet nu alles met plezier.

PATIËNTE No. XV.

Gehuwde vrouw van 28 jaar, wonende te Rotterdam.

Diagnose: Zware hyperthyreoidie.

Reden van opname: Dikke hals en hartkloppingen.

Bijzonderheden:

Dikke hals gedurende drie jaar, zenuwachtig gedurende tien jaar. Geen slikklachten.

	bij opname (voeding gelijk) Juni		na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	2 weken na operatie	na-onderzoek (voeding gelijk) Nov.	
	echtge- noot	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	patiënte	echtge- noot
Vitamine A	17.5	14.0	7.9	8.5	4.4	7.4	4.4	7.0
Carotinoïden	9.0	3.7	7.0	6.5	7.2	8.0	4.4	6.3
Grondstof- wisseling	—	+75%	+50%	+53%	+20%	+16%	+35%	—

Voornaamste klachten:

Hartkloppingen, verder moeheid, wisselende stemming en prikkelbaarheid. Geen zweeten, vermagering, slapeloosheid: braken, diarree of onrust. Menstruatie: 28 dagen/4 dagen, tamelijk veel.

Status bij opname:

Magere asthenische, niet zeer nerveuse jonge vrouw. Pols: frequentie 110, verdere kwaliteiten normaal. Bloeddruk: 120/80. Hart: rustige actie, geen geruischen. Oogsymptomen: Slechts aangeduide STELLWAG en MÖBIUS. Tremores: afwezig. Reflexen: hoog. Bijzonderheden: geen. Schildklier: flink vergroot (bijna alleen rechts), consistentie vrij vast, diffuus struma, geen knobbels, oppervlakte glad, geen vergroeiingen, geen vaatgeruischen.

Laboratorium-onderzoek bij opname:

Urobilinurie +3. Reactie van HYMAN'S v. D. BERGH: negatief. Reactie van TAKATA ARA: normaal. Galactosebelastingsproef: normaal. Electrocradiogram: normaal. Halsfoto: vernauwde trachea.

Verloop:

Geneeskundige afdeling: 7 weken. Moet bij voortdurend slaapmiddelen hebben tegen de 's nachts optredende benauwdheid en hartkloppingen. Na enig probeeren blijkt zij zich het best te bevinden bij 20 druppels somnifeen. Voor operatie met jodium voorbereid. De grondstofwisseling daalt onder deze behandeling van +53 % over +48 %, +28 % en +24 % tot +20 %. Heelkundige afdeling: 2½ week. Operatie met ongestoord verloop. Heeft de laatste dagen nog steeds broom noodig tegen de benauwdheid.

Na-onderzoek:

Alle klachten van de anamnese bij opname zijn verdwenen. Voelt zich uitstekend. Is pas weer 14 dagen aan het werk, omdat de chirurg haar adviseerde eerst nog te rusten. Zij kan haar werk in de huishouding echter weer geheel aan.

HOOFDSTUK XXII.

WELKEN INVLOED HEEFT EEN VERHOOGING DER GRONDSTOFWISSELING OP HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET BLOEDSERUM.

a. Beoordeeling der stofwisselingsverhooging.

Bij de bespreking der afzonderlijke patiënten maakte ik reeds een verdeeling in niet-toxisch struma, lichte hyperthyreoidie en zware hyperthyreoidie. Deze verdeeling werd gemaakt naar het klinische syndroom, naar de verschijnselen die wel en die niet aanwezig waren en naar den ernst der aanwezige verschijnselen. Uit den aard der zaak is zulk een verdeeling zeer subjectief, daar goede maatstaven voor een dergelijke groepeerings immers ontbreken. Toch zal niemand, die met de kliniek der hyperthyreoidie eenigszins vertrouwd is, lang aarzelen, wanneer hij een ziektegeval in één van deze drie groepen zou moeten onderbrengen.

Waar hier echter het verband tusschen de stofwisselingsverhooging en het vitamine A-gehalte van het bloed zou worden nagegaan, rijst de vraag, of men voor dit doel de ziektegevallen niet moet rangschikken naar de stofwisselingsverhooging.

Hoewel deze stofwisselingsverhooging slechts één uit vele factoren was, die voor mij den ernst van het klinische syndroom bepaalden, bleek achteraf een opvallend parallelisme tusschen de gemaakte verdeeling in klinische syndromen en de grondstofwisselingsverhooging te bestaan.

Dit parallelisme komt niet zoozeer tot uitdrukking in de cijfers voor de stofwisselingsverhooging bij opname, dan wel in de hiervoor achtereenvolgens verkregen cijfers gedurende het verloop der ziekte ¹⁾.

¹⁾ Zooals bekend, moet de uitslag van het eerste stofwisselingsonderzoek zeer critisch worden beschouwd, daar de voor dit onderzoek benodigde apparatuur op deze nerveuze patiënten nogal indruk pleegt te maken.

Zoo ziet men dus in de groep van de zware hyperthyreoidie stofwisselingsverhoogingen bij opname, die niet zoo bijzonder groot zijn (vergelijk patiënte X en XI), maar die ondanks bedrust en diëet, ja, zelfs soms gedurende de jodiumbehandeling hardnekkig blijven bestaan, terwijl bij de groep der lichte hyperthyreoidie gevallen zijn, waarbij aanvankelijk nogal flinke stofwisselingsverhoogingen werden waargenomen (vergelijk patiënte IV, V en VII), die onder dezelfde omstandigheden spoedig belangrijk bleken te dalen ¹⁾.

Veel meer dan naar de stofwisselingsverhoging van het oogenblik (bij opname) is hier dus de verhoging van het basaalmetabolisme beoordeeld naar het verloop dezer verhoging.

Het nut dezer op het eerste oog waarschijnlijk wat vreemde beoordeeling van het basaalmetabolisme komt al dadelijk tot uiting, wanneer men de vitamine A-waarden der patiënten bij opname met die van het manlijk gezinslid, dat hetzelfde voedsel gebruikt, wil vergelijken.

Hier wil men immers graag zien, of patiënten met een hoog basaalmetabolisme wat hun vitamine A-gehalte betreft gemiddeld meer van het manlijk gezinslid verschillen dan die patiënten met een normale of slechts matig verhoogde grondstofwisseling. Zooals gezegd dient men de uitkomsten van het eerste stofwisselingsonderzoek te wantrouwen en met de verkregen cijfers is de beoogde verdeling nauwelijks te maken. Men kan immers niet volstaan met op te merken, dat de grondstofwisselingsverhoging op het oogenblik van onderzoek dan toch maar zoo hoog is als de uitkomst der gemaakte berekening, daar hier op de ruststofwisseling, waarmede de patiënten te bed liggen, de emotie door het onderzoek gesuperponeerd is. Veeleer zou men geneigd zijn het tweede onderzoek na één week als maatstaf te nemen, daar de patiënten dan eenigszins aan de apparatuur gewend zijn, maar hier treedt men reeds in een meer dynamische beschouwing. Natuurlijk zullen niet alle patiënten na een even groot aantal malen volkomen aan deze methode van onderzoek zijn gewend, zoodat men het beste doet de werkelijke stofwisselingsverhoging bij opname te beoordeelen naar het geheele verloop der grondstofwisselingsverhoging gedurende den verpleegtijd.

¹⁾ Zie hiervoor behalve de afzonderlijke tabellen en de afzonderlijke patiëntenbeschrijvingen van Hoofdstuk XXII ook de samengestelde tabel X.

b. Vergelijking der patiënten met normaal gezinslid bij opname.

In tabel IX is het verschil der opnamewaarden voor vitamine A in het bloed van patiënten met dat van de overeenkomstige manlijke gezinsleden vastgelegd.

De groep van patiënten met niet-toxisch struma en met normale stofwisseling blijkt een vitamine A-gehalte te hebben, dat gemiddeld 0.07 I.E. lager ligt dan dat van de overeenkomstige echtgenooten.

De groep van patiënten met lichte hyperthyreoidie en matige stofwisselingsverhooging omvat 6 gevallen, waarvan er één, patiënte No. VIII, tweemaal genoteerd kon worden door de heropname. Daar de voeding in 2 gevallen ongelijk was, is het gemiddelde verschil over 5 waarnemingen berekend. Ook in deze groep werd een gemiddelde verlaging ten opzichte van het manlijk gezinslid waargenomen en wel van 1.16 I.E.

De derde groep is die van patiënten met zware hyperthyreoidie en flinke grondstofwisselingsverhooging. De gemiddelde verlaging bleek hier 2.55 I.E. te bedragen.

Er blijkt hier, dat groepen van patiënten gemiddeld een grootere verlaging van het vitamine A-gehalte ten opzichte van een manlijk gezinslid vertoonen naarmate de stofwisselingsverhooging der groep gemiddeld grooter is.

Het grooter worden der afwijking van het vitamine A-gehalte van het manlijk gezinslid naarmate de stofwisselingsverhooging der groep grooter is, is door zijn onderlinge vergelijking slechts een relatieve waarneming. Ik beschik echter nog over een meer absoluten maatstaf om de gevonden cijfers aan te toetsen.

Het patiëntenmateriaal is namelijk afkomstig uit dezelfde bevolkingsgroep, waaruit ook de normale personen, die door mij onderzocht werden, afkomstig waren. Bovendien geschiedde het onderzoek in denzelfden tijd ¹⁾, zoodat de uitkomsten bij de patiënten direct vergelijkbaar zijn met die van de gezonde personen.

Op het vitamine A-gehalte van de patiënten in vergelijking met dat van normale vrouwen zal ik niet ingaan. Vruchtbaarder lijkt mij, de afwijking van het vitamine A-gehalte der patiënten van het manlijk gezinslid dat hetzelfde voedsel

¹⁾ De vitamine A-bepalingen bij de patiënten werden verricht van voorjaar 1939 tot voorjaar 1940. Het seizoenonderzoek bij normalen vond plaats in najaar 1939 en voorjaar 1940.

gebruikte te vergelijken met de uitkomsten van mijn onderzoek naar het geslachtsverschil bij gezonde personen.

Bij gezonde personen bleek de vitamine A-spiegel der vrouw in het najaar gemiddeld 0.8 I.E. lager te liggen dan bij den man (tabel II), in het voorjaar vertoonen zij gemiddeld geen verschil (tabel III). Bij bepalingen het jaar rond (zooals dat bij de patiënten het geval was) kan men zeggen, dat men dus rekening heeft te houden met een gemiddelde verlaging van den vitamine A-spiegel der vrouw van 0.4 I.E. Wanneer men met deze verlaging van 0.4 I.E., die men volgens mijn onderzoek bij gezonde personen kan verwachten, de verlagingen van 0.07 I.E., 1.16 I.E. en 2.55 I.E. bij resp. niet-toxisch struma, lichte hyperthyreoidie en zware hyperthyreoidie vergelijkt, dan is het ook bij het aanleggen van dezen meer absoluten maatstaf duidelijk, dat een verhooging van de grondstofwisseling een verlaging van het vitamine A-gehalte van het bloed tot gevolg heeft. Naarmate de stofwisselingsverhoging grooter is, is ook de verlaging van het vitamine A-gehalte grooter.

c. Verloop van het vitamine A-gehalte van het bloed gedurende de behandeling.

In tabel X is het verloop van het vitamine A-gehalte gedurende de opname aanschouwelijk voorgesteld.

In de groep van patiënten met niet-toxisch struma blijken patiënte I en II met een voldoende vitamine A-gehalte van het bloed in de kliniek te komen. Een normaal vitamine A-gehalte van bijna 6 I.E. blijkt hier onder invloed van de bedrust en van het diëet niet of nauwelijks te veranderen.

Bij patiënte III, die met 3.9 I.E. in de kliniek wordt opgenomen blijkt het vitamine A-gehalte na 2 weken reeds tot 6.6 I.E. gestegen te zijn, terwijl het in het verdere verloop ook voldoende hoog blijft.

Waar deze groep van patiënten met niet-toxisch struma door de normale grondstofwisseling als vergelijking moet dienen met de volgende groepen, waarbij het basaalmetabolisme verhoogd is, laat zich zeggen, dat men bij personen met normale stofwisseling ziet, dat onder invloed van bedrust en lactovegetabel diëet een voldoende hoge vitamine A-spiegel gelijk blijft en een verlaagd vitamine A-gehalte reeds na 2 weken op normale hoogte komt en ook verder normaal hoog blijft.

In de groep met lichte hyperthyreoidie en met lichte verhoging van de grondstofwisseling is praktisch hetzelfde

TABEL IX

VERGELIJKING TUSSCHEN HET VITAMINE
A-GEHALTE VAN DE PATIENTEN MET DAT
VAN EEN MANLIJK GEZINSLID DAT
HETZELFDE VOEDSEL GEBRUIKTE.

BIJ OPNAME.

	Patiënte No.	Vitamine A per 10 cc serum		
		manlijk gezinslid	patiënte	verschil
PATIENTEN MET NIET- TOXISCH STRUMA. Normale grondstofwisseling.	I	7.4	5.7	+1.7
	II	6.4	5.5	+0.9
	III	1.5	3.9	—2.4
	gemiddeld			+0.07
PATIENTEN MET LICHT HYPERTHYREOIDIE. Lichte stofwisselingsverhooging.	IV	6.5	2.9	+3.6
	V	10.2	6.7	voeding ongelijk
	VI	5.7	5.5	+0.2
	VII	5.8	6.0	—0.2
	VIIIa	7.0	4.9	voeding ongelijk
	b	6.1	2.0	+4.1
	IX	3.7	5.6	—1.9
	gemiddeld			+1.16
PATIENTEN MET ZWARE HYPERTHYREOIDIE. Sterke stofwisselingsverhooging.	X	5.1	2.2	voeding ongelijk
	XI	7.8	4.6	+3.2
	XII	6.2	4.6	+1.6
	XIII	4.0	4.2	voeding ongelijk
	XIV	7.4	5.5	+1.9
	XV	17.5	14.0	+3.5
	gemiddeld			+2.55

zichtbaar. Het vitamine A-gehalte van patiënten die met een voldoende hoogen spiegel worden opgenomen stijgt niet of nauwelijks (patiënte V, VI, VII, VIIla en IX). Patiënten die met een verlaagd vitamine A-gehalte van het bloed worden opgenomen, hebben na twee weken een voldoende hoogen vitamine A-spiegel, terwijl zij ook verder voldoende hoog blijven (patiënte IV en VIIlb).

Anders is het gelegen bij de groep van patiënten met zware hyperthyreoidie en groote stofwisselingsverhooging.

Patiënte X, die met 2.2 I.E. wordt opgenomen, blijkt na twee weken slechts tot 4.6 I.E. te zijn gestegen, terwijl ook in het verdere verloop maar een geringe tendens tot verdere stijging wordt waargenomen. Pas na de operatie, als de grondstofwisselingsverhooging nog slechts $4\frac{1}{2}\%$ bedraagt, is het vitamine A-gehalte tot 7.5 I.E. gestegen.

Patiënte XI, die met een vitamine A-gehalte van 4.6 I.E. wordt opgenomen, blijkt bij de verdere bepalingen een vitamine A-spiegel van resp. 2.6 I.E., 3.8 I.E. en 4.0 I.E. te hebben. Kort na operatie sterft deze patiënte.

Bij de patiënten XII, XIII en XIV is, hoewel misschien wat minder duidelijk, ditzelfde verschijnsel aanwezig.

De patiënten XII en XIII worden opgenomen met een vitamine A-gehalte van 4.6 I.E. resp. 4.2 I.E.; na een aanvankelijke stijging na twee weken tot 5.7 I.E. resp. 5.8 I.E. vallen de spiegels bij hoog blijvende stofwisseling na 4 weken weer terug tot 4.2 I.E. resp. 4.9 I.E. Met eenige verlaging van de grondstofwisseling door de jodiumbehandeling en door de daaropvolgende operatie worden in het verdere verloop weer hogere vitamine A-gehalten waargenomen.

Ook bij patiënte XIV blijkt de neiging tot daling van het vitamine A-gehalte aanwezig te zijn. Hoewel de vitamine A-spiegel bij inkomst in 't geheel niet zoo laag is (5.5 I.E.), blijkt zij na 2 en 4 weken tot 4.9 I.E. resp. 2.3 I.E. terug te loopen, om zich pas daarna bij duidelijk geringere stofwisselingsverhoogingen te herstellen.

Patiënte XV wordt met het abnorm hooge gehalte van 14.0 I.E. opgenomen, welke verhooging niet geheel kon worden verklaard. Dat alimentaire oorzaken hier van invloed zijn, laat zich denken, daar de echtgenoot een vitamine A-gehalte van 17.5 I.E. bleek te hebben. In de eerste plaats bleek nu bij deze patiënte het hooge gehalte aan vitamine A onder de door mij geschapen omstandigheden spoedig terug te loopen tot een hoogte, die ook bij de andere patiënten na twee en na vier weken werd waargenomen, in de tweede plaats valt tijdens het verloop de opmerkelijke daling vóór de operatie tot op 4.4 I.E. Zulk een laag gehalte van 4.4 I.E.

TABEL X.

VERLOOP VAN HET VITAMINE A-GEHALTE VAN HET
BLOED BIJ PATIENTEN MET NIET-TOXISCH STRUMA
EN HYPERTHYREOIDIE GEDURENDE DE OPNAME
ONDER BEHANDELING MET BEDRUST EN DIEET.

	Patiënte No.	bij opname	na 2 weken	na 4 weken	voor operatie	na operatie
NIET-TOXISCH STRUMA	I	5.7 0%	6.0 +5%		6.0	4.9 +2%
	II	5.5 -2%	5.5 -6%	5.8 -3%	7.1	5.7 -1½%
	III	3.9 0%	6.6 0%	5.2 -7%		
LICHTE HYPERTHYREOIDIE	IV	2.9 +63%	6.2 +20%			7.5 +13%
	V	6.7 +67%	7.2 +33%	6.4 +26%		7.5 +16%
	VI	5.5 +36%	5.6 +48%		6.9 +18%	8.2 -7%
	VII	6.0 +55%	6.5 +27%	6.2 +15%		
	VIII a)	4.9 +39%	5.4 +14%			
	b)	2.0 +15%	6.6			6.7 0%
	IX	5.6 +36%	7.7 +6%			6.4 +3½%
ZWARE HYPERTHYREOIDIE	X	2.2 +47½%	4.6 +63%	4.9 +39%	5.8 +36%	7.5 +4½%
	XI	4.6 +40%	2.6 +39%	3.8 +46%	4.0 +48%	
	XII	4.6 +66%	5.7 +56%	4.2 +53%	5.4 +41%	6.5 +27%
	XIII	4.2 +89%	5.8 +68%	4.9 +63%	7.2 +45%	6.2 +31%
	XIV	5.5 +79%	4.9 +43%	2.3 +41%	6.0 +19%	4.9 0%
	XV	14.0 +75%	7.9 +50%	8.5 +53%	4.4 +20%	7.4 +16%

N.B. De dikgedrukte getallen stellen het vitamine A-gehalte per 10 cc. bloedserum voor, de daaronder geplaatste getallen geven de grondstofwisselingsverhoging weer.

komt, afgezien van de opnamecijfers, in de eerste twee groepen in 't geheel niet voor. Het is waarschijnlijk, dat deze daling tot 4.4 I.E. ook hier weer moet worden opgevat als uiting van de voortdurende neiging tot daling van het vitamine A-gehalte, die ook bij de andere patiënten met zware hyperthyreoidie werd waargenomen.

Wanneer men tot slot de cijfers van deze laatste groep van patiënten met zware hyperthyreoidie in zijn geheel overziet, — en juist bij deze groep konden nogal wat cijfers in de tabel worden ingevuld, omdat bij deze patiënten de geprojecteerde verpleegtijd steeds kon worden bereikt, — valt het op, dat de waarden voor het vitamine A-gehalte gemiddeld veel lager liggen dan bij de groepen van patiënten met niet-toxisch struma en lichte hyperthyreoidie.

Er blijkt dus, dat bij een flink verhoogde stofwisseling de normale stijging van een verlaagden vitamine A-spiegel wordt geremd, dat het normale vitamine A-gehalte een voortdurende neiging vertoont om te dalen, en dat de vitamine A-gehalten als zoodanig gemiddeld lager liggen dan bij personen met normale of licht verhoogde stofwisseling onder dezelfde omstandigheden.

d. Vergelijking der patiënten met normaal gezinslid bij na-onderzoek.

Bij het na-onderzoek is er andermaal gelegenheid het eventueele verband tusschen de stofwisselingsintensiteit en het vitamine A-gehalte van het bloed te bestudeeren, daar er bij dit na-onderzoek verschillende patiënten waren, die een nog flink verhoogd basaalmetabolisme hadden.

Wat betreft de uitkomst van het stofwisselingsonderzoek: de patiënten wantrouwden het toestel niet meer en gaven zich zonder eenige terughoudendheid en in volle gemoedsrust over aan het onderzoek, dat zij reeds zoo vele malen hadden ondergaan, zoodat de gevonden waarden een vrij betrouwbaar beeld geven van de ruststofwisseling.

Wat betreft het vitamine A-gehalte: de patiënten gebruikten geen diët meer, zooals in de kliniek, hun vitamine A-spiegel is nu, evenals bij de eerste bepaling na opname, afhankelijk van het thuis gebruikte voedsel. Tevens is dit niet meer het slechts bij de ruststofwisseling behorende vitamine A-gehalte; de patiënten hebben thuis hun gewone bezigheden weer opgenomen, zoodat de gevonden vitamine A-waarden ook weer, evenals bij de eerste bepaling na opname, behooren bij de rust- en de bewegingsstofwisseling samen.

TABEL XI

VERGELIJKING TUSSCHEN HET VITAMINE
A-GEHALTE VAN DE PATIENTEN MET DAT
VAN EEN MANLIJK GEZINSLID DAT
HETZELFDE VOEDSEL GEBRUIKTE.

BIJ NAONDERZOEK.

	Patiënte No.	Vitamine A per 10 cc serum		
		manlijk gezinslid	patiënte	verschil
PATIENTEN MET NORMALE GRONDSTOFWISSELING. Stofwisselingsverhooging tot en met + 15 %.	I	—	6.3	—
	III	6.5	5.5	+1.0
	IV	7.4	2.6	+4.8
	VI	6.1	4.9	+1.2
	VIII	5.8	5.3	voeding ongelijk
	XIII	5.7	6.5	—0.8
	gemiddeld			+1.55
PATIENTEN MET VERHOOG- DE GRONDSTOF- WISSELING. Stofwisselingsverhooging van + 16 % en hooger.	II	9.4	7.7	+1.7
	V	7.0	6.1	voeding ongelijk
	VII	—	5.2	—
	IX	7.9	6.9	+1.0
	X	6.6	4.1	+2.5
	XI	—	—	over- leden
	XII	9.1	6.0	+3.1
	XIV	8.6	5.1	+3.5
	XV	7.0	4.4	+2.6
	gemiddeld			+2.40

Dat de grondstofwisseling bij dit na-onderzoek desondanks werd bepaald, ja, zelfs werd gebruikt om de gevonden vitamine A-waarden mee te vergelijken, vindt zijn reden in het feit, dat de eventuele grondstofwisselingsverhoging denkkelijk tegelijk een indruk zal geven van den graad der verhoogde bewegingsstofwisseling, die bij deze constitutioneel beweeglijke, onrustige en opgewonden individuen, ook na geslaagde therapie, ongetwijfeld aanwezig is.

Hoewel er verschillende factoren bij de opname en bij het na-onderzoek gelijk zijn, en hoewel het interessant zou zijn na te gaan of er bij de patiënten na de behandeling een gemiddelde stijging van het vitamine A-gehalte is opgetreden, zag ik van zulk een gemiddelde vergelijking der op deze beide tijdstippen verkregen waarden af. In de eerste plaats waren namelijk door werkloosheid en mobilisatie de sociale omstandigheden per gezin te veel gewisseld, in de tweede plaats liet dit materiaal voor deze bewerking geen goede groepeerings toe.

Bij de bewerking van de bij dit na-onderzoek verkregen cijfers zal ik mij daarom andermaal bezighouden met de vergelijking van het vitamine A-gehalte der patiënten met dat van het manlijk gezinslid dat hetzelfde voedsel gebruikte.

De vroeger gemaakte verdeeling in klinische syndromen gaat bij deze patiënten, die zich over het algemeen nu zoo geheel gezond voelen, niet langer op.

Daarom verdeelde ik de patiënten in twee groepen, namelijk in een groep met normale grondstofwisseling (stofwisselingsverhoging tot en met $+15\%$) en een groep met verhoogde grondstofwisseling (stofwisselingsverhoging van $+16\%$ en hoger).

Het resultaat der vergelijking van deze beide groepen is in tabel XI zichtbaar. Het blijkt, dat het vitamine A-gehalte der patiënten uit de groep met normale grondstofwisseling gemiddeld 1.55 I.E. lager ligt dan dat van de manlijke gezinsleden, terwijl de gemiddelde verlaging bij de groep met verhoogde grondstofwisseling 2.40 I.E. bedraagt.

De verschillende invloed van normale en verhoogde grondstofwisseling op het vitamine A-gehalte spreekt duidelijk uit deze cijfers.

Bij de vorige uitkomsten kan men veronderstellen, dat de bij hyperthyreoidie optredende leverbeschadiging de uitkomsten heeft beïnvloed. Bij deze zich nu zoo gezond voelende menschen zal deze factor wel voor het grootste gedeelte geëlimineerd zijn, hetgeen aan deze cijfers een bijzondere betekenis verleent.

De gemiddelde verlaging van 1.55 I.E. bij patiënten met

normale stofwisseling is groot, vergeleken bij de verlaging van 0.4 I.E. die men op grond van mijn onderzoek over geslachtsverschil bij normalen mag verwachten, wanneer de bepalingen zich over den tijd van één jaar uitstrekken. Ik houd het voor waarschijnlijk dat de reeds eerder genoemde verhoogde bewegingsstofwisseling hiervan de oorzaak is, daar er zich in de groep met normale grondstofwisseling nu niet alleen patiënten bevinden, die aan niet-toxisch struma leden, maar er ook patiënten in zijn ondergebracht, die een manifeste hyperthyreoidie hebben gehad en die de thyreo-toxische constitutie dus nog steeds bezitten.

Bij het na-onderzoek blijkt dat patiënten met een verhoogde grondstofwisseling gemiddeld een grotere verlaging van het vitamine A-gehalte ten opzichte van een manlijk gezinslid vertoonen dan patiënten met een normale grondstofwisseling.

e. Conclusie.

Bij een onderzoek naar den invloed der grondstofwisselingsverhoging op het vitamine A-gehalte van het bloed bij een vijftiental vrouwelijke patiënten met niet-toxisch struma en hyperthyreoidie werden de navolgende waarnemingen gedaan.

1. Bij opname bleek de gemiddelde verlaging van het vitamine A-gehalte van de patiënten ten opzichte van een manlijk gezinslid dat hetzelfde voedsel gebruikte groter te zijn naarmate de stofwisselingsverhoging der groep waartoe de patiënten behoorden gemiddeld groter was.

2. Bij de beschouwing van het verloop van het vitamine A-gehalte gedurende de behandeling bleek, dat de normale stijging van een verlaagden vitamine A-spiegel, zooals die in de groep van patiënten met niet-toxisch struma zichtbaar was, bij sterk verhoogde stofwisseling uitbleef. Voorts, dat bij sterk verhoogde stofwisseling een normaal vitamine A-gehalte niet, zooals in de groep van patiënten met niet-toxisch struma het geval was, op gelijke hoogte bleef, doch een voortdurende tendens tot daling vertoonde. Tenslotte dat de gevonden waarden in de groep met sterke stofwisselingsverhoging gemiddeld lager waren dan in de groepen met normale en licht verhoogde stofwisseling.

3. Bij na-onderzoek bleek de gemiddelde verlaging van het vitamine A-gehalte ten opzichte van het manlijk gezinslid bij de groep van patiënten met nog verhoogde grondstofwisseling andermaal groter te zijn dan bij de groep van patiënten met normale stofwisseling.

Er is met dit onderzoek slechts een klein gedeelte van het probleem van den samenhang tusschen stofwisselingsintensiteit en vitamine A-gehalte aangeroerd. Het handelde hier slechts over de *verhoogde grondstofwisseling* en dan nog over de *grondstofwisselingsverhooging* bij hyperthyreoidie. Ik ben mij ervan bewust, dat dit onderzoek, zelfs over dit zoo kleine onderdeel van het vraagstuk, niet zooveel zekerheid heeft gebracht, dat kan worden gezegd dat het laatste woord hierover nu gesproken is. Het aantal onderzochte patiënten is uiteraard niet groot en het zal den aandachtigen lezer daarom bij de bestudeering van tekst en tabellen van het laatste hoofdstuk niet ontgaan zijn, dat de conclusies hier en daar wat zijn geforceerd en een wat speculatief karakter dragen. Dat de stofwisselingsintensiteit een invloed op het vitamine A-gehalte van het bloed heeft en wel in den door mij beschreven zin, kan anderzijds na de bestudeering der uitkomsten ook moeilijk ontkend worden, zelfs wanneer men in aanmerking neemt dat bij hyperthyreoidie meerdere momenten aanwezig kunnen zijn, die het vitamine A-gehalte van het bloed in één of anderen zin beïnvloeden.

Bij de opsomming der factoren, die het vitamine A-gehalte van het bloed beïnvloeden dient de stofwisselingsintensiteit dan ook zeker te worden genoemd en het is merkwaardig, dat zij bij zulk een opsomming in de literatuur nooit ter sprake kwam.

Wanneer men bij de bestudeering van dit vraagstuk van den invloed der stofwisselingsintensiteit de bewegings-(arbeids)stofwisseling in zijn onderzoek kan betrekken, snijdt men wellicht grootere en belangrijker onderwerpen aan; mij heeft het aan de mogelijkheid daartoe ontbroken.

Wellicht zal een coördinatie en organisatie van het wetenschappelijk onderzoek het den onderzoeker eerlang vergemakkelijken een geschikte proefopstelling voor zulk een onderzoek te scheppen.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSZFOLGERUNGEN

SUMMARY AND CONCLUSIONS

SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Naast een uitvoerige literatuurstudie werden in een eigen onderzoek verschillende vraagstukken betreffende het vitamine A-gehalte van het bloed bestudeerd.

Allereerst werden door middel van literatuurstudie de volgende feiten vastgelegd.

I. Wat betreft de beste methode van onderzoek voor kliniek en praktijk ter beoordeeling van de vitamine A-verzorging en de vitamine A-stofwisseling van het lichaam:

Bij den tegenwoordigen stand der techniek van de verschillende bepalingsmethoden, verdient de bepaling van het vitamine A-gehalte van het bloed de voorkeur. Deze bepaling behoort dan te worden uitgevoerd volgens de door van EEKELEN en EMMERIE aangegeven werkwijze.

II. Wat betreft de waarde der vitamine A-bepaling in het bloedserum en de oorzaken, die dit gehalte bepalen:

Het staat vast dat de vitamine A- en carotinoïedenspiegel tot op zekere hoogte door alimentaire oorzaken worden beïnvloed. Naast het aanbod spelen ook de resorptie, de omvorming van carotine in vitamine A en de verzadigingsgraad van het organisme een belangrijke rol. Bij een onderzoek aan gezonde personen, waarbij men mag aannemen, dat de resorptie en omvorming normaal verlopen, wordt het vitamine A-gehalte van het bloed de uitdrukking van twee factoren: van de vitamine A-opname over langere tijdsafstand en van de reserves waarover het lichaam beschikt. De spiegel der carotinoïeden schommelt tusschen belangrijk breedere grenzen en reageert beduidend sneller op alimentaire invloeden dan de vitamine A-spiegel.

Voor klinische en praktische doeleinden is het vitamine A-gehalte van het bloed belangrijker dan het gehalte aan carotinoïeden.

Andere vraagstellingen werden behalve door literatuurstudie ook aan eigen waarnemingen nagegaan.

Om over cijfers te kunnen beschikken waarmee meerdere vraagstukken tegelijk onder het oog konden worden gezien, werden er aan het te onderzoeken materiaal bepaalde eischen gesteld en werd het onderzoek op een bepaalde manier ingericht.

De te onderzoeken personen moesten gezond zijn. Er werden steeds echtparen onderzocht. Man en vrouw moesten ten minste de laatste veertien dagen hetzelfde voedsel hebben gebruikt. De te onderzoeken vrouwen moesten in de geslachtsrijpe periode zijn. Het bloed werd omstreeks negen uur in den morgen in nuchteren toestand afgenomen. Van de onderzochte echtparen werd een kwalitatieve voedingsanamnese opgenomen. Er werd een reeks personen aan het einde van den zomer en een aantal aan het einde van den winter onderzocht. In een nevenonderzoek werd bij verschillende echtparen, die aan het einde van den winter waren onderzocht verder in het voorjaar nogmaals een bepaling verricht.

Op deze wijze kon mededeeling gedaan worden over het resultaat van 88 bepalingen.

Literatuurstudie en eigen onderzoek leidden tot de volgende uitkomsten:

III. *Wat betreft den invloed van het geslacht op het vitamine A-gehalte van het bloed:*

In de literatuur is de verschillende physiologie bij beide geslachten door dierproeven afdoende bewezen. Ook bij den mensch geeft de literatuur voor verschil in vitamine A-stofwisseling bij beide geslachten voldoende aanwijzingen. Dat bij beide geslachten ook een verschillend hoog vitamine A-gehalte van het bloed voorkomt, is zoover mij bekend is nog niet aangetoond.

In het eigen onderzoek was het, omdat steeds echtparen werden onderzocht en door de verdere keuze van het materiaal, mogelijk in de najaarsserie een verschillend hoog vitamine A-gehalte bij mannen en vrouwen te vinden, in dien zin dat bij de mannen een hooger vitamine A-gehalte gevonden werd dan bij de vrouwen. Dit verschil van 0.9 I.E. kan eenige aanspraak op statistische waarschijnlijkheid maken. In hoeverre dit verschil juist aan het najaar is gebonden laat

zich uit dit onderzoek niet zeggen. In het voorjaar werd een dergelijk verschil niet gevonden, hetgeen niet wil zeggen dat zulk een verschil in het voorjaar niet zou bestaan. Wellicht is er nog zuiverder materiaal noodig om dit aan te toonen. Misschien ook zal later blijken dat het vitamine A-gehalte van het bloed bij mannen en vrouwen onder gelijke omstandigheden in het voorjaar werkelijk gelijk is.

Hoewel dit gevonden verschil vooralsnog meer wetenschappelijke dan praktische interesse heeft, zal men er voorloopig in kliniek en praktijk rekening mee dienen te houden, dat men in het najaar bij mannen een vitamine A-gehalte kan vinden dat 1 I.E. hooger is dan bij vrouwen die in dezelfde omstandigheden zijn.

IV. Wat betreft de voedingsmiddelen, die als de belangrijkste vitamine A-bron moeten worden aangezien:

In de literatuur is men eenstemmig van oordeel, dat bij dat gedeelte der Nederlandsche bevolking dat over bescheiden geldmiddelen beschikt, de boter als de eenig belangrijke vitamine A-bron moet worden aangezien, mits roomboter of gevitaminiseerde margarine wordt gebruikt. De verdere vitamine A-voorziening komt bijna geheel op rekening van carotine-rijke groenten. Voor het meerendeel zijn deze opvattingen meer op theoretische overwegingen gebaseerd dan op uitkomsten van onderzoeken.

In het eigen onderzoek bleek het door een groepeerings van het materiaal naar de gebruikte soort boter mogelijk het verschil in effect tusschen gevitaminiseerde en niet-gevitaminiseerde margarine op het vitamine A-gehalte van het bloed vast te leggen. De verdeeling der botersoorten over het materiaal liet echter geen conclusies toe over een verschil in effect tusschen roomboter en gevitaminiseerde margarine op het vitamine A-gehalte van het bloed.

Voor kliniek en praktijk dient men, gezien de alimentaire factor, waarvan de vitamine A-spiegel in het bloed afhankelijk is, rekening te houden met de gebruikte soort boter, daar de verschillende botersoorten een verschillend hoog niveau van vitamine A in het bloed veroorzaken.

V. Wat betreft den invloed van den leeftijd op het vitamine A-gehalte van het bloed:

In de literatuur blijkt de zuigeling een lager vitamine A-gehalte van de lever en ook een lager vitamine A-gehalte van het bloed te hebben dan de volwassene. Over een ver-

schillend hoog vitamine A-gehalte van het bloed bij volwassenen op lageren en hooger leeftijd bestaat slechts één uitspraak in positieven zin, die echter gezien het feitenmateriaal waarop zij steunt, zeer aanvechtbaar is. Het vitamine A-gehalte van het bloed zou met het toenemen van den leeftijd dalen en het gehalte aan carotine zou met het toenemen van den leeftijd stijgen.

In het eigen onderzoek werd gevonden dat bij volwassenen op hooger leeftijd zoowel een hooger gehalte van vitamine A als van carotinoïeden in het bloed voorkomt. Bij een verdeling in twee leeftijdsgroepen kan men deze toename van het vitamine A-gehalte met het ouder worden niet alleen bij een bewerking van het geheele materiaal vinden, ook wanneer men bij verschillende gelijksoortige gedeelten van het materiaal den invloed van den leeftijd op het vitamine A-gehalte onderzoekt, kan men steeds verschillen in denzelfden zin waarnemen. Hoewel de gevonden verschillen niet groot zijn, blijken zij zoo overtuigend aanwezig, dat ook bij een verdeling van het materiaal in meer dan twee leeftijdsgroepen met groote regelmaat verschillen in denzelfden zin aanwezig blijken te zijn.

Deze invloed van den leeftijd op het vitamine A-gehalte van het bloed was evenals de invloed van het geslacht op den vitamine A-bloedspiegel tot dusverre nog niet bekend.

Voor kliniek en praktijk behoeft men, wanneer men volwassenen onderzoekt, echter geen rekening te houden met den leeftijd der onderzochte personen, daar de verschillen daarvoor te klein zijn.

VI. *Wat betreft den invloed van het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed:*

In de literatuur vindt men over dezen invloed zeer verschillende opvattingen. Na critische beschouwing zou men op grond van literatuurstudie geneigd zijn aan te nemen, dat de invloed der jaargetijden aan den vitamine A-spiegel van het bloed grootendeels voorbijgaat. In den nazomer kan men misschien wat hogere waarden vinden dan aan het einde van den winter. Van veel beteekenis zouden deze verschillen niet zijn. Het carotinoïedengehalte is echter aan het einde van den zomer belangrijk hooger dan aan het einde van den winter.

In het eigen onderzoek kan men deze opvatting volledig bewaarheid zien, wanneer men de najaarsserie met de voorjaarsserie vergelijkt. Tevens bleek echter in het nevenonderzoek dat de vitamine A-spiegel ten gevolge van den

voorjaarsinvloed wel degelijk *kan* stijgen. Dit werd waargenomen in gevallen, waarbij aan het einde van den winter een laag vitamine A-gehalte bestond. Wanneer deze uitgangswaarde zeer laag was, bleek een stijging van 2.5 I.E. voor te komen. Bij minder lage uitgangswaarden was de stijging kleiner en wanneer de beginwaarde 6—7 I.E. bedroeg, bleef het vitamine A-gehalte gedurende de voorjaarsperiode gelijk. Blijkbaar treedt er in het voorjaar een grootere stijging van het vitamine A-gehalte van het bloed op naarmate de aan te vullen tekorten grooter zijn, wanneer er echter geen tekorten zijn, blijft het vitamine A-gehalte gelijk (hoewel in deze gevallen aan de stijging van het carotinoiedengehalte te zien is, dat de invloed van het voorjaar niet ongemerkt aan het organisme voorbijgaat). Hierdoor is verklaarbaar hoe sommige onderzoekers een belangrijken invloed van het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed meenden waar te nemen, terwijl anderen dezen invloed met stelligheid ontkenden.

Voor kliniek en praktijk zal men met dezen invloed van het jaargetijde op het vitamine A-gehalte van het bloed, die wel degelijk *kan* optreden, rekening dienen te houden.

VII. *Wat betreft de vraag in hoeverre het vitamine A-gehalte van het bloed een constante waarde is:*

In de literatuur komt de vraagstelling zooals die behoort te zijn nergens voor. Men heeft hier namelijk met twee dingen te maken en wel met de vraag naar het al of niet constant zijn van den vitamine A-spiegel bij het enkele individu naast, de vraag in hoeverre men gelijke waarden voor het vitamine A-gehalte van het bloed vindt wanneer men verschillende gezonde personen onderzoekt. Wanneer men na deze verbeterde vraagstelling de literatuur kritisch beschouwt, schijnt het dat de vitamine A-spiegel bij het enkele gezonde individu geen belangrijke schommelingen vertoont. Wat de tweede vraag betreft is het verleidelijk na kennisname van de resultaten van verschillende onderzoeken de volgende theorie te ontwikkelen. Wanneer men een groep gezonde personen onderzoekt vindt men zeer uiteenlopende waarden. Het uiteenloopen dezer waarden wordt kleiner naarmate de onderzochte personen zich in meer gelijke omstandigheden bevinden. Zijn deze omstandigheden wat betreft geslacht, leeftijd, jaargetijde, werkzaamheden en voeding geheel gelijk, dan zal men bij verschillende gezonde personen een vrijwel gelijk vitamine A-gehalte van het bloedserum vinden.

In het eigen onderzoek kon de vraag naar het al of niet constant zijn van het vitamine A-gehalte bij het enkele individu aan de uitkomsten van het nevenonderzoek worden bestudeerd. Dit nevenonderzoek, dat in het voorjaar werd verricht, geschiedde dus in een jaargetijde waarin men redelijkerwijs de grootste veranderingen in het vitamine A-gehalte van het bloed, zoo deze al aanwezig waren, kon verwachten. Bij een uitgangswaarde van 6 à 7 I.E. bleek het vitamine A-gehalte gedurende het voorjaar constant te blijven, bij lagere uitgangswaarden werd een stijging waargenomen tot dit gehalte van 6 à 7 I.E., zoodat bij een beginwaarde van 4.0 I.E. zelfs een stijging van 2.5 I.E. kon worden vastgesteld.

Bij verschillende gezonde personen van het geheele materiaal werden inderdaad zeer uiteenlopende waarden gevonden. Er kon echter, door een verdeling in groepen naar jaargetijde, geslacht en gebruikte soort boter, worden aangetoond dat deze onderlinge verschillen kleiner worden naarmate men met zuiverder groepeeringsen te maken heeft. De na kennisname der literatuur ontwikkelde gedachtengang vindt in dit onderzoek dus allen steun.

Voor kliniek en praktijk moet men er rekening mede houden, dat het vitamine A-gehalte van het bloed bij het enkele individu zelfs gedurende het voorjaar constant blijft, wanneer de vitamine A-spiegel van het bloed voldoende hoog is. Eventuele tekorten worden in dit jaargetijde blijkbaar aangevuld, zoodat men dan met veranderingen van het vitamine A rekening moet houden, in dien zin dat hun grootte recht evenredig is met de grootte van het bestaande tekort. Wanneer verschillende gezonde personen worden onderzocht, vindt men een groote spreiding van het vitamine A-gehalte van het bloed. Deze spreiding wordt kleiner naarmate de omstandigheden waarin de te onderzoeken personen zich bevinden meer gelijk zijn.

VIII. *Wat betreft den invloed van den welstand op het vitamine A-gehalte van het bloed:*

Uit de literatuur blijkt, dat de welstand het vitamine A-gehalte van het bloed duidelijk beïnvloedt. Welgestelden hebben een hooger vitamine A-spiegel dan minder goed gesitueerden.

In het eigen onderzoek kon dit nogmaals worden aangetoond.

Voor kliniek en praktijk zal het, vooral na den reeds besproken invloed van bepaalde voedingsmiddelen op het vitamine A-gehalte van het bloed, noodig zijn terdege

rekening te houden met den welstand van de te onderzoeken personen.

IX. *Wat betreft de uitkomsten van het werk van Lindqvist:*

In de literatuur blijken de uitkomsten van het belangrijke Zweedsche werk van LINDQVIST niet alleen sterk af te wijken van de indertijd door WOLFF gevonden waarden, maar het blijkt tevens dat men, ondanks pogingen daartoe, LINDQVIST's uitkomsten niet met die van WOLFF in overeenstemming heeft kunnen brengen.

Door een persoonlijke mededeeling van Dr. J. P. K. VAN DER STEUR was het mij mogelijk in deze studie te beschrijven, hoe men door de juiste omrekeningswijze een volledige overeenstemming tusschen het werk van beide onderzoekers verkrijgt.

Voor kliniek en praktijk is op deze wijze zekerheid verkregen over het feit, dat de grens tusschen een onvoldoende en een voldoende vitamine A-gehalte van het bloedserum ligt bij 4 I.E. per 10 cc serum.

X. *Wat betreft het normale vitamine A-gehalte van het bloedserum:*

In de literatuur vindt men geen beter schema om gevonden vitamine A-waarden aan te toetsen dan het indertijd door WOLFF opgestelde, luidende:

van 0 — 4 I.E. per 10 cc serum: slecht
van 4 — 8 I.E. per 10 cc serum: matig
meer dan 8 I.E. per 10 cc serum: goed.

In het eigen onderzoek meen ik te hebben kunnen aantoonen dat dit schema als volgt dient te worden gewijzigd:

beneden 4 I.E. per 10 cc serum: beslist onvoldoende
van 6 — 7 I.E. per 10 cc serum: beslist voldoende.

Tenslotte werd aan klinisch materiaal een onderzoek ingesteld naar den invloed der stofwisselingsintensiteit op het vitamine A-gehalte van het bloedserum. Deze invloed werd bestudeerd aan een aantal ongecompliceerde gevallen van niet-toxisch struma en van hyperthyreoïdie van verschillenden graad. De onderzochte vijftien vrouwelijke patiënten waarover mededeeling gedaan kon worden, werden allen verpleegd en behandeld in het Gemeente Ziekenhuis aan den

Coolsingel te Rotterdam van voorjaar 1939 tot voorjaar 1940.

Bij opname werd behalve de grondstofwisselingsverhooging en het vitamine A-gehalte van het bloed der patiënte, ook de vitamine A-spiegel van een manlijk gezinslid, dat hetzelfde voedsel gebruikte, bepaald.

Vervolgens werd bij alle patiënten het verloop van het basaalmetabolisme en het verloop van den vitamine A-spiegel gedurende een zoo gelijk mogelijke behandeling bestudeerd.

Drie maanden na ontslag, resp. na operatie, werd in een na-onderzoek nogmaals het vitamine A-gehalte en de eventuele grondstofwisselingsverhooging der patiënten bepaald, terwijl ook het vitamine A-gehalte van het bloed bij het manlijk gezinslid andermaal werd bepaald.

Naast de 88 bepalingen bij personen met normale stofwisseling werden voor dit onderzoek 104 vitamine A-bepalingen uitgevoerd, waarvan 62 bij patiënten met hyperthyreoidie, 14 bij patiënten met niet-toxisch struma en 28 bij een manlijk gezinslid ter controle van de vitamine A-verzorging van de gezinnen waaruit de patiënten voortkwamen.

XI. Wat betreft den invloed der stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed:

In de literatuur wordt geen werkhypothese gevonden, waarmee de verschillende gevonden betrekkingen tusschen stofwisselingsintensiteit en vitamine A-stofwisseling resp. vitamine A-gehalte van het bloed bevredigend kunnen worden verklaard. Dat de stofwisselingsintensiteit van het organisme de vitamine A-stofwisseling, resp. het vitamine A-gehalte van het bloed, beïnvloedt is echter zeer waarschijnlijk.

In het eigen onderzoek konden de navolgende feiten worden vastgelegd:

1. Bij opname bleek de gemiddelde verlaging van het vitamine A-gehalte van de patiënten ten opzichte van een manlijk gezinslid dat hetzelfde voedsel gebruikte, grooter te zijn naarmate de stofwisselingsverhooging der groep waartoe de patiënten behoorden, gemiddeld grooter was.

2. Bij de beschouwing van het verloop van het vitamine A-gehalte gedurende de behandeling bleek, dat de normale stijging van een verlaagden vitamine A-spiegel, zooals die in de groep van patiënten met niet-toxisch struma zichtbaar was, bij sterk verhoogde stofwisseling uitbleef. Voorts, dat bij sterk verhoogde stofwisseling een normaal vitamine A-gehalte niet, zooals in de groep van patiënten met niet-

toxisch struma het geval was, op gelijke hoogte bleef, doch een voortdurende tendens tot daling vertoonde. Tenslotte, dat de gevonden waarden in de groep met sterke stofwisselingsverhooging gemiddeld lager waren dan in de groepen met normale en licht verhoogde stofwisseling.

3. Bij na-onderzoek bleek de gemiddelde verlaging van het vitamine A-gehalte ten opzichte van het manlijk gezinslid bij de groep van patiënten met nog verhoogde grondstofwisseling andermaal groter te zijn dan bij de groep van patiënten met normale stofwisseling.

De invloed der *verhoogde grondstofwisseling bij hyperthyreoidie* op het vitamine A-gehalte van het bloed blijkt hieruit voldoende duidelijk: naarmate de grondstofwisselingsverhooging gemiddeld groter is, is het vitamine A-gehalte van het bloed gemiddeld lager.

Voor kliniek en praktijk zal men er op den duur rekening mee dienen te houden dat de stofwisselingsintensiteit mede tot de factoren behoort die het vitamine A-gehalte van het bloed bepalen. Het probleem van den invloed der stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed is echter veel groter dan de vraagstukken die in dit onderzoek zijn opgenomen; door gebrek aan geschikte omstandigheden moest een onderzoek naar het verband tusschen arbeidsstofwisseling en vitamine A-gehalte achterwege blijven.

Alvorens ook deze bewegingsstofwisseling in de beschouwingen kan worden betrokken, dient een coördinatie en organisatie van het wetenschappelijk onderzoek te worden afgewacht, waardoor het den onderzoeker wellicht mogelijk zal worden een voor dit onderzoek geschikte proefopstelling te scheppen.

Moge van deze studie te dien tijde inspiratie tot zulk een onderzoek uitgaan, opdat de wetten waarnaar de stofwisselingsintensiteit het vitamine A-gehalte van het bloed beïnvloedt eerlang bekend zullen worden, waardoor met den invloed der stofwisseling op het vitamine A-gehalte van het bloed in de beoordeeling der uitkomsten van vitamine A-bepalingen rekening gehouden zal kunnen worden.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSS- FOLGERUNGEN.

Neben einem ausführlichen Studium des Schrifttums wurde in einer eigenen Untersuchung mehrere Probleme betreffs des Gehaltes an Vitamin A des Blutes studiert. Literaturstudium ergab folgende Tatsachen.

I. Betreffs der besten Untersuchungsmethodik für Klinik und Praxis für die Beurteilung der Vitamin A-Versorgung und des Vitamin A-Stoffwechsels des Körpers:

Bei dem heutigen Stand der Technik der verschiedenen Bestimmungsmethoden ist die Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes zu bevorzugen. Es soll dabei mit der von VAN EEKELEN und EMMERIE angegebenen Methodik gearbeitet werden.

II. Betreffs des Wertes der Vitamin A-Bestimmung im Blutserum und die diesen Gehalt bestimmenden Ursachen:

Zweifelsohne wird der Vitamin A- und Karotinoidspiegel bis zu einem gewissen Grad von alimentären Ursachen beeinflusst. Neben dem Angebot spielt auch die Resorption, die Umbildung des Karotines in Vitamin A und der Sättigungsgrad des Organismus eine wichtige Rolle. Bei einer Untersuchung an Gesunden, wobei anzunehmen ist dass die Resorption und die Umbildung normal vorsichgehen wird der Vitamin A-Gehalt des Blutes der Ausdruck zweierlei Faktoren: der Vitamin A-Aufnahme über längerer Zeit und der dem Organismus zur Verfügung stehenden Rücklagen. Der Karotinoidspiegel schwankt zwischen bedeutend breiteren Grenzen und reagiert bedeutend schneller auf alimentäre Einflüsse wie der Vitamin A-spiegel. Für klinische und praktische Zwecke ist der Vitamin A-gehalt des Blutes wichtiger als der Gehalt an Karotinoiden. Andere Fragen wurden

ausserhalb Studium des Schrifttums auch an eigenen Beobachtungen geprüft. Um die Verfügung über mehrere Zahlen zu haben, die es ermöglichen würden verschiedene Probleme gleichzeitig ins Auge zu fassen, wurden an dem zu untersuchenden Material bestimmte Forderungen gestellt und wurden die Untersuchungen in einer bestimmten Weise eingerichtet.

Die zu untersuchenden Personen muszten gesund sein. Es wurden immer Ehepaare untersucht, Mann und Frau muszten mindestens während der letzten 14 Tage die gleiche Nahrung gehabt haben. Die zu untersuchenden Frauen sollten im gestationsfähigen Alter sein. Das Blut wurde etwa 9 Uhr morgens nüchtern entnommen. Es wurde eine qualitative Nahrungsanamnese der zu untersuchenden Ehepaare aufgenommen. Eine Reihe von Personen wurde am Ende des Sommers und eine andere am Ende des Winters untersucht. In einer Nebenuntersuchung wurde bei verschiedenen Ehepaaren nochmals eine Bestimmung verrichtet. In dieser Weise konnte Mitteilung getan werden über das Resultat von 88 Bestimmungen.

Studium des Schrifttums und eigene Untersuchung ergab folgendes Resultat.

III. Betreffe des Einflusses des Geschlechtes auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes:

In der Literatur ist die verschiedene Physiologie bei beiden Geschlechtern durch Tierexperimente entscheidend bewiesen. Auch beim Menschen gibt es in der Literatur genügende Angaben für einen Unterschied im Vitamin A-Stoffwechsel bei beiden Geschlechtern. Dasz bei beiden Geschlechtern auch ein ungleich hoher Vitamin A-Gehalt des Blutes vorkommt, ist, soweit mir bekannt, noch nie gefunden.

In der eigenen Untersuchung war es, weil immer Ehepaare untersucht wurden, und durch die weitere Wahl des Materials, möglich bei den im Spätjahr untersuchten Personen einen verschieden hohen Vitamin A-Gehalt des Blutes bei Männern und Frauen zu finden, in solcher Weise dasz bei Männern eine höhere Vitamin A-spiegel gefunden wurde als bei Frauen. Die Differenz von 0.9 I.E. kann einen Anspruch auf statistische Wahrscheinlichkeit machen. In wieweit diese Differenz eben am Spätjahr gebunden ist, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht sagen. Im Frühjahr

wurde eine derartige Differenz nicht gefunden, was nicht sagen will dasz eine solche Differenz im Frühjahr nicht bestehen soll. Vielleicht braucht man noch reineres Material um dies sichtbar machen zu können. Möglicherweise auch wird sich später herausstellen dasz der Vitamin A-Gehalt des Blutes bei Männern und Frauen unter gleichen Bedingungen im Frühjahr wirklich gleich hoch ist.

Obgleich die gefundene Differenz vorderhand mehr wissenschaftliches als praktisches Interesse hat, wird man vorläufig in Klinik und Praxis Rechnung damit zu halten haben dasz man im Spätjahr bei Männern einen Vitamin A-Gehalt des Blutes finden kann der um 1 I.E. höher liegt als bei Frauen welche sich in gleichen Umständen befinden.

IV. Betreffs der Nahrungsmittel die als wichtigste Vitamin A-Quelle angesehen werden müssen:

In der Literatur ist man einstimmig der Meinung dasz bei dem Teil der niederländischen Bevölkerung der sich in schlechten finanziellen Umständen befindet, die Butter als einzige hervorragende Vitamin A-Quelle angesehen werden musz, unter der Voraussetzung dasz Sahnenbutter oder vitaminisierte Margarine benutzt wird. Die weitere Vitamin A-Versorgung kommt fast ganz auf Rechnung von karotinreichen Gemüsen. Zum grözsten Teile gründen diese Auffassungen sich mehr auf theoretischen Erwägungen als auf Untersuchungsergebnissen.

In der eigenen Untersuchung war es möglich durch eine Gruppierung des Materials nach des Art der gebrauchten Butter den Unterschied in Auswirkung auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes zwischen vitaminisierter und nicht-vitaminisierter Margarine festzulegen. Mit dieser Gruppierung gelang es aber nicht Schluszforderungen zu machen über einen Unterschied in Auswirkung auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes zwischen Rahmbutter und vitaminisierter Margarine.

Für Klinik und Praxis sollte man in Hinblick auf den Ernährungsfaktor von welchem der Vitamin A-Spiegel im Blut abhängig ist die Art der gebrauchten Butter in Erwägung ziehen, weil die verschiedenen Butterarten einen verschieden hohen Vitamin A-Spiegel im Blut verursachen.

V. Betreffs des Einflusses des Alters auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes:

In der Literatur findet man dasz der Neugeborene einen niedrigeren Vitamin A-Gehalt der Leber und auch des

Blutes hat als der Erwachsene. In Betracht auf einen verschieden hohen Vitamin A-Gehalt des Blutes bei Erwachsenen in niedrigerem und höherem Alter gibt es nur eine Aeuszerung in positivem Sinne, deren Wert aber sehr fraglich ist wegen der Tatsachen auf die sie sich stützt. Der Vitamin A-Gehalt des Blutes würde mit zunehmendem Alter sinken und der Karotingehalt würde mit zunehmendem Alter steigen.

In der eigenen Untersuchung wurde festgestellt dasz man bei Erwachsenen in höherem Alter einen höheren Gehalt an Vitamin A sowie auch an Karotinoiden im Blute findet. Wenn man eine Verteilung in zwei Altersgruppen macht findet man diese Zunahme des Vitamin A-Gehaltes mit zunehmendem Alter nicht nur im gesammten Material, sondern auch wenn man das Material in seinen verschiedenen gleichförmigen Teilen auf den Einfluss des Alters prüft beobachtet man immer Unterschiede im gleichen Sinne. Die gefundenen Unterschiede sind zwar nicht gross, sie sind aber so überzeugend anwesend dasz auch wenn man eine Verteilung in mehr als zwei Altersgruppen macht mit groszer Regelmässigkeit Unterschiede im gleichen Sinne festzustellen sind.

Dieser Einfluss des Alters auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes war ebenso wie der Einfluss des Geschlechtes auf den Vitamin A-Blutspiegel bisher noch nicht bekannt.

Für Klinik und Praxis aber braucht man bei Untersuchung von Erwachsenen den Alter der zu untersuchenden Personen nicht zu berücksichtigen, weil dazu die Unterschiede zu klein sind.

VI. *Betreffs des Einflusses der Jahreszeit auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes:*

In der Literatur findet man über diesen Einfluss sehr weit auseinander gehende Auffassungen. Bei kritischer Betrachtung würde man auf Grund des Literaturstudiums annehmen dasz der Vitamin A-Spiegel des Blutes dem Einfluss der Jahreszeiten praktisch nicht unterliegt. Im Herbst fänden sich vielleicht etwas höhere Werte als am Ende des Winters, diese Unterschiede hätten aber nicht viel Bedeutung. Der Karotinoidgehalt aber wäre am Ende des Sommers bedeutend höher als am Ende des Winters.

In der eigenen Untersuchung wird diese Auffassung vollständig bejaht wenn man die Herbstreihe mit der Frühjahrsreihe vergleicht. Zugleicherzeit aber stellte sich in der Nebenuntersuchung heraus dasz der Vitamin A-Spiegel im Frühjahr in bestimmten Umständen ohne Zweifel steigen

kann. Dies wurde beobachtet in Fällen in denen am Ende des Winters ein niedriger Vitamin A-Spiegel bestand. Wenn dieser Ausgangswert sehr niedrig war stellte sich heraus dasz eine Zunahme mit 2.5 I.E. vorkommen konnte. War der Ausgangswert weniger niedrig dann war die Zunahme gering, und wenn der Anfangswert 6—7 I.E. betrug blieb der Vitamin A-Gehalt während der Dauer des Frühjahrs auf gleicher Höhe. Anscheinend tritt im Frühjahr eine um so grössere Zunahme des Vitamin A-Spiegels auf je grösser die anzufüllenden Defizite sind; wenn aber kein Defizit vorhanden ist bleibt der Vitamin A-Spiegel gleich hoch (obwohl in diesen Fällen an der Zunahme des Karotinspiegels zu sehen ist dasz der Frühjahrseinfluss dem Organismus nicht unbemerkt vorbeigeht). Durch diesen Befund lässt sich erklären dasz einige Untersucher einen bedeutenden Einfluss der Jahreszeit auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes wahrzunehmen meinten, indem Andere solch einen Einfluss unbedingt ablehnten.

Für Klinik und Praxis wird man diesem Einfluss der Jahreszeit auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes, der ohne Zweifel auftreten kann, Rechnung zu tragen haben.

VII. *Betreffs der Frage in wie weit der Vitamin A-Gehalt des Blutes ein konstanter Wert ist:*

In der Literatur hat man dieses Problem niemals gestellt wie es gehört. Man hat hier nämlich mit zwei Fragen zu tun: erstens mit der Frage ob der Vitamin A-Spiegel beim einzelnen Individuum konstant ist, zweitens ob der Vitamin A-Gehalt des Blutes immer einen gleich hohen Wert hat wenn man verschiedene gesunde Personen untersucht. Wenn man mit dieser verbesserten Fragestellung die Literatur kritisch betrachtet scheint der Vitamin A-Spiegel beim einzelnen Individuum keinen erheblichen Schwankungen zu unterliegen. Was die zweite Frage anbelangt würde man nach Kenntnisnahme der Resultate verschiedener Untersuchungen folgende Theorie entwickeln können. Wenn eine Reihe von gesunden Personen untersucht wird findet man sehr verschiedene Werte; das Auseinander gehen dieser Werte wird geringer je nachdem die untersuchten Personen sich mehr in gleichförmigen Umständen befinden. Sind diese Umstände wie Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Beschäftigung und . . . Ernährung völlig gleich, so wird man bei verschiedenen Personen einen nahezu gleichen Vitamin A-Gehalt des Blutserums finden.

In der eigenen Untersuchung wurde die Frage ob der

Vitamin A-Gehalt des Blutes beim einzelnen Individuum wirklich ein konstanter Wert ist an den Resultaten einer Nebenuntersuchung studiert. Diese Nebenuntersuchung fand im Frühjahr statt, sie geschah also in einer Jahreszeit in der man die grössten Schwankungen des Vitamin A-Gehaltes im Blute, wenn es diese überhaupt gäbe, erwarten konnte. Bei einem Ausgangswert von 6—7 I.E. stellte sich heraus dasz der Vitamin A-Gehalt während des Frühljahrs konstant blieb, bei niedrigeren Ausgangswerten wurde eine Zunahme bis zu diesem Gehalt von 6—7 I.E. wahrgenommen, so dasz bei einem Ausgangswert von 4.0 I.E. sogar eine Zunahme von 2.5 I.E. beobachtet werden konnte.

Bei verschiedenen gesunden Personen des gesamten Materials wurden sehr auseinander gehende Werte gefunden. Es war aber möglich durch eine Verteilung in Gruppen nach Jahreszeit, Geschlecht und gebrauchter Butterart zu zeigen dasz das Auseinandergehen der gefundenen Werte kleiner wird je nachdem es sich um reinere Gruppierungen handelt. Der nach Kenntnissnahme des Schrifttums entwickelte Gedankengang wird durch die Resultate der eigenen Untersuchung völlig unterschrieben.

Für Klinik und Praxis musz damit gerechnet werden dasz der Vitamin A-Gehalt des Blutes beim einzelnen Individuum sogar während des Frühljahrs gleich hoch bleibt wenn nur der Vitamin A-Spiegel genügend hoch war. Eventuelle Defizite werden in dieser Jahreszeit anscheinend angefüllt, so dasz man mit Veränderungen des Vitamin A-Gehaltes rechnen musz in der Weise dasz ihre Grösze der Höhe des bestehenden Defizits direkt proportional ist. Wenn verschiedene gesunde Personen untersucht werden findet man eine grosze Streuung für die Vitamin A Werte des Blutes. Diese Streuung wird geringer je nachdem die Umstände in denen diese Personen sich befinden an einander mehr gleich sind.

VIII. *Betreffs des Einflusses des materiellen Wohlstandes auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes:*

Aus dem Schrifttum geht hervor dasz der materielle Wohlstand den Vitamin A-Gehalt des Blutes deutlich beeinflusst. Wohlhabende haben einen höheren Vitamin A-Gehalt als weniger gut Situierte. In der eigenen Untersuchung konnte dies abermals bewiesen werden.

Für Klinik und Praxis wird es, besonders mit Rücksicht auf den beschriebenen Einfluss der Nahrungsmittel auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes, unbedingt notwendig sein

den materiellen Wohlstand der zu untersuchenden Personen in Betracht zu ziehen.

IX. Betreffs der Ergebnisse der Arbeit von Lindqvist:

Aus der Literatur geht hervor dasz die Ergebnisse der hervorragenden schwedischen Arbeit von LINDQVIST nicht nur stark abweichend ist von den zur Zeit von WOLFF gefundenen Werten, sondern es stellt sich zugleichzeit heraus dasz es trotz Versuche dazu nicht gelang LINDQVISTS Resultate mit denen von WOLFF in Uebereinstimmung zu bringen.

Eine persönliche Mitteilung von Dr. J. P. K. VAN DER STEUR ermöglichte es mir in diesem Studium zu beschreiben wie man durch die richtige Umrechnungsweise völlige Uebereinstimmung in der Arbeit beider Untersucher erzielt.

Für Klinik und Praxis ist in dieser Weise Sicherheit erlangt über die Tatsache dasz die Grenze zwischen einem ungenügenden und einem genügenden Vitamin A-Gehalt des Blutserums liegt bei 4 I.E. pro 10 cc Serum.

X. Betreffs des normalen Vitamin A-Gehaltes des Blutserums:

Im Schrifttum findet man kein besseres Schema an welchem gefundene Vitamin A-Werte geprüft werden können als das zur Zeit von WOLFF gegebene:

- von 0 — 4 I.E. pro 10 cc Serum: schlecht
- von 4 — 8 I.E. pro 10 cc Serum: mäßig
- mehr als 8 I.E. pro 10 cc Serum: gut.

Ich bin der Meinung in der eigenen Untersuchung anzeigen haben zu können dasz dieses Schema in folgender Weise modifiziert werden soll:

- unter 4 I.E. pro 10 cc Serum: bestimmt ungenügend
- 6—7 I.E. pro 10 cc Serum: bestimmt genügend.

Schliesslich wurde an klinischem Material eine Untersuchung vorgenommen nach dem Einfluss der Stoffwechselintensität auf den Vitamin A-Gehalt des Serums. Dieser Einfluss wurde studiert an einer Anzahl von unkomplizierten Fällen von nicht-toxischem Struma und von Hyperthyreose verschiedenen Grades. Die untersuchten fünfzehn Patientinnen über welche Mitteilung getan werden konnte wurden alle verpflegt und behandelt im Gemeindekrankenhaus am

Coolsingel zu Rotterdam vom Frühjahr 1939 bis zum Frühjahr 1940.

Bei der Aufnahme wurde ausser der Grundumsatzerhöhung und des Vitamin A-Gehaltes des Blutes der Patientinnen auch der Vitamin A-Spiegel von einem Glied der Familie männlichen Geschlechtes bestimmt, der sich in denselben Ernährungsverhältnissen befand.

Es wurde weiter bei allen Patientinnen der Verlauf des Grundumsatzes und der Verlauf des Vitamin A-Gehaltes während einer möglichst gleichen Behandlung studiert.

Drie Monate nach der Entlassung bzw. nach der Operation wurde in einer Nachuntersuchung abermals der Vitamin A-Gehalt und die eventuelle Grundumsatzerhöhung der Patientinnen bestimmt, indem auch der Vitamin A-Gehalt des Blutes bei der männlichen Kontrollperson nochmals bestimmt wurde.

Neben den 88 Vitamin A-Bestimmungen bei Personen in normaler Stoffwechsellage wurden für diese Untersuchung 104 Bestimmungen ausgeführt, von denen 62 bei Patientinnen mit Hyperthyreose, 14 bei Patientinnen mit nicht-toxischem Struma und 28 bei einem Glied der Familie männlichen Geschlechtes, zur Kontrolle der Vitamin A-Versorgung der Familien aus welchen die Patientinnen herkamen.

XI. Betreffs des Einflusses des Stoffwechsels auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes:

Im Schrifttum findet man keine Arbeitshypothese mit der die verschiedenen gefundenen Beziehungen zwischen Stoffwechselintensität und Vitamin A-Stoffwechsel bzw. Vitamin A-Gehalt des Blutes in befriedigender Weise erklärt werden können. Dazs die Stoffwechselintensität des Organismus den Vitamin A-Stoffwechsel bzw. den Vitamin A-Gehalt des Blutes beeinflusst, ist aber sehr wahrscheinlich. In der eigenen Untersuchung konnten folgende Tatsachen festgestellt werden.

1. Bei der Aufnahme stellte sich heraus dazs die Durchschnittsniedrigung des Vitamin A-Gehaltes der Patientinnen mit Hinsicht auf der männlichen Kontrollperson in gleichen Ernährungsumständen grösser war je nachdem die Stoffwechselerhöhung der Gruppe zu der die Patientinnen gehörten durchschnittlich grösser war.

2. Bei Betrachtung des Verlaufs des Vitamin A-Gehaltes während der Behandlung ergab sich dazs die normale Zunahme eines erniedrigten Vitamin A-Spiegels, wie diese in der Gruppe der Patientinnen mit nicht-toxischem Struma sicht-

bar war, bei stark erhöhtem Stoffwechsel ausblieb. Weiter dasz bei stark erhöhtem Stoffwechsel ein normaler Vitamin A-Spiegel nicht, wie in der Gruppe der Patientinnen mit nicht-toxischem Struma der Fall war, auf gleicher Höhe blieb, sondern eine dauernde Tendenz zum Absinken zeigte. Schliesslich dasz die gefundenen Werte in der Gruppe mit starker Stoffwechselerhöhung durchschnittlich niedriger waren als in den Gruppen mit normalem und leicht erhöhtem Stoffwechsel.

3. Bei Nachuntersuchung stellte sich heraus dasz die Durchschnittsniedrigung des Vitamin-Gehaltes des Blutes in Hinsicht auf der männlichen Kontrollperson bei der Gruppe von Patientinnen mit noch erhöhtem Grundumsatz abermals grösser war als bei der Gruppe von Patientinnen mit normalem Grundumsatz.

Der Einfluss des erhöhten Grundumsatzes bei Hyperthyreose auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes ergibt sich hierdurch genügend deutlich: je nachdem die Stoffwechselerhöhung durchschnittlich grösser ist, ist der Vitamin A-Gehalt des Blutes durchschnittlich niedriger.

Für Klinik und Praxis wird es auf die Dauer notwendig Rechnung damit zu halten dasz die Stoffwechselintensität auch zu den Faktoren gehört die den Vitamin A-Gehalt des Blutes bestimmen. Das Problem des Einflusses des Stoffwechsels auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes ist jedoch viel grösser als die Probleme welche in dieser Untersuchung aufgenommen sind; in Ermangelung geeigneter Umstände musste eine Untersuchung nach dem Zusammenhang zwischen Arbeitsstoffwechsel und Vitamin A-Gehalt unterbleiben.

Bevor auch dieser Arbeitsstoffwechsel in die Betrachtungen bezogen werden kann, soll eine Koordination und Organisation der wissenschaftlichen Untersuchung abgewartet werden, die es dem Untersucher vielleicht ermöglichen werden eine für diese Untersuchung geeignete Versuchsanordnung zu schaffen.

Möge zu dieser Zeit von diesem Studium Anregung zu einer solchen Untersuchung ausgehen, damit die Gesetze nach welchen die Stoffwechselintensität den Vitamin A-Gehalt des Blutes beeinflusst in kurzem bekannt werden können, so dasz auf den Einfluss des Stoffwechsels auf den Vitamin A-Gehalt des Blutes in der Beurteilung der Resultate von Vitamin A-Bestimmungen Rücksicht genommen werden kann.

SUMMARY AND CONCLUSIONS.

Several questions concerning the vitamine A-content of the blood were studied in a detailed literature-study as well as in an own research.

First of all the following facts were determined by means of literature study.

I. *Concerning the best method of research for clinic and practice for judgement of the vitamine A-providing and the vitamin A-metabolism of the body:*

At the present state of technics with regard to the different methods of estimation, the estimation of the vitamin A-content of the blood is most preferable. This estimation should be done according to the method indicated by van EEKELEN and EMMERIE.

II. *Concerning the value of the vitamine A-estimation in the bloodserum and the causes of which this content depends:*

It is a fact that the vitamin A- and carotinoids level are influenced in a degree by alimentary factors.

Beside the offer also the resorption, the transmission of carotene in vitamin A and the degree of saturation of the organism are very important. In an examination of healthy persons, in whom it can be taken for granted that the resorption and the transmission have a normal course, the vitamine A-content of the blood becomes the expression of two factors: of the vitamine A-intake during a longer period of time and of the reserves of which the body is disposing. The level of the carotinoids is much more varying and is much more influenced by alimentary factors than the vitamine A-level.

For clinical and practical ends the vitamine A-content of the blood is more important than the content of carotinoids.

Other questions were examined both by literature study and own observation.

In order to be able to dispose of figures with which could be faced various problems simultaneously it was necessary that the material to be researched came up to certain requirements and that the research was executed in a certain manner.

The persons to be examined had to be healthy. The examination was done in married couples. Careful information was taken that husband and wife ate the same meals for at least the last fortnight. The women to be examined had to be in the progenerative period of life. Estimations were done when the subjects were fasting, at about nine o'clock a.m. Of the couples to be researched a qualitative feeding anamnesis was taken.

A number of persons was examined at the end of the summer and a number at the end of the winter. In a subordinated research a second estimation was done later on in spring in several couples who were examined already at the end of the winter.

In this way there could be made communication of the result of 88 estimations.

By means of literature-study and own research the following results can be published:

III. *Concerning the influence of sex on the vitamin A-content of the blood:*

In literature the different physiology in both sexes is sufficiently proved in animal-tests. Also in man the literature gives numerous indications for the difference in vitamin A-metabolism in both sexes. However, a sex-difference in the vitamin A-content of the blood has, as far as known to me, never been observed.

In the own research it was possible, on account of the fact that always married couples were examined and by the further choice of the material, to find in the autumn series a different vitamin A-content in men and women, in this sense that in men a higher level was found. This difference of 0.9 I.U. can lay some claim to statistical probability. In how far this difference is connected with the autumn can not be concluded out of the research. In

spring such a difference was not found, but it is not yet proved that this difference should not exist in spring. In order to prove this it would be necessary to have still more pure material. Perhaps also it will appear later on that the vitamin A-content of the blood of men and women is really equal in spring under the same circumstances.

Though until now of more scientific than practical interest it will be necessary to reckon with the fact that in men in autumn a vitamin A-content can be found which is 1 I.U. higher than the vitamin A-content of women under the same conditions.

IV. Concerning the articles of food which must be considered as the most important vitamin A-sources:

In literature it is undividedly admitted that in that part of the Dutch population disposing of modest means, butter must be considered as the only important vitamin A-source, provided that cream-butter or vitaminised margarine is used. The further supply of the vitamin A comes practically on account of the vegetables with much carotene. For the greater part these views are more based on theoretical deliberations than on results of researches.

In the own research it appeared to be possible, on account of the grouping of the material according to the used kind of butter, to determine the difference in effect between vitaminised and not-vitaminised margarine on the vitamin A-content of the blood. However, the division of the kinds of butter over the material did not allow conclusions about a difference in effect between cream-butter and vitaminised margarine on the vitamin A-content of the blood.

For clinic and practice it is necessary, with a view to the alimentary factor of which the vitamin A-level in the blood is dependent, to reckon with the used kind of butter, as the various kinds of butter cause a different high level of vitamin A in the blood.

V. Concerning the influence of age on the vitamin A-content of the blood:

From literature it can be stated that the baby has a lower vitamin A-content of the liver and also a lower vitamin A-content of the blood than the adult. There is only one utterance in a positive sense about a difference in the height of the vitamin A-content of the blood in adults in lower and higher age, which however, with a view on the material

of facts on which it is based, is very disputable. It is contended that the vitamin A-content of the blood decreases with the increase of age and the content of carotinoids goes up in increasing age.

In the own research it was found that in adults at an advanced age there is a higher content of vitamin A as well as of carotinoids in the blood. By a division of the material in two groups of age this increase of the vitamin A-content with the advance of age cannot be found only when the whole material is considered, but also when in various similar parts of the material the influence of age on the vitamin A-content is studied differences in the same sense can always be observed. Although the found differences are not large, they appear to exist in such a convincing manner, that even when the material is divided in more than two groups of age, similar differences are to be found with great regularity.

This influence of age on the vitamin A-content of the blood was, just as the influence of sex on the vitamin A-bloodlevel, not known hitherto. For clinic and practice, however, it is not necessary to reckon with the age of the persons examined by examination of adults, as the differences are too small.

VI. *Concerning the influence of season on the vitamin A-content of the blood:*

In literature most different ideas are found about this influence. After critical consideration one should be inclined to take for granted on account of literature-study that the influence of seasons does not affect the vitamin A-level of the blood. In autumn somewhat higher values can be found perhaps than at the end of winter, but these differences are very unimportant. The content of carotinoids however is much higher at the end of summer than at the end of winter.

In the own research this idea is completely confirmed by comparison of the series in autumn with the series in spring. However, at the same time it was proved in the sub-ordinate research that the vitamin A-level in consequence of the influence of spring truly *can* increase. This was observed in cases where a low vitamin A-content of the blood existed at the end of winter. Going out from a very low starting-value an increase of 2.5 I.U. was possible. When starting with higher values the increase was smaller and with a starting-value of 6—7 I.U. the vitamin A-content was constant during spring. Evidently there is a larger

increase of the vitamin A-content of the blood as the deficits to be replenished are greater; when there are no deficits the vitamin A-content remains constant (though in these cases the increase of the content of carotinoids demonstrates that the influence of spring does not pass the organism unnoticed). By these facts it can be explained that some examiners thought to find an important influence of season on the vitamin A-content of the blood, whereas others denied such an influence with positiveness.

For clinic and practice it is necessary to reckon with this influence of season on the vitamin A-content of the blood, which *can* exist truly.

VII. *Concerning the question in how far the vitamin A-content of the blood is a constant value:*

In literature the question is nowhere put in a proper manner. There should be reckoned with two things, viz. with the question if the vitamin A-level is a constant value or not in one single person, beside the question in how far equal values are found for the vitamin A-content of the blood in the examination of different healthy persons. At critical consideration of literature after this improved question, it seems that the vitamin A-level in one single healthy person does not show important fluctuations.

Concerning the second question it is tempting after a survey of the various researches, to develop following theory. When examining a group of healthy persons, very divergent values are found. The divergence of these values becomes smaller as the persons examined are in more equal circumstances. Are these circumstances as to sex, age, season, activities, and . . . feeding quite the same, a practical equal vitamin A-content of the bloodserum will be found by various healthy persons.

In the own research the question whether the vitamin A-content in the single individual is constant or not could be studied after the results of the sub-ordinate research. This sub-ordinate research, which was done in spring, so took place in a season in which rationally the greatest changes in the vitamin A-content of the blood, if present, could be expected. With a starting value of 6—7 I.U. the vitamin A-content appeared to remain constant during spring, starting at a lower value an increase was observed to this content of 6—7 I.U., so that with a starting value of 4.0 I.U. even an increase of 2.5 I.U. could be observed.

In different healthy persons of the whole material indeed

very diverging values were found. However, by a division in groups according to season, sex, and the used kind of butter it could be shown that these mutual differences become smaller when the groups are more pure. So the line of thoughts developed after study of literature is completely supported by this own research.

For clinic and practice there should be reckoned with the fact that the vitamin A-content of the blood in the single individual remains constant, even during spring, when the vitamin A-level of the blood is sufficiently high. Eventual deficits are evidently replenished in this season, so that in this case there should be reckoned with changes of the vitamin A-content, in such a sense that their extent is direct proportional to the extent of the deficit present. When various healthy persons are examined a large divergence of the vitamin A-content of the blood is found. This divergence becomes smaller when the circumstances in which the persons to be examined live are more equal.

VIII. *Concerning the influence of the welfare on the vitamin A-content of the blood:*

Literature study proves that the welfare influences the vitamin A-content of the blood plainly. Wealthy people have a higher vitamin A-level than people who are poor. In the own research this was proved once more. For clinic and practice it will be necessary, especially after the noticed influence of certain articles of food on the vitamin A-content of the blood, to reckon thoroughly with the welfare of the persons to be examined.

IX. *Concerning the results of the work of Lindqvist:*

In literature the results of the important Swedish work of LINDQVIST are not only strongly deviating from the values found at the time by WOLFF, but it appears at the same time that notwithstanding many efforts it has not been possible to bring the results of LINDQVIST in agreement with those of WOLFF.

By a personal information of Dr. J. P. K. v. D. STEUR it was possible for me to describe in this study, how, when using the right method of calculation, a complete agreement between the work of both these examiners can be obtained.

In this way certainty is acquired for clinic and practice that the limits between an insufficient and a sufficient

vitamin A-content of the blood serum lies at 4 I.U. per 10 cc serum.

X. Concerning the normal vitamin A-content of the bloodserum.

In literature there is no better scheme to test the found vitamin A-values than the scheme composed at the time by WOLFF, reading:

- from 0 — 4 I.U. per 10 cc serum: bad
- from 4 — 8 I.U. per 10 cc serum: moderate
- more than 8 I.U. per 10 cc serum: right.

In the own research I think to have proved that this scheme should be altered as follows:

- below 4 I.U. per 10 cc serum: decidedly insufficient.
- from 6—7 I.U. per 10 cc serum: decidedly sufficient.

Finally a research was established on clinical material with reference to the intensity of metabolism on the vitamin A-content of the bloodserum. This influence was studied at the hand of a number of uncomplicated cases of non-toxic goiter and of hyperthyreoidism of a different degree. The fifteen female patients examined about whom information can be given, were all nursed and attended in the Municipal Hospital at the Coolsingel at Rotterdam from spring 1939 until spring 1940.

At entrance into the hospital not only the increase of the basal metabolism and the vitamin A-content of the blood of the patients were determined, but also the vitamin A-level of a male member of the family who ate the same food.

Further the course of the basal metabolism and the course of the vitamin A-level during a treatment as equal in all patients as possible were studied.

Three months after dismissal respectively after operation the patients were examined once more and again the vitamin A-content and the eventual increase of metabolism was determined, while also the vitamin A-content of the blood of the male member of the family was determined once more.

Beside the 88 estimations in persons with normal metabolism, 104 vitamin A-estimations were done for this research of which 62 in patients with hyperthyreoidism, 14 in patients with non-toxic goiter and 28 in a male member of

the family for control of the vitamin A-providing of the families in which the patients lived.

XI. *Concerning the influence of metabolism on the vitamin A-content of the blood:*

In literature no working-hypothesis is found with which the various relations found between the intensity of metabolism and vitamin A-metabolism, respectively vitamin A-content of the blood, can be explained in a satisfactory manner. However, that the intensity of the metabolism of the organism influences the vitamin A-metabolism, respectively the vitamin A-content of the blood, is very probable.

In the own research the following facts could be determined:

1. At entrance into the hospital the average decrease of the vitamin A-content of the patients in regard to a male member of the family eating the same food, proved to be greater according to the average increase of the metabolism of the group to which the patients belonged.

2. On studying the course of the vitamin A-content during the treatment, it appeared that the normal increase of a lower vitamin A-level, as was to be seen in the group of patients with non-toxic goiter, failed in case of highly increased metabolism. Furthermore that in case of highly increased metabolism a normal vitamin A-content did not remain constant, as it did in the group of patients with non-toxic goiter, but showed a continuous tendency to fall. Finally that the values, found in the group with highly increased metabolism, were lower on an average than in the groups with normal and slightly increased metabolism.

3. In a second research, which was done twelve weeks after operation or dismissal, the average decrease of the vitamin A-content with regard to the male member of the family again appeared to be greater in the group of patients where the metabolism was still too high than in the group of patients with normal metabolism.

The influence of the *increased metabolism* in hyperthyroidism on the vitamin A-content of the blood is proved in a sufficiently plain manner: according to the height of the average increase of metabolism, the average vitamin A-content of the blood is lower.

In the long run it will be necessary for clinic and practice to reckon with the fact that the intensity of metabolism belongs also to the factors determining the vitamin A-content of the blood. The problem of the influence of metabolism

on the vitamin A-content of the blood, is, however, much greater than the questions mentioned in this research: in default of suitable circumstances a research after the connection between action-metabolism and the vitamin A-content had to be dropped. Before this action-metabolism can also be involved in the considerations, a co-ordination and organisation of scientific research ought to be awaited, by which it will perhaps be possible for the examiner to draw up a suitable test-composition for this research.

May at that time a stimulation originate from with this study for such a research, so that the laws according to which the intensity of metabolism affects the vitamin A-content of the blood will be known shortly, by which it will be possible to reckon with the influence of metabolism on the vitamin A-content of the blood in the judgement of the results of vitamin A-estimations.

LITERATUUR

1. ABELIN, I. — Ueber die Beziehungen zwischen Carotin (Vitamin A) und Thyroxin. — Hoppe Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem. **217**, 109, (1933).
2. ABELIN, I. — Ueber die medikamentöse Anwendung des A-Vitamins bei der Hyperthyreose. — Schweiz. med. Wochenschr. **1936**, II, 1106.
3. ABELIN, I. — Ergebnisse und Probleme der neueren Schilddrüsenforschung. — Wien. klin. Wochenschr. **1936**, II, 1185.
4. ABELIN, I., M. KNUCHEL en W. SPICHTIN. — Ueber die Bedeutung der Vitamine für den Verlauf der experimentellen Hyperthyreose. — Biochem. Zeitschr. **228**, 189, (1930).
5. ABELIN, I. en A. SCHÖNENBERGER. — Analyse der Dijodthyrosin- und Diätwirkung bei der experimentellen Hyperthyreose. — Zeitschr. f. exper. Med. **90**, 489, (1934).
6. ABELS, H. — Zur Physiologie des fettlöslichen Vitamins. (Geschlechts- und Altersunterschiede). — Wien. klin. Wochenschr. **1927**, II, 1105.
7. AMMON, R. — Vitamine und Magen-Darmkanal. — Klin. Wochenschr. **1938**, II, 1825.
8. BASU, N. K. — Vitamin A and Fat Metabolism. — Zeitschr. f. Vitaminforsch. **6**, 106, (1937).

9. BIRGER, R. — Beitrag zur Kenntnis des Vorkommens des A-Vitamins in Blut und Blutserum von Haustieren, in Kuhmilch, Milchprodukten und in einigen Futtermitteln. — *Hoppe Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.* **182**, 289, (1929).
10. BIRNBACHER, TH. — Die epidemische Mangelhemeralopie. — S. Karger, Berlin, **1927**.
11. BIRNBACHER, TH. — Zur Physiologie des fettlöslichen Vitamins A. — *Münch. med. Wochenschr.* **1928**, I, 1114.
12. BULT, A. R. en C. J. SORGDRAGER. — The influence of sex, and of the castration of the males, on the vitamin A-metabolism of the rat. — *Acta brev. Neerl.* **8**, 114, (1938).
13. BULT, A. R. en C. J. SORGDRAGER. — De invloed van het geslacht en van castratie der mannetjes op de vitamine A-stofwisseling van de rat. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1938**, II, 2643.
14. BULT, A. R. en C. J. SORGDRAGER. — De invloed van het geslacht en van castratie van mannelijke ratten op de vitamine A-stofwisseling der rat. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1940**, II, 1963.
15. CARR, F. H. en E. A. PRICE. — Colour Reactions attributed to vitamin A. — *Biochem. Journ.* **20**, 497, (1926).
16. CATEL, W. — Klinische und tierexperimentelle Studien über die normale und pathologische Physiologie des A-Vitamins. — *Klin. Wochenschr.* **1938**, I, 574.
17. CATEL, W. — Klinische und tierexperimentelle Studien über die normale und pathologische Physiologie des A-Vitamins. — *Monatschr. f. Kinderheilk.* **73**, 316, (1938).
18. CATRIÈRE, C., J. MOREL en P. GINESTE. — Action des hypervitamines et des régimes carencés sur la glande thyroïde. — *Bull. Acad. Méd. Paris*, **121**, 324, (1939).

19. CHEVALLIER, A. — Recherches sur la vitamine A. — Ann. de Physiol. **12**, 708, (1936).
20. CHEVALLIER, A. — Le rôle de la vitamine A dans les réactions individuelles. — Arch. Méd. gén. & col. **7**, 116, (1938). Presse méd. **1939**, I, 25. (Revue des Journaux).
21. CHEVALLIER, A. en C. BAERT. — De l'influence de la vitamine A sur le métabolisme du rat. — C.r. Soc. Biol. Paris **116**, 1037, (1934).
22. CHEVALLIER, A., Y. CHORON en L. ESPY. — Sur les variations saisonnières de la réserve en vitamine A et de la chronaxie motrice chez le cobaye. — C.r. Soc. Biol. Paris, **123**, 909, (1936).
23. CHEVALLIER, A. en R. JULIEN. — Influence de la réserve hépatique en vitamine A sur le métabolisme du cobaye normal. — C.r. Soc. Biol. Paris, **127**, 539, (1938).
24. CLAUSEN, S. W. en A. B. MC. COORD. — The carotinoids and vitamin A of the blood. — Journ. Pediatr. **13**, 635, (1938). Kongr. Zentralbl. **99**, 590.
25. DEBRÉ, R. en A. BUSSON. — La vitamine A, son métabolisme, son rôle dans certains états pathologiques chez l'homme. — Rev. franç. Pédiatr. **10**, 413, (1934).
26. DONATH, W. F. en F. J. GORTER. — Vitamine A- en C- en carotinoïeden bepalingen in het bloed van de dessabevolking van de gebieden rond Grisse, Segalaterang en Tjiandoer. — Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, **78**, 2235, (1938).
27. DRIGALSKI, W. v. — Ueber Carotin-Vitamin A im menschlichen Körper. — Zeitschr. f. Vitaminforsch. **3**, 37, (1934).
28. DRIGALSKI, W. v. — Ueber den Stoffwechsel der Vitamine. — Erg. inn. Med. und Kinderh. **55**, 29, (1938).

29. DRIGALSKI, W. v. — Der Vitamin C-Spiegel im Blut und die Frage des C-Mangels. — *Klin. Wochenschr.* **1939**, II, 1056.
30. DRIGALSKI, W. v., H. KUNZ en K. SCHLÜPMANN. — Ueber Vorkommen und Ausmass wirklichen Vitamin A-Mangels. — *Klin. Wochenschr.* **1939**, I, 875.
31. EDMUND en CLEMMESSEN. — Deficiency of Vitamin A and visual dysadaptation. — *Levin & Munksgaard, Copenhagen*, **1936**.
32. EEKELEN, M. v. — Demonstration of Vitamin-A in blood-serum. — *Acta brev. Neerl.* **1**, 65, (1931).
33. EEKELEN, M. v. — Ueber die Bestimmung von Vitamin A in Körpersäften. Erwiderung auf die gleichnamige Mitteilung von E. ROSENTHAL in dieser Wochenschrift, **1935**, 307. — *Klin. Wochenschr.* **1935**, I, 829.
34. EEKELEN, M. v. en A. EMMERIE. — The determination of carotene and vitamin A in bloodserum by the alkalidigestion method. — *Acta brev. Neerl.* **4**, 171, (1935).
35. EEKELEN, M. v., A. EMMERIE, H. W. JULIUS en L. K. WOLFF. — De meting van de reactie van Carr en Price ter bepaling van vitamine A. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1933**, I, 605.
36. EEKELEN, M. v., A. EMMERIE en L. K. WOLFF. — Ueber die Diagnostik der Hypovitaminosen A und C durch die Bestimmung dieser Vitamine im Blut. — *Zeitschr. f. Vitaminforsch.* **6**, 150, (1937).
37. EEKELEN, M. v. en J. H. DE HAAS. — About carotene and vitamin A in human milk, with special reference to colostrum. — *Acta brev. Neerl.* **4**, 52, (1934).
38. EEKELEN, M. v. en J. H. DE HAAS. — Carotine en vitamine A in vrouwenmelk, in het bijzonder in colostrum. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1934**, II, 2671.

39. EEKELEN, M. v. en W. PANNEVIS. — Absorbition of carotinoids from the human intestine. — *Nature* **141**, 203, (1938).
40. EEKELEN, M. v. en L. K. WOLFF. — The daily intake of the vitamins A and C by the Dutch population. — *Acta brev. Neerl.* **6**, 12, (1936).
41. EEKELEN, M. v. en L. K. WOLFF. — On the vitamin A content of new born dogs and cats. — *Acta brev. Neerl.* **6**, 131, (1936).
42. ELSÄSSER, F. — Ueber den Vitamingehalt der im Deutschen Reich erzeugten Nahrungsmittel. — *Hippokrates*, **1938**, 233.
43. EMERIQUE, L. — Avitaminose A et métabolisme azoté. — *C.r. des Séances de l'Académie des Sciences*, Paris, **203**, 1546, (1936).
44. EMMERIE, A. en L. K. WOLFF. — On the microdetermination of carotene in human serum. — *Acta brev. Neerl.* **8**, 88, (1938).
45. ENDER, F. — Ueber den Unterschied in A-Vitamingehalt der Kuh- und der Stierleber. — *Zeitschr. f. Vitaminforsch.* **3**, 247, (1934).
46. EULER, B. v. en P. KARRER. — Zur Kenntniss der Carr-Price-Reaktion an Carotinoiden. — *Helvet. chim. Acta*, **15**, 496, (1932). *Kongr. Zentralbl.* **69**, 420.
47. EULER, H. v. en E. VIRGIN. — Carotinoide und Vitamin A im Blutserum und in Organen höherer Tiere. — *Biochem. Zeitschr.* **245**, 252, (1932).
48. FASOLD, H. en E. R. HEIDEMANN. — Ueber die gelbfärbung der Milch thyreopriver Ziegen. — *Zeitschr. f. exper. Med.* **92**, 53, (1933).
49. FRANK, M. — Experimentelle Untersuchungen zur A-Avitaminose. — *Med. Klinik* **1936**, II, 1077.
50. GAEHTGENS, G. — Der Vitaminhaushalt in der Schwangerschaft, mit besonderer Berücksichtigung der Vitamine A und C. — Verlag Th. Steinkopf, Dresden u. Leipzig, **1937**.

51. GAEHTGENS, G. — Bestimmungen von Carotin und Vitamin A im Schwangerenblut. — *Klin. Wochenschr.* **1937**, I, 893.
52. GIEDOSZ, B. — Influence des vitamines A et C sur l'aspect histologique des glandes endocrines. — *C.r. Soc. Biol. Paris*, **120**, 557, (1935).
53. GILLAM, A. E. en M. S. EL RIDI. — Carotenoids and vitamin A in cow's blood-serum. — *Biochem. Journ.* **29**, 2465, (1935).
54. GRAB, W. en TH. MOLL. — Ueber die verschiedene Wirksamkeit von Vitamin A-Konzentraten aus Fischleberölen. Wertbestimmung des Vitamin A-Konzentrates „Vogan“. — *Klin. Wochenschr.* **1939**, I, 563.
55. GUERRANT, N. B., R. A. DUTCHER en F. CHORNOCK. — The influence of exercise on the physiological activity of the growing rat in the presence and absence of vitamin A. — *Americ. Chem. Soc.* **9**, 5, (1938). Vitamin Literatur Uebersicht „Roche“, **22**, 20, (1938).
56. HAAS, J. H. DE en O. MEULEMANS. — Vitamine A en carotinoiden in bloed. II. Over het vitamine A-en carotinoiden-gehalte in het bloed van zwangere en zoogende inheemsche en Chineesche vrouwen te Batavia. — *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië* **78**, 847, (1938).
57. HAAS, J. H. DE en O. MEULEMANS. — Vitamin A and carotinoids in blood. Deficiencies in children suffering from xerophthalmia. — *Lancet*, **1938**, I, 1110.
58. HAAS, J. H. DE en O. MEULEMANS. — The carotene and vitamin A-contents of cow's milk and of cow's milk mixtures (A contribution to vitamin A prophylaxis). — *Zeitschr. f. Vitaminforsch.* **7**, 1, (1938).
59. HANSEN, K. — Dunkeladaptationsprüfungen. — *Deutsch. med. Wochenschr.* **1939**, I, 158.
60. HARTOG, C. DEN. — Voeding ten plattelande. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1939**, I, 730.

61. HEUPKE, W. — Diätetik. Die Ernährung des Gesunden und des Kranken. — Verlag Th. Steinkopf, Dresden u. Leipzig, 1940.
62. JANSE-STUART, C. — Een onderzoek naar de voeding ten plattelande van Nederland. — Diss. Amsterdam, van Gorcum en Comp. N.V. Assen, 1940.
63. JANSSEN, B. C. P. — Voeding in oorlogstijd. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1940, I, 5.
64. JUHÁSZ-SCHÄFFER, A. — Schwangerschaftshemeralopie und A-Vitamin. — Klin. Wochenschr. 1938, I, 407.
65. KAUFMANN, F. en W. v. DRIGALSKI. — Untersuchungen über Carotin-Vitamin A in menschlichen Organismus. — Klin. Wochenschr. 1933, I, 306.
66. KENTGENS, S. K. — Een bijdrage tot de kennis van de beteekenis van het vitamine A voor het gezichtsorgaan. — Diss. Utrecht, J. van Boekhoven, Utrecht, 1940.
67. KÜHNAU, J. — Die Bedeutung des Frühjahrs für die Entstehung von Avitaminosen. — Deutsch. med. Wochenschr. 1936, I, 621.
68. LANZING, J. C. — De bepaling van het vitamine A en het carotinoidengehalte in 1 ccm à 2 ccm bloed. — Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, 78, 3135, (1938).
69. LELESZ, E. en A. PRZEŹDZIECKA. — Thyroïdectomie et vitamine A. — Acta Vitaminol. (Wilno) 1, 110, (1938). Zeitschr. f. Vitaminforsch. 8, 367.
70. LINDQVIST, T. — Untersuchungen über das Vitamin A bei Pneumonie. — Klin. Wochenschr. 1937, II, 1345.
71. LINDQVIST, T. — Studien über das Vitamin A beim Menschen. — Appelbergs Boktryckeraktiebolag, Upsala, 1938.

72. LOGARAS, G. en J. C. DRUMMOND. — Vitamin A en the thyroid. — *Biochem. Journ.* **32**, 964, (1938).
73. LUNDBORG, M. — Ueber den Gehalt an A-Vitamin in Kuhblut und Ochsenblut. — *Biochem. Zeitschr.* **258**, 325, (1933).
74. MARCHIONINI, A. en CH. PATEL. — Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Vitamin A- und Karotiningehalt des menschlichen Blutserums bei Hautkrankheiten. — *Arch. f. Dermatol.* **1937**, 175, 419.
75. MENKEN, J. G. — Die Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes im Blutserum des Menschen. — *Deutsch. med. Wochenschr.* **1932**, II, 1484.
76. MENKEN, J. G. — Over het gehalte aan Vitamine A en carotinoiden in het bloedserum van den mensch en in de moedermelk. — *Diss. Utrecht, Hilarius, Almelo*, **1934**.
77. MENKEN, J. G. — Vitamin A and carotene in human bloodserum and milk. — *Acta brev. Neerl.* **4**, 78, (1934).
78. MENKEN, J. G. — Vitamine A en carotine in bloedserum van den mensch en in moedermelk. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1934**, IV, 4968.
79. MENKEN, J. G. — Over het gehalte aan vitamine A en carotinoiden in het bloedserum van den mensch en in de moedermelk. — *Maandschr. v. Kinder-geneesk.* **IV**, 22, (1935).
80. MEULEMANS, O. en J. H. DE HAAS. — Over carotine en vitamine A in moedermelk. — *Handelingen van het zevende Nederlandsch-Indisch Natuurwetenschappelijk Congres* **1935**, 374.
81. MULOCK HOUWER, A. W. — Over xerophthalmie. — *Handelingen van het zevende Nederlandsch-Indisch Natuurwetenschappelijk Congres* **1935**, 197.

82. PIES, R. — Vergleichende Untersuchungen im Vitamin A- und Vitamin C-Stoffwechsel bei ungleich ernährten jungen Männern. — Ernährung **3**, 316, (1938).
83. PIES, R. en H. WENDT. — Untersuchungen über Hemeralopie. Ein Beitrag zu der Frage des Vorkommens von Vitamin A-Mangelzuständen. — Klin. Wochenschr. **1939**, I, 429.
84. POULSSON, E. — Vitaminreserve des männlichen und des weiblichen Geschlechts. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. **157**, 84, (1930).
85. PRÜFER, J. en L. BARTH. — Die Ernährungsversuche mit verschieden gedüngten Gemüsen in der Arbeitsdienstabteilung Ruhlsdorf bei Grossbeeren. — Ernährung **3**, 57, (1938).
86. PRZEŹDZIECKA, A. — Matabolismus der Vitamine. I. Vitamin A. — Acta Vitaminol. (Wilno), **I**, 7, (1938). Kongr. Zentralbl. **101**, 207.
87. QUARTERLY BULLETIN of the Health Organisation, League of Nations **3**, 428, Genève, September 1934.
88. RIEBLER, R. — Mineral- und Vitamin A-Blutspiegel bei Strumen in Tirol. — Bruns' Beitr. **166**, 211, (1937).
89. ROSENHEIM, O. en J. C. DRUMMOND. — A delicate colour reaction for the presence of vitamin A. — Biochem. Journ. **19**, 753, (1925).
90. SCALONGNE, H. W. — Vier gevallen van ernstige oogverwikkelingen bij roodvonk. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. **1939**, III, 4722.
91. SCALONGNE, H. W. — On sex difference of vitamin A content of human bloodserum. — Acta brev. Neerl. **10**, 181, (1940).
92. SCALONGNE, H. W. — De vitamine A-verzorging der Rotterdamsche bevolking. — Voeding, **2**, 86, (1940).

93. SCHNEIDER, E. en M. WIDDER. — Das Verhalten des Vitamin A und des Carotinspiegels im menschlichen Blutserum bei verschiedenen Hauterkrankungen. — Arch. f. Dermatol. **178**, 168, (1939).
94. SCHNEIDER, E. en E. WIDMANN. — Ueber Beziehungen des Vitamin A und seiner Vorstufen zur Leberschädigung und zur Widerstandskraft gegenüber Infektionen. Zugleich VII. Mitteilung der fortgesetzten Untersuchungen über die Hyperthyreosen. — Klin. Wochenschr. **1934**, II, 1497.
95. SCHNEIDER, E. en E. WIDMANN. — Der Carotin- und Vitamin A-Spiegel im menschlichen Serum. — Klin. Wochenschr. **1935**, I, 670.
96. SCHOORL, P. — Nachtblindheid, een gevolg van gebrek aan vitamine A. — Voeding en Hygiëne, **12**, 27, (1937).
97. SEYDERHELM, R. en P. TAMMANN. — Zur Frage der relativen Avitaminosen (Hypovitaminosen). — Deutsch. med. Wochenschr. **1936**, I, 625.
98. SHERMAN, H. C., H. L. CAMPBELL en C. S. LANFORD. — Relation of nutrition to composition of the body and length of life. — Proc. Nat. Acad. Science, **25**, 16, (1939). Vitamin Literatur-Uebersicht „Roche“, **10**, 112, (1939).
99. SIE BOEN LIAN. — Onderzoekingen betreffende het vitamine A gehalte van patiënten met oogsymptomen van avitaminose A. — Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, **77**, 1786, (1937).
100. SIE BOEN LIAN. — Zijn er inderdaad meer mannen dan vrouwen blind tengevolge van xerophthalmie. — Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, **77**, 3283, (1937).
101. STEININGER, G., L. J. ROBERTS en S. BENNER. — Vitamin A in the blood of normal adults. — Journ. Americ. Med. Assoc., **113**, 2381, (1939).
102. STEPP, W. — Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre. — Verh. deutsch. Gesellsch. inn. Med. **1934**, 46, 384.

103. STEPP, W., J. KÜHNAU en H. SCHROEDER. — Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. — Verlag Ferd. Enke, Stuttgart, **1939**.
104. STEPP, W. en H. WENDT. — Einige Beobachtungen über das Verhältnis von Carotin zu Vitamin A in menschlichen Blutserum. — Deutsch. Arch. klin. Med. **180**, 640, (1937).
105. SZENT-GYÖRGI, A. — Des propriétés thérapeutiques des vitamines. — Presse méd. **1938**, I, 995.
106. THIELE, W. en J. SCHERFF. — Ueber die pathogenetische und diagnostische Bedeutung des Carotin- und Vitamin A-Spiegels im Serum. — Klin. Wochenschr. **1939**, II, 1208.
107. TYSSSEN, J. — De invloed van xerophthalmie en trachoom op de blindengetallen bij drie verschillende volken van Noord-Sumatra, naar de uitkomst van de volkstelling in 1930 gehouden. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. **1936**, I, 169.
108. TYSSSEN, J. — Xerophthalmie en Keratomalacie. Een bijdrage tot het verschil in voedingswaarde tusschen carotine en vitamine A. — Voeding, **2**, 45, (1940).
109. TYSSSEN, J. — Het nut van medicinale behandeling der oog-avitaminosen in Nederlandsch-Indië. — Geneeskundige Gids, **1940**, 936 en 960.
110. VOEDING, GEZONDHEID EN FINANTEELE TOESTAND VAN 700 WERKLOOZE GEZINNEN. Rapport uitgebracht door de commissie tot onderzoek van den gezondheids- en voedingstoestand der werklozen, ingesteld door Z.E. den minister van Sociale Zaken. Deel I en II. Algemeene Landsdrukkerij, 's-Gravenhage, **1940**.
111. WAGNER, R. — Ueber experimentelle Xerophthalmie. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. f. exper. Path. **97**, 441, (1923).
112. WENDT, H. — Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin A- Stoffwechsels. — Klin. Wochenschr. **1935**, I, 9.

113. WENDT, H. — Ueber den Carotin-Vitamin A-Stoffwechsel des menschlichen Fetus. Carotin- und Vitamin A-Bestimmungen im Schwangerenblut, in Placenten, im Nabelschnurblut und in fetalen Lebern. — *Klin. Wochenschr.* **1936**, I, 222.
114. WENDT, H. en R. PIES. — Die Ernährungsversuche mit verschieden gedüngten Gemüsen in der Arbeitsdienstabteilung Pfaffenhofen an der Inn. — *Ernährung* **3**, 56, (1938).
115. WESLY, L. A. — Een onderzoek in de praktijk naar de beteekenis van den vitamin-A-spiegel van het bloedserum. — *Diss. Utrecht. Kemink en Zoon, Utrecht 1940.*
116. Wever, H. — De bijzondere strafgevangenis te Leeuwarden. Een medisch-hygiënisch onderzoek. — van Gorcum en Comp., Assen **1940.**
117. WHITE, F. D. en E. M. GORDON. — The Estimation of Serum Carotene. — *Journ. Labor. a. clin. Med.* **17**, 53, (1931). Geciteerd naar v. Drigalski: „Ueber den Stoffwechsel der Vitamine”. *Erg. inn. Med. und Kinderh.* **55**, 29, (1938).
118. WITH, F. K. — Ueber die Resorption, Ablagerung und Stoffwechsel von Vitamin A und Carotinoiden bei den warmblütigen Tierarten, — *Hosp. Tid.* **1938**, 1196, (1938). *Kongr. Zentralbl.* **100**, 425.
119. WOHL, M. G. en J. B. FELDMAN. — Vitamin A deficiency in disease of the thyroid gland: Its detection bij dark adaptation. — *Endocrinology*, **24**, 389, (1939). *Kongr. Zentralbl.* **100**, 36.
120. WOLF, J. E. — Vitamin- und Fermentgehalt des Blutes im Verlaufe von Infektionskrankheiten im Hochgebirge. — *Schweiz. med. Wochenschr.* **1938**, II, 1393.
121. WOLFF, L. K. — De la richesse en vitamine de la population d'Amsterdam. — *Arch. néerl. de physiol.* **14**, 282, (1929).
122. Wolff, L. K. — Die chemische Bestimmung der Vitamine A und C in Blut, Harn, Organen und Lebensmitteln, sowie ihre Bedeutung für die Ernährungsfrage. — *Schweiz. med. Wochenschr.* **1936**, II, 979.

123. WOLFF, L. K. — Het belang van de quantitative bepaling van vitamines in bloed en lichaamsvochten voor de beoordeeling van den voedingstoestand. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* **1936**, IV, 5542.
124. WOLFF, L. K. — Methoden zur Bestimmung von Vitamin A bezw. Carotin in Nahrungsmitteln (Utrecht). — *Zeitschr. f. Vitaminforsch.* **7**, 227, (1938).
125. ZAFFKE, K. H. — Hemeralopie als Symptom bei Thyreotoxikosen und Lebererkrankungen. — *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **183**, 433, (1939).
126. ZECHMEISTER, L. — Die Carotinoide im tierischen Stoffwechsel. — *Erg. Physiol.* **39**, 117, (1937).

STELLINGEN.

I.

Bij gezonde personen, die zich onder gelijke omstandigheden bevinden, is het vitamine A-gehalte van het bloedserum even hoog.

II.

Het is de vraag of een organisme dat met vitamine C verzadigd is zich in een optimalen toestand bevindt.

III.

Men moet bij hyperthyreoidie niet tot strumectomie overgaan, wanneer niet eerst het therapeutisch effect van barbituurzuurderivaten is geprobeerd.

IV.

Het is theoretisch mogelijk de formolgelproef te modifiëren tot een eenvoudige klinische reactie ter bepaling van het globulinegehalte van het bloedserum.

V.

Wanneer de zuigeling dadelijk na de geboorte alle borstvoeding moet missen, dient in de eerste weken een extra gift vitamine A aan de kunstvoeding te worden toegevoegd.

VI.

Op de prognose van de schizofrenie heeft de erfelijkheid geen invloed.

VII.

De aanwezigheid van de dermatose die onder de naam pyaemides bekend is maakt het bij koortsende ziekten zonder bekende oorzaak mogelijk de diagnose septico-pyaemie te stellen.

VIII.

Bij groote hoofdwonden stelle men de diagnose commotio cerebri.

IX.

De nadere bestudeering der stijging van den liquordruk die men bij de lumbaalpunctie na het inademen van amyl-nitriet waarneemt, kan ons inzicht over den toestand der hersenvaten vergrooten.

X.

Het gevangeniswezen dient te worden ingeschakeld in het wetenschappelijk onderzoek.

... ..
... ..
... ..

112

... ..

113

... ..

114

... ..

1



