

**HET ZIEKENHUISWEZEN.** — 38e Jrg. 1965. No. 6. M. H. COHEN STUART, De differentiatie bij de verpleging van psychiatrische patiënten. L. H. TH. S. KORTBEEK, Reglementering van de medische staf. C. L. C. VAN NIEUWENHUIZEN, De positie van de specialist in het moderne ziekenhuis. No. 7. J. HENDRIKS, Actuele ziekenfondsproblemen. P. MUNTENDAM, De betekenis van het ziekenfondswezen voor de volksgezondheid in de toekomst. A. QUERIDO en J. TH. R. SCHREUDER, Samenspel tussen ziekenhuis, reactiveringskliniek en verpleegtehuis. No. 8. A. E. DENEKAMP, Het medisch beroepsgeheim en zijn toepassing in en buiten het ziekenhuis. B. KORSTANJE, Enkele gedachten over de toekomstige behoefte aan en voorziening in medisch en verplegend personeel in ziekenhuizen in Nederland. L. M. J. GROOT, Kostprijberekeningen in ziekenhuizen.

### PROEFSCHRIFTEN

*Amsterdam* (Universiteit van Amsterdam): J. BOOMGAARD, Urokinase, een onderzoek naar de uitscheiding en functie. O. KLUFT, Hyperbaric oxygen in experimental cancer in mice. C. J. OOSTERHUIS, Over preventie van wondinfecties door toediening van een antibioticum. CH. M. VAN DER WEERT, Platelet antigens and iso-immunization. A. R. H. B. VERHAGEN, Onderzoekingen bij chronische polymorfe lichtdermatosen. W. H. S. FENNIS, Lactaatdehydrogenase-isoenzymen in het bijzonder bij de ziekte van Pfeiffer. L. VAN GELDER, Het zachte gehemelte bij de spraak.

*Leiden*: E. GOEDBLOED, Gewrichtsvorming in orgaancultures en in vivo. H. O. VOORMA, Virus-RNA als boodschapper (het lezen van een polycyclische boodschapper in celvrije extracten van *Escherichia coli*). P. H. VAN KNIPPENBERG, Polypeptide synthese in een celvrij systeem van *Escherichia coli* (beïnvloeding door streptomycine). J. J. SCHIPPERHEYN, Contrast detection in frog's retina. D. VAN DEN BERG, Meting van de cerebrale bloeddoorstroming met behulp van radioactieve isotopen. R. J. NIKKELS, Neutralisatiereactie in vitro ter bepaling van verworven humorale immuniteit bij toxoplasmose.

*Nijmegen*: R. J. J. L. KNIPSCHER, Megaloblastaire anemie in de zwangerschap. H. C. L. V. KOCK, Schildklier en zwangerschap. G. J. VISSER, Medische en technische aspecten van de toepassing van contactlenzen.

*Utrecht*: J. FELDERHOF, Achalasie van de cardia. B. D. DE JONG, Decubitus bij lijdende aan dwarslaesie. P. J. DER KINDEREN, Onderzoekingen betreffende EPS (een exophthalmus producerende stof). B. BOSSENBROEK, Het endometrium bij verstoorde extra-uteriene graviditeit. J. C. VAN GOOSWILIGEN, Onderzoek naar de invloed van de training op de fysieke conditie van een groep militairen. J. G. R. LAMMERS, De invloed van chlorpromazine op het hypofyse-bijniersysteem van de rat.

## INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

### CALCIUM-METASTASERING ONDER INVLOED VAN VITAMINE D

Wanneer wij bij het opmaken van een calciumbalans zien, dat géén calcium het lichaam heeft verlaten, en een positieve calciumbalans met vreugde wordt begroet, menen wij dat wij met dit onderzoek slechts een stofwisselingsproces van het beenstelsel hebben gecontroleerd. Geen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van het verdwijnen van het calcium uit het ene weefsel en het afzetten van de op deze wijze verkregen calcium in een ander weefsel.

En hoewel deze typische eigenschap van vitamine D reeds meermalen beschreven werd, wenst men er om onbekende redenen geen rekening mee te houden of twijfelt men aan de betrouwbaarheid van deze onderzoekingen.

Geen onzer (DE WAART, DONATH, TEN THIJJE, DE LANGEN) zal gemakkelijk het dramatische beeld vergeten bij het onderzoek van het eerste konijn dat enige tijd met vitamine D was behandeld. Toen wij de carotis hadden blootgelegd meenden wij dat wij ons vergist hadden en dat wij de larynx voor ons hadden. De carotis was één kalkmassa, een geringde kalken pijp. Nog zie ik dat Prof. DE WAART met zijn potlood op de schedel drukte; plotseling schoot het potlood door het schedeldak, zonder dat er iets kraakte.

Het beeld van de metastasering van calcium uit het skelet naar andere delen van het lichaam bleek ook uit verdere onderzoekingen een niet te ontkennen feit te zijn. Het verder onderzoek leerde dat het uit het skelet afgevoerde calcium zich in hoofdzaak naar de arteriële vaatwanden verplaatste. Vooral de niervaten, de aorta en de zich daarvan afsplitsende grote vaten werden de belangrijkste opslagplaatsen van deze verplaatste kalk.

In de Nederlandse literatuur werd en wordt over deze calcium-metastasering weinig bericht. Wel is het van belang te wijzen op het proefschrift van JOPPE, *Ervaringen met vitamine D bij de behandeling van lupus vulgaris*, verschenen 1950 te Amsterdam. Hij behandelt het vraagstuk van de calcium-metastasering onder invloed van vitamine D meer door een grondige literatuurstudie dan op grond van eigen waarnemingen of experiment. Maar vooral met het oog op de toxicologie van vitamine D en de dosering is zijn werk voor ons van groot belang.

In het rapport van de Amerikaanse „Counsel on Food and Nutrition” vinden wij over de toxische eigenschappen van vitamine D de volgende samenvatting:

Hypervitaminosis-D: There is a great variation in individual tolerance to large amounts of Vitamine-D. The early symptoms of Vitamin-D intoxication includes anorexia, nausea, headache, polyuria and diarrhea. Later symptoms and signs include weakness, fatigue, renal damage, *metastatic calcification*.

Bij het hier in Nederland verrichte onderzoek op konijnen trad deze calcium-metastasering wel het meest op de voorgrond. Uit onze onderzoekingen en die van anderen blijkt dat men bij proefdieren de eerste en meest uitgebreide afwijkingen als gevolg van een te groot gebruik van vitamine D in de wand van de arteriële vaten kan vinden. Men vindt reeds in een vroeg stadium afwijkingen in de vaatwanden, met kalkafzettingen gepaard gaande. Ook in andere organen worden kalkafzettingen gevonden, maar die in de vaatwanden treden wel het meest op de voorgrond. In al die gevallen bleek dat het kalk uit de beenderen naar de bloedvaatwand was verplaatst.

Er is reeds in vroegere jaren van pathologisch-anatomische zijde gewezen op het feit dat ook onder overigens geheel normale omstandigheden bij het toenemen van de leeftijd calcium het skelet begint te verlaten en zich in andere delen van het lichaam afzet, ook zonder invloed van een extra dosis vitamine D.

Van de buitenlandse literatuur wil ik alleen aanhalen wat SELYE in zijn bekend boek *Stress* zegt. Hij stelde het concept op dat bij het toenemen van de leeftijd het lichaam zijn vermogen om produkten van zijn eigen stofwisseling uit te scheiden, verliest. Bij alle mogelijke ziekten verdwijnt calcium uit het skelet en wordt het in verschillende weefsels vastgehouden. Hij zegt: „Old age itself may be an expression of calcium shift from bones to soft tissue”.

Reeds in 1927 toen SELYE nog in Europa werkte, heeft hij zich tijdelijk intensief met het calciumvraagstuk beziggehouden, en reeds toen vroeg hij zich af waarom en onder welke omstandigheden het kalk van de botten naar de andere weefsels migreerde. Hij zag toen reeds bij zijn rattenproeven dat er onder invloed van vitamine D een enorme migratie van kalk plaatsvond. Hij zegt: „the dissection of the D-treated rat was an eye-opening spectacle. Their hearts, bloodvessels, kidney and other organs were heavily calcified”.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat deze verschijnselen van vaatwanddegeneratie en kalkafzettingen bij hoge doseringen van vitamine D zich reeds na 1 tot 4 dagen voordoen. Bij lagere dosering duurde het veel langer. Daar men met ratten en konijnen werkte, kon men, gezien de korte levensduur van deze dieren, niet nagaan hoe klein deze dosis kan zijn, wanneer men de toediening maar lang genoeg voortzet.

Werd gelijktijdig thyroxine of adrenaline gegeven, dan was de ontwikkeling van de vaatwandveranderingen veel sneller en was de benodigde hoeveelheid vitamine D belangrijk kleiner. Gaf men gelijktijdig cholesterol of vetten, dan zag men deze veranderingen niet alleen in de media, maar dan ontstonden eveneens de zo gevreesde veranderingen in de intima. Om atheromateuze vaatwandveranderingen bij de verschillende proefdieren te verwekken, moet men relatief grote hoeveelheden cholesterol aan de voeding toevoegen. Geeft men evenwel gelijktijdig vitamine D, dan kan men met een veel geringere hoeveelheid cholesterol een zelfde resultaat bereiken. Men vond bovendien bij dieren, die eerst gedurende een korte periode met vitamine D<sub>2</sub> (Vigantol) behandeld waren, dat de invloed hiervan nog namerkte. Werd namelijk de toediening van vitamine D<sub>2</sub> enige maanden gestaakt, en pas daarna met een cholesterol-rijke voeding begonnen, dan ontstonden de vaatwandveranderingen eerder dan bij de controledieren en kon men bovendien met veel kleinere doses cholesterol volstaan. Ook leerden deze onderzoeken dat een deel van deze vaatwandveranderingen een blijvend karakter dragen. Bij jonge dieren heeft men na het staken van de vitamine-D-toediening kunnen constateren, dat de kalkinfiltraten wel weer verdwenen, maar dat er ter plaatse toch hyperplastische bindweefselinfiltraten overbleven.

Van groot belang is dus de vraag, hoe groot is ook bij langdurende toediening de toxische dosis? Men zegt in den regel dat deze zeer hoog moet zijn en verre uitgaat boven de ons in talrijke vormen aanbevolen vitamine-D-preparaten. Maar in werkelijkheid weet men daar niets van met enige zekerheid. Wanneer men de wat verwarrende literatuur over de toxiciteit van vitamine D bestudeert, komt (bij mij althans) de vraag naar boven: hebben de verschillende onderzoekers hun bepalingen steeds op dezelfde wijze verricht en zijn de methoden om de waarde van een preparaat in eenheden uit te drukken wel vergelijkbaar en betrouwbaar? Persoonlijk meen ik dat op het punt van de werkzaamheid der verschillende preparaten een behoorlijke of van medische zijde liever onbehoorlijke chaos bestaat. Ik meen dat dit een punt is dat door de chemici nog eens moet worden gecontroleerd, want zoals het nu is, blijven wij in de onzekerheid, en zijn gevaarvolle complicaties mogelijk.

Nu staan sommige onderzoekers op het standpunt dat ook bij betrekkelijk lage doseringen toxische verschijnselen mogelijk zijn; anderen (vooral de farmaceutische industrie) menen dat pas bij zeer hoge doseringen toxische verschijnselen ontstaan. In dit verband is het proefschrift van JOPPE van belang. Hij gaf zeer hoge doses en zag daarbij wel toxische verschijnselen, maar deze waren niet ernstig en zouden alle van reversibele aard zijn geweest.

Wat is nu de mening omtrent de gewenste therapeutische en profylactische dosering? Zo zegt het rapport van de Nederlandse Voedingsraad: Een moeilijkheid bij de overweging van een regeling is de onzekerheid omtrent de werkelijke behoefte aan vitamine D van de gezonde zuigeling in Nederland, welke behoefte van verschillende omstandigheden afhankelijk is, zoals leefwijze (binnens- of buitenshuis), het klimaat en de soort voeding. En van de volwassenen wordt gezegd: Tot heden is de noodzaak van opnemng van vitamine D voor de jeugd boven vijf jaar en voor de volwassenen, buiten de geringe hoeveelheid, die de dagelijkse voeding levert, niet aangetoond of voldoende aannemelijk gemaakt.

De Amerikaanse „Council of Food and Nutrition” geeft als „minimum daily requirements” voor alle leeftijden boven de vijf jaar aan 400 en als „Recommended Dietary Allowance” (dus de toevoeging van vitamine D aan de voedingsmiddelen) voor kinderen boven de vijf jaren 400 E; voor volwassenen boven 25 jaar volstaat het college met het plaatsen van . . .?, dat wil dus zeggen dat men het niet weet, maar dat het vermoedelijk overbodig is.

Over het gebruik van vitamine D bij bejaarden wordt niet gesproken. Uit de onderzoeken van de laatste jaren en speciaal in verband met de vroeger niet bekende eigenschap van de calcium-metastasering moet men zich wel op het standpunt plaatsen dat toevoeging van vitamine D aan het voedsel voor onze steeds groter wordende groep van bejaarden niet alleen niet noodzakelijk, maar in vele opzichten zelfs in hoge mate ongewenst is. Helaas is dit nog geenszins algemeen bekend. Het door de propaganda in de loop der jaren aangekweekte „hoe meer vitamines hoe beter” is nog lang niet uit de algemene gedachtengang zowel van patiënt als arts verdreven.

Na de oorlog ontstond de drang om in elke richting maatregelen te nemen ter bevordering van de algemene volksgezondheid. Door toediening van vitamine D kon men de rachitis uitbannen, en dat is dan ook schitterend gelukt. Het leek toen het eenvoudigst, de margarine te vitamineren. Dan kregen niet alleen de baby's en jonge kinderen extra vitamine toegediend, maar kon de gehele bevolking, de bejaardengroep inclusief tot aan de dood mede genieten, want het zou voor oudere mensen met hun neiging tot osteoporose toch ook wel goed zijn wat extra van dit zo heilzame geneesmiddel te nemen. En de toxiciteit was zo gering dat men daarmee geen rekening behoefde te houden.

Ondanks het wel aanwezige verzet van enkele medici werd voorgeschreven dat er per gram margarine 20 eenheden vitamine D moest worden toegevoegd. Wie dus een 50 gram margarine per dag gebruikte kreeg 1000 eenheden, en bij 100 gram zoals dikwijls bij onze diabetes-patiënten, kreeg men alleen reeds via de margarine 2000 eenheden boven het normaal in het voedsel aanwezige quantum. Maar daar vitamine D nogal goedkoop is en de fabrikanten toch ook gaarne zich van de royale kant wilden laten zien, werd aan de minimum-eis van 20 eenheden genereus voldaan en was het niet ongewoon indien men bij controle 30, ja zelfs 40 eenheden aantrof.

Bovendien werd juist ook bij ouden van dagen, het gebruik van vitamine-D-tabletten sterk aangemoedigd. En voor de wintermaanden zou het gebruik van een hoogtezon alleszins zijn aan te bevelen. Hoeveel vitamine door de zon in onze huid wordt aangemaakt, is geheel onbekend, maar het is ruim voldoende om kinderen, die geen extra vitamine D ontvangen, geheel vrij van rachitis te houden. En in de zomer was het goed doen bruinen van de huid een zeer geliefde en zo gezonde sport.

Een paar aantekeningen uit de gegevens van de geogra-

fische pathologie: Er zijn enkele onderzoeken bekend waaruit blijkt dat bij de jonge mannelijke Bantoes, die dus veelal ten dele naakt op de landerijen werken, osteoporotische verschijnselen in verhoogde frequentie wordt waargenomen, en daar het niet in hun voeding zit, is het wel goed, rekening te houden met de mogelijkheid dat hier de produktie via de huid voldoende is om tot een geringe metastasering van het calcium bij te dragen.

Zo houden wij ook nooit rekening met de grotere hoeveelheid vitamine D in bepaalde voedingsmiddelen. Ook hier een waarschuwend stem uit de geografische pathologie. Bij de Eskimo's met hun zeer rijke vitamine-D-voeding zien wij dat op oudere leeftijd de osteoporose veel frequenter is dan bij bewoners uit onze landen, en dat bij toeneming van de leeftijd de frequentie nog stijgt. Hier zouden wij geneigd zijn het vitamine-rijke dieet als een mogelijke oorzaak aan te wijzen.

Er begint nu een lichte kentering te komen in onze adoratie voor vitamine D, al is het dan voorlopig nog in zeer bescheiden mate. Zo is het verplichte vitaminegehalte van onze margarine tot 3 eenheden per gram teruggebracht.

In verband met deze calcium-metastasering-bevorderende eigenschappen van vitamine D is het nuttig, even te blijven stilstaan bij de klacht over de toeneming van coronaria-infarcten en van osteoporose bij onze ouder wordende bevolking.

Op grond van deze nieuwe gegevens moeten wij tot de conclusie komen dat bloedvaten en skelet van de oudere leeftijdsklasse in de jaren na de oorlog aan zware eisen zijn blootgesteld geweest en de ter bevordering van de volksgezondheid verplichte vitaminering van de margarine is wel in een wat ander licht komen te staan. Is het aan de ene kant moeilijk te bewijzen dat er schade is toegebracht aan bloedvaten en skelet, aan de andere kant is evenmin te bewijzen dat zulks gelukkig niet het geval is geweest. En van dit standpunt gezien laat het proefschrift van JOPPE een wat optimistisch geluid horen. Ondanks de zeer hoge doses vitamine D zag hij bij zijn patiënten relatief weinig intoxicatieverschijnselen. Het staat echter vast dat een goed bedoelde maatregel ter bevordering van de volksgezondheid althans voor de oudere leeftijdsklasse geen enkel nut heeft gehad maar wel extra gevaren voor bloedvaten en skelet heeft geschapen. Men heeft aan de baby's en aan de opgroeiende jeugd gedacht, maar geen rekening gehouden met het belang der bejaarden. Laat men daarom voorzichtig zijn met het toevoegen van bepaalde stoffen aan onze natuurlijke voedingsmiddelen en het water wanneer het nut alleen voor een bepaalde leeftijdsklasse vaststaat.

Dit voert vanzelfsprekend naar de discussies rondom het vraagstuk van de cariësbestrijding door fluoridering van het drinkwater. Ook hier gaat het om bescherming van de jeugd, al is het resultaat lang niet zo eclatant als bij rachitis en vitamine D. Hier weet men nu al, wat men bij het begin van de vitamine-D-area nog niet wist, nl. dat deze toevoeging voor de ouderen en speciaal de ouden van dagen geen enkel winstpunt kan opleveren.

Waarom dan de profylaxe via het door iedereen verplicht te drinken water? De voorstanders zeggen: dat is het eenvoudigst, en er is toch geen toxiciteit.

De geschiedenis van de vitamine D laat ons zien, dat men in het begin eerlijk heeft gemeend dat extra toediening niet toxisch zou werken. Later is men tot de conclusie moeten komen dat deze toxiciteit er wel degelijk is, zij het dan ook op een geheel ander gebied en in een andere richting dan men had gezocht.

Voorzover ik het nu zie, zullen wij in verschillende op-

zichten weer dezelfde wegen bewandelen als bij het rondstroom van vitamine D.

*Literatuur:* Counsel on food and nutrition (1959) Vitamin preparations and dietary supplements and as therapeutic agents. *J. Amer. med. Ass.* 44. — DONATH, W. F. en C. D. DE LANGEN (1957) Vitamin D sclerosis of the arteries. *Proc. kon. Ned. Akad. Wet.* Series 60C, No. 1. — DONATH, W. F., H. DE JONGE, J. H. TEN THIJE en A. DE WAART (1956) *Proc. kon. Ned. Akad. Wet.* Series 59C, No. 1. — EISINK, R. C. (1964) Effect of sodium chloride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J. clin. Invest.* 43, 545. — FATGEN, C. D. (1954) Fat metabolism in hypoxia and its central regulation. *Aeromed. Acta (Soesterberg)* bl. 89. — FEENSTRA, L. en J. H. WILKENS (1965) Cholesterol en vitamine D. *Ned. T. Geneesk.* 109, 615. — GILLMAN, J. en CHR. GILBERT (1956) Periarthritis and other forms of necrotising angitis, produced by Vit. D in thyroxinised rats with an assessment of the aetiology of these vascular lesions. *Brit. J. exp. Path.* 37, 584. — GSCHWEND, N. (1965) Spondylolisthesis, pseudo-spondylolisthesis and osteoporosis. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 725. — HAAN, H. J. (1965) Tetanie bei Störungen des Calcium und Magnesium Stoffwechsel. *Schweiz. med. Wschr.* 22, 745. — HAAS, E. (1930) Die Anfänge der Vigantolschädigung beim Kaninchen. *Virchows Arch. path. Anat.* 278, 346. — HARRISON, C. V. (1933) Exp. art. disease produced by cholesterol and Vit. D. *J. Path. Bact.* 36, 346. — HETENYI, G. (1939) Der Mechanismus der alimentären Hyperlipaemie. *Z. ges. exp. Med.* 106, 42. — JOPPE, L. (1950) *Ervaringen met vitamine D bij de behandeling van lupus vulgaris*. Proefschrift Amsterdam. — JUNCK, H. (1955) Die Übertragung des Vigantolschaden vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus im Tierexperiment. *Virchows Arch. path. Anat.* 283, 265. — KLOTZ, O. (1934) *Experimental arteriosclerosis in reference to the aetiology of human arteriosclerosis; Vigantol, cholesterol and atherosclerosis*. Sec. congress int. Geographical Pathology, Utrecht. — LANGEN, C. D. DE (1954) Experimentele waarnemingen omtrent het ontstaan van vaatwandveranderingen. *Proc. kon. Ned. Akad. Wet.* 65,6; (1958) The problem of fat mobilization. *Gastroenterologia (Basel)* 89, 109; (1964) De gevaren van het extra toedienen van Vit. D in tropische landen. *Assoc. belge Med. trop.* 44, 2, 221. — LANGEN, C. D. DE en W. F. DONATH (1956) Vit.-D-sclerosis of the arteries and the danger of feeding extra Vit.-D to older people with a view on the development of different forms of arteriosclerosis. *Acta med. scand.* 156, fasc. IV. — PFLEIDERER, E. (1932) Tierexperimentelle Untersuchungen über arteriosclerosis. *Virchows Arch. path. Anat.* 284, 154. — SCHRADER, W. (1942) Beiträge zur Regulation des Fettes und Lipoidstoffwechsel. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 62, 122. — STEWART, D. D. (1963) Spondylolisthesis and osteoporosis bei Eskimo's. *J. Bone jt Surg.* 35A, 937. — WENZEL, H. (1923) Über sclerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 137, 215.

Zeist, 12 juli 1965

C. D. DE LANGEN

## CARIËS-PROFYLAXE

Na de klippen van de waterfluoridering dapper omzeild te hebben, geeft Prof. VISSER (1965) in zijn caput selectum een bijzonder helder betoog van de exogene factoren, die het cariësgesbeuren, dus ook de daaruit voortvloeiende cariësprefylaxe bepalen. Ik heb op het punt van de exogene factoren niets toe te voegen.

Anders is het gesteld met de endogene cariësoorzaken. Hier wordt naar mijn mening met de „nieuwigheden” wat