

## ENKELE WERKINGEN VAN HET VITAMINE C \*)

DOOR PROF. P. NIEUWENHUIJSE

Dit onderwerp is gekozen, omdat het gebrek aan Vitamine C ernstige afwijkingen in de mondholte ten gevolge heeft en dus voor de tandheelkunde van belang is en verder, omdat het allerlei andere afwijkingen veroorzaakt, zodat ik daarmee de gelegenheid heb verschillende gedeelten uit de algemene Pathologie met U te bespreken.

De mens behoort met de aap en de cavia tot de zoogdieren, die geen Vitamine C kunnen maken en dus afhankelijk zijn van het Vitamine C dat van buiten af wordt toegevoerd. Zolang de mens in natuurlijke omstandigheden leefde, was dit geen bezwaar, maar toen hij voor lange zeereizen, veldtochten, enz. verduurzaamde levensmiddelen nodig had, kwam er een ernstig ziektebeeld voor de dag, dat als scheurbuik of scorbut bekend staat. Behalve de bloedingen en de ontstekingsprocessen in de mondholte komen hierbij verschijnselen voor van algemene aard, die zo ernstig kunnen zijn, dat ze vaak de dood tengevolge hebben.

Toen het bekend werd, dat sinaasappelen, citroenen, enz. hierop een gunstige invloed uitoefenden, is men natuurlijk ijverig gaan zoeken naar de werkzame bestanddelen van deze vruchten. Het was nog niet gelukt, de scheikundige samenstelling van deze stoffen aan te geven, toen het Vitamine C op geheel onverwachte wijze door Szent-Györgyi werd ontdekt.

Szent-Györgyi was helemaal niet bezig met de studie van de vitaminen; hij bestudeerde de weefselademhaling en zoekend naar processen, die bij deze ingewikkelde biologische oxydatie van belang konden zijn, werd hij getroffen door de overeenkomst van de bruine kleur bij patiënten met de ziekte van Addison en de bruine kleur van een doorgesneden appel, zoals die door oxydatie aan de lucht tot stand komt. Hij kwam hieruit tot de veronderstelling, dat de bijnier wellicht invloed uitoefende op het tot stand komen van biologische oxydaties en hij besloot, extracten van bijnieren hiervoor aan een nader onderzoek te onderwerpen. Het gelukte hem, uit deze extracten een kristallijne stof te isoleren, die een patiënt met de ziekte van Addison weliswaar niet kon genezen, maar die toch in staat was het optreden van de bruine kleur enigszins tegen te houden. Na veel moeite gelukte het hem een voldoende hoeveelheid stof te verkrijgen waaruit de bekende chemicus Hawth de structuurformule kon bepalen. Het was een sterk reducerende stof met een zuur karakter en hij kwam nu op de gedachte, dat dit wel eens dezelfde stof kon zijn, die andere onderzoekers uit citroensap hadden geïsoleerd en die scorbut kon ge-

\*) Voordracht gehouden op de Voorjaarsvergadering der Vereeniging van Nederlandsche Tandartsen op 22 April 1955 te Utrecht.

nezen. Het bleek, dat hij ook met zijn stof scorbut kon bestrijden en het optreden ervan verhinderen. De scheikundige samenstelling van zijn stof was bekend en ze bleek identiek te zijn met het product dat uit citroensap was geïsoleerd. Omdat hij met deze stof het ontstaan van scorbut kon verhinderen, noemde hij ze ascorbinezuur. Het gelukte hem, deze stof in grote hoeveelheden te verkrijgen uit de paprika, die in zijn geboorteland Hongarije op grote schaal wordt gekweekt.

In de paprika vond hij nog een andere stof die in staat was bloedingen bij scorbut te voorkomen en te genezen, en hij noemde deze stof Vitamine P (P van permeabiliteit). Dit Vitamine P bleek later uit verschillende stoffen te bestaan: rutine, hesperidine, enz., stoffen, die van veel minder belang bleken te zijn dan het Vitamine C zelf.

#### *Scheikundige samenstelling:*

Het is aan Reichstein uit Basel gelukt ascorbinezuur synthetisch te bereiden, zodat de samenstelling thans in alle opzichten bekend is. In de natuur komt voor het l-ascorbinezuur; men kan ook het d-ascorbinezuur bereiden, maar dit is bij scorbut niet werkzaam. Ascorbinezuur is een stof, die gemakkelijk zuurstof opneemt en dan overgaat in dehydro-ascorbinezuur, welke oxydatie reversibel is. Het behoort dus tot de zogenaamde redox-systemen, die bij zeer verschillende biologische processen aangetroffen worden. In vochtige toestand kan de oxydatie gemakkelijk verder gaan en dan ontstaan er producten, die voor het lichaam van geen nut meer zijn. In droge toestand is het ascorbinezuur houdbaar.

Toen de eigenschappen van het ascorbinezuur bekend werden is Szent-Györgyi tot de overtuiging gekomen, dat deze stof vermoedelijk geen rol speelt bij de weefselademhaling, zoals hij aanvankelijk had verondersteld. Ze moet evenwel op andere wijze voor biologische processen van veel belang worden geacht.

#### *Hoe werkt het ascorbinezuur?*

Laten we daartoe allereerst de processen van de wondgenezing bestuderen. Bij wonden van normale dieren ziet men allereerst een woekering van fibroblasten en jonge bloedvatjes. Daarna ontwikkelt zich de tussenstof met vezels, waarin zich collageen afzet; het collageen geeft de stevigheid aan de vezels en aan de tussenstoffen in het algemeen. Het is als grondstof te beschouwen van fibreus bindweefsel van been en van dentine. Bij dieren met gebrek aan Vitamine C blijkt de vorming van collageen gestoord te zijn; de ontwikkeling van fibroblasten en jonge bloedvaten gaat door, er komen nog wel enkele onvolwaardige vezels, maar de vorming van collageen blijft achterwege of gebrekkig en daardoor kunnen de vezels niet de nodige stevigheid verkrijgen; het genezingsproces wordt gestoord en ook de vormen van de fibroblasten en de bloedvaten ondergaan veranderingen. Bij deze wondgenezing ontstaat er dan een weefsel, dat gemakkelijk verscheurt. Ook de bloedvaten beschikken niet over voldoende materiaal voor een goede afsluiting, zodat er gemakkelijk bloedingen ontstaan.

Ook bij volwassen weefsel ontstaan er stoornissen door Vitamine C-gebrek; zoals bekend is heeft elk weefsel voortdurende vernieuwing nodig; er wordt steeds weefsel afgebroken en nieuw gevormd. Bij gebrek aan Vitamine C gaat de afbraak gewoon door, maar de nieuwvorming beschikt niet over voldoende collageen om de stevigheid te handhaven; bindweefsel wordt gemakkelijk verscheurbaar, beenderen worden broos en verliezen hun stevigheid.

Deze processen doen enigszins denken aan de veranderingen van de beenderen bij rachitis; bij gebrek aan Vitamine D worden de processen gestoord, doordat er geen kalk kan worden afgezet, bij gebrek aan Vitamine C worden de processen gestoord, doordat er geen collageen wordt gevormd.

Bij de ontwikkeling der tanden ziet men een achteruitgang van de odontoblasten en een gebrekkige vorming van dentine. Bij reeds gevormd tandbeen worden de odontoblasten atrophisch, de tandbeenkanaaltjes worden wijder en er komen verschijnselen van resorptie. Bij jonge kinderen met tekort aan Vitamine C kunnen soms bloedingstoringen aan de sterk groeiende lange pijpbeenderen ontstaan, tussen bot en periost met woekering van osteoblasten, terwijl de normale afzetting van been gestoord is. Op deze wijze ontstaan er uiterst pijnlijke zwellingen aan de getroffen beenderen. Men spreekt hierbij van de ziekte van *Barlow*.

Naast deze plaatselijke afwijkingen komen er bij gebrek aan Vitamine C verschijnselen voor van algemene aard; de patiënten voelen zich slap, ze hebben weinig spierkracht, ze zijn bleek en lusteloos, ze hebben weinig eetlust en ze worden vatbaar voor allerlei infecties.

Teneinde enig inzicht te krijgen in deze algemene werkingen zullen we eerst nagaan welke rol het Vitamine C speelt in de bijniere, waarin het in zo grote hoeveelheid voorkomt. Wat het merg betreft denken we allereerst aan de gunstige werking van het ascorbinezuur op adrenaline; adrenaline oxydeert spoedig en wordt dan onwerkzaam. Deze oxydatie kan door Vitamine C lange tijd worden tegengehouden, zodat het adrenaline langer zijn functie kan uitoefenen. In hoever dit in de bijniere inderdaad geschiedt, valt moeilijk te zeggen.

Het is vooral de bijnierschors, die in de laatste jaren in het middelpunt van de belangstelling staat. In dit weefsel vindt men talrijke zogenaamde steroïden. De bekende chemicus *Reichstein* uit Basel heeft zelfs 28 verschillende steroïden uit de bijnierschors kunnen isoleren, waarvan 26 in kristallijne toestand. Het is echter zeer de vraag of al deze stoffen als zodanig in de bijnier aanwezig zijn. Deze stoffen uit de bijnier oefenen invloed uit op de bloeddruk, de samenstelling van het bloed, zowel wat betreft eiwitten, suikers en mineralen als ook op de witte bloedcellen. Ze oefenen invloed uit op de eetlust, geslachtsfuncties, enz. Het is bekend, dat de werking van de bijnier onder controle staat van de hypophyse en men heeft een hormoon uit de hypophyse, dat deze werkzaamheid beïnvloedt, kunnen isoleren en bereiden. Het staat bekend als het A.C.T.H. (adrenocorticotrope hormoon; het wordt ook cortrophine genoemd). Door het inspuiten van

dit hormoon heeft men vele werkingen van de bijnier leren kennen.

Het is gebleken, dat het ascorbinezuur bij deze werkingen een belangrijke rol speelt. Bij het inspuiten van A.C.T.H. neemt de hoeveelheid corticosteroiden toe, terwijl het ascorbinezuur-gehalte van de bijnier aanmerkelijk daalt. Deze daling is zó constant, dat men ze als maat heeft gebruikt om de sterkte van een A.C.T.H.-praeparaat te ijken. Tegelijk hiermee daalt het gehalte aan cholesterol-esters in de bijnieren en in het bloed.

Door dit alles is men tot de veronderstelling gekomen, dat het ascorbinezuur en de cholesterol-esters worden gebruikt om schorshormonen op te bouwen en dat het ascorbinezuur wellicht zelf een bestanddeel van deze hormonen is. Dergelijke complexe verbindingen van corticosteroiden met ascorbinezuur zijn inderdaad aangetoond door de Amerikaanse onderzoekers *Lowenstein* en *Zwemer*.

Hoewel het ascorbinezuur in de bijnier geen zelfstandige werking schijnt uit te oefenen, is zijn functie zó nauw verweven met die van de cortico-steroiden, dat het verklaarbaar wordt, dat bij gebrek aan ascorbinezuur verschijnselen van algemene aard, zoals slapte, lusteloosheid, enz. zijn te constateren.

Toen het mogelijk was, de werking van de bijnier door A.C.T.H. kunstmatig te stimuleren, heeft men getracht langs deze weg een gunstige invloed uit te oefenen op allerlei infecties en infectieziekten. Deze methode heeft niet aan de verwachtingen voldaan; het A.C.T.H. bleek een in vele opzichten onaangename stof te zijn, die plaatselijke weefselgroei verlamt, die ontstekingsprocessen onderdrukt en die verschillende bacteriën gelegenheid geeft om verder te groeien.

Slechts bij enkele ziekten kan ze met voordeel gebruikt worden. Een bijzonder gunstige werking ervan werd gezien bij rheuma, waarbij, zoals bekend is, geen bacteriën kunnen worden aangetoond. Het is te danken aan de samenwerking van de rheumatoloog *Hench* en de biochemicus *Kendall*, beiden van de Mayo Foundation, dat reumapatiënten met zoveel succes konden worden behandeld met A.C.T.H. en met het inmiddels uit de bijnierschors geïsoleerde cortisone. Ook bij deze reumabehandeling is het ascorbinezuur van belang. Reeds enige tijd geleden had *Rinehart* uit St. Francisco gevonden, dat gebrek aan Vitamine C het ontstaan van reumatische afwijkingen belangrijk bevordert. Gedachtig aan deze waarneming heeft men de A.C.T.H.-therapie en de cortisone-therapie gecombineerd met het toedienen van ascorbinezuur. Dit gaf zeer goede resultaten en daarbij bleek, dat men dan niet steeds het A.C.T.H. nodig had, met de onaangename bijwerkingen en ook niet het zeer dure cortisone, maar dat men kon volstaan met steroïden, die gemakkelijker te bereiden waren, zoals doca, testosteron, oestron, enz. Men moet dan grote hoeveelheden ascorbinezuur intraveneus toedienen. Nog een stap verder gingen *Berg* uit Stockholm en *Massey* uit Boston, die de doses intraveneus toegediend ascorbinezuur opvoerden tot zelfs 4 of 6 gram per dag. Bij deze behandeling konden de steroïden dikwijls geheel achterwege blijven en werden de patiënten door het ascorbinezuur alléén

zeer gunstig beïnvloed. Deze doses zijn te groot om van vitamine-werking te kunnen spreken; het ascorbinezuur moet hier werken als geneesmiddel en men veronderstelt, dat het in deze gevallen met de in het lichaam aanwezige steroïden samengestelde verbindingen vormt, die heilzaam werken op reumatische aandoeningen. Of deze therapie van blijvende waarde zal zijn valt nog niet te zeggen.

*Wat doet het ascorbinezuur bij allerlei infecties?*

Het is gebleken, dat de behoefte van het lichaam aan ascorbinezuur bij allerlei infecties en vooral ook bij tuberculose aanmerkelijk groter is dan normaal, zodat het toedienen ervan alleszins nuttig kan worden geacht. Welke rol het ascorbinezuur hierbij speelt, is niet nader bekend. Behalve de werking, die het via de bijniereën uitoefent, heeft men kunnen vaststellen, dat het invloed uitoefent op het ontstaan van antilichamen, dat het een gunstige werking heeft op leverfuncties, enz.

Verder is bekend, dat het ascorbinezuur in grote hoeveelheid aanwezig is in de hypofyse. Ook hiervan is de betekenis nog niet bekend.

Of een overmaat van ascorbinezuur bij infecties gunstig werkt en of het eventueel infecties kan voorkomen is een moeilijk te beantwoorden vraag; de meningen hierover zijn nog verdeeld.

*Werking van ascorbinezuur op de ooglenzen*

De lens van het oog is een levende weefselmassa die vóór alles doorzichtig moet blijven, maar die toch geregeld van zuurstof moet worden voorzien. Onze landgenoten *Huysmans* en *Fischer* geven aan, dat het ascorbinezuur voor de zuurstofvoorziening van de lens werkt als een redox-systeem. Experimenteel vond men, dat de ooglenzen ascorbinezuur kan synthetiseren; in het kamerwater wordt het geoxydeerd en in de lens geeft het zijn zuurstof weer af. Hier schijnt het ascorbinezuur dus inderdaad van belang te zijn voor de weefselademhaling.

*Welke rol speelt het ascorbinezuur bij graviditeit?*

Wanneer men regelmatig de dagelijkse ascorbinezuur-afscheiding bij een volwassen vrouw in de urine onderzoekt, ziet men ongeveer 15 dagen na elke menstruatie een daling van de uitscheiding. Deze daling wordt in verband gebracht met de ontwikkeling van het gele lichaam. Na het barsten van een eifollikel in het ovarium ziet men namelijk dat ascorbinezuur zich ophoopt in het gele lichaam, ook wanneer er geen graviditeit volgt. Bij graviditeit wordt deze hoeveelheid ascorbinezuur groter.

Behalve in het gele lichaam vindt men veel ascorbinezuur in het foetale deel van de placenta en in de foetale organen zelf.

Het is dan ook bekend, dat zwangere vrouwen veel ascorbinezuur nodig hebben. Bij Vitamine C-gebrek van de moeder is de hoeveelheid ascorbinezuur in de vrucht groter dan in het moederlijk weefsel. Bij belangrijk Vitamine C-tekort volgt abortus.

In de regel zal een kind dus met voldoende Vitamine C ter wereld komen. Toch is het mogelijk te achten, dat sommige organen door tijdelijk gebrek aan ascorbinezuur zich niet op volkomen normale wijze kunnen ontwikkelen.