

- for inborn errors of metabolism using high-resolution ¹H-FT-NMR. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 260-266.
6. Sweatman BC, Farrant RD, Holmes E, Ghauri FY, Nicholson JK, Lindon JC. 600 MHz ¹H-NMR spectroscopy of human cerebrospinal fluid: effect of sample manipulation and assignment of resonances. *J Pharmaceut Biomed Anal* 1993; 11: 651-664.
 7. Wevers RA, Engelke U, Wendel U, Gabreëls FJM, Heerschap A. A standardized method for high resolution ¹H-NMR spectroscopy of cerebrospinal fluid for neurometabolic diseases. *Clin Chem* 1994 (submitted).
 8. Bock JL. Metabolic profiling of amniotic fluid by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy: correlation with fetal maturation and other clinical variables. *Clin Chem* 1994; 40: 56-61.
 9. Nicholson JK, Wilson ID. High resolution proton magnetic resonance spectroscopy of biological fluids. *Prog NMR Spectrosc* 1989; 21: 449-501.
 10. Bell JD, Brown JCC, Sadler PJ. NMR studies of body fluids [Review]. *NMR Biomed* 1989; 2: 246-256.
 11. Hoffmann GF, Meier-Augenstein W, Stöckler S, Surtees R, Rating D, Nyhan WL. Physiology and pathophysiology of organic acids in cerebrospinal fluid. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 648-669.
 12. Kriat M, Confort-Gouny S, Vion-Dury J, Sciaky M, Viout P, Cozzone PJ. Quantitation of metabolites in human blood serum by proton magnetic resonance spectroscopy. A comparative study of the use of formate and TSP as concentration standards. *NMR Biomed* 1992; 5: 179-184.
 13. Bell JD, Brown JCC, Kubal G, Sadler PJ. NMR-invisible lactate in blood plasma. *FEBS Lett* 1988; 235: 81-86.
 14. Nicholson JK, Gartland KPR. ¹H-NMR studies on protein binding of histidine, tyrosine and phenylalanine in blood plasma. *NMR Biomed* 1989; 2: 77-82.
 15. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 709-720.
 16. Ayesh R, Mitchell SC, Zhang A, Smith RL. The fish odour syndrome: biochemical, familial and clinical aspects. *Br Med J* 1993; 307: 655-657.
 17. Scriver, Beaudet AL, Sly WS et al editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 1989.
 18. Sze DY, Jardetzky O. Determination of metabolite and nucleotide concentrations in proliferating lymphocytes by ¹H-NMR of acid extracts. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1054: 181-197.

Summary

¹H-NMR spectroscopy in body fluids and leucocytes. Wevers RA, Engelke U, Abeling NGGM, Abreu RA de, Berg GB van den en Heerschap A. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 3-9.

¹H-NMR spectroscopy offers an overview of the majority of proton-containing metabolites in body fluids. For the diagnosis of inborn errors of metabolism this is an important advantage over conventional techniques that are used in the screening for these diseases. Sample pretreatment is simple and requires no derivatisation or extraction. Every metabolite present in a body fluid in amounts surpassing the detection limit will be visible in the spectrum. The sensitivity for various metabolites is in the low micromolar range. For several metabolites quantitative results correlated well with conventional techniques. NMR spectroscopy can be used for the diagnosis of inborn errors of metabolism in body fluids. Examples are shown for spectra of blood plasma, urine and cerebrospinal fluid of a healthy volunteer and of four patients with an inborn error of metabolism. It is also possible to obtain spectra from homogenates of leucocytes. ATP and many other metabolites can be demonstrated in these spectra.

Key-words: ¹H-NMR spectroscopy; metabolic diseases; inborn errors of metabolism.

Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 9-13

Ontwikkelingen in het onderzoek van het ijzermetabolisme

J.P. van DIJK en H.G. van EIJK

De foetale ijzerbehoefte neemt gedurende de zwangerschap sterk toe. De placenta regelt het ijzertransport naar de foetus. Het ijzer wordt door de microvillieuze plasmamembraan opgenomen middels receptor gemedieerde endocytose. Hoe vervolgens het ijzer, dat de zo gevormde endosomen verlaat, over de basale plasmamembraan wordt getransporteerd is onbekend. Dit geldt ook voor de rol van de basolaterale transferrine receptor en de verschuiving in het heterogeniteits- patroon van het transferrine veroorzaakt door een veranderende complexiteit van de glycaanketens in de loop van de zwangerschap. Met behulp

van gekweekte cytotrophoblast cellen zal worden onderzocht of de verschillende iso-transferrines op de microvillieuze- en de basolaterale membraan op dezelfde manier worden behandeld. Het ijzertransport van moeder naar foetus verloopt in één richting. Indien ijzer zowel via de microvillieuze- als de basolaterale membraan wordt opgenomen dan moeten we een transportmechanisme postuleren dat het endosomale ijzer bij voorkeur over de basolaterale membraan transporteert in de richting van de foetale circulatie. Met behulp van geïsoleerde microvillieuze- en basolaterale membranen zullen we proberen het vectoriële transportmechanisme te identificeren en eventueel te karakteriseren.

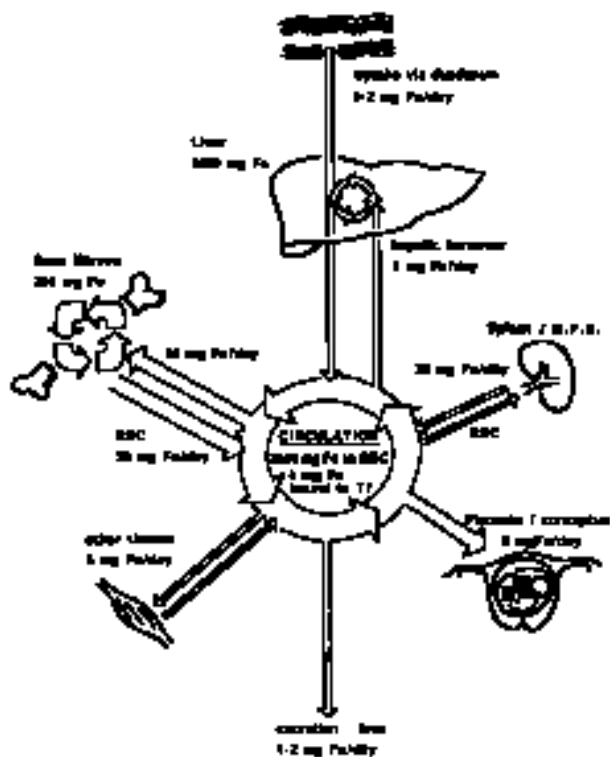
Chemische Pathologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Correspondentie: Prof. Dr. H.G. van Eyk, Afdeling Chemische Pathologie, Erasmus Universiteit, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Het menselijk lichaam bevat ongeveer 3-5 g ijzer. Hiervan is ongeveer 71% ingebouwd in heem en 26% aanwezig als voorraadijzer in de vorm van ferritine

Tabel 1. IJzer bevattende componenten bij de mens

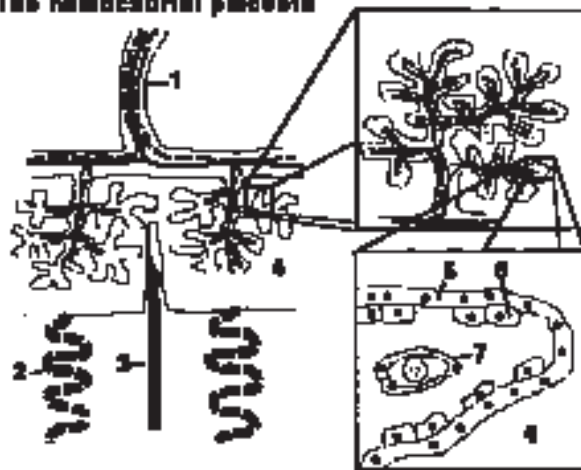
		mg per 75 kg (mannen)	ca. mg/kg
Functionele componenten	hemoglobine	2.300	31
	myoglobine	320	4
	haem enzymen	80	1
	non-haem enzymen	100	1
	transferrine	4	0,05
		2.800	37
Opslag componenten	ferritine	700	9
	hemosiderine	300	4
		1.000	13
Totaal		3.800	50



Figuur 1. Regulerende processen in de ijzerhuishouding. Er bevindt zich slechts 4 mg transferrine-Fe (als Tf-1Fe en Tf-2Fe) in het serum. Een totaal van 50 mg bereikt en verlaat dagelijks dit transportcompartiment. Het dagelijkse Fe-transport naar de foetus neemt tijdens de zwangerschap sterk toe. De efficiëntie van de Fe-opname in de darm neemt ook toe, maar niet voldoende om te voorkomen dat bij normale voeding de maternale ijzervoorraad afneemt en zich een ijzergebreksanemie ontwikkelt (8). Suppletie van Fe is daarom nodig.

en hemosiderine (tabel 1). Een aantal enzymen gebruikt niet-heem-ijzer als co-factor (2,5%). Transferrine is het transporteiwit voor ijzer in het serum. Slechts 0,1% van het lichaamsijzer is gebonden aan transferrine. Het ijzer in de diverse compartimenten is in een (gemakkelijk verstoorbaar) dynamisch evenwicht (figuur 1). De normale turnover van ijzer in het serum bedraagt ongeveer 45 mg/dag.

The hemochorial placenta



Figuur 2. De hemochoriale placenta van de mens. Een schematische weergave van de terme placenta van de mens. De cytotrophoblast cellen [6] kunnen worden geïsoleerd en gekweekt. Ze differentiëren dan spontaan -zowel morfologisch (door fusie) als biochemisch- tot syncytiotrophoblast [5]. Voor details wordt verwezen naar de tekst.

Met de komst van de Medische Faculteit Rotterdam en het Instituut Chemische Pathologie (hoofd destijds: Prof. Dr. B. Leijnse) zijn wij in 1966 met een onderzoek naar de ijzerstofwisseling begonnen dat zich voornamelijk richtte op de eiwitten ferritine en transferrine. Dit onderzoek is neergelegd in een 17-tal dissertaties en de daaraan ten grondslag liggende publicaties. In dit tijdschrift verscheen recentelijk een overzicht (1) evenals in *Clinica Chimica Acta* (2).

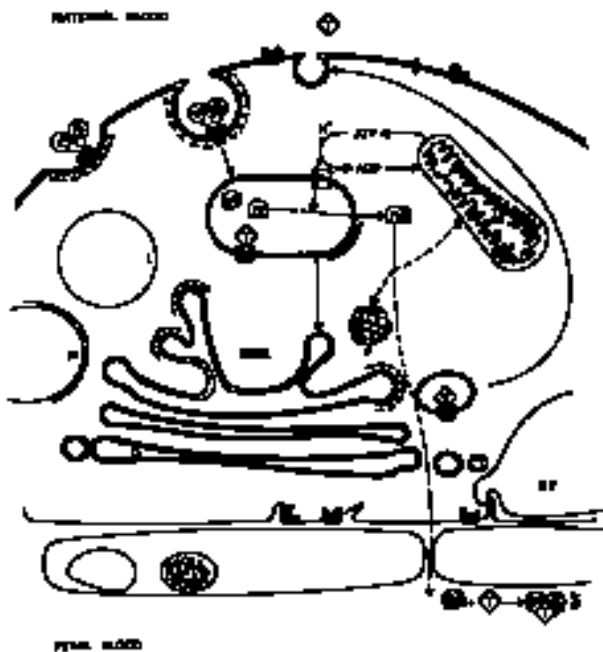
De studies over het glycoproteïne transferrine -structuur, ijzerbinding, ijzerafgifte via receptor gemedieerde endocytose en de rol hierbij van de koolhydraten, zijn uitvoerig beschreven in de dissertatie van G. de Jong (3). Veel werk over ferritine -synthese, ijzer-incorporatie, afbraak en verdeling is vastgelegd in dissertaties van B.K. van Kreel (4) en P.L. Ringeling (5). Naast genoemde studies met beenmergcellen en levercellen vindt thans werk plaats met endotheelcellen uit de hersenen in verband met de bloedhersenbarrière voor ijzer (dissertatie van Gelder, 1995).

Een reeds langer lopende lijn van onderzoek is die naar de regulatie van het transplacentaire ijzertransport (dissertaties van M. Bierings (6) en J.S. Starreveld (7)). We zullen op dit werk nader ingaan.

Placentair ijzertransport

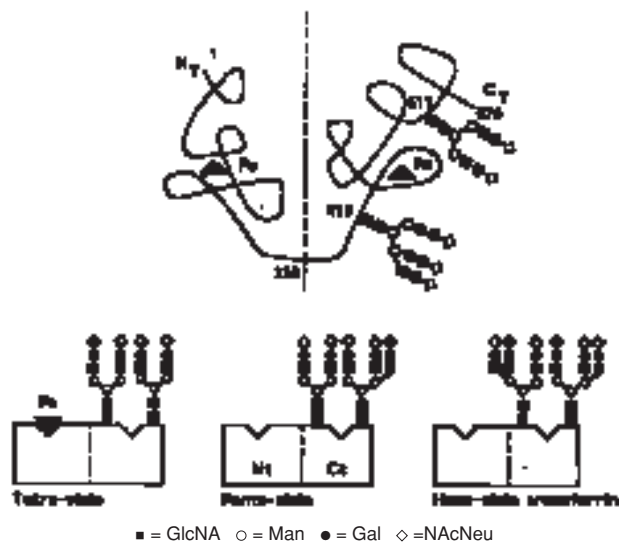
Figuur 2 geeft de opbouw van de hemochoriale placenta van de mens. De bloedvaten van de foetus lopen via de navelstreng [1] naar de placenta waar ze zich vertakken tot in de villi. De intravilleuze ruimte [4] is gevuld met moederlijk bloed dat aangevoerd wordt via spiraalarteriën [2] en afgevoerd via de venen [3] in de decidua basalis. De belangrijkste barrière tussen moeder en foetus wordt gevormd door de syncytiotrophoblast [5].

Bij zoogdieren met een hemochoriale placenta (mens, cavia) is het moederlijk transferrine [Tf] de belangrijkste ijzerbron voor de foet (8). Gedurende een aan-



Figuur 3. Overzicht van de tot nu toe bekende processen die betrokken zijn bij het transport van ijzer van moeder naar foet. Voor details wordt verwezen naar de tekst. Het eiwit ferritine, dat maximaal 4500 moleculen Fe per molecuul ferritine kan bevatten, is in de regel slechts tot 20% beladen. In geval van onbalans tussen ijzeropname en afgifte, wordt het ijzer tijdelijk in ferritine opgeslagen (24). Merk op, dat niets bekend is over het transport van ijzer over de basolaterale membraan. De functie van de TfR op de basolaterale membraan nog is onopgehelderd!

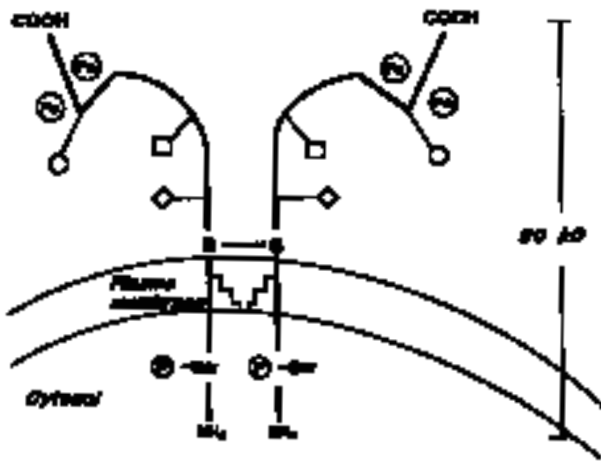
zienlijk deel van de zwangerschap is het transplacentair Fe-transport gericht tegen een concentratie gradiënt in. Dit blijkt uit het feit dat zowel de Tf-concentratie als de Tf-verzadiging met Fe in de foetale circulatie groter is dan in het serum van de moeder (8). Op de plasmamembraan van de aan het maternale bloed geëxponerde placentaire microvilli (syncytiotrophoblast) bevinden zich transferrine-receptoren [TfR] (8). Na binding van het diferrit-transferrine [Tf₂Fe] met de TfR wordt het complex geëndocyteerd (figuur 3: receptor-gemedieerde endocytose) (6,7,8). In de zo gevormde endosomen wordt, na aanzuren door protonpompen, het Fe van het Tf afgesplitst (8) en naar het cytosol getransporteerd. De endosomen met het membraangebonden apoTf-TfR-complex worden al dan niet via het Golgi systeem naar de microvillieuze plasmamembraan terug gelootst. Na fusie met de plasmamembraan en dus recycling van de TfR wordt het apo-Tf aan de maternale circulatie vrijgegeven (8). Dit kan gebeuren omdat de affiniteit van apo-Tf voor de TfR bij neutrale pH lager is dan die van het Tf₂Fe (3). Hoe het ijzer, dat afkomstig is uit de endosomen, in het cytosol gebonden wordt, is nog onbekend. Ook over het transport van ijzer over de basolaterale membraan (richting foetus) is nagenoeg niets bekend. Uit perfusie-experimenten met de humane en met de cavia-placenta (8) is gebleken dat het Fe-transport strikt in één richting plaats vindt (van moeder naar foetus) en dat dit Fe laagmoleculair geassocieerd is. Welke functie de TfR op



Figuur 4. Opbouw van het menselijk transferrine. Schematische weergave van het transferrine met twee N-gebonden glycaanketens in het C-terminale domein. Van de vele mogelijke isotransferrine-varianten zijn er drie afgebeeld (2).

de baso-laterale membraan (6,7) vervult in het Fe transport, is nog niet onderzocht (figuur 3). Bij polair gekweekte choriocarcinoom cellen is aangetoond dat ook de TfRn op de basolaterale membraan een endocytose cyclus doormaken (9). Gedurende het laatste trimester is de foetale Tf₂Fe concentratie hoger dan bij de moeder! Bij vrije toegang van dit foetale Tf tot de basolaterale TfRn zal, aangenomen dat in vivo deze receptoren eveneens een cyclus doormaken, aan de foetale kant van de barrière méér Fe worden opgenomen dan aan de maternale zijde. Ter verklaring van het éénrichtingstransport van Fe moet dan een transportmechanisme worden gepostuleerd dat in staat is actief Fe over de basolaterale membraan te pompen. Het transplacentair Fe transport neemt gedurende de zwangerschap sterk toe en bereikt gedurende het laatste trimester een snelheid van 4 mg/dag. Deze toename van de placentaire transportcapaciteit voor ijzer wordt verklaard door een groeiend moeder/foetus grensvlak (8) en met een hieraan parallel verloopende toename van het aantal transferrine-receptoren op de microvillieuze membraan (8). Binnen zekere grenzen is de placenta wat het ijzertransport betreft onafhankelijk van het maternale Fe aanbod (8). Er moet dus regulatie plaatsvinden.

Regulatie van het ijzertransport is moeilijk te bestuderen met de geperfuseerde placenta. We hebben hiertoe een ander modelsysteem geïntroduceerd: de cytrotrophoblast in kweek (6,7) (figuur 2). De uit terme placentas geïsoleerde cytrotrophoblasten differentiëren in kweek, zowel morfologisch als biochemisch. Er treedt fusie op en het gevormde syncytium ontwikkelt de eigenschappen van de syncytiotrophoblast in vivo: o.a productie van hCG, SP1, hPL (6). Tevens wordt de TfR tot expressie gebracht (6). De TfR-expressie (synthese) wordt beïnvloed door wijze en mate van ijzersuppletie van het kweekmedium. In tegenstelling tot ferriammoniumcitraat (FAC), leidt ver-



Figuur 5. Structuur van de transferrine-receptor. Schematische weergave van de transferrine-receptor in zijn homodime-re vorm. ○ : Hoog mannose oligosaccharide keten; □ : complexe oligosaccharide keten; ◇ : geacyleerde vetzuur eenheid.

rijking van het medium met Tf₂Fe tot reductie van de TfR-expressie. De TfR gemedieerde ijzeropname kan zo gereguleerd worden. Tegen het van nature niet voorkomende FAC heeft de syncytiotrophoblast geen ander verweer dan een gestimuleerde ferritine-synthese om de intracellulaire concentratie van toxisch Fe laag te houden (7).

Niet slechts het mechanisme voor Fe-opname, maar ook een mechanisme voor Fe-afgifte komt tot expressie als de cytotrophoblast wordt gekweekt in aanwezigheid van Tf₂Fe (7). Er zijn aanwijzingen dat de regulatie van het Tf-gemedieerde Fe-transport plaats vindt op het niveau van de Fe-afgifte (7). Dit uitrijpende uitscheidingsmechanisme voor ijzer, aangeboden als Tf₂Fe, zal in het vervolgonderzoek een belangrijke plaats innemen.

Een zeer intrigerende waarneming, voor het eerst beschreven door onze groep, is de verschuiving die gedurende de zwangerschap optreedt in het isotransferrinepatroon (2,3,6). De concentratie van de transferrines met meer complexe koolhydraatketens neemt toe ten koste van de minder geglycosileerde varianten.

Evenals het Tf zelf, is de TfR een glycoproteïne. Treedt een dergelijke verschuiving ook op in de glycaan ketens van de TfR? En wat is het gevolg voor de Tf/TfR interactie?

Nog onopgehelderde aspecten van het placentair ijzertransport

Uit het voorgaande moge blijken dat onze kennis over het Fe-transport door de placenta nog vele hiaten vertoont. Het lopende onderzoek richt zich op de volgende aspecten:

- het transport van ijzer over de basolaterale membraan van de syncytiotrophoblast. Transportexperimenten met polair gekweekte cytotrophoblasten zullen hier meer inzicht moeten brengen. Met name de rol van de basolaterale TfR zal worden onderzocht. Met behulp van geïsoleerde basolateraal membraanvesicles zal worden getracht het gepostuleerde transportsysteem voor ijzer afkomstig uit de endosomen aan te tonen en eventueel te karakteriseren.

- de functie van de koolhydraatketens op het transferrinemolecuul (figuur 4). De verschuiving in het isotransferrinepatroon gedurende de zwangerschap doet vermoeden dat een hogere glycosyleringsgraad van voordeel is. Bindings- en ijzeropnameexperimenten met verschillende isotransferrines zullen dit moeten uitwijzen. Verandert ook de glycosylering van de TfR (figuur 5) gedurende de zwangerschap? Om deze vraag te beantwoorden zullen van vroege en terme placentas apicale en basolaterale TfR worden geïsoleerd, koolhydraatketens worden afgesplitst en op hun samenstelling worden onderzocht.

Conclusie

Neonatale ziektebeelden welke waarschijnlijk zijn terug te voeren op ontsporingen in het placentair ijzertransport zijn: neonatale hemochromatose (10) en de diabetes geassocieerde neonatale ijzerdeficiëntie (11). Er zijn voorts sterke aanwijzingen dat de kwaliteit van het intra-uterine milieu in de vroege zwangerschap mede de kans op hypertensie geassocieerde ziektebeelden tijdens de volwassenheid bepaalt. Aangevoerd is dat een ongebalanceerde ontwikkeling van de foeto-placentaire eenheid (grote placentas en kleine babies) samen gaan met een verhoogde kans op hypertensie. Eén van de vroege uterine determinanten is hierbij de maternale ijzergebreksanemie (12,13).

Uit wetenschappelijk perspectief bezien is de placenta een ideaal orgaan voor de bestudering van processen betrokken bij het ijzertransport. In het bijzonder lijkt het placentamodel (primaire cytotrophoblasten kweek, geïsoleerde apicale en basolaterale plasmamembraan) het aangewezen model om inzicht te krijgen in de functionele aspecten van de verschuiving in het isotransferrinepatroon gedurende de zwangerschap en meer in het algemeen in de biologische betekenis van de glycaan ketens.

Literatuur

1. Eijk HG van, Heul C van der. IJzerstofwisseling. Tijdschr NVKC 1993; 18: 3-17.
2. Jong G de, Dijk JP van, Eijk HG van. The biology of transferrin. Clin Chim Acta 1990; 190: 1-46.
3. Jong G de. The physiological significance of transferrin microheterogeneity. An interpretation of the role of N-linked glycans in transferrin and iron metabolism. Dissertatie 1993, Erasmus Universiteit Rotterdam.
4. Kreef BK van. Ferritine. Onderzoeken over de opbouw en de afbraak van deze stof in verband met zijn functie in het ijzermetabolisme. Dissertatie 1972, Erasmus Universiteit Rotterdam.
5. Ringeling PL. Rat liver ferritin. Biochemical and micro-analytical aspects. Dissertatie 1991, Erasmus Universiteit Rotterdam.
6. Bierings MB. Placental iron uptake and its regulation. Dissertatie 1989, Erasmus Universiteit Rotterdam.
7. Starreveld JS. Iron metabolism in cultured cytotrophoblasts. A model of the maternal interphase. Dissertatie 1994, Erasmus Universiteit Rotterdam.
8. Dijk JP van. Review article: regulatory aspects of placental iron transfer: a comparative study. Placenta 1988; 9: 215-226.
9. Cerneus DP, Ende A van der. Apical and basolateral transferrin receptors in polarized BeWo cells recycle

- through separate endosomes. *J Cell Biol* 1991; 114: 1149-1158.
10. Knisely AS, Magid MS, Dische MR, Crutz E. Neonatale Hemochromatosis. *Birth Defects* 1987; 23: 75-102.
 11. Petry CD, Wobken JD, McKay H, Eaton MA, Seybold VS, Johnson DE, Georgieff MK. Placental transferrin receptor in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand. *Am J of Physiol* (in-press).
 12. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990; 301: 259-262.
 13. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DJP, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal to placental weight. *Br J Obst Gyn* 1991; 98: 886-891.

Summary

Developments in the study of iron metabolism. Dijk P van en Eijk HG van. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 9-13.
The fetal demand for iron increases during pregnancy. Mater-

nal serum-ferrotransferrin is internalized by the microvillous membrane by receptor-mediated endocytosis. How subsequently iron released from the endosome is transferred across the basolateral membrane is unknown. Puzzling is also the role of the basolateral transferrin receptors and the impact of the shift in complexity of the transferrin glycan chains (iso-transferrin) that occurs during pregnancy on iron transfer. By means of cultured cytotrophoblasts it will be studied whether the different iso-transferrins are processed in the same way at the brushborder and at the basolateral membrane. Iron transfer from mother to fetus is a one-way process. If iron is taken up from the brushborder and from the basolateral side a mechanism has to be postulated that preferentially transfers iron released from endosomes across the basolateral membrane towards the fetal circulation. By means of isolated microvillous plasma membranes and basolateral plasma membranes we will try to identify and eventually characterize the hypothesized mechanism for vectorial iron transport.

Key-words: placenta; cytotrophoblast cells; iron transfer; transferrin; glycan-chain complexity; basolateral membranes; microvillous plasma membranes.

Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 13-20

Peroxisomale ziekten

R. B. H. SCHUTGENS en R. J. A. WANDERS

Peroxisomen katalyseren essentiële metabole functies in zoogdiercellen. Bij de mens resulteert een dysfunctie van één of meer peroxisomale enzymen meestal in een ernstige ziekte. Momenteel is reeds bij 16 genetische ziekten herkend dat de biochemische stoornis op het nivo van de peroxisomen ligt. Een opmerkelijke genetische en fenotypische variabiliteit werd bij de meeste peroxisomale ziekten waargenomen. Betrouwbare biochemische methoden zijn beschikbaar voor de postnatale en de prenatale diagnostiek van de peroxisomale ziekten. Recent onderzoek concentreert zich op de opheldering van processen die een rol spelen bij de biogenese van peroxisomen, op de identificatie van de verschillende genetische mutaties alsook op de evaluatie van specifieke therapieën. Bij het biogenese onderzoek blijken gistmutanten waardevolle modelsystemen te zijn.

Gedurende de laatste 10 jaren is duidelijk geworden dat peroxisomen in zoogdiercellen betrokken zijn bij essentiële metabole functies en dat - bij de mens - een deficiëntie van één of meer peroxisomale enzymen vrijwel altijd leidt tot een ernstige ziekte. Recent is tevens gebleken dat een ontregeling van het cellulaire

metabolisme en tumorvorming als gevolg van toxische agentia kan leiden tot een sterke proliferatie van peroxisomen, hetgeen suggereert dat ook bij deze processen peroxisomen een rol spelen (1).

Zelf zijn wij bij het peroxisomaal onderzoek betrokken geraakt in 1981 toen in het voormalige Binnengasthuis te Amsterdam kort na elkaar twee kinderen werden opgenomen met het cerebro-hepato-renaal (Zellweger) syndroom. Dit is een ernstige, onbehandelbare ziekte die reeds voor de geboorte tot expressie komt en waaraan vrijwel alle patiënten in het eerste levensjaar overlijden. De klinische karakteristieken waren toen reeds goed beschreven, maar er was weinig bekend over de biochemische achtergrond van het syndroom. De ouders van onze patiënten drongen aan op nader onderzoek en de ontwikkeling van een methode voor prenatale diagnostiek.

Op een door de kinderartsen W. H. H. Tegelaers en H. S. A. Heymans in 1982 belegde bijeenkomst werd door P. Borst (hoogleraar klinische biochemie, UvA) de hypothese geformuleerd dat het Zellweger syndroom veroorzaakt wordt door een peroxisomale dysfunctie. Onderzoek in de literatuur lag ten grondslag aan deze veronderstelling. Veel biochemisch onderzoek werd op dat moment verricht aan mitochondriale en aan lysosomale processen, maar het peroxisoom was een veronachtzaamd celorganel.

Aan de (klinisch) chemici van de Vakgroep Kinderneeskunde in het voormalige Binnengasthuis, Amsterdam werd de toetsing van bovenstaande hypothe-

Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis, AMC, Amsterdam

Correspondentie: Dr. R. B. H. Schutgens, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.