



# **Clinische beschouwingen over het vitamine A-gebrek en speciaal zijn beteekenis bij de tuberculose**

<https://hdl.handle.net/1874/363141>

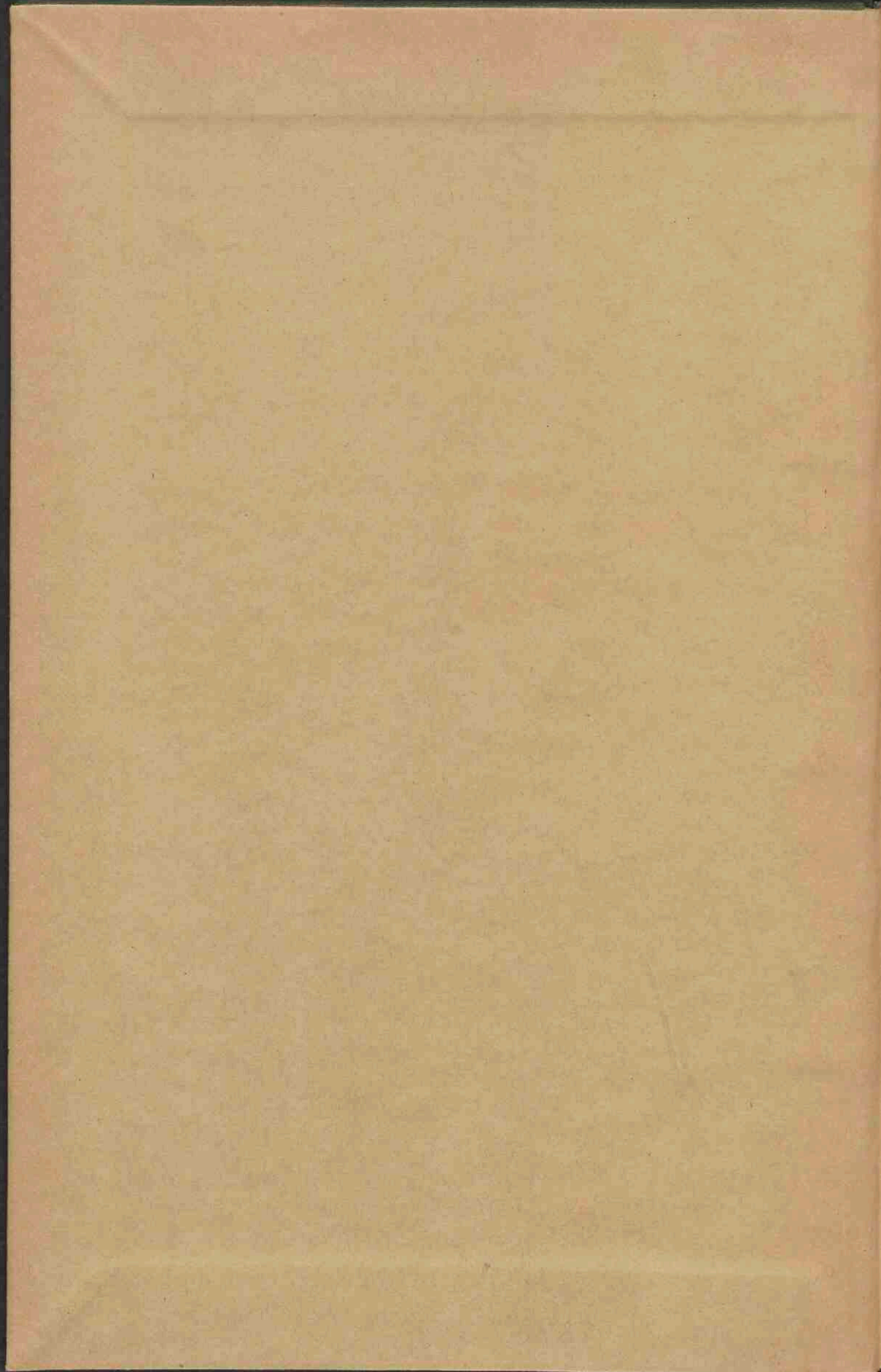
A. g. m. 192, 1943

CLINISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET  
VITAMINE A-GEBREK EN SPECIAAL ZIJN  
BETEEKENIS BIJ DE TUBERCULOSE

A. M. W. HEKKING

s.  
ent

1943









(1276.8; 1279.12e)

CLINISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET VITAMINE  
A-GEBREK, EN SPECIAAL ZIJN BETEEKENIS  
BIJ DE TUBERCULOSE



CLINISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET  
VITAMINE A-GEBREK EN SPECIAAL ZIJN  
BETEEKENIS BIJ DE TUBERCULOSE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-  
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN  
DEN RECTOR-MAGNIFICUS L. VAN VUUREN,  
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTE-  
REN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT  
VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN  
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER  
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG  
13 APRIL, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR

DOOR

ALOYSIUS MARIE WILLEM HEKKING

GEBOREN TE NIJMEGEN

KEMINK EN ZOON N.V. — DOMPLEIN 2 — UTRECHT

CLINISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET  
STANDELAAT AANZIELEN IN SPECIAAL ZIJN  
BETREFFENDE HET DE TUBERCULOSE

VAN DE

DE VERVOLGING VAN HET ZIEKTE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE  
DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE

ALPHONSE VAN DER WOUDE



DE WERK VAN DE ZIEKTE VAN DE



AAN MIJN VROUW



## VOORWOORD

Van het voorrecht, dat de Utrechtsche Universiteit den promovendus ook thans nog biedt, zijn proefschrift van een voorwoord te doen voorafgaan, maak ik gaarne gebruik, om op deze plaats mijn dank te betuigen aan allen, die aan mijn opleiding en vorming tot arts hebben bijgedragen, en mij gesteund hebben bij de voorbereiding en bewerking van dit proefschrift.

Allereerst gaat mijn dankbaarheid uit naar U, Hoogleeraren, oud-Hoogleeraren en Docenten, der Utrechtsche Universiteit, voor het onderwijs dat ik van U heb mogen ontvangen.

Gij Hooggeleerde De Langen, die bereid waart als mijn promotor op te treden, maakt wel bijzondere aanspraak op mijn dank. Voor de mogelijkheid, die Gij mij geboden hebt, om een door mij verricht onderzoek in de vorm van een dissertatie te bewerken en voor de vele raadgevingen die ik hierbij van U mocht ontvangen, ben ik U zeer erkentelijk.

In meerdere opzichten ben ik U Zeer Geleerden Bronkhorst, groote dank verschuldigd. Vanaf het eerste contact dat ik reeds in mijn studententijd met U mocht hebben, zijt Gij mij steeds met groote bereidwilligheid tegemoet getreden, mij met raad en daad steunend, wanneer ik in persoonlijke moeilijkheden verkeerde. Alhoewel mijn assistentschap bij U nog niet beëindigd is, grijp ik toch deze gelegenheid aan, om U mijn heel bijzondere dank uit te spreken, voor al hetgeen ik reeds mocht leeren in de jaren, dat ik het voorrecht had op Uw Sanatorium werkzaam te zijn. De helder-critische en nuchtere wijze, waarop Gij de wetenschappelijke problemen, ook die welke zich voordeden tijdens het bewerken van dit proefschrift, pleegt te behandelen en tot een oplossing te brengen, vormt een onschatbare bijdrage tot mijn wetenschappelijke opleiding. Steeds zullen mij Uw groote ijver en vurige strijd-lust om het lot der lijders aan tuberculose te verzachten, als voorbeeld dienen.

Zeer Geleerde Van der Spek, voor de gelegenheid die Gij mij geboden hebt, mij gedurende eenige jaren, op Uw



afdeeling in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in de interne geneeskunde te bekwamen, ben ik U zeer dankbaar.

Zeer Geleerde Van Esveld en Geleerde Van Genderen, voor Uw gastvrijheid mij en mijn vrouw, op de pharmacologische afdeeling van het Rijks Instituut voor Volksgezondheid verleend en voor Uw bereidwilligheid bij het leeren der techniek der chemische Vitamine A-bepalingen, zeg ik U hartelijk dank.

Een wel heel bijzonder woord van dank gelde mijn lieve vrouw, die aan de bewerking van dit proefschrift, op een zoo buitengewone wijze, actief heeft medegewerkt, door een groot deel der Vitamine A-bepalingen in de bloedsera en levers te verrichten, en het tijdroovende type- en correctiewerk van het manuscript te verzorgen.

Dat het mij mogelijk was, bij een aantal patiënten donkeradaptatiemetingen te verrichten, dank ik aan de bereidwilligheid der leden van de Gezondheidsraad, die mij voor eenige dagen de Commissie, die met het meten van het donkeradaptatievermogen belast was, voor een onderzoek op het Sanatorium Berg en Bosch afstonden.

Eerwaarde zuster Pascaline, mejuffrouw Ponjée en De Beus, U dank ik voor de zorg en nauwgezetheid, waarmede Gij mij bij het chemisch werk ter zijde stond.

## INHOUD

ALGEMEINE INLEIDING . . . . .	1
HOOFDSTUK I: Clinische beschouwingen over het Vitamine A-gebrek . . . . .	2
Inleiding . . . . .	2
§ 1. Avitaminose A . . . . .	5
§ 2. Prae-avitaminose A . . . . .	10
§ 3. Hypovitaminose A . . . . .	13
a. Het schema van Wolff . . . . .	14
b. Het schema van Lindqvist . . . . .	15
c. Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever . . . . .	18
d. Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie? . . . . .	19
e. Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie? . . . . .	21
f. Is het Vitamine A-gehalte van het bloed, een maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme? . . . . .	23
g. Is het Vitamine A-gehalte van de lever, een maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme? . . . . .	32
h. Is een gestoorde donkeradaptatie een symptoom van een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking? . . . . .	34
i. Hoe groot is de dagelijkse Vitamine A-behoefte van den mensch? . . . . .	42
j. Vitamine A-therapie en prophylaxe . . . . .	44
HOOFDSTUK II: Opzet en techniek van eigen onderzoek . . . . .	48
Inleiding . . . . .	48
§ 1. Het normale Vitamine A-gehalte van het bloedserum . . . . .	49
§ 2. Factoren die het Vitamine A-gehalte van het bloedserum kunnen beïnvloeden . . . . .	49



a.	Leeftijd . . . . .	49
b.	Geslacht . . . . .	49
c.	Welstand . . . . .	49
d.	Jaargetijden . . . . .	49
e.	Aard en hoeveelheid van het opgenomen voedsel . . . . .	50
f.	Resorptie . . . . .	51
1.	De vorm waaronder Vitamine A wordt toegediend . . . . .	51
2.	De wijze waarop Vitamine A wordt toe- gediend . . . . .	51
3.	Stoffen die gelijktijdig met Vitamine A worden toegediend . . . . .	52
4.	Ziekelijke veranderingen van het intes- tinum . . . . .	52
g.	Ziekelijke veranderingen van de lever . . .	53
h.	De uitscheiding van Vitamine A met urine en faeces . . . . .	54
1.	Vitamine A-uitscheiding in de urine . . .	55
2.	Vitamine A-uitscheiding in de faeces . .	56
i.	Afbraak of verbruik van Vitamine A . . .	56
§ 3.	Omstandigheden waaronder het serum werd afgenomen . . . . .	57
§ 4.	Techniek van de bepaling . . . . .	58
a.	Vitamine A-bepaling in bloedserum . . . .	58
b.	Vitamine A-bepaling in urine . . . . .	59
c.	Vitamine A-bepaling in de lever . . . . .	59
d.	Omrekening van de gemeten extinctiewaar- den met de „Pulfrichsche Photometer” in In- ternationale Eenheden Vitamine A . . . .	59
e.	Bepaling van het donkeradaptatievermogen	61
§ 5.	Indeeling van het materiaal . . . . .	62
a.	Indeeling naar de symptomen . . . . .	62
b.	Indeeling naar de kwantitatieve uitbreiding der ziekte . . . . .	63
c.	Indeeling naar de kwaliteit van het proces .	64
d.	Indeeling naar de klinische ziektebeelden .	64
§ 6.	Berekening van het materiaal . . . . .	64
HOOFDSTUK III: Resultaten van eigen onderzoek . . .		66
Inleiding . . . . .		66
§ 1.	Wat is de oorzaak van het lage gemiddelde Vita-	

mine A-gehalte van het bloed bij lijders aan tuberculose? . . . . .	67
a. Is een laag Vitamine A-gehalte van het voedsel oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	67
b. Is een gestoorde resorptie van Vitamine A in de darm oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	69
c. Is het Vitamine A-gehalte van de lever, eventueel beïnvloed door ziekelijke veranderingen in dit orgaan, oorzaak van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	73
d. Is de uitscheiding van Vitamine A in de urine oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	74
e. Is een verhoogd verbruik van Vitamine A in het lichaam oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	75
f. Is de uitgebreidheid van het tuberculeus proces in de long oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	78
g. Is het verval van longweefsel in het tuberculeus proces oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde? . . . . .	80
§ 2. Bestaat er bij lijders aan tuberculose een Vitamine A-gebrek in het organisme? . . . . .	81
a. Over het verband tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en dat van het bloed bij lijders aan tuberculose . . . . .	81
b. Over het verband tusschen het donkerzien en het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever, bij lijders aan tuberculose . . . . .	82
HOOFDSTUK IV: Eenige beschouwingen naar aanleiding van eigen onderzoek . . . . .	85
SAMENVATTING EN CONCLUSIES . . . . .	95
SUMMARY AND CONCLUSIONS . . . . .	100
ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSZFOLGERUNGEN . . . . .	104
LITERATUUR . . . . .	108





## ALGEMEENE INLEIDING

Er bestaat heden ten dage waarschijnlijk geen geneeskundig onderwerp, dat tegelijk zoozeer de belangstelling, zoowel van wetenschappelijke onderzoekers alsook van het leekenpubliek trekt, als de Vitaminen en hun belang voor de gezondheid. De voorlichting op dit gebied geschiedt hoofdzakelijk door middel van geschriften en reclames, wier inhoud zich maar al te graag refereert aan uitspraken van verscheiden onderzoekers. Deze betreffen zoowel het veelvuldig voorkomen van een gebrek aan verschillende Vitaminen in het menschelijk organisme, als de gemakkelijke wijze waarop dit gebrek kan aangetoond worden, en de even gemakkelijke wijze waarop dit tekort met extra giften Vitaminen is op te heffen.

De resultaten van ons eigen onderzoek, dat tot doel had de algemeene Vitamine A-positie bij lijdens aan tuberculose na te gaan, bleken echter in het geheel niet in overeenstemming te brengen met die meeningen over het voorkomen en aantoonen van een Vitamine A-gebrek, welke tot heden in vele, zoowel wetenschappelijke als populaire geschriften, als vaststaand worden aangenomen. Het was daarom van groot belang na te gaan, waar de oorzaak van deze controversie kon gelegen zijn. Hiervoor werden door ons, de uit de literatuur bekend geworden clinische waarnemingen en experimenteele onderzoekingen over het voorkomen en aantoonen van een Vitamine A-gebrek, aan een critisch vergelijkingsonderzoek onderworpen.

Wij zullen zien, dat de conclusies over het Vitamine A-gebrek, die wij uit deze literatuurstudie meenden te mogen trekken, geheel in overeenstemming zijn met de resultaten van ons eigen onderzoek, en dat wij ons hierdoor gerechtigd voelen de meening uit te spreken, dat de opvattingen over het voorkomen en aantoonen van een Vitamine A-gebrek in het menschelijk organisme, zooals die thans nog vrijwel algemeen worden aanvaard, aan een grondige herziening moeten onderworpen worden. Ons onderzoek was er tevens op gericht, de oorzaak op te sporen van het veelvuldig voorkomen van een lage Vitamine A-bloedspiegel bij lijdens aan tuberculose.

## HOOFDSTUK I

### CLINISCHE BESCHOUWINGEN OVER HET „VITAMINE-A-GE BREK”

#### Inleiding

Ook wanneer men de problemen van slechts één Vitamine bij één enkele bepaalde groep van zieken bestudeert, blijkt telkens weer de noodzakelijkheid om de geheele leer der Vitaminen en vooral de meeningen, die zich over het begrip „Vitamine A-gebrek” in de loop der jaren gevormd hebben, in beschouwing te nemen en aan een critisch onderzoek te onderwerpen. Immers eerst dan zal het mogelijk zijn, om de resultaten van het eigen onderzoek te toetsen aan die gevormde meeningen, die zoowel op grond der feiten als der logische redeneering, de grootste kans hebben de juiste te zijn. Nu kan, om verwarring te voorkomen, deze critische beschouwing over het „Vitaminen-gebrek” het best gehouden worden aan de hand van de bekend geworden feiten over één bepaald Vitamine, daar de thans nog veelal hierover aangenomen meeningen, *mutatis mutandis*, ook voor andere Vitaminen gelden. Om verschillende redenen werd hiervoor het Vitamine A gekozen, allereerst daar onze eigen onderzoekingen het Vitamine A tot onderwerp hadden, en vervolgens ook omdat dit Vitamine zich door het zeer groote feitenmateriaal dat reeds hierover bekend is, uitstekend voor een dergelijke beschouwing leent.

Voor een beter begrip van het volgende is het echter noodzakelijk, eerst de verschillende fasen waarin het Vitamine-onderzoek verkeerd heeft, in het kort te vermelden.

Alhoewel het reeds lang bekend was, dat sommige ziekten o.a. scheurbuik, veroorzaakt werden door ondoelmatige voeding, is het begrip „gebrekziekten” in het begin dezer eeuw (1901) voor het eerst door Grijns, voortbouwend op het werk van Eijkman, in het medisch denken ingevoerd, toen hij het vermoeden uitsprak, dat Beri-Beri veroorzaakt werd door het ontbreken van een bepaalde stof in het voedsel. Die physiologen, die zich in die tijden hoofdzakelijk met het onderzoek van de mineralenstofwisseling bezig hielden, zagen



hun proefnemingen steeds bemoeilijkt door een groote sterfte onder de proefdieren, terwijl deze toch een in hun oogen volwaardig voedsel, bestaande uit koolhydraten, vetten, eiwitten en mineralen, kregen toegediend. Verdere proefnemingen toonden aan, dat er behalve de bovengenoemde ook nog andere levensnoodzakelijke stoffen in het voedsel aanwezig moesten zijn.

De voornaamste publicaties in deze tijd zijn van de physiologen *Pekelharing* (1905); *Hopkins* (1906); *Holst* en *Fröhlich* (1907) en *Stepp* (1909). Tot een oplossing brachten zij echter het vraagstuk dezer geheimzinnige voedingstoffen niet. Eerst de proeven van *Hopkins* bij ratten, voortgezet door *Osborne* en *Mendel* en later door *Mc. Collum* en *Davis*,<sup>68-69-70</sup> leidden in het tweede decennium dezer eeuw tot de ontdekking van het in vet oplosbare Vitamine A en het in water oplosbare Vitamine B. Het anti-scheurbuik Vitamine werd Vitamine C genoemd, nadat het reeds in 1907 aan *Holst* en *Fröhlich*, door een toeval gelukt was experimenteel bij een *cavia* scheurbuik op te wekken.

De kliniek, die zich aanvankelijk nog tamelijk afzijdig van deze voedingsproblemen hield, kreeg meer belangstelling, toen bleek, dat de verschijnselen die bij de proefdieren optraden na toediening van Vitaminen-vrije dieeten, veel overeenkomst vertoonden met reeds in de kliniek bekende symptomen-complexen. De belangstelling bleef echter matig, hetgeen ook zijn verklaring vindt in het feit dat, uitgezonderd de rachitis, de gebrekziekten in de noordelijke landen slechts zeer sporadisch gezien werden en het belang der Vitaminen voor deze streken dus nog problematisch was. Dit zou zoo blijven totdat zich pas een klein aantal jaren geleden de meening begon te vormen, dat de Vitaminen behalve hun specifiek anti-avitaminotische werking in het organisme, ook nog minder specifieke eigenschappen zouden bezitten, waaronder voor vele Vitaminen het vermogen tot vermeerdering der weerstand tegen infecties wel de voornaamste zou zijn.

Onverpoosd werd intusschen, door physiologen en chemici en door hen die deze beide takken der wetenschap tegelijk beoefenden, het Vitaminen-vraagstuk verder bestudeerd. Niet alleen werden nieuwe Vitaminen ontdekt (het anti-rachitische Vitamine D in 1922 door *Mc. Collum*, het Vitamine E in 1922 door *Evans* en *Bishop* en de multipliciteit van het Vitamine B), maar ook lukte het, enkele der Vitaminen te isoleeren,



chemisch te analyseeren en synthetisch te bereiden. Hierdoor werden langdurige dierexperimenten overbodig, ofschoon deze bij het Vitaminen-onderzoek toch niet verwaarloosd mogen worden; tevens kwam hierdoor het Vitaminen-onderzoek onder het bereik van een grootere groep onderzoekers, en werd ook de mogelijkheid geschapen, deze Vitaminen langs chemische weg in voedingsstoffen en organen aan te toonen. Het waren de Utrechtsche school, onder leiding van den hygiënist *W o l f f* en de Bataviasche en Amsterdamsche school onder leiding van den physioloog-chemicus *J a n s e n*, die hier te lande de steeds groeiende problemen der Vitaminen-leer energiek hebben bestudeerd. Veel baanbrekend werk is door hen verricht, dat over de geheele wereld zijn erkenning heeft gevonden. Aangezien echter het onderzoek der Vitaminen grootendeels beperkt bleef tot de instituten der gezondheidsleer en de chemische laboratoria, lag het voor de hand „dat ook het vraagstuk van „het Vitamine A-gebrek” meer in verband met de algemeene gezondheidsleer dan met de kliniek bestudeerd werd. Dit feit heeft zijn stempel gedrukt op vele opvattingen omtrent dit probleem, opvattingen die zich tot heden bij velen als vaststaand hebben kunnen handhaven, echter bij sommigen reeds een reactie hebben teweeggebracht. (o.a. *R i e t s c h e l*<sup>89</sup>, *D a g u l f*<sup>18</sup>, *W e s l y*<sup>125</sup>).

In dit hoofdstuk zullen wij, aan de hand der reeds bekend geworden feiten over het Vitamine A, trachten aan te toonen, dat een herziening van eenige der thans nog veelal aangenomen meeningen op dit gebied, zeer waarschijnlijk noodzakelijk is. In hoofdstuk IV zal dan bij de beschouwing over de resultaten van onze eigen onderzoekingen blijken, dat deze resultaten een sterke steun zullen zijn voor deze herziene meeningen.

Wanneer tot nu toe is gesproken over „Vitamine A-gebrek”, is dit gedaan zonder er nader op in te gaan, wat men precies hieronder verstaat. Als men de literatuur hierover leest, blijkt, dat de naam „Vitamine A-gebrek” gebruikt wordt om geheel verschillende toestanden in een organisme aan te duiden. Oorspronkelijk heeft men de avitaminose A een gebrekziekte genoemd, waarbij dan zooals we later zullen zien onder gebrek, een toestand moet worden verstaan, waarbij het Vitamine A geheel of bijna geheel in alle Vitamine A-reservoirs van het organisme ontbreekt. Later is men ook van „Vitamine A-gebrek” gaan spreken, wanneer het Vitamine A-gehalte van de

Vitamine A-reservoirs lag beneden een zekere als optimaal of normaal aangenomen waarde, waarbij dus de hoeveelheid Vitamine A, die deze reservoirs bevatten, verre van minimaal behoefde te zijn. Uit het volgende zal nu blijken, dat deze beide toestanden principieel geheel verschillend zijn. Om geen verwarring te stichten, zal de term „Vitamine A-gebrek" niet meer gebruikt worden en zal het noodzakelijk zijn de verschillende toestanden, die met dit begrip aangeduid worden, afzonderlijk te bespreken en scherp te definieeren.

### § 1. Avitaminose A.

In 1915 konden de experimenteele onderzoekingen van Goldschmidt,<sup>43</sup> gevolgd door die van Mc. Collum en Davis<sup>48, 49</sup> e.a. aantoonen, dat bij ratten door onthouding van een bepaalde stof, o.a. oogafwijkingen ontstonden, die sedert lange tijd ook bij menschen bekend waren, en reeds in de tweede helft van de vorige eeuw nauwkeurig, klinisch door Arlt<sup>2</sup> en door v. Graefe<sup>45</sup> en histologisch door Dötsch<sup>22</sup>, waren beschreven en welke thans onder de naam keratomalacie en xerophthalmie bekend staan. Deze ontbrekende stof, bleek in vet oplosbaar te zijn en werd Vitamine A genoemd.

Door de waarnemingen van Bloch (1917) en Blegvad<sup>7</sup> (1923), later gevolgd door vele andere, die aantoonen, dat niet alleen de keratomalacie en xerophthalmie maar ook de nachtblindheid te wijten was aan een ontbreken van Vitamine A in het voedsel, begon men deze symptomen karakteristiek te noemen voor een toestand in een organisme, die men aanduidde met het woord „avitaminose A" en waarvan men als oorzaak aannam het ontbreken van Vitamine A in voedsel gedurende langere tijd.

In 1929 kon Pillat<sup>85</sup> aan een groot ziektemateriaal uit China duidelijk aantoonen, dat de keratomalacie en xerophthalmie niet de eenige symptomen zijn, die zich bij de avitaminose A voordoen. Hij sprak als zijn meening uit, dat bij deze toestanden het geheele ektoderm aan veranderingen onderhevig was. Pillat was ook een der eersten, die een duidelijk onderscheid maakte tusschen de keratomalacie, die enkel bij zuigelingen voorkomt en bijna steeds tot de dood leidt, en de xerophthalmie, die op latere leeftijd pleegt op te treden en hoewel tot blindheid leidend, gewoonlijk niet doodelijk ver-



loopt. Deze veranderingen, die blijkens histologisch onderzoek voornamelijk bleken te bestaan uit een verhoorning en metaplasie van het dek- en klierepitheel, zijn de oorzaak van de naar buiten optredende symptomen.

Uit bovenstaande waarnemingen is wel duidelijk gebleken, dat zoowel bij menschen als bij dieren slechts dan de bovengenoemde karakteristieke verschijnselen tot uiting kwamen, wanneer er een langdurige Vitamine A-onthouding aan vooraf was gegaan. Merkwaardig was daarom, dat zoowel door Pil-lat, Sen<sup>96</sup> en Ishihara<sup>53</sup> kon worden aangetoond, dat reeds kleine hoeveelheden Vitamine A in staat waren, deze afwijkingen geheel te doen teruggaan. Men was aanvankelijk van meening, dat deze toestand dan slechts tot uiting kwam wanneer er een totaal gebrek aan Vitamine A in het organisme bestond. Vandaar dat men meende, dat het woord avitaminose A, ook de werkelijke toestand in het organisme aangaf. Toen het later echter mogelijk werd het Vitamine A in de lichaamsorganen te bepalen bleek, dat bij het typische avitaminotische ziektebeeld soms nog geringe hoeveelheden Vitamine A in het organisme konden voorkomen en dat hier dus eigenlijk niet van avitaminose A mocht gesproken worden. Daar echter deze term zich desondanks algemeen heeft weten te handhaven, om bovengenoemd ziektebeeld aan te duiden, zullen wij deze ook in dezelfde zin blijven gebruiken, erbij bedenkend, dat het woord het begrip niet geheel dekt. Dat echter het ontbreken of nagenoeg ontbreken van Vitamine A in een organisme niet de eenige factor zal zijn die verantwoordelijk is voor het optreden van de karakteristieke symptomen, kan uit het volgende worden aangetoond.

Het behoeft geen verder betoog dat er verschillende pathologische toestanden zijn, die het uitbreken van een avitaminose A kunnen bevorderen, n.l. die waarbij een ernstige stoornis in de resorptie van Vitamine A (darmaandoeningen) of een ernstige stoornis in de vorming van Vitamine A uit de opgenomen carotine (leveraandoeningen) of een sterk verhoogd verbruik (infectieziekten, koorts) optreden.

Toch meenden nog enkele onderzoekers, dat niet het ontbreken of nagenoeg ontbreken van Vitamine A in het organisme, maar andere factoren voor het ontstaan van een avitaminose A verantwoordelijk waren. Eenerzijds is dit te verklaren, doordat men de ziekten waarbij een verhoogd verbruik voorkomt, zelf als de oorzaak van de verschijnselen aanzag, ander-



zijds, dat bij de avitaminose A dikwijls nog andere symptomen optraden die veroorzaakt werden door een, ook in ander opzicht onvolwaardig voedsel, waardoor verwarrende beelden ontstonden.

Een tiental jaren geleden werd door K o l l a t h <sup>61</sup> de meening verkondigd, dat behalve het ontbreken of nagenoeg ontbreken van een bepaald Vitamine in het organisme, nog andere factoren aanwezig moeten zijn, die voor het optreden der karakteristieke symptomen verantwoordelijk zijn. Zoo weten wij nu, dat het gehalte aan koolhydraten in het voedsel, invloed kan uitoefenen, op het al of niet ontstaan van Beri-Beri. Van Duitse zijde wordt in dit verband vooral de nadruk gelegd op een synergistische of antagonistische werking der Vitaminen onderling. (K u h n a u <sup>101</sup>).

T i j s s e n <sup>111</sup> meent, dat een constitutioneele factor, (n.l. het onvermogen om uit de aangeboden carotine, Vitamine A te vormen), noodzakelijk zou zijn voor het ontstaan van xerophthalmie, bij kinderen in Ned. Indië.

Ook blijkt uit experimenteele onderzoeken van V o n W a g n e r <sup>115</sup>, dat bij overigens gezonde personen het Vitamine A geruime tijd, zeker meer dan drie maanden, in het bloed, geheel afwezig kan zijn, zonder dat er zich een xerophthalmie ontwikkelt.

Ook uit het feit, dat bij lijdens aan een avitaminose A soms nog geringe hoeveelheden Vitamine A in het bloed worden gevonden, (S i e B o e n L i a n, <sup>98</sup> de H a a s en M e u l e m a n s <sup>47</sup>) die echter niet verschillen van die hoeveelheden welke ook worden aangetroffen bij personen, die geen verschijnselen van een avitaminose A vertoonen, blijkt wel, dat er ook andere factoren dan enkel het ontbreken of nagenoeg ontbreken van Vitamine A in het organisme, het uitbreken der typische symptomen kunnen beïnvloeden.

Daarenboven blijkt uit dierproeven, dat voor het ontstaan van een xerophthalmie een volkomen ontbreken van Vitamine A in alle organen een noodzakelijke voorwaarde is. De hoeveelheid Vitamine A, die ratten nodig hebben om een opstapeling te verkrijgen in de lever, is zeker  $5 \times$ , volgens sommige onderzoekers wel  $20 \times$  zoo groot als die om manifeste verschijnselen van avitaminose A te voorkomen. (J. M. J a n s e n <sup>55</sup>, W i t h <sup>128</sup>).

Hoewel ons het directe bewijs ontbreekt, dat bij personen, lijdende aan een avitaminose A, alle Vitamine A-reservoirs



van het organisme, geen of slechts minieme hoeveelheden Vitamine A zullen bevatten, (er bestaan voor zoover mij bekend geen onderzoekingen over het Vitamine A-gehalte van de lever van personen, gestorven met verschijnselen van een avitaminose A) wordt dit toch, als volgend uit de bovengenoemde onderzoekingen en uit de logische redeneering, algemeen aanvaard.

Wij zouden deze Vitamine-positie in het organisme willen karakteriseeren met de term „Vitamine A-uitputtingstoestand”, omdat een der meest belangrijke voorwaarden voor het ontstaan hiervan, een langdurige Vitamine A-onthouding is, terwijl ook bijna steeds uiterst geringe hoeveelheden Vitamine A in het bloed gevonden worden, al komen er ook Vitamine A-bloedspiegels bij deze toestand voor, die niet lager zijn dan die, welke zooals we later zullen zien, ook bij volkomen gezonde personen gevonden worden.

De Vitamine A-bloedspiegel is dus geen zekere maatstaf voor het aanwezig zijn van een avitaminose A. De diagnose der avitaminose A berust dus op de kenmerkende verschijnselen en de anamnestiche gegevens omtrent het Vitamine A-tekort in het voedsel. Zij wordt ondersteund door het vinden van een miniem Vitamine A-gehalte in het bloed.

Met opzet is tot nu toe alleen gesproken over „avitaminose A” zonder het adjectief „manifest”, dat dikwijls in de literatuur gebruikt wordt, om boven beschreven toestand aan te duiden. De uitdrukking „manifeste avitaminose A” wordt dan gebezigd als tegenstelling tot de „latente avitaminose A”. Deze laatste benaming wordt echter gebruikt om verschillende begrippen aan te duiden. Allereerst verstaat men hieronder — wat men er inderdaad ook onder moet verstaan — een toestand in een organisme, waarbij wel alle Vitamine A-reservoirs geen of slechts geringe hoeveelheden Vitamine A bevatten maar waarbij toch geen ziekteverschijnselen gevonden worden.

Met het diagnostiseeren van deze toestand, moeten we echter zeer voorzichtig zijn daar ons tot heden, strikt genomen, geen criteria hiervoor ten dienste staan. Het is met name nog onzeker, in hoeverre het geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het bloed, als criterium van deze toestand mag worden aangenomen. Dat een critische grenswaarde hiervoor niet bestaat kan men concludereen uit het feit, dat bloedwaarden tot 3 I.E., die men somtijds bij de avitaminose A gevonden heeft (Sie Boen Lian,<sup>98</sup> de Haas en Meule-

mans<sup>47</sup>) ook voorkomen bij volkomen gezonde personen (Kentgens,<sup>60</sup> Scalogne,<sup>91</sup> Wever<sup>126</sup>) wanneer groote groepen hiervan systematisch onderzocht werden.

Alleen in gevallen, waarbij de anamnestiche gegevens, op een langdurige onthouding van Vitamine A wijzen en de bloedspiegel minimaal is, kan men bij het ontbreken van ieder avitaminotisch ziekteverschijnsel, met de noodige reserve een latente avitaminose A aannemen. Bij ontbreken van de bedoelde anamnestiche gegevens omtrent de voeding, is het echter niet verantwoord, alleen op grond van het Vitamine A-gehalte van het bloed, van een latente avitaminose A te spreken.

Vervolgens wordt de benaming latente avitaminose A ook veelvuldig gebruikt om een pathologische toestand in een organisme aan te duiden, waarbij wel symptomen gevonden worden, die als prodromaal verschijnselen, dus als voorbode van een avitaminose A kunnen worden opgevat. Dit geschiedt echter geheel ten onrechte, daar het hier gaat om een toestand die gekenmerkt wordt door klinische symptomen, dus om een manifeste uiting van een Vitamine A-gebrek. Om nu alle verwarring en misverstand te voorkomen, lijkt het gewenscht, dit manifeste vóór stadium der avitaminose A te betitelen als prae-avitaminose A. In de volgende paragraaf zal dit nader besproken worden. Daar dus alleen de „manifeste avitaminose A” met zekerheid gediagnostiseerd kan worden, zal ook in het vervolg wanneer er gesproken wordt over „avitaminose A”, hiermede enkel bedoeld worden de „manifeste avitaminose A”.

Bij het nalezen van de literatuur blijkt duidelijk, dat een avitaminose A in deze streken bij de gebruikelijke voeding niet voorkomt, waaruit we dus mogen concludeeren dat onze voeding voldoende Vitamine A of carotine bevat om deze pathologische toestand te voorkomen.

### *Conclusies.*

1. Er bestaat een avitaminose A.
2. Hieronder verstaat men een pathologische toestand, die zich uit in een verhoorning en metaplasie van alle dek- en klierepitheel, met als voornaamste kenmerkende symptomen: nachtblindheid (epitheel van de retina-pigmentepitheel en staafjes en kegeltjes), keratomalacie en xerophthalmie. (epitheel van de cornea).
3. Een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van een



avitaminose A is een, gedurende lange tijd, geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel, zoodat men een ontbreken of nagenoeg ontbreken van Vitamine A in alle Vitamine A-reservoirs van het organisme mag aannemen, en er dus een totale of dreigende Vitamine A-uitputtingstoestand bestaat.

4. Het is zeer waarschijnlijk, dat er behalve deze totale of dreigende Vitamine A-uitputtingstoestand ook andere conditioneele factoren, noodzakelijk zijn voor het ontstaan van de typische symptomen van avitaminose A. Of ook bepaalde constitutioneele factoren hierbij een rol spelen, is nog niet bewezen.
5. De diagnose „avitaminose A” mag gesteld worden op de kenmerkende verschijnselen en de anamnestiche gegevens omtrent het Vitamine A-tekort in het voedsel. Zij wordt ondersteund door het vinden van een minimaal Vitamine A-gehalte in het bloed.
6. Reeds kleine giften Vitamine A kunnen de verschijnselen der avitaminose A snel doen teruggaan.
7. De avitaminose A komt hier te lande bij de gebruikelijke voeding niet voor.

## § 2. Prae-avitaminose A.

In de vorige paragraaf is de wenschelijkheid uitgesproken, onder prae-avitaminose A alleen die ziekte-toestand te verstaan, waarbij symptomen worden aangetroffen, die als criteria voor een voorstadium der avitaminose A kunnen dienen. Bij dit prodromaal stadium van de avitaminose A zal men dus mogen eischen, dat uit de anamnese een uiterst geringe Vitamine A-opname met het voedsel blijkt, en dat het Vitamine A-gehalte van het bloed zeer laag of minimaal is. Ook hierbij zullen we dus van een Vitamine A-uitputtingstoestand of van een beginnende of dreigende uitputtingstoestand mogen spreken. Dat hierbij de typische verschijnselen van een avitaminose A niet optreden, kan gelegen zijn in het feit, dat de eventueel hiervoor noodzakelijke conditioneele of constitutioneele factoren, in deze gevallen, ontbreken. Het is gebleken, dat om deze toestand te diagnostiseeren, ons maar weinig betrouwbare criteria ten dienste staan.

Het begin der veranderingen van het epitheel van de cornea, die bij de avitaminose A plegen op te treden, kan door micros-



copisch onderzoek van het epitheel van de cornea aangetoond worden. De uitkomsten van deze onderzoekingsmethode zijn echter nog te tegenstrijdig, dan dat deze als een zeker criterium voor een prae-avitaminose A mogen beschouwd worden. (zie hiervoor Nylund en With<sup>84</sup>).

Een criterium dat zeer betrouwbaar lijkt, is het onderzoek naar de vermindering der bevochtigingsmogelijkheid van de cornea, die als eerste stadium der keratomalacie pleegt op te treden, en die op een eenvoudige manier, met behulp van de reflectograaf volgens Fischer<sup>88</sup> kan worden aangetoond. Voor zoover mij bekend, is echter deze onderzoekingsmethode, behalve door den ontdekker, tot heden niet bij menschen verricht om een prae-avitaminose A aan te toonen.

Het is nog niet gelukt, door Vitamine A-onthouding bij menschen een avitaminose A op te wekken. Wij weten dus niet met zekerheid of de symptomen, die bij dergelijke experimenten optreden, ook werkelijk als prodromaal verschijnselen van een avitaminose A mogen beschouwd worden, m.a.w. of er hier reeds van een beginnende Vitamine A-uitputtingstoestand sprake is. Met eenige waarschijnlijkheid mogen we aannemen, dat dit wel het geval zal geweest zijn bij de proefpersonen van Von Wagner, nadat dezen gedurende 188 dagen — verreweg de langste onthoudingsperiode ooit bij dergelijke experimenten voorgekomen — op een Vitamine A-vrij dieet geplaatst waren. Maar zooals gezegd, zekerheid dat de door hem waargenomen symptomen, o.a. gestoorde donkeradaptatie, gezichtsveldbeperking voor het geel, gewichtsafneming en anaemische veranderingen in het bloed, ook werkelijk prae-avitaminotische verschijnselen zijn, hebben we niet. Bovendien weten wij niet, in hoeverre bovengenoemde verschijnselen te wijten zijn aan de veranderde resorptieverhoudingen in de darm, die tengevolge van de langdurige Vitamine A-onthouding kunnen zijn ontstaan.

Als het meest betrouwbaar criterium van de prae-avitaminose A, kan de nachtblindheid worden opgevat. Men kan dit verschijnsel ook reeds tot het avitaminotisch ziektebeeld rekenen, daar het hierbij steeds gevonden wordt. Aangezien het echter geruime tijd kan optreden, vóórdat de andere verschijnselen van avitaminose A zich ontwikkelen, is er alle reden om de nachtblindheid als prae-avitaminotisch verschijnsel te beschouwen. Dat deze toestanden inderdaad voorkomen, blijkt uit talrijke geschriften, waarvan het eerste reeds dateert van

1500 vóór Christus, waarin men over het optreden van nachtblindheid en de mogelijkheid deze door levertherapie tot genezing te brengen, kan lezen. Ook werden vele gevallen van nachtblindheid gedurende de eerste wereldoorlog, op alle fronten waargenomen. Hetzelfde geschiedde in die landen, waar gedurende de na-oorlogsche tijd, een nijpend voedselgebrek heerschte.

Met nachtblindheid wordt hier bedoeld de z.g. „clinisch manifeste nachtblindheid”, die zoo genoemd wordt in tegenstelling met de „latente nachtblindheid”. Deze laatste zal verder aangeduid worden onder de benaming „gestoorde donkeradaptatie” deze is enkel met fijne meetinstrumenten (adaptometers) aantoonbaar. Of er een principieel onderscheid is tusschen beide toestanden, of enkel maar een gradueel verschil, is niet bekend. Het is mogelijk, dat de histologische veranderingen van het epitheel van de retina de voornaamste oorzaak zijn van de nachtblindheid, terwijl photo-chemische processen die zich in de retina afspelen, belangrijker zijn bij de gestoorde donkeradaptatie. Hierover is echter niets met zekerheid bekend.

Het is duidelijk, dat wanneer in een bepaalde streek een avitaminose A met de typische verschijnselen niet voorkomt, ook toestanden van dreigende avitaminose A of prae-avitaminose A zeer zelden of niet zullen optreden. Immers anders zou de grens tusschen deze beide herhaaldelijk overschreden worden en dus ook gevallen van avitaminose A waargenomen moeten worden. Een aanduiding dat deze redeneering juist is, ligt in de waarneming van *Kentgens*, die bij 20.000 arm-lastige patienten van het ooglijdersgasthuis te Utrecht, geen enkel geval van nachtblindheid kon vaststellen.

Ook deze prae-avitaminose A kan in weinige dagen met een lepel levertraan per dag opgeheven worden. (*Pillat*) Andere auteurs zagen eerst verbetering nadat geruime tijd groote doses Vitamine A waren toegediend. *Frandsen*<sup>40</sup> zegt hierover dat zware gevallen van nachtblindheid dikwijls snel genezen, terwijl het algeheel herstel van lichtere vormen, langere tijd vordert. Dit laatste zou er misschien op kunnen wijzen, dat de nachtblindheid toch principieel verschillend is van een gestoorde donkeradaptatie.



*Conclusies.*

1. Er bestaat een prae-avitaminose A.
2. Hieronder verstaat men een pathologische toestand in een organisme, met als voornaamste kenmerkende verschijnselen: nachtblindheid en beginnende veranderingen van het epitheel van de cornea.
3. Een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van deze toestand, is het gedurende lange tijd, geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel, zoodat men mag aannemen, dat het Vitamine A-gehalte van alle Vitamine A-reservoirs van het organisme, zeer laag tot minimaal zal zijn.
4. De oorzaak, dat deze toestand niet altijd overgaat in een avitaminose A zou ofwel gelegen kunnen zijn in het feit, dat het Vitamine A-gehalte der Vitamine A-reservoirs hiervoor niet laag genoeg is, of in het feit, dat ondanks een voldoende laag Vitamine A-gehalte der Vitamine A-reservoirs de eventueel voor het uitbreken der kenmerkende symptomen der avitaminose A, noodzakelijke conditioneele of constitutioneele factoren, niet aanwezig zijn.
5. Evenals dit bij de avitaminose A het geval is, zullen bepaalde ziekten het ontstaan van prae-avitaminose A bevorderen.
6. De diagnose „prae-avitaminose A" mag met zekerheid gesteld worden op het aanwezig zijn van nachtblindheid en het vinden van typische afwijkingen met de reflectograaf volgens Fischer; tevens op de anamnestiche gegevens omtrent het langdurig geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel. Zij wordt ondersteund door het vinden van een minimaal gehalte van Vitamine A in het bloed.
7. De prae-avitaminose A komt hier te lande onder normale omstandigheden bij de gebruikelijke voeding niet voor.

## § 3. Hypovitaminose A.

In de literatuur worden de begrippen prae-avitaminose A en hypovitaminose A soms gelijkgesteld. Naar onze meening is het echter noodzakelijk een onderscheid te maken. Onder prae-avitaminose A verstonden wij een toestand die grenst aan de avitaminose A, een prodromaalstadium, waarbij evenals bij



de avitaminose A zelf een minimaal Vitamine A-gehalte in alle Vitamine A-reservoirs moet worden aangenomen en waarbij dus een dreigende Vitamine A-uitputtingstoestand bestaat. De aldus gedefinieerde prae-avitaminose A komt, zooals we reeds opmerkten, in ons land zelden of nooit voor.

Daarentegen zou de hypovitaminose A zeer frequent zijn (zie deze paragraaf onder i). Alleen hieruit volgt reeds, dat men onder hypovitaminose A een geheel andere toestand moet verstaan, als onder prae-avitaminose A. Uitgaande van de veronderstelling, dat een bepaald Vitamine-A gehalte van alle Vitamine A-reservoirs voor de gezondheid optimaal is, (gewoonlijk „normale” waarde genoemd) heeft men de toestand, waarbij deze gehalten onder dit optimum liggen, (die gewoonlijk als „te laag” worden aangeduid) als hypovitaminose A bestempeld. Deze toestand zou dus overeen komen met die van een min of meer dreigende uitputtingstoestand en zou dus alleen een gradueel verschil vertoonen met de avitaminose A en prae-avitaminose A. In het volgende zullen wij trachten aan te toonen, dat de grondstellingen waarop zich bovenstaand begrip over de hypovitaminose A gevormd heeft, niet juist zijn en dat men onder het begrip hypovitaminose A, bedoeld als niet optimale Vitamine A-voorziening, geheel iets anders moet verstaan, dan onder hypovitaminose A, bedoeld als toestand van dreigende avitaminose A.

Om dus misverstand te voorkomen, zullen wij de eerste toestand blijven aanduiden met hypovitaminose A en de tweede met prae-avitaminose A.

#### a. *Het schema van Wolff.*

De eerste die het begrip hypovitaminose A in cijfers uitdrukte was Wolff,<sup>133</sup> die in 1936 zijn bekende schema opstelde, hetwelk in 1937 verbeterd werd en waarbij hij een Vitamine A-gehalte van het bloed van 0—4 I.E. per 10cc. serum slecht noemde, van 4—8 I.E. matig en boven de 8 I.E. goed. Tevens nam hij aan, dat een Vitamine A-gehalte van 30 I.E. of minder per gram lever, te laag was. Deze waardeeringen „slecht, matig, goed en te laag” kunnen nu enkel slaan op de algemeene biologische werking van het Vitamine A in het organisme, dus op de algemeene gezondheidstoestand, anders zou deze indeeling immers geen enkele zin hebben. Wolff kon echter onmogelijk over een verandering der algemeene



biologische Vitamine A-werking oordeelen, daar hij hiervoor geen enkele betrouwbare onderzoekingsmethode gebruikt heeft. De redeneering waarop hij zijn schema bouwde heeft dan ook van verschillende kanten kritiek ondervonden. (Lindqvist,<sup>65</sup> Wesley,<sup>125</sup> Scalogne<sup>91</sup>).

Deze redeneering berustte n.l. op vergelijkingscijfers van het Vitamine A-gehalte van het voedsel, dat van het bloed en dat van de lever, waarbij echter voor ieder cijfer der drie groepen, het wetenschappelijk bewijs ontbrak, dat het met zekerheid een verminderde algemeene biologische werking van het Vitamine A kon aangeven. Voor zijn bewijsvoering haalde Wolff dus argumenten aan, die datgene inhielden, wat hij bezig was te bewijzen.

Veel belangrijker is echter de vraag, of de grondgedachten wel juist zijn, waarvan Wolff bij de samenstelling van zijn schema uitging en die dezelfde zijn, als die waarop het begrip „hypovitaminose A” is opgebouwd. Een uitvoerige bespreking hiervan is gewenscht, daar ook nog in de recente literatuur het schema van Wolff gebruikt wordt, om een hypovitaminose A aan te geven. (o.a. Veldman<sup>113</sup>—Wever<sup>126</sup>).

De drie voornaamste grondgedachten zijn:

- I. *Het Vitamine A-gehalte van één der Vitamine A-reservoirs is een maatstaf voor de algemeene Vitamine A-positie van het organisme.*
- II. *Alle orgaanspiegels staan tot elkaar in bepaalde vaste verhoudingen. Zij dalen of stijgen gezamenlijk in deze verhoudingen.*
- III. *Het Vitamine A heeft eerst dan een goede algemeene biologische werkzaamheid als de bloedspiegel ligt in de buurt van het maximum. Dit maximum is voor gezonde personen individueel verschillend, maar ligt boven de 8 I.E. Vitamine A per 10cc. serum.*

#### b. *Schema van Lindqvist.*

Alvorens tot een nadere bespreking van de bovengenoemde grondgedachte over te gaan, is het verstandig eerst te onderzoeken, of het door Lindqvist<sup>65</sup> opgestelde schema, dat oppervlakkig gezien veel overeenkomst met dat van Wolff vertoont, wel op dezelfde grondgedachten berust. Het feit alleen al, dat Lindqvist een dergelijk schema opstelde,

zou dit wel aannemelijk maken. Dit is echter toch maar ten deele het geval, wat blijkt uit de stellingen waarop zijn schema berust.

Zijn schema dat als volgt luidt:

bij 3,5 I.E. \*) per 10cc. serum bestaat zeker een tekort;  
 3,5—5,5 " " " " is weinig bevredigend;  
 5,5—10,- " " " " is waarsch. "  
 10,—20,- " " " " is zeker "

baseert hij op de volgende stellingen:

- a. Een gestoorde donkeradaptatie, mits niet het gevolg van een oogafwijking, is een zeker teeken van een onvoldoende Vitamine A-toevoer naar de weefsels.
- b. Bij een bloedspiegel lager dan 3,5 I.E. per 10cc. serum wordt regelmatig een gestoorde donkeradaptatie gevonden, dus bij deze waarden bestaat een onvoldoende Vitamine A-toevoer naar de weefsels.
- c. Voor de normale groei en functies van de cellen en weefsels is enkel het Vitamine A-gehalte van het serum beslissend en niet dat van de lever.
- d. Het vermogen tot donkeradaptatie hangt enkel af van het Vitamine A-gehalte van het serum en niet van dat van de lever.
- e. Hoe hooger het Vitamine A-gehalte van het serum is, des te beter zullen de normale functies van de weefsels gewaarborgd zijn. (komt dus overeen met de derde grondgedachte van Wolff).

Waar Lindqvist in zijn schema spreekt van een tekort, respectievelijk min of meer bevredigende toestand, blijkt dit niet te slaan op de algemeene Vitamine A-positie in het lichaam, dus niet op alle biologische werkingen van het Vitamine A, maar enkel op die, welke door het Vitamine A-gehalte van het bloed beïnvloed worden. Dit zijn, volgens hem, de functies van alle weefsels. Ten deele verwerpt hij wel de beide eerste grondstellingen van Wolff daar hij aanneemt, dat het Vitamine A-gehalte van het bloed, weinig of niets zegt over de algemeene Vitamine A-positie van het lichaam, maar ten deele handhaaft hij deze ook daar hij meent, dat een gestoorde don-

\*) De Vitamine A-waarden die Lindqvist opgeeft, zijn in overeenstemming gebracht met die van Wolff.



keradaptatie, dus eigenlijk de Vitamine A-positie van een enkel orgaan, ons wel geheel inlicht of de Vitamine A-toevoer naar alle weefsels voldoende of onvoldoende is.

Na de grondgedachten waarop Wolff en Lindqvist hun respectieve schema's hebben opgebouwd, geformuleerd te hebben, kunnen wij nu gaan zien of de feiten en waarnemingen hiermede niet in strijd zijn.

Daar deze grondgedachten tevens de grondslag vormen voor het begrip „hypovitaminose A", zooals dat thans nog veelal wordt aangenomen en hierboven geformuleerd staat, kunnen deze het best tezamen besproken worden.

Het Vitamine A wordt in het dierlijk organisme in verschillende organen aangetroffen. Verreweg het grootste gedeelte hiervan bevindt zich in de lever, slechts een betrekkelijk klein percentage (1—10 %) komt voor in het bloed, de retina, het lichaamsvet, de nieren en bijniere, (Moore,<sup>77</sup> Davies en Moore,<sup>20</sup> Baumann<sup>4</sup> c.s., Mc. Coord en Clausen,<sup>71</sup> With<sup>128</sup>). Van deze organen zijn voor ons het bloed, de lever en de retina van direct belang.

Het bloed, omdat dit orgaan bij den levenden mensch voor het onderzoek zoo gemakkelijk toegankelijk is en bovendien een functie heeft als transportmiddel.

De retina, omdat men meent, dat het vermogen tot donkeradaptatie, de Vitamine A-positie van dit orgaan bepaalt.

De lever, omdat dit orgaan verreweg het grootste Vitamine A-reservoir is, en bijna de geheele Vitamine A-voorraad van het organisme bevat.

Wij moeten ons dus thans afvragen, of de bepaling van het Vitamine A-gehalte van het bloed, dat van de lever of de bepaling van het donkeradaptievermogen, ieder op zich voldoende is om de Vitamine A-positie van het geheele organisme aan te geven, dus om de diagnose „hypovitaminose A" te stellen. Zooals we reeds gezien hebben, zal bij de toestand van „avitaminose A of prae-avitaminose A", waarbij dus door langdurige Vitamine A-onthouding alle reservoirs nog slechts een minieme gehalte bevatten, zoowel de Vitamine A-bloedspiegel als de Vitamine A-spiegel van de lever als de nachtblindheid, inderdaad uitsluitel kunnen geven over de Vitamine A-positie van het geheele organisme. Wij zagen echter eveneens dat deze toestanden in onze streken bij de gebruikelijke voeding niet voorkomen.

Is echter, afgezien van de uitputtingstoestanden, het Vitamine A-gehalte van een der lichaamsreservoirs een maatstaf voor de algemeene Vitamine A-positie van het organisme, of m.a.w. bestaan er vaste correlaties tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed, dat van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie?

c. *Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever?*

Van Eekelen en Wolff meenden bovenstaande vraag bevestigend te moeten beantwoorden. Zij baseerden hun meening op een onderzoek verricht bij 7 honden, waarbij een zekere correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed, onmiddellijk voor de dood, en dat van de lever onmiddellijk na de dood gevonden werd. Ook zagen zij, dat giften Vitamine A de bloedspiegel snel konden doen stijgen. Latere onderzoekingen hebben bovenstaande waarnemingen niet kunnen bevestigen.

Mc. Coord en Clausen<sup>71</sup> konden bij ratten geen enkele samenhang tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever constateeren.

Ook Bessey en Wolbach<sup>5</sup> zijn van meening, dat er geen verband bestaat tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en de hoeveelheden Vitamine A opgestapeld in de lever.

J. M. Jansen<sup>55</sup> komt na literatuurstudie tot de conclusie, dat men bij een laag Vitamine A-gehalte van de lever *in het algemeen*, minder Vitamine A in het bloed aantreft, dan bij een behoorlijke Vitamine A-hoeveelheid in de lever, maar dat de graad van opstapeling geen verband houdt met de absolute bloedwaarde. Ook de proeven van J. M. Jansen zelf, ondersteunen deze conclusie.

Al deze waarnemingen omtrent het verband tusschen de bloedspiegel en het Vitamine A-gehalte van de lever, zijn bij dieren verricht. Bij gezonde personen zijn deze onderzoekingen niet mogelijk. Enkel onder pathologische omstandigheden, wanneer men de dood naderende weet, kan het verband tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed, kort voor de dood en dat van de lever na de dood bestudeerd worden.

Zoover mij bekend, is Lindqvist<sup>65</sup> de eenige, die bij dezelfde personen een dergelijk onderzoek verricht heeft. Hij kon



bij 13 aan pneumonie, en bij 7 aan chronische nephritis gestorven patiënten echter geen enkel verband tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever aantoonen. Terwijl hij bij de eersten, bij een lage Vitamine A-bloedspiegel behoorlijke leverwaarden vond, vond hij bij de laatsten zeer lage leverwaarden hij zeer hooge bloedspiegels. Ook bij andere pathologische toestanden bestaat zeer waarschijnlijk deze correlatie niet.

Zoo werd bij thereotoxicose veelal een laag Vitamine A-gehalte van het bloed gevonden, (Wendt,<sup>122</sup> Lindqvist,<sup>65</sup> Schneider en Widmann,<sup>94</sup> Scalogne<sup>91</sup>) terwijl juist bij deze patiënten, zoowel door Wolff<sup>132</sup> als door Moore<sup>78</sup> gevonden werd, dat het Vitamine A-gehalte van de lever hooger lag dan het gemiddelde Vitamine A-gehalte van de levers van gezonde personen.

Ook bij lijders aan tuberculose kunnen dezelfde verhoudingen voorkomen. Hierbij werden regelmatig lage Vitamine A-waarden in het bloed gevonden. (Lindqvist,<sup>65</sup> Wolf,<sup>131</sup> Oudendal<sup>82</sup>) terwijl het Vitamine A-gehalte van de lever, in vele gevallen niet veel lager, ja zelfs dikwijls hooger lag dan het voor normale personen gevonden gemiddelde. (Wolff,<sup>132</sup> Ellison en Moore,<sup>37</sup> Crimm en Darwin<sup>16</sup>).

#### Conclusie.

Het is in een aantal gevallen gebleken, dat er bij menschen geen correlatie bestaat tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever. Het is naar analogie van waarnemingen bij dieren waarschijnlijk, dat deze correlatie, ook bij menschen in het geheel niet bestaat.

#### d. *Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie?*

Lindqvist was de eerste, die over het vraagstuk een zeer uitgebreid onderzoek verricht heeft. Onder de 3,5 I.E. Vitamine A per 10cc. serum, vond hij regelmatig een gestoorde donkeradaptatie en boven deze boedwaarde nooit. Hij bepaalde het minium perceptibele met de photometer van Gullstrand, en nam aan, dat de donkeradaptatie gestoord was, wanneer na 30 minuten donkeradaptatie een lichtprikkel van 0,05 millilux juist waargenomen werd. Hij verkreeg deze grenswaarde, door de gemiddelde waarde van al zijn 385 donker-

adaptatiebepalingen te vermeerderen met  $3 \times$  de standaarddeviatie. Bij een bloedspiegel boven de 3,5 I.E., kon hij geen enkele correlatie tusschen de grootte van het adaptatievermogen en de bloedspiegel aantonen.

Kentgens<sup>60</sup> kon echter in het geheel geen verband tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie aantonen. Hij vond ook bij bloedwaarden, lager dan 3 I.E. een normale donkeradaptatie en zelfs eens bij een spiegel van 14 I.E. nog een lage adaptatiekromme. Wel zegt hij, dat de kans op lage adaptatie gerooter is bij een laag Vitamine A-gehalte van het bloed dan bij een hoog, en omgekeerd. Het aantal waarnemingen is echter te gering, om dit laatste aannemelijk te maken.

C. Jansse-Stuart<sup>54</sup> kwam, na een dergelijk vergelijkend onderzoek, tot dezelfde conclusie als Kentgens. Ook zij vond bij een waarde, lager dan 3 I.E. nog een goede donkeradaptatie en bij een bloedspiegel van 6,2 I.E. een minder goede adaptatie. Echter is ook hier het aantal waarnemingen te gering om de tweede conclusie van Kentgens te kunnen steunen.

Steiniger<sup>103</sup> en medewerkers konden, gedurende een Vitamine A-onthoudingsproef bij 4 proefpersonen, geen enkele correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het donkeradaptatievermogen aantonen.

Pies en Wendt<sup>84</sup> konden dit evenmin.

Von Wagner<sup>115</sup> zag bij een aantal proefpersonen, die geruime tijd op een Vitamine A-vrij dieet hadden gestaan, dat de opgetreden stoornissen van het donkeradaptatievermogen eerst dan weer verdwenen, nadat het Vitamine A-gehalte van het bloed, dat bij allen tot nihil was gedaald, door giften Vitamine A weer tot  $\pm 8$  I.E. per 10cc. serum was gestegen. Helaas geeft deze auteur ons geen cijfers over het verloop der bloedspiegel gedurende de proef. Bovendien zijn de door hem opgegeven Vitamine A-waarden, waarschijnlijk  $2 \times$  te hoog, daar hij de met de Pulfrische Photometer verkregen extinctiewaarden omrekende met behulp van een ijkcurve, die met het Vitamine A-praeparaat gemaakt was. (zie hiervoor uitvoeriger pag. 60).

Ook Wever<sup>126</sup> kon, bij gedetineerden in de strafgevangenis te Leeuwarden, geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en de donkeradaptatie aantonen.

Het is niet mogelijk de cijfers der bovengenoemde onderzoekers onderling te vergelijken, daar deze, zoowel voor de bepa-



ling van het Vitamine A in het bloed als voor de bepaling van het donkeradaptatievermogen. bijna allen verschillende methoden gebruikten. Maar afgezien van deze cijfers zijn de meeste auteurs het erover eens, dat een correlatie tusschen de bloedspiegel en het donkeradaptatievermogen niet bestaat. Lindqvist vond, onder een bloedwaarde van 3,5 I.E. Vitamine A, regelmatig een gestoorde donkeradaptatie. Hierbij dient echter opgemerkt te worden, dat alle personen bij wie Lindqvist een gestoorde donkeradaptatie vond, ziek waren. Ook Von Wagner vond regelmatig een gestoorde donkeradaptatie, en wel bij een bloedspiegel lager dan 8 I.E.. De proefpersonen van Von Wagner waren echter door de zeer langdurige absolute Vitamine A-onthouding, zeer waarschijnlijk in een toestand van prae-avitaminose A geraakt, waarbij dus alle lichaamsreservoirs nagenoeg uitgeput waren voordat hun Vitamine A werd toegediend. Dit in tegenstelling met de andere Vitamine A-onthoudingsproeven, waarbij de tijdsduur van het experiment aanmerkelijk korter was.

Het feit, dat de andere auteurs geen correlatie tusschen de bloedspiegel en het donkeradaptatievermogen konden aantoonen, kan zeer goed verklaard worden, doordat er bij dergelijke gevallen geen uitputting van alle Vitamine A-reservoirs heeft plaats gehad, omdat het eene reservoir in staat is het Vitamine A veel langer vast te houden dan het andere. Hiervoor pleiten zeer sterk de waarnemingen van May<sup>67</sup> en medewerkers, Clausen en Mc. Coörd<sup>14</sup> en van Lindqvist<sup>65</sup>, waaruit blijkt, dat gedurende een periode van koorts, het Vitamine A-gehalte van het bloed zeer laag is, terwijl ook gebleken is, dat na de koorts, zonder extra Vitamine A-giften, de bloedspiegel omhoog schiet.

#### *Conclusie.*

Er bestaat geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie. Het Vitamine A-gehalte van het bloed is dus geen absolute maatstaf voor de Vitamine A-positie van de retina.

e. *Bestaat er een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie?*

In de praktijk kan deze vraag niet langs directe weg worden

beantwoord, daar kort voor de dood gewoonlijk geen betrouwbare donkeradaptatiemetingen kunnen verricht worden. Nu heeft men deze vraag wel langs indirecte weg trachten op te lossen, door gebruik te maken van de volgende redeneering.

De levers van normale proefpersonen bevatten zeer waarschijnlijk  $\pm 225,000$  I.E. Vitamine A. De dagelijksche Vitamine A-behoefte van deze proefpersonen is waarschijnlijk  $\pm 4000$  I.E. Vitamine A. Na  $\pm 60$  dagen Vitamine A-onthouding zal de Vitamine A-reserve in de lever dus waarschijnlijk opgeteerd zijn. Daar bij de Vitamine A-onthoudingsproeven van gezonde personen door Booher-Callison en Hewston<sup>10</sup> en door Von Drigalski<sup>23</sup> en Wald<sup>121</sup> verricht, reeds respectievelijk na 3 tot 124 dagen een stoornis in de donkeradaptatie bij de proefpersonen optraden, heeft o.a. With hieruit de conclusie getrokken, dat er dus geen verband bestaat tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie. Hierbij moet echter opgemerkt worden, dat de spreiding in het Vitamine A-gehalte van de levers van door ongevallen om het leven gekomen personen zeer groot is. Zij kan varieeren van 0—1500.000 I.E. (zie deze § onder g). Wij weten dus niets omtrent de leverwaarden van de eventuele proefpersonen, en het gaat dus niet aan ze alle de gemiddelde waarde toe te dichten, zonder met de spreiding rekening te houden. Verder nam men aan, dat de dagelijksche behoefte  $\pm 4000$  I.E. Vitamine A bedraagt. In deze § onder i. zal blijken, dat de bepaling van de dagelijksche Vitamine A-behoefte op zeer onzekere gronden berust. Er zijn dus zooveel veronderstellingen in deze redeneering, dat ze sterk aan bewijskracht heeft ingeboet.

Een aanwijzing, dat er geen correlatie tusschen de gestoorde donkeradaptatie en het Vitamine A-gehalte van de lever zou bestaan, kan men, zij het ook met de noodige reserve, uit de volgende gegevens halen.

Zoowel Wolff<sup>132</sup> als Moore<sup>78</sup> vonden dat het Vitamine A-gehalte van de levers van personen, gestorven aan thyreo-toxicose hooger lag dan het voor normale personen aangenomen gemiddelde, terwijl juist bij dergelijke patienten het donkeradaptatievermogen dikwijls gestoord gevonden wordt. (Wohl en Feldmann,<sup>130</sup> Zaffke,<sup>136</sup> Von Drigalski, Kunz en Schlüpmann<sup>24</sup>). Ook bij lijders aan tuberculose is het waarschijnlijk, dat deze verhoudingen bestaan. Hoewel Wolff,<sup>132</sup> Ellison en Moore,<sup>37</sup> Crimmen Darwin<sup>16</sup>



gewoonlijk bij dergelijke patienten een zeer behoorlijk Vitamine A-gehalte van de lever vonden, konden Getz<sup>42</sup> c.s., Harris en Harter<sup>49</sup> juist bij lijders aan tuberculose dikwijls een gestoorde donkeradaptatie aantoonen.

### *Conclusie.*

Er bestaat zeer waarschijnlijk geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie. Het is practisch niet mogelijk hieromtrent zekerheid te verkrijgen.

In deze paragraaf hebben wij tot nu toe getracht aan te toonen dat de gegevens, die ons over de verhoudingen tusschen de Vitamine A-gehalten der verschillende Vitamine A-reservoirs van het organisme bekend zijn, in het algemeen sterk pleiten tegen de beide eerste door ons genoemde grondstellingen van Wolff, met name dat het Vitamine A-gehalte van één der Vitamine A-reservoirs, een maatstaf zou zijn voor de Vitamine A-positie van het geheele organisme, en dat de orgaanspiegels tot elkaar zouden staan in bepaalde vaste verhoudingen en gezamenlijk in deze verhoudingen zouden dalen of stijgen. In het volgende zullen wij nog meerdere argumenten trachten te vinden ter bestrijding van de meening, dat het Vitamine A-gehalte van het bloed of dat van de lever of het vermogen tot donkeradaptatie, als een maatstaf kan dienen voor de algemeene biologische werking van het Vitamine A.

#### f. *Is het Vitamine A-gehalte van het bloed een maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme?*

Wanneer wij ons beperken tot de in de laatste jaren hier in Holland verschenen literatuur, dan blijkt hier te lande bij personen, die als volkomen gezond worden beschouwd, het Vitamine A-gehalte van het bloed te varieeren van  $\pm 2$  tot  $\pm 10$  I.E. (Kentgens,<sup>60</sup> Janse Stuart,<sup>54</sup> Wesley,<sup>125</sup> Scalogne,<sup>91</sup> Veldman<sup>113</sup>).

Uit belastingproeven is ook gebleken dat er een, voor ieder individu verschillend, niet te overschrijden maximum grens van de Vitamine A-bloedspiegel bestaat. Nu wordt zoowel door

Wolff als door Lindqvist aangenomen, dat er dan pas een goede of zeer bevredigende toestand in een organisme bestaat, wanneer het Vitamine A-gehalte van het bloed ligt in de buurt van deze bereikbare maximumgrens. Wolff meent dat deze toestand bereikt wordt bij een Vitamine A-gehalte van 8 I.E. per 10cc. serum, Lindqvist bij  $\pm 10$  I.E. Dit werd door Wolff alleen aangenomen op de grondstelling, dat de bloedspiegel een maatstaf is voor de Vitamine A-positie van het geheele organisme. In het voorgaande hebben wij gemeend te kunnen aantonen, dat deze grondstelling in zijn algemeenheid zeker niet juist is, maar zelfs al was dit wel het geval, dan is deze stelling op zich nog geen bewijs, dat de maximum Vitamine A-spiegel het meest gunstig is. Ook de argumentatie van Lindqvist, voor het aannemen van deze stelling, is niet steekhoudend. Hij zegt n.l.: omdat er een directe werking van het Vitamine A op de groei der cellen bij weefselcultuurexperimenten bekend is, het Vitamine A dus invloed zal uitoefenen op de normale functies van de weefsels. Deze werking nu zou het Vitamine A het best kunnen volvoeren, als het Vitamine A-gehalte van het bloed zoo hoog mogelijk is. Wanneer wij dezelfde redeneering zouden toepassen op een andere stof, bv. glucose, en dan tot de conclusie zouden komen, dat bij een door zeer groote giften glucose zoo hoog mogelijk opgevoerde bloedsuikerspiegel, de glucose zijn physiologische werking in de weefsels het beste zal kunnen volvoeren, dan zou deze conclusie wel door niemand aanvaard worden. Het is meer waarschijnlijk dat een maximaal Vitamine A-gehalte van het bloed schadelijk zou kunnen zijn voor het organisme, dan dat de maximale waarde ook de optimale is.

Zowel Wendt<sup>123</sup> als Von Wagner<sup>115</sup> hebben aangetoond, dat de uitscheiding van Vitamine A in de faeces grooter wordt naarmate de bloedspiegel stijgt. Van het Vitamine C is ook bekend, dat bij een zeer hooge bloedspiegel de uitscheiding van dit Vitamine met de urine sterk toeneemt. Zouden wij dit niet mogen opvatten als biologische afweerreacties van het organisme, die ervoor moeten zorgen, dat er zich geen hypervitaminotische toestand gaat ontwikkelen? Het gevaar voor het ontstaan van een hypervitaminose A, bij het kunstmatig op een zoo hoog mogelijk peil houden van de Vitamine A-bloedspiegel, wordt minder denkbeeldig als men bedenkt, dat het bevattingsvermogen van de lever voor Vitamine A vrijwel onbeperkt is en men dus het organisme met Vitamine A kan vol-



stoppen, zonder dat dit in de bloedspiegel tot uiting kan komen. Er bestaat dus weinig grond voor de meening, dat de maximale Vitamine A-bloedspiegel de meest bevredigende is. Zijn er echter wel gronden te vinden voor de meening, dat een lagere bloedspiegel niet geheel bevredigend is, dus een lage bloedspiegel in een of ander opzicht een gevaar is voor de gezondheid of nog anders gezegd, worden er bij lage Vitamine A-bloedspiegels regelmatig symptomen gevonden, waaruit blijkt, dat niet alle levensprocessen die van de aanwezigheid of de medewerking van het Vitamine A afhankelijk zijn, optimaal functionneeren?

Uit de onderzoekingen van Sie Boen Lian,<sup>98</sup> De Haas en Meulemans<sup>48</sup> blijkt, dat bij de avitaminose A de bloedspiegel zeer laag, dikwijls zelfs nihil is. In enkele gevallen ligt deze echter nog bij  $\pm 3$  I.E. per 10cc. serum. Dit geeft ons echter geen recht om te zeggen dat iedereen, die een bloedspiegel heeft van 3 I.E. of minder per 10cc. serum, zich in een toestand van dreigende avitaminose A bevindt. Dit is door ons reeds eerder bestreden als volgend uit de logische redeneering, Immers hier te lande wordt niet zoo zelden een Vitamine A-bloedspiegel gevonden van minder dan 3 I.E. per 10cc. serum, ook bij oogenschijnlijk geheel gezonde personen. Leefden al deze personen in een toestand van dreigende avitaminose A, dan zou de grens dikwijls overschreden moeten worden en hier te lande regelmatig dan ook een avitaminose A moeten voorkomen. Dit is echter niet het geval. Uit deze redeneering volgt dus, dat er veelvuldig toestanden voorkomen, waarbij de Vitamine A-bloedspiegel laag is, zonder dat er voor deze individuen een direct gevaar van avitaminose A dreigt. Of bij deze lage bloedwaarde echter nog andere stoornissen in de gezondheidstoestand dreigen, zouden ons Vitamine A-onthoudingsproeven kunnen leeren.

Wald<sup>121</sup> en medewerkers doen mededeeling van het ontstaan van een gestoorde donkeradaptatie reeds na 4 dagen Vitamine A-vrije voeding, welke verergerde tot de dertigste dag, waarop het experiment werd afgebroken. Zij doen geen mededeeling over de bloedspiegel of over eenig ander subjectief of objectief waarneembaar symptoom.

Von Drigalski<sup>23</sup> plaatste een proefpersoon gedurende 72 dagen op een Vitamine A-vrij dieet. Hij verrichtte regelmatig bepalingen van het donkeradaptatievermogen. Reeds na 3 dagen trad hierin een lichte stoornis op, die verergerde tot

de twee en twintigste dag. Daarna bleef deze stoornis constant. Opgemerkt moet worden, dat hier alleen sprake was van een verhoogde begindrempel, de einddrempel was dezelfde als voor de aanvang der proef. Tegen het einde der proef traden spoedige vermoeibaarheid en prikkelbaarheid op. Verder konden geen typische uitvalsymptomen worden aangetoond. Het gewicht bleef constant. Na 5 dagen Vitamine A-toevoer verdwenen alle klachten en was het donkeradaptatievermogen weer normaal.

Booher en Callison<sup>11</sup> plaatsten 5 proefpersonen op een nagenoeg Vitamine A-vrij dieet. Na respectievelijk 16-27-29-39 en 124 dagen trad een stoornis der donkeradaptatie op. Zij beschrijven deze afwijking als de eenig aantoonbare. Een onderzoek van de oogen bracht ook wat betreft het epitheel van dit orgaan, geen afwijking aan het licht.

Steiniger, Roberts en Brenner<sup>103</sup> trachtten de vraag te beantwoorden, of het Vitamine A-gehalte van het bloed en ook het donkeradaptatievermogen, een inzicht geven in de Vitamine A-voorraad van het lichaam. Hiertoe werden 4 proefpersonen gedurende een 72-tal dagen op een nagenoeg Vitamine A-vrij dieet geplaatst. Bij de aanvang van de proef bedroegen de Vitamine A-bloedspiegels respectievelijk 8,8, 4,8, 4,8 en 2,8 I.E. Na een week van Vitamine A-vrije voeding daalde bij alle 4 personen de bloedwaarde tot 2,4 I.E. Hierop bleef ze verder, totdat na 72 dagen extra giften Vitamine A werden toegediend. Eenige correlatie tusschen de bloedspiegel en de donkeradaptatie konden de schrijvers niet aantonen. Zij doen ook verder geen enkele mededeeling over eenig ander subjectief of objectief waarneembaar symptoom, dat tijdens de onthoudingsproef zou zijn ontstaan.

Von Wagner<sup>115</sup> stelde 10 proefpersonen gedurende 188 dagen op een Vitamine A-vrij dieet. Het dieet was overigens volkomen volwaardig samengesteld. Pas na 90 dagen openbaarden zich symptomen, die aan een Vitamine A-gebrek werden toegeschreven. Zij bestonden in een gestoorde donkeradaptatie, een gezichtsveldbeperking, een afneming van het gewicht en afwijkingen in het bloedbeeld, die overeenkomen met die, welke gewoonlijk bij de pernicieuze anaemie gevonden worden.

De eerste Vitamine A-bepaling in het bloed geschiedde pas na 188 dagen, toen alle symptomen duidelijk uitgesproken waren. Er kon toen geen Vitamine A in het bloed worden aan-



getoond. Hoe het verloop der bloedspiegel was in de eerste 90 dagen, toen nog geen enkel symptoom aanwezig was, is dus onbekend. Toen de bloedspiegel, na toediening van Vitamine A ongeveer 8 I.E. \*) per 10cc. serum bedroeg, waren alle symptomen geheel teruggegaan.

Bij de beschouwing van deze experimenten blijkt, dat verreweg de meeste auteurs, gedurende de proef als eerste symptoom een gestoorde donkeradaptatie gevonden hebben. Helaas hebben alleen maar *Steiniger* c.s. opgave gedaan over het verloop der bloedspiegel gedurende het geheele experiment. Er is geen reden om aan te nemen, dat er voor het optreden van deze stoornis in het donkeradaptatievermogen nog stoornissen in andere levensprocessen tengevolge van een Vitamine A-gebrek zouden ontstaan. Het is ook nog niemand gelukt deze aan te toonen. Wel worden door *Von Drigalski* en *Von Wagner* nog eenige symptomen genoemd, die echter pas optraden nadat reeds eenige tijd een gestoorde donkeradaptatie bestond. De eerste noemt alleen snelle vermoeidbaarheid en prikkelbaarheid, terwijl de laatste bij zijn proefpersonen ook een sterke gewichtafneming, een gezichtveldbeperking en grove veranderingen in het bloedbeeld waarnam. Wat betreft de snelle vermoeidbaarheid en prikkelbaarheid kan men zeggen, dat deze symptomen te subjectief zijn en te veel voorkomen bij alle mogelijke andere pathologische toestanden, dan dat men hierop de diagnose Vitamine A-gebrek mag stellen. De reden waarom *Von Wagner* ook nog andere symptomen vond, die door de overige auteurs niet genoemd zijn, ligt waarschijnlijk hierin, dat door de veel kortere duur van hun experimenten bij deze laatsten, deze symptomen nog niet opgetreden waren.

Zoals reeds gezegd, bestond bij de proefpersonen van *Von Wagner*, toen deze symptomen optraden in het organisme waarschijnlijk een toestand van prae-avitaminose A. De in deze toestand ontstane symptomen van sterke gewichtafval, gezichtveldbeperking en grove veranderingen van het bloedbeeld, mogen dus misschien beschouwd worden als prodromaal symptomen van avitaminose A en komen dus bij een toestand waarbij alle Vitamine A-reservoirs een minimum-gehalte aan dit Vitamine bevatten, voor. De bloedspiegel was bij al deze

---

\*) Zoals reeds gezegd, zijn de Vitamine A-waarden die *Von Wagner* opgeeft, waarschijnlijk 2 maal te hoog.

proefpersonen van V o n W a g n e r dan ook nihil; onder normale omstandigheden komen deze toestanden niet voor.

Bij de proefpersonen der andere auteurs bestond zeer waarschijnlijk deze dreigende Vitamine A-uitputtingstoestand nog niet en traden dus deze prodromaal verschijnselen nog niet op.

Uit bovenstaande proeven zou men dus mogen opmaken, dat de gestoorde donkeradaptatie het eenige symptoom is dat bij Vitamine A-onthouding gevonden wordt, voordat zich in een organisme een toestand van „prae-avitaminose A" ontwikkeld heeft. En daar uit het vorige is gebleken, dat er geen correlatie is tusschen de bloedspiegel en het donkeradaptatievermogen, volgt dus uit deze beide gegevens, dat er geen enkel verband bestaat tusschen de Vitamine A-bloedspiegel en de symptomen die bij Vitamine A-onthouding kunnen optreden, mits deze onthouding niet geleid heeft tot een toestand van „prae-avitaminose A" of „avitaminose A".

Laten wij dit probleem nog eens van een andere kant bekijken en ons afvragen of er ook gegevens bekend zijn waaruit blijkt, dat de gezondheidstoestand van personen, die een hooge Vitamine A-bloedspiegel hebben, veel beter is dan van degenen met een lage bloedspiegel, respectievelijk of de gezondheidstoestand van die personen, die regelmatig extra giften Vitamine A gebruiken, beter is dan van anderen, die veel minder gebruiken en wel uitsluitend als gevolg van het meer of minder Vitamine A-gebruik.

Sinds 1934 zijn er door meerdere onderzoekers Vitamine A-bepalingen in het bloed verricht bij grotere groepen gezonde personen. Al loopen de cijfers bij de verschillende auteurs onderling nogal uiteen, wat voornamelijk toegeschreven moet worden aan de verschillende bepalingsmethoden, toch blijkt er bij allen een groote spreiding in de gevonden waarden te bestaan.

M e n k e n <sup>74</sup> (1934) vond bij 193 gezonde menschen bloedspiegels, liggende tusschen de 0 en 8 I.E.

W e n d t <sup>122</sup> (1935) constateerde bij 35 0% van de onderzochte 50 normale personen bloedwaarden, die onder de 6,4 I.E. lagen en bij 11 0% waarden, die varieerden van 19 tot 32 I.E.

S c h n e i d e r e n W i d m a n n <sup>91</sup> vonden bloedwaarden, die liepen van 24 tot 45 I.E.

L i n d q v i s t <sup>65</sup> vond bij 25 gezonde personen de bloedspiegels variëren van 13,8 tot 34,7 I.E.

(De onnauwkeurigheden in de bepalingsmethoden door de



bovenstaande auteurs gebruikt, waardoor de groote onderlinge verschillen ontstaan zijn, kan men uitvoerig lezen bij *With*<sup>128</sup> bldz. 64 e.v.).

*With*<sup>128</sup> zelf vond bij gezonde personen bloedwaarden, die varieerden van 2,2 tot 16,9 I.E.

De na 1937 in Holland verschenen studies over het Vitamine A-gehalte van het bloed bij gezonde personen, zijn onderling beter met elkaar vergelijkbaar.

*Kentgens*<sup>60</sup> geeft op, dat de door hem onderzochte 72 normale personen bloedspiegels hadden, die varieerden van 1 tot 6,8 I.E.

*Wesly*<sup>125</sup> liet de Vitamine A-bloedspiegel meerdere malen bij zichzelf bepalen en ofschoon er geen enkele objectieve of subjectieve afwijking aanwezig was, varieerden de waarden van 4,3 tot 7 I.E. Van de overige door hem gedane bepalingen blijken de meeste verricht te zijn bij niet geheel gezonde personen, zoodat ik deze cijfers verder hier buiten beschouwing moet laten.

*Scalogne*<sup>91</sup> heeft in zijn onderzoek alleen die personen betrokken, waarvan hij redelijkerwijs kon aannemen, dat ze volkomen gezond waren. Ook zijn waarden vertoonen een groote spreiding en varieeren van 2,7 tot 9 I.E.

*Veldman*<sup>113</sup> deed een onderzoek naar de Vitamine A-positie van 233 Amsterdamsche studenten. Hij vond in de maand Maart bij 82 studenten en in de maand April bij 151 studenten de volgende Vit. A-waarden.

I.E. Vit. A	Maart	April
0—4	18 0/0	9 0/0
4—8	60 0/0	52 0/0
> 8	22 0/0	39 0/0

*Wever* zag bij 82 bepalingen van het Vitamine A-gehalte van het bloed de waarde varieeren van 0 tot meer dan 8 I.E.

Zowel *Kentgens*, *Veldman* als *Wever* trekken uit hun onderzoek de conclusie, dat dus een deel van de door hen onderzochte personen een Vitamine A-positie hebben, die verre van gunstig zou moeten worden genoemd. Zij baseeren allen hun oordeel op het schema van *Wolff*. Uit geen der drie publicaties blijkt echter, dat de gezondheidstoestand van de onderzochte personen met een lage spiegel minder goed was dan die met een hooge. Daar wij in het vorige hebben trachten duidelijk te maken, dat het schema van *Wolff* onjuist is, om-

dat het van verkeerde grondstellingen is uitgegaan, moeten wij de conclusie van deze drie auteurs eveneens onjuist noemen.

Uit alle bovengenoemde onderzoeken blijkt dus wel, dat er niet zelden normale en gezonde personen voorkomen met een laag Vitamine A-gehalte van het bloed. In geen dezer onderzoeken vinden we ook maar één argument voor de dikwijls geponeerde stelling, dat voor een deel der bevolking de vitamine A-positie verre van gunstig, ja zelfs slecht is te noemen. Wij weten, dat het Vitamine A-gehalte van het bloed bij gezonde personen grootendeels alimentair tot stand komt. Wanneer men dus een gezonde bevolking gaat indeelen naar het Vitamine A-gehalte van het bloed, dan is het niet verwonderlijk dat gebleken is, dat de welstand hierop van invloed is. (roomboter en margarine-eters).

Evenmin dat de studenten die thuis eten een hooger Vitamine A-gehalte van het bloed hebben dan degenen, die in cafétaria's eten. Allemaal bewijzen dat de bloedspiegel inderdaad afhankelijk is van de hoeveelheid opgenomen Vitamine A, maar geen bewijs dat de gezondheidstoestand van de margarine-eters slechter is dan die van roomboter-eters, of dat de thuisetende studenten gezonder zijn dan de cafétaria-bezoekers. Wanneer men toch van een normaal Vitamine A-gehalte van het bloed van gezonde personen wil blijven spreken, dan zal men de factor „voeding” hierbij in aanmerking dienen te nemen en zullen er dus vele „normale” Vitamine A-bloedspiegels bestaan. Zoo zal het „normale” Vitamine A-gehalte van roomboter-eters hooger liggen dan dat van margarine-eters en het „normale” Vitamine A-gehalte van thuisetende studenten hooger dan dat van cafétaria-bezoekers.

Dikwijls is ook de meening verkondigd dat personen met een laag Vitamine A-gehalte van het bloed vatbaarder zouden zijn voor allerlei infecties, waarvan die van de bovenste luchtwegen wel de voornaamste zijn. Algemeen wordt thans aangenomen, dat bij de avitaminose A de weerstand tegen infecties inderdaad verminderd is. Dit is echter enkel het gevolg van de pathologische veranderingen van het dek- en klier-epitheel, die daardoor hun beschuttende anti-infectueuze werking niet meer kunnen uitoefenen. Dat echter het Vitamine A een anti-infectie-vitamine zou zijn, wordt thans op goede gronden steeds meer ontkend.

U d d s t r ö m e r <sup>112</sup> geeft een uitgebreid litteratuur-overzicht van de experimenten, die een antwoord trachten te geven



op de vragen of er bij lichtere gevallen van een Vitamine A-gebrek, een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties bestaat en of men in dergelijke gevallen door extra giften Vitamine A de gevoeligheid voor dergelijke infecties kan doen verminderen. Bij het nalezen van de talrijke onderzoekingen op dit gebied blijkt, dat verreweg de meeste auteurs geen enkel verband tusschen het Vitamine A en het ontstaan of het verloop van luchtweginfecties hebben kunnen aantoonen. Ook hier dus geen duidelijk verschil in de gezondheidstoestand van personen met meer of minder Vitamine A-toevoer.

Zegt de bloedspiegel bij gezonde personen in zeer vele gevallen dus niets omtrent de algemeene biologische werking van het Vitamine A, nog minder is dit het geval bij allerlei ziekelijke toestanden. Het is n.l. gebleken, dat bij acute en chronische infectie-ziekten, die met koorts gepaard gaan, dikwijls het Vitamine A-gehalte van het bloed erg laag is, lager dan bij de opgenomen hoeveelheid Vitamine A verwacht mocht worden. Gewoonlijk neemt men hierbij aan, dat het verbruik van het Vitamine A vermeerderd is. Dit is mogelijk, maar deze verklaring geeft geen oplossing voor het feit, dat na de koorts de bloedspiegel snel kan stijgen zonder dat extra Vitamine A is toegevoegd. (Lindqvist). Waarschijnlijk is, dat bij de koorts in het bloed een pathologische toestand heerscht, waardoor het niet in staat is meer dan een bepaalde hoeveelheid Vitamine A per cc. vast te houden. In de beschouwing over de resultaten van ons eigen onderzoek in Hoofdstuk IV zal hierop nog nader worden ingegaan. Thans is het voldoende te constateeren, dat uit het gedrag van de Vitamine A-bloedspiegel tijdens en na de koorts wel blijkt, dat de bloedspiegel bij deze gevallen zeker niet de spiegel is van de Vitamine A-positie van het organisme.

#### *Conclusies.*

1. Er bestaat bij gezonde personen een groote spreiding in het Vitamine A-gehalte van het bloed.
2. Hier te lande varieert de Vitamine A-bloedspiegel voor gezonde personen van  $\pm 2$  tot  $\pm 9$  I.E.
3. Er bestaat geen grond om aan te nemen, dat het maximale Vitamine A-gehalte van het bloed het meest gewenscht is.
4. Er bestaan voor gezonde personen vele „normale“ Vitamine A-bloedspiegels, voornamelijk afhankelijk van de opgenomen hoeveelheid Vitamine A over eenige tijd.

5. Het Vitamine A-gehalte van het bloed zal bij overigens gezonde personen, behalve in gevallen van een avitaminose A of prae-avitaminose A, geen maatstaf zijn voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme.
  6. Onder pathologische omstandigheden is ook de bloedspiegel geen maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in een organisme.
- g. *Is het Vitamine A-gehalte van de lever een maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme?*

Evenals dit het geval is met de Vitamine A-bloedspiegel, bestaat er ook een groote spreiding in het Vitamine A-gehalte van de lever van personen, die als gezond werden aangezien, daar zij door een ongeval om het leven waren gekomen. Zoo vond Wolff<sup>132</sup> in de levers van 78 door een ongeval om het leven gekomen personen, Vitamine A-waarden, die varieerden tusschen 0 en 600 I.E. per gram lever.

Moore<sup>78</sup> onderzocht de levers van 75 doodelijk verongelukten en vond Vitamine A-waarden, die liepen van 75 tot 590 I.E. per gram lever, terwijl With<sup>128</sup> in Denemarken een nog grootere spreiding vond, n.l. waarden vanaf 26 tot 978 I.E. per gram lever.

Het is ons nog niet bekend waar een eventueel maximaal Vitamine A-gehalte van de lever gelegen is.

Davies en Moore<sup>20</sup> hebben aangetoond, dat het mogelijk is, zoowel bij visschen als ratten enorme hoeveelheden Vitamine A in de lever op te stapelen. Ook in menschelijke levers worden somtijds waarden gevonden, die vele malen het voor gezonde personen gemiddelde van  $\pm 150$  I.E. per gram lever overtreffen.

Lindqvist<sup>65</sup> vond in de lever van een aan longontsteking gestorven patiënt, 2030 I.E. per gram lever en With<sup>128</sup> vermeldt een geval van 3114 I.E. per gram lever.

Bij welke leverwaarde een optimale algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme gewaarborgd wordt, is moeilijk uit te maken. We hebben reeds gezien, dat er in vele gevallen geen correlatie bestaat tusschen de leverwaarde en de bloedspiegel en waarschijnlijk ook niet tusschen de leverwaarde en het vermogen tot donkeradaptatie. Zoover mij bekend, zijn er geen bepalingen verricht van het Vitamine A-ge-



halte van de levers bij personen, gestorven aan avitaminose A. Wanneer dit wel zou gebeurd zijn, mogen we hier bij deze Vitamine A-uitputtingstoestand wel zeer lage waarden, tot totaal ontbreken van Vitamine A in de levers verwachten. Evenals bij de bloedspiegel, zal ook hier echter de mogelijkheid blijven bestaan, nog waarden te vinden, die ook in de levers van gezonde personen voorkomen. Dit laatste is echter speculatief; alleen nader onderzoek kan ons hier verder brengen.

Het is ons ook nog volkomen onbekend, welke invloed de Vitamine A-voorraad in de lever op de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme heeft. Door *With*<sup>128</sup> en *J. M. Jansen*<sup>55</sup> werden bij ratten experimenten verricht, waaruit bleek, dat de minimum dosis Vitamine A, die noodig was om een opstapeling van dit Vitamine A in de lever te verkrijgen, wel 5 tot 20 maal hooger ligt dan die, welke noodig is om de verschijnselen van avitaminose A te doen verdwijnen en de rat normaal te doen groeien. Deze proeven wijzen ons misschien in de richting, dat zeer lage leverwaarden of zelfs een totaal ontbreken van Vitamine A in de lever niet persé op een verminderde algemeene biologische werking in het organisme behoeft te wijzen. Hoe dit ook zij, in ieder geval is er geen enkele grond om, zooals *Wolff* meent, een Vitamine A-gehalte van minder dan 30 I.E. per gram „te laag” te noemen. Na hetgeen in het vorige uitvoerig besproken is, zal dit wel duidelijk zijn. Aangezien de problemen aangaande de Vitamine A-bloedspiegel en het Vitamine A-gehalte van de lever, grotendeels overeenkomen en deze eerste reeds uitvoerig besproken zijn, meenen wij hier met het bovenstaande te kunnen volstaan.

#### *Conclusies.*

1. Er bestaat voor gezonde personen een zeer groote spreiding in het Vitamine A-gehalte van de lever.
2. Het is niet bekend waar een eventueel maximaal Vitamine A-gehalte van de lever gelegen is.
3. Er is geen grond om aan te nemen, dat een waarde van minder dan 30 I.E. per gram lever te laag zou zijn.
4. Het Vitamine A-gehalte van de lever zal bij overigens gezonde personen, alleen in gevallen van „avitaminose A” of „prae-avitaminose A” een aanwijzing kunnen zijn voor een

slechte algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme.

- h. *Is een gestoorde donkeradaptatie een symptoom van een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking?*

Alvorens wij zullen trachten op bovenstaande vraag een antwoord te geven, is het gewenscht eerst te bespreken wat precies onder donkeradaptatie wordt verstaan en welke rol het Vitamine A bij dit biologisch proces speelt.

Donkeradaptatie is het vermogen van het oog, zich aan verminderde belichting aan te passen. In het donker wordt in het netvlies staafjesrood gevormd. Hoe groter het gehalte van het staafjesrood is, des te groter is de lichtgevoeligheid van het netvlies. Hoe langer het netvlies niet door het licht geprikkeld wordt, des te groter wordt de lichtgevoeligheid, dus des te kleiner de drempelwaarde van de nog juist waarneembare lichtintensiteit. De toename van de lichtgevoeligheid is dus afhankelijk van de intensiteit van de aan de duisternis voorafgaande belichting, de z.g. lichtadaptatie en de duur van het verblijf in de duisternis. Wil men de donkeradaptatie meten, dan dient men de toename van de lichtgevoeligheid te bepalen, wat men het beste kan doen door meting van de drempelwaarden over een bepaalde periode (minstens 20 minuten) vanaf het begin in volkomen duisternis.

Onder de normale omstandigheden blijven de meeste stoornissen der donkeradaptatie onopgemerkt. Slechts van belangrijke stoornissen ondervindt men hinder. Deze stoornissen noemt men nachtblindheid. Men weet, dat gestoorde donkeradaptatie vaak zijn oorzaak vindt in pathologische aandoeningen van het oog. (retinitiden, chorioiditen, netvliesloslating, congenitale en familiale anomaliën van de vorming van het staafjesrood). Deze processen vallen uiteraard buiten het bestek van mijn betoog. Wij hebben hier uitsluitend te maken met die stoornis der donkeradaptatie, welke veroorzaakt zou kunnen zijn door Vitamine A-gebrek. Dat de donkeradaptatie respectievelijk de vorming van staafjesrood iets met het Vitamine A te maken heeft, is sedert de onderzoekingen van Blegvad<sup>7</sup> (1923) waarschijnlijk geworden en door de experimenteële onderzoekingen van Hecht<sup>50</sup> en Wald<sup>116-117-118-119-120</sup> zoo goed als bewezen. Deze auteurs hebben aansluitend aan oudere onderzoekingen over het staafjesrood het vol-



gende vastgesteld: staafjesrood is een photosensibele stof, welke door licht wordt afgebroken tot retinine en een prosthetisch eiwit; thermisch ontstaat dan uit het retinine, het Vitamine A, dat met een prosthetisch eiwit in het duister weer geresynthetiseerd wordt tot staafjesrood. Natuurlijk gaat een gedeelte altijd verloren, zoodat naast de photochemisch-thermische synthese ook een neogenese moet geschieden. Deze kan bij een slechte Vitamine A-positie in de retina onvoldoende zijn of geheel achterwege blijven. Hierdoor zou dus de neogenese onmogelijk gemaakt worden en tengevolge van een onvoldoend gehalte van staafjesrood, onvoldoende donkeradaptatie veroorzaakt worden.

Sinds in 1923 Blegvad als een der eersten een verband tusschen de nachtblindheid en het Vitamine A vermoedde, hebben vele onderzoekers getracht ook een correlatie tusschen het Vitamine A en het donkeradaptatievermogen aan te toonen. Zooals reeds vroeger is gezegd, wordt door ons onder nachtblindheid alleen de z.g. clinisch manifeste nachtblindheid verstaan, terwijl onder gestoorde donkeradaptatie alleen die stoornissen van het donkeradaptatievermogen verstaan worden, die slechts met een adaptometer aantoonbaar zijn. Om een gestoorde donkeradaptatie aan te toonen, zijn in de loop der jaren verschillende toestellen geconstrueerd. De groote verscheidenheid dezer meetinstrumenten en de dikwijls daaraan aangebrachte wijzigingen, zijn een bewijs dat de verschillende methoden, ieder op zich, niet voldeden.

De onderzoekingen kunnen in 2 groepen verdeeld worden: die waarbij de methode van Jeans en Zentmire<sup>56</sup> gevolgd wordt, (bepaling van het minimum perceptibele), welke voornamelijk in Amerika gebruikt wordt, en de methode van Edmund<sup>27</sup> (bepaling van het minimum distingibele), die vooral Scandinavische onderzoekers gebruiken.

Voor de uitvoerige beschrijving van deze beide methoden verwijzen wij naar de proefschriften van Kentgens<sup>60</sup> en Voet-Mogendorff<sup>114</sup>. Daar de resultaten van deze onderzoekingen aanleiding geweest zijn tot de meening, dat een gestoorde donkeradaptatie het eerste aanwijsbare symptoom is van een hypovitaminose A, zullen wij de voornaamste hiervan in het kort op blz. 36 vermelden.

Wanneer deze onderzoekingen geheel foutloos waren verricht, zouden deze resultaten een doorslaand bewijs leveren, dat bij een groot deel der gezonde bevolking een ge-

Onderzoek methode	Onderzoekers	Aantal onderzochte personen	Aantal patholog. gevallen	Verbetering door Vitamine A-toediening
Jeans-Zentmire	Jeans-Zentm. 1934 <sup>56</sup>	213	23%	ja
" "	" 1936 <sup>57</sup>	100 plattelandsk.	26%	ja
" "	" " "	203 stadskind.	53%	ja
" "	Jeghers <sup>58</sup> 1937	149 studenten en verpleegsters	34%	ja
" "	Maitra-Harris <sup>66</sup> 1937	193 stadskind. plattelandsk.	60% 10%	ja ja
" "	Corlette c.s. <sup>15</sup> 1938	154 gezonden 250 zieken	17% 58%	ja ja
Jeans-Blanchard	Jeghers <sup>59</sup> 1937	162 studenten	47%	ja
Zentmire	Gridgeman <sup>46</sup>			
" "	Wilkinson 1938	103 gez. pers.	28%	ja
Birch-Hirschfeld	v. Drigalski 1939			
	Kunz			
	Schlüppmann <sup>24</sup>	50 gez. pers.	3%	ja
Jeans-Blanchard	Getz-Hildebrand <sup>42</sup>	gez. pers. I	6,55%	ja
Zentmire	1939	" " II	11,27%	ja
		tuberc. pat.	53%	ja
Edmund	Frandsen <sup>40</sup> 1935	schoolk.	70%	ja
"	Mutch Griffith <sup>79</sup>	519 patienten	99%	soms
"	Edmund-Clemmesen <sup>28</sup>	130 gez. pers.	99%	ja
Gewijzigde meth.	Voet-Mogendorff <sup>114</sup>	28 gez. pers.	0%	
Edmund	1939	526 stadsk.	11,2%	
		57 plattelandsk.	26%	soms

stoorde donkeradaptatie voorkomt, welke door giften Vitamine A te verbeteren is. Helaas is gebleken, dat aan deze methoden ernstige fouten kleven. Bovendien zijn er onderzoeken bekend geworden, met dezelfde methoden uitgevoerd, wier resultaten in het geheel niet met die der bovengenoemde overeenstemmen.

Zoo vond Snelling <sup>99</sup> (1936) met de methode van Jean-Zentmire, dat een persoon bij het eene onderzoek normale waarden had en dezelfde persoon, bij een volgend onderzoek pathologische waarden vertoonde, terwijl toch in de tusschen-tijd voor rijkelijk toevoer van Vitamine A gezorgd was.

Staz <sup>102</sup> (1937) komt na een onderzoek van 851 Zuid-Afrikaansche mijnwerkers tot de conclusie, dat bij dezelfde personen sterk wisselende waarden bij achtereenvolgende onder-



zoekingen kunnen optreden, zonder dat er van een veranderde Vitamine A-positie kan gesproken worden.

Palmer en Blumberg<sup>83</sup> (1937) onderzochten 585 schoolkinderen met de bio-photometer (verbeterde methode van Jeans-Zentmire) en kwamen tot dezelfde conclusie. Ook zij zagen verbetering der donkeradaptatiewaarden, zonder dat intusschen extra Vitamine A was toegeediend; omgekeerd bleef bij 17 van de 25 subnormale waarden deze pathologische toestand bestaan, ook na een groote toevoer van Vitamine A.

Lewis en Haig<sup>64</sup> (1940) konden, ook in tegenspraak met vroegere onderzoekingen geen enkele subnormale waarde vinden bij een groot aantal New-Yorksche kinderen.

Ehlers<sup>36</sup> kon met de methode van Edmund, bij 1000 Kopenhaagsche gezonde personen geen pathologische waarden aantoonen.

Zooals reeds gezegd, is zowel op de methode van Jeans-Zentmire, als op die van Edmund, ernstige kritiek uitgeoefend, die de groote onderlinge verschillen en de tegenstrijdige uitkomsten van de met dezelfde methode verrichte experimenten tracht te verklaren. Het zou ons te ver voeren deze kritieken hier uitvoerig te vermelden. Men kan ze lezen bij Kentgens,<sup>60</sup> Snelling,<sup>90</sup> Palmer en Blumberg,<sup>83</sup> Ehlers,<sup>36</sup> Lindqvist,<sup>65</sup> Hecht en Mandelbaum<sup>51</sup> en Tansley<sup>101</sup>. De voornaamste bezwaren hebben Nylund en With<sup>81</sup> nog eens samengebracht. De principiele fout van de methode volgens Jeans-Zentmire is, dat de grenswaarde, onmiddellijk bepaald na de lichtadaptatie, gebruikt wordt als maatstaf voor de nachtblindheid. Deze drempel is echter ook afhankelijk van de functie der kegeltjes en kan daarom niet gebruikt worden als graad van de nachtblindheid, welke slechts afhankelijk is van de functie der staafjes. Daarbij komt, dat de fout bij de drempelbepaling van het oog het grootst is in het begin der donkeradaptatie, dus onmiddellijk na de lichtadaptatie. De voornaamste fout in de methode van Edmund is het verwaarloozen van de voorafgaande lichtadaptatie vóór de bepaling der drempelwaarde van de donkeradaptatie. Een tweede fout, die bij die methode dikwijls voorkomt, is het verschil in de gezichtshoek waaronder de letters, bij de verschillende proefopstellingen, gezien worden. Een werkelijk belangrijke tegenwerping tegen deze donkeradaptatiemetingen is het ontbreken van statistisch vastgestelde normale grenswaarden voor het donkerzien. Alleen Kentgens<sup>60</sup> en Zaff-



ke<sup>139</sup> geven normale waarden, die men als goed gefundeerd kan beschouwen. De meeste andere auteurs geven slechts vergelijkende waarden op, d.w.z. zij geven slechts de verhouding tusschen de lichtgevoeligheid van de onderzochte personen met die van normale menschen, terwijl zij er geen rekening mee houden, dat deze grens tusschen het pathologische en het normale kan veranderen met de onderzoekingsmethode. Dit laatste bezwaar geldt ook voor andere onderzoekingen die hierbij niet genoemd zijn en waarbij nog andere adaptometers gebruikt werden. Zoo kon het mogelijk zijn dat de norm, bij verschillende onderzoekingen door dezelfde onderzoekers (o.a. Voet-Mogendorff) met dezelfde adaptometer verricht, verschillend is.

De waarde van de meeste van deze onderzoekingen wordt dan ook van gezaghebbende zijde als twijfelachtig beschouwd. Al bewijzen ze ons dan niet, dat bij overigens gezonde personen het donkeradaptatievermogen dikwijls pathologisch is te noemen, wel mag men hier toch de conclusie trekken, dat bij een aantal (niet bij allen), Vitamine A-toevoer een verminderd donkeradaptatievermogen kan verbeteren. Dit laatste hebben ons de Vitamine A-onthoudingsproeven, die wij reeds eerder uitvoerig beschreven, duidelijk geleerd.

De onderzoekingen van Kentgens werden verricht met een door hemzelf geconstrueerde adaptometer, bij welke constructie rekening gehouden is met de kritiek, welke op andere onderzoekingsmethoden was uitgeoefend, terwijl de resultaten van zijn onderzoek vergeleken werden met statistisch vastgestelde normale waarden. Deze factoren geven ons een waarborg voor de juistheid van zijn cijfers en van zijn resultaten, waaruit blijkt, dat bij een deel van de onderzochte personen een subnormaal adaptatievermogen gevonden werd, dat in vele gevallen, echter niet in alle, gunstig reageerde op toediening van giften Vitamine A.

Bij onze verdere beschouwing gaan wij er dus van uit, dat bij een gedeelte van de gezonde bevolking een verminderd donkeradaptatievermogen bestaat, dat gunstig op toediening van Vitamine A kan, maar niet hoeft te reageeren. Mogen wij hieruit nu de conclusie trekken, dat het donkeradaptatievermogen dus een maatstaf kan zijn voor de algemeene biologische Vitamine A-werking van het organisme?

Inderdaad kan dit sporadisch het geval zijn en wel als een verschijnsel van een prae-avitaminose A, dus bij beginnende



of dreigende Vitamine A-uitputtingstoestanden. Zooals we reeds meerdere malen gezien hebben, komen deze toestanden, onder normale omstandigheden, hier in deze streken niet voor. Wij behoeven er dus verder geen rekening mede te houden. In de overige gevallen zal echter een gestoorde donkeradaptatie geen teeken van een hypovitaminose A zijn, wanneer men, zooals nog veelal wordt gedaan, deze beschouwt als een minder uitgesproken vorm van een „Vitamine A-uitputtingstoestand”. Dit blijkt toch duidelijk uit de in deze paragraaf besproken waarnemingen, waaruit we de conclusie hebben getrokken, dat er in vele gevallen geen correlatie tusschen het donkeradaptatievermogen en het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever bestaat.

Wij mogen echter nog een verdere conclusie uit deze waarneming maken, n.l. dat een gestoorde donkeradaptatie, wanneer deze in onze streken gevonden wordt, dikwijls enkel een uiting zal zijn van een „locaal Vitamine A-gebrek”, hetwelk uitsluitend in de retina te vinden is. Dit „locale Vitamine A-gebrek” kan voorkomen bij menschen, die zich geheel gezond voelen en zich van geen enkele afwijking bewust zijn. Enkel met fijne meetinstrumenten is het mogelijk dit lokaal Vitamine A-gebrek op te sporen.

Het is bovendien heel goed mogelijk, dat behalve een gering tekort van Vitamine A in de retina, ook een of meer andere (constitutioneele?) factoren voor het ontstaan van een verminderd donkeradaptatievermogen noodzakelijk zijn. Dit zou kunnen blijken uit het feit, dat dit verminderd donkeradaptatievermogen maar bij een deel der gezonde personen gevonden wordt, onafhankelijk van de verdere Vitamine A-positie van het lichaam. Bovendien is gebleken dat er dikwijls groote hoeveelheden Vitamine A gedurende lange tijd noodig zijn om in deze verminderde donkeradaptatie verbetering te brengen, terwijl sommigen zelfs heelemaal niet op toediening van groote hoeveelheden Vitamine A reageeren. Dit in tegenstelling met de meening van vele auteurs die opgeven, dat zeer geringe hoeveelheden Vitamine A noodig zijn om nachtblindheid te doen genezen.

Het bovenstaande pleit dus wel tegen de stelling van Lindqvist e.a. die zeggen, dat een gestoorde donkeradaptatie, mits deze niet afhankelijk is van een oogafwijking, een zeker teeken is van een onvoldoende Vitamine A-toevoer naar de weefsels. Immers wanneer de gestoorde donkeradaptatie be-

rust op een „locaal Vitamine A-gebrek“, eventueel mede veroorzaakt door nog een of meerdere andere factoren, behoeft er geen Vitamine A-tekort in het bloed, noch in de lever te bestaan en kunnen deze beide organen hun functies, wat betreft de Vitamine A-voorziening van alle andere weefsels vervullen.

Wij moeten nu nog de vraag beantwoorden, of het gewenscht is, aan alle gezonde personen extra giften Vitamine A te geven, om de kans van het eventueel ontstaan van een verminderd donkeradaptatievermogen te voorkomen?

Wij zouden deze vraag ontkennend willen beantwoorden. Dit „locaal Vitamine A-tekort“ is, zooals wij gezien hebben, geen teeken van vermindering van de algemeene gezondheidstoestand. Zij veroorzaakt aan de personen die ermede behept zijn, in het dagelijksche leven geen enkel bezwaar.

Het ware dan ook goed alle menschen regelmatig doses aspirine te geven, omdat een deel van de menschen dikwijls hoofdpijn heeft, die prompt op het gebruik van aspirine gunstig reageert en dit laatste zou zelfs nog meer reden hebben dan het geven van Vitamine A bij gestoorde donkeradaptatie, omdat hoofdpijn inderdaad hinderlijk is en een verminderde gezondheidstoestand aanduidt. Toch geloof ik, dat er slechts zeer weinigen hier een voorstander van zullen zijn.

#### *Conclusies.*

1. Er bestaat, ook bij gezonde personen, in sommige gevallen een gestoorde donkeradaptatie, welke met daartoe geëigende meetinstrumenten kan worden aangetoond.
2. Dit verminderde donkeradaptatievermogen reageert in een aantal der gevallen gunstig op toediening van Vitamine A.
3. Er bestaan redenen om aan te nemen, dat behalve het Vitamine A, ook nog een of meerdere andere (constitutioneele?) factoren voor het ontstaan van deze gestoorde donkeradaptatie verantwoordelijk zijn.
4. Het donkeradaptatievermogen zal alleen bij toestanden van avitaminose A of prae-avitaminose A een aanwijzing kunnen zijn voor de slechte Vitamine A-positie van het geheele organisme. In alle overige gevallen zal het alleen een maatstaf zijn voor de Vitamine A-positie van de retina, dus van een „locaal Vitamine A-tekort“ en geen maatstaf voor de algemeene biologische Vitamine A-werking van het organisme.



5. Daar dit locale Vitamine A-tekort in de retina geen enkele indicatie is voor de algemeene gezondheidstoestand, staat a priori de noodzakelijkheid van een Vitamine A-toevoer om deze toestand te voorkomen, niet vast.

In het eerste gedeelte van deze paragraaf zagen wij reeds, dat het Vitamine A-gehalte van één der Vitamine A-reservoirs van het organisme, geen maatstaf is voor de algemeene Vitamine A-positie in dat organisme, en dus dat de eerste twee der door ons genoemde grondstellingen van Wolff niet juist zijn. Uit het tweede gedeelte dezer paragraaf is nu gebleken, dat noch uit het Vitamine A-gehalte van het bloed, noch uit dat van de lever, noch uit het vermogen tot donkeradaptatie, tot een verminderde algemeene biologische werking van het Vitamine A in het organisme mag besloten worden. Hieruit volgt dus direct, dat ook de derde door ons genoemde grondstelling van Wolff, die overeenkomt met een der stellingen van Lindqvist, niet juist is, n.l. dat het Vitamine A-gehalte dan pas met zekerheid een goede algemeene biologische werking kan ontplooiën, als de bloedspiegel in de buurt van zijn maximum ligt. Ook volgt hieruit, dat de stelling van Lindqvist niet juist is, volgens welke een gestoorde donkeradaptatie, dus de Vitamine A-positie van een enkel orgaan, ons zou kunnen inlichten over de Vitamine A-toevoer naar alle weefsels.

Hierdoor vervalt tevens het begrip „Hypovitaminose A” zooals dit nog veelal aanvaard wordt, daar dit geheel op deze grondstellingen is opgebouwd. Immers een toestand waarbij het Vitamine A-gehalte van het bloed onder de 8 I.E. ligt, dat van de lever onder de 30 I.E. of waarbij een gestoorde donkeradaptatie optreedt, wordt gewoonlijk als een toestand van „hypovitaminose A” bestempeld. Zooals reeds meerdere malen gezegd, bedoelt men hiermede dan aan te geven, dat de algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme, minder goed, matig of slecht is. Dat dit heelemaal niet het geval behoeft te zijn, is naar onze meening in het voorgaande nu wel duidelijk aangetoond.

Criteria, waarop de diagnose „hypovitaminose A” bedoeld als minder goede of slechte algemeene biologische Vitamine A-werking, gesteld mag worden, bestaan er strikt genomen niet.



i. *Hoe groot is de dagelijksche Vitamine A-behoefte van den mensch?*

De beschouwing over het Vitamine A-gebrek en de toestanden die daaruit kunnen voortvloeien, zouden niet volledig zijn, als we ook niet de normale dagelijksche Vitamine A-behoefte ter sprake brachten. Indien immers deze dagelijksche behoefte nauwkeurig bekend is, dan zou het Vitamine A-gehalte van het dagelijksche voedsel een maatstaf zijn voor de algemeene biologische Vitamine A-werking in een organisme.

Wat men precies onder de dagelijksche Vitamine A-behoefte verstaat zal afhangen van de criteria, waaraan deze getoetst worden. Nu verstaat men gewoonlijk onder de dagelijksche Vitamine A-behoefte van den mensch, die hoeveelheden Vitamine A, die oraal genomen, juist noodig zijn om een stoornis in het donkeradaptatievermogen te voorkomen, meenend dat de gestoorde donkeradaptatie het eerste objectief aanwijsbare symptoom is van een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking. Dit laatste dan te verstaan als een mildere vorm van een Vitamine A-uitputtingstoestand.

In het voorgaande hebben wij getracht aan te toonen, dat een gestoorde donkeradaptatie dikwijls een uiting zal zijn van een „locaal Vitamine A-gebrek” gelegen in de retina, en dat bij het bestaan van een gestoorde donkeradaptatie, van een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking geen sprake behoeft te zijn. Bovendien leek het niet onwaarschijnlijk, dat ook nog andere (constitutioneele?) factoren van groote invloed kunnen zijn op het ontstaan van de gestoorde donkeradaptatie. Dit laatste wil dus zeggen, dat een gestoorde donkeradaptatie bij overigens gelijke Vitamine A-positie, individueel in geheel verschillende mate kan optreden. Volgens deze gedachtegang is dus een gestoorde donkeradaptatie geen criterium dat geschikt is om voor den mensch in het algemeen, een dagelijksche Vitamine A-behoefte te bepalen. Dat er met deze mogelijkheid geen rekening is gehouden, zou de groote verschillen kunnen verklaren, die door de onderscheiden auteurs voor de dagelijksche Vitamine A-behoefte wordt opgegeven, al zijn hierop ook van invloed geweest de verscheidenheid en onnauwkeurigheden van de donkeradaptatiemetingen, het verschillend interpreteren van de biologische werkzaamheid van de opgenomen carotine en het gebruik van verschillende tabellen, die een ongelijk Vitamine A-gehalte der voedingsmiddelen aangeven.



Zoo komen Edmund en Clemmesen<sup>29</sup> tot de conclusie, dat een dieet, dat 1375 I.E. Vitamine A bevat, voldoende is tot handhaving van een ongestoorde donkeradaptatie.

Jeghers<sup>59</sup> vond een gestoorde donkeradaptatie bij studenten, die een dagelijksch dieet gebruikten, dat minder dan 4000 I.E. Vitamine A bevatte.

Booher en Callison<sup>11</sup> vonden nogal groote individueele verschillen, n.l. waarden die varieerden van 1300 tot 4000 I.E. Vitamine A.

Von Drigalski<sup>23</sup> komt, na een onderzoek bij hemzelf, tot de conclusie, dat de dagelijksche Vitamine A-behoefte 9800 I.E. bedraagt.

Scheunert<sup>95</sup> houdt 4000 I.E. Vitamine A per dag voor menschen, die weinig arbeid verrichten en 5000 I.E. voor hen, die zwaardere arbeid verrichten voor voldoende.

Daarentegen liggen de waarden, die Von Wagner<sup>115</sup> opgeeft, weer lager. Deze auteur houdt n.l. 2500 I.E. Vitamine A per dag voor voldoende. De wijze echter, waarop Von Wagner de dagelijksche Vitamine A-behoefte onderzocht, is principieel verschillend van die van de overige auteurs. De proefpersonen van Von Wagner konden toch beschouwd worden bij het begin dezer bepaling in een toestand van „prae-avitaminose A” te verkeereren, dus in een toestand, waarbij alle Vitamine A-reservoirs van het organisme nagenoeg leeg waren, terwijl bij alle andere proefpersonen van de overige auteurs deze toestand niet bestond, ja zelfs waarschijnlijk in vele gevallen nog ruime Vitamine A-voorwaarden aanwezig waren. De dagelijksche Vitamine A-behoefte om een pathologische toestand op te heffen, behoeft a priori in het geheel niet gelijk te zijn voor personen, waarbij het Vitamine A in het organisme nagenoeg geheel ontbreekt, als voor personen met nog goede Vitamine A-reserven.

Op bovenstaande gronden meenen wij, dat een gestoorde donkeradaptatie geen geschikt criterium is om de dagelijksche Vitamine A-behoefte aan te toetsen.

Stelt men echter het probleem zoo, dat men vraagt, welke hoeveelheid Vitamine A noodig is om een optimale gezondheid te waarborgen, dan blijkt dit criterium nog minder stabiel te zijn. Immers het begrip „optimale gezondheid” is zeer vaag en kan waarschijnlijk alleen uit de morbiditeit en mortaliteit van groote groepen personen, over lange tijd vastgesteld worden. Daarbij lijkt het niet onwaarschijnlijk, dat de behoefte aan

Vitamine A, om in alle opzichten gezond te blijven, individueel sterk zal verschillen. Het vaststellen van een dagelijksche dosis Vitamine A noodig om gezond te blijven, is dus vrijwel onbegonnen werk. Hoogstens kan men trachten te bepalen, bij welke dagelijksche dosis Vitamine A al of niet een toestand van avitaminose of prae-avitaminose optreedt, maar dit interesseert ons in zooverre weinig, daar het hier te lande van geen practisch belang is.

### *Conclusies.*

1. De dagelijksche Vitamine A-behoefte voor de mensch, wordt in de litteratuur zeer verschillend opgegeven, de waarden varieeren van 1300 tot 9800 I.E. Vitamine A.
2. De voornaamste oorzaak van deze groote verschillen is waarschijnlijk gelegen in het feit, dat het gekozen criterium voor de bepaling der dagelijksche Vitamine A-behoefte, n.l. de gestoorde donkeradaptatie, behalve door het locale Vitamine A-tekort in de retina, nog door andere factoren, die voor ieder individu verschillend zijn, beïnvloed wordt.
3. De gestoorde donkeradaptatie mag dus niet als criterium genomen worden, voor een grootheid, die voor alle individuen gelijk geldend is.
4. Een criterium, dat wel geschikt is ter bepaling van de dagelijksche Vitamine A-behoefte van de mensch, is nog niet bekend.

### *j. Vitamine A-therapie en prophylaxe*

Wij willen deze beschouwing over het Vitamine A-gebrek beëindigen, met in het kort de toepassing te bespreken, die dit Vitamine zowel als therapeuticum als ook als prophylacticum gevonden heeft.

Het is logisch, dat het Vitamine A allereerst gebruikt wordt, om die pathologische toestanden, die wij beschreven hebben als avitaminose A en prae-avitaminose A, te bestrijden en te voorkomen. Wij zagen, dat hiervoor slechts kleine hoeveelheden Vitamine A noodig waren. Het Vitamine A oefent hier zijn anti-avitaminotische of specifieke werking uit.

Daar de hoeveelheden Vitamine A, die noodig zijn om een stoornis van het donkeradaptatievermogen op te heffen, gewoonlijk veel grooter zijn en gedurende veel langere tijd moeten gegeven worden dan die, welke noodig zijn ter genezing



van de avitaminose A, zou men hierin een aanwijzing kunnen zien, dat het Vitamine A hier al niet meer zijn specifiek anti-avitaminotische werking uitoefent.

Verder wordt dikwijls de eisch gesteld, Vitamina A toe te dienen in die gevallen, (ook bij overigens gezonde personen) waarbij een bloedspiegel lager dan 8 I.E. Vitamine A wordt gevonden. Uit hetgeen in deze paragraaf hierover is medege-deeld, zal het duidelijk zijn, dat naar onze meening een lage bloedspiegel op zich zelf zeker geen reden behoeft te zijn om als regel Vitamine A toe te dienen, daar er bij deze lage bloedspiegels nog een zeer goede algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme mogelijk is. Dit geldt nog meer voor die pathologische toestanden, waarbij men ook op grond van een dikwijls voorkomende lage Vitamine A-bloedspiegel, Vitamine A-toediening aanraadt, o.a. bij thyreotoxicosis en allerlei infectieziekten, waaronder ook tuberculose. Lind-q v i s t heeft echter, om het Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijders aan pneumonie tot  $\pm$  8 I.E. Vitamine A per 10cc. serum op te voeren, deze patiënten dagelijksch de enorme hoeveelheid van 250.000 I.E. moeten geven. Deze hoeveelheid komt ongeveer overeen met 30 lepels levertraan. Bij geen dezer patiënten was het mogelijk het Vitamine A-gehalte van de lever te bepalen, zoodat een, zij het ook gedeeltelijke opstape-ling van deze enorme hoeveelheden Vitamine A in de lever, niet uitgesloten mag worden. Ook blijkt, dat de Vitamine A-bloedspiegel tijdens koorts, daalt en na de koorts weer stijgt, zonder dat er extra Vitamine A is toegediend. Het gaat dus niet aan, de lage bloedwaarden enkel maar aan te weinig op-nahme of te groot verbruik toe te schrijven en enkel op die gronden Vitamine A-toediening te adviseeren. Heel iets anders is, als men het Vitamine A bij ziekelijke toestanden wil geven, niet op grond van een min of meer lage bloedspiegel, maar op grond van de ervaring, dat bij een of andere bepaalde ziekte dit Vitamine een gunstig therapeutisch effect heeft. Uitgaande van de veronderstelling, dat dit het geval zou zijn bij ziekten, die een uiterlijke overeenkomst vertoonen met de avitami-nose A, heeft men het Vitamine A aangewend bij die ziekte-gevallen, die met epitheelbeschadiging gepaard gaan, o.a. al-lerlei oogziekten, huidziekten, wonden, zweren en verbrandin-gen. De resultaten van deze behandeling zijn echter tegenstrij-dig. Succes en mislukking worden gemeld. Dit is niet te ver-wonderen, daar er hierbij van een avitaminose A geen sprake

is, en men dus niet met zekerheid een gunstig resultaat van de Vitamine A-therapie bij deze pathologische toestanden kan verwachten. Daarbij dient nog opgemerkt te worden, dat in vele dezer gevallen, waar wel succes optrad, dikwijls levertraan werd gebruikt. Deze bevat behalve Vitamine A ook nog onverzadigde vetzuren, waaraan vooral wat de epitheeldefecten betreft, ook genezende kracht wordt toegeschreven.

Men is nog verder gegaan, en is ook Vitamine A gaan toedienen bij verschijnselen, die gelijken op die, welke tengevolge van epitheelbeschadiging der verschillende organen, bij de avitaminose A optreden, zooals infecties der bovenste luchtwegen, achylia gastrica, nierstenen colitiden en afwijkingen van het genitaal apparaat, zonder zich verder af te vragen of de oorzaak wel in het epitheel der respectievelijke organen gelegen kon zijn. Dat de mislukkingen hierbij zeer groot zijn, blijkt o.a. hieruit, dat verreweg de meeste onderzoekers geen enkele invloed van het Vitamine A op het voorkomen of verbeteren van infecties der bovenste luchtwegen hebben kunnen aantoonen. (U d d s t ö m e r <sup>412</sup>). Het is dus niet toelaatbaar enkel op grond van de uiterlijke overeenkomst met de avitaminose A te meenen, dat bepaalde ziekten gunstig zullen reageeren op toediening van Vitamine A.

Het feit dat het Vitamine A soms een gunstige werking vertoont bij ziekten, die met de avitaminose A in geen enkel verband staan, geeft ons niet het recht, aan te nemen, dat er bij deze ziekten een algemeen Vitamine A-gebrek in het organisme heerscht, evenmin als men bij een polyarthritis rheumatica acuta een toestand van salicylgebrek mag aannemen, omdat deze ziekte zoo gunstig op salicyl therapie reageert. Er is hier dan niet van een specifieke anti-avitaminotische werking, maar van een niet specifieke pharmacodynamische werking van het Vitamine A sprake. Hierdoor komt dit Vitamine dan op één lijn te staan met allerlei andere geneesmiddelen. Kenmerkend voor de niet specifieke therapeutische effecten is, dat daarvoor in de regel veel hogere doseeringen noodig zijn, dan voor de genezing van de avitaminose A.

### *Conclusie.*

1. De therapeutische en prophylactische beteekenis van het Vitamine A moet onderscheiden worden in een specifieke anti-avitaminotische en een niet specifieke pharmacodyna-



mische werking. Deze laatste alleen ter voorkoming of genezing van ziekten, die geen verband houden met de avitaminose A.

2. Kenmerkend voor de niet specifieke therapeutische effecten is, dat daarvoor in de regel veel hogere doseeringen noodig zijn, dan voor de genezing van de avitaminose A.

Deze uitvoerige besprekingen over het Vitamine A-gebrek en de toestanden in het organisme, die daaruit kunnen voortvloeien, waren ons inziens noodzakelijk, om de resultaten van eigen onderzoekingen over de Vitamine A-positie in het organisme bij lijders aan tuberculose, vanuit een goed gefundeerd standpunt te beschouwen, waardoor de conclusies, die uit deze resultaten getrokken zullen worden, ook verantwoord zullen zijn.

## HOOFDSTUK II

### OPZET EN TECHNIEK VAN EIGEN ONDERZOEK

#### Inleiding

Aanvankelijk bestond alleen het plan na te gaan, hoe groot het Vitamine A-gehalte van het bloedserum, bij lijders aan long- en darmtuberculose zou zijn en of er eenig verband zou bestaan tusschen deze Vitamine A-spiegel van het bloed en de uitbreiding en activiteit van het tuberculeus proces. Tijdens dit onderzoek was het echter mogelijk van een aantal overleden patiënten, bij wie gedurende het leven de Vitamine A-spiegel van het bloed reeds een of meerdere malen bepaald was, het Vitamine A-gehalte van de lever vast te stellen, terwijl Professor P. Nieuwenhuysse te Utrecht zoo vriendelijk was, deze levers patholoog-anatomisch te onderzoeken. Bovendien konden, dank zij de welwillende medewerking van Professor H. Weve en de Gezondheidsraad, bij eenige patiënten donkeradaptatie metingen verricht worden. Hierdoor werd het mogelijk een beter inzicht te verkrijgen in de waarde van de Vitamine A-spiegel van het bloed en de lever en van een gestoorde donkeradaptatie, onder pathologische omstandigheden.

Het onderzoek werd daarom in twee gedeelten gesplitst. Het eerste gedeelte tracht de vraag te beantwoorden, wat de oorzaak zou kunnen zijn van de, over het algemeen bij lijders aan tuberculose, gevonden lage Vitamine A-waarden in het bloed. (Lindqvist,<sup>65</sup> Wolf<sup>131</sup>). Het tweede gedeelte houdt zich met de vraag bezig, of er bij deze patiënten sprake is van een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking in het organisme.

In dit onderzoek is alleen het Vitamine A-gehalte en niet het carotine gehalte van het bloed en de lever betrokken, daar de waarde, die aan de carotinespiegel moet worden toegekend, nog geheel onzeker is.

Alle bepalingen werden verricht bij patiënten en eenige leden van het dienstpersoneel van het sanatorium „Berg en Bosch” te Bilthoven. De voorbereidende bepalingen werden in het Rijks-Instituut voor Volksgezondheid te Utrecht verricht.



De overigen door mijzelf in het sanatorium „Berg en Bosch". Uit herhaalde contrôle-bepalingen bleek er een goede overeenkomst tusschen de in Utrecht en Bilthoven gedane bepalingen te bestaan.

Ter betere waardeering van de verkregen uitkomsten lijkt het gewenscht, na nog eens in het kort vastgesteld te hebben, wat naar onze meening onder het normale Vitamine A-gehalte van het bloedserum bij gezonde personen moet worden verstaan, achtereenvolgens die factoren in het kort nader te beziën, die de Vitamine A-waarden van het bloed kunnen beïnvloeden.

### § 1. *Het normale Vitamine A-gehalte van het bloedserum.*

Na hetgeen hierover in het Hoofdstuk over „Vitamine A-gebrek" reeds gezegd is, kunnen wij hier kort zijn.

Het is waarschijnlijk, dat men niet zoo maar van één normaal Vitamine A-gehalte van het bloedserum, geldend voor alle gezonde personen, mag spreken. Wij hebben reeds gezien, dat het Vitamine A-gehalte van het voedsel van groote invloed is op de Vitamine A-bloedspiegel. Met deze factor zal men dus, bij de beoordeeling of de bloedspiegel al dan niet normaal is, terdege rekening moeten houden. Er bestaat hier te lande, zooals gebleken is, een groote spreiding van het Vitamine A-gehalte van het bloed, bij gezonde personen varieerend van  $\pm 2$  tot  $\pm 9$  I.E. per 10cc. serum, voornamelijk afhankelijk van de voeding. Er zijn dus vele normale waarden voor gezonde personen. Hoogstens kan men hiervoor het onderscheid hoog-normaal, middel-normaal en laag-normaal maken.

### § 2. *Factoren, die het Vitamine A-gehalte van het bloedserum kunnen beïnvloeden.*

- a. *Leeftijd.*
- b. *Geslacht.*
- c. *Welstand.*
- d. *Jaargetijde.*

Aan de hand van de literatuur en eenige door hemzelf verrichte bepalingen komt Scalogne<sup>91</sup> tot de conclusie, dat er een, zij het ook geringe invloed van leeftijd, geslacht en jaargetijde op het Vitamine A-gehalte van het bloed, bij ge-

zonde personen uitgaat. De gevonden verschillen zijn echter zóó gering, dat ze bij een klinisch onderzoek als door ons verricht, mogen verwaarloosd worden.

De invloed, die de welstand op de Vitamine A-spiegel van het bloed heeft en over het algemeen als belangrijk wordt aangenomen (Van Eekelen en Wolff,<sup>34</sup> Donath en Gorter,<sup>21</sup> De Haas en Meulemans<sup>47</sup> en Menken<sup>74</sup>) kan eveneens verwaarloosd worden, daar alle onderzochte personen onder dezelfde welstandsgroep vallen en hun verblijf in het Sanatorium de nog bestaande kleinere verschillen op dit gebied volkomen nivelleert. Bovendien zijn de gevonden verschillen in het Vitamine A-gehalte van het bloed, bij de verschillende welstandsgroepen, voornamelijk toe te schrijven aan het verschil in Vitamine A-gehalte van het voedsel. (Hierop wordt later nog nader ingegaan.)

Het door ons verrichte onderzoek was volkomen ongeschikt om de invloed van een dezer factoren op de Vitamine A-bloedspiegel te bestudeeren; immers het is niet mogelijk hiervoor een of meerdere groepen uit het zieke materiaal met elkaar te vergelijken, daar de ziekelijke afwijkingen maar bij benadering vergelijkbaar zijn en de invloed hiervan op de vitamine A-stofwisseling geheel verschillend kan zijn. Om gegronde redenen werd daarom bij ons onderzoek de invloed van het geslacht, de leeftijd, de welstand en het jaargetijde verwaarloosd.

#### e. Aard en hoeveelheid van het opgenomen voedsel.

Het behoeft verder geen betoog, dat het gehalte aan Vitamine A van het opgenomen voedsel van groote invloed zal zijn op het Vitamine A-gehalte van het organisme en daardoor bij gezonde personen op het Vitamine A-gehalte van het bloed. Tallooze dierproeven en bevindingen bij menschen hebben dit ten overvloede duidelijk aangetoond. (zie o.a. Steiniger, Roberts en Brenner<sup>103</sup>).

Het is echter niet alleen de hoeveelheid Vitamine A, welke met het voedsel opgenomen wordt, die hier een rol speelt, ook de vorm waaronder dit geschiedt (n.l. als het eigenlijke Vitamine A of als het Provitamine A (d.i. carotine) en de samenstelling van tegelijk genuttigde spijszen en medicamenten, kunnen van invloed zijn. Bij de bespreking van de resorptie kom ik hierop nog nader terug.

Om nu eenigszins een indruk te krijgen in hoeverre het door



de patiënten opgenomen voedsel van invloed was op het Vitamine A-gehalte van het bloed, heb ik een 24-tal gezonde personen onderzocht, behorende tot het personeel van „Berg en Bosch”, die gedurende geruime tijd hetzelfde voedsel als de patiënten genoten hadden.

#### f. Resorptie.

Dat ook een zoo ongestoord mogelijk verloopende resorptie van Vitamine A of Provitamine A in de darm van invloed zal zijn op het Vitamine A-gehalte van het organisme, is duidelijk. Achtereenvolgens zullen wij in het kort de mogelijkheden bespreken, die een normale Vitamine A-resorptie kunnen verstoren.

##### 1. De vorm waaronder Vitamine A wordt toegediend.

Het is gebleken, dat het lang niet onverschillig is voor de resorptie, of Vitamine A als zoodanig wordt gegeven of in de vorm van Provitamine A. (carotinoiden).

Volgens onderzoekingen van *Booher*<sup>10</sup> c.s. is de behoefte aan carotine opgelost in olie, eenheid voor eenheid, per dag ongeveer  $2 \times$  zoo groot als de behoefte aan Vitamine A.

##### 2. De wijze waarop Vitamine A wordt toegediend.

Daar Vitamine A een in vet oplosbaar Vitamine is, kan men het zoowel peroraal als subcutaan als intramusculair toedienen. Een intraveneuze toediening zou alleen mogelijk zijn in de vorm van een colloïdale oplossing of een zeer fijne emulsie. (*With*<sup>128</sup>).

*Edmund en Clemmesen*<sup>28</sup> waren in staat, reeds 10 minuten na een intramusculaire injectie van Vitamine A, een verbetering van een gestoorde donkeradaptatie waar te nemen. Ook *Wald*<sup>121</sup> c.s. deelen een dergelijke waarneming mede. In tegenstelling hiermede staan vele dierproeven waaruit blijkt, dat zoowel de opstapeling van het Vitamine A in de lever als de biologische werking van dit Vitamine zeer gering is, wanneer deze intramusculair of subcutaan wordt toegediend. (vgl. *With*<sup>128</sup> blz. 139).

Daar het niet in onze bedoeling lag dit vraagstuk nader te bestudeeren, kregen gedurende het onderzoek, indien noodig, de patiënten de extra toegediende Vitamine A alleen peroraal en wel in de vorm van levertraan of Blue-Vita.

### 3. Stoffen die gelijktijdig met Vitamine A worden toegediend.

De resorptie van Vitamine A en carotinoiden is afhankelijk van een goede vetverteering in het maagdarmkanaal. (Stepp,<sup>101</sup> Basu,<sup>3</sup> Seyderhelm<sup>97</sup>). Volgens Basu<sup>3</sup> is de resorptie van vetten afhankelijk van hun graad van onverzadigdheid. Hoe meer onverzadigde vetzuren in het vet aanwezig zijn met een zoo klein mogelijk moleculair gewicht, des te grooter is de resorptie. Uit verschillende waarnemingen bij menschen (Kraybill en Shrewsbury,<sup>62</sup> Basu,<sup>3</sup> Van Eckelen en Pannevis,<sup>33</sup> Booher<sup>10</sup> c.s.) blijkt duidelijk, dat de resorptie van carotinoiden zeer sterk afhankelijk is van de wijze van toediening. Het maakt n.l. een groot verschil of de carotinoiden in olie zijn opgelost of in plantaardige voedingsstoffen aanwezig zijn. Proeven bij dieren verricht, om de invloed van vetten te bepalen op de resorptie van carotinoiden en Vitamine A, geven echter tegenstrijdige uitkomsten. (vgl. J. M. Jansen<sup>55</sup>).

Andersen<sup>1</sup> en ook Curtis en Kline<sup>17</sup> vestigden er de aandacht op, dat het tegelijkertijd toedienen van vloeibare paraffine en Vitamine A, de resorptie van Vitamine A sterk vermindert. With kon dit in zooverre bevestigen, dat Vitamine A en carotine, opgelost in paraffine, een geringere opstapeling van Vitamine A in de lever veroorzaken.

Bij het onderzoek is met deze waarnemingen rekening gehouden en zijn, zooals gezegd, extra giften Vitamine A alleen toegediend in de vorm van levertraan of Blue-Vita, terwijl ervoor gewaakt werd tegelijkertijd vloeibare paraffine als laxans te geven.

### 4. Ziekelijke veranderingen van het intestinum.

Zooals reeds is opgemerkt, gaat een stoornis van de vetresorptie steeds gepaard met een stoornis van de Vitamine A-resorptie. Bij achylia gastrica vond Van Nieuwenhuizen<sup>80</sup> in enkele gevallen een licht gestoorde vet- en Vitamine A-resorptie. Verschillende onderzoekers o.a. Bloch,<sup>8</sup> Blackfan en Wolbach,<sup>6</sup> Ralli c.s.,<sup>80</sup> Seyderhelm,<sup>97</sup> Wendt,<sup>122</sup> Mc. Lester<sup>73</sup> leggen de nadruk op het belang van een ongestoorde pancreas en galfunctie voor de optimale resorptie van Vitamine A. Ook stoornissen in de darmfunctie, tengevolge van ontstekingsprocessen, kunnen een verminderde vet- en Vitamine A-resorptie veroorzaken,



welke door daarbij optredende diarrheën nog kan verergeren. (Pies en Wendt,<sup>84</sup> Rissel,<sup>88</sup> May, Blackfan,<sup>67</sup>).

Onder het door ons bewerkte materiaal was geen enkel geval waar ook maar het geringste vermoeden van een gestoorde pancreas of galfunctie bestond. Wel waren er verschillende personen, die lijdende waren aan een röntgenologisch vastgestelde darmtuberculose. Enkelen daarvan hadden bovendien nog diarrhee. Van de overige patiënten was het niet mogelijk röntgenologisch een tuberculeuze darmaandoening vast te stellen, wat echter in het geheel niet zeggen wil, dat deze niet aanwezig was, daar alleen slechts het colon, het coecum en het laatste gedeelte van het ileum voor een goed te beoordeelen röntgenologisch onderzoek toegankelijk zijn. Nu is het wel bekend, dat juist in deze gedeelten van de darm de tuberculeuze afwijkingen gewoonlijk het eerst beginnen en het sterkst uitgesproken zijn, maar zekerheid dat, bij het intact zijn van deze gebieden, er geen tuberculeuze afwijkingen hooger op in het ileum of jejunum aanwezig zijn, is er niet. Bovendien moeten natuurlijk de afwijkingen al eenige uitgebreidheid hebben, willen ze röntgenologisch aantoonbaar zijn. Er moet dus rekening gehouden worden met de mogelijkheid, dat bij vele van de onderzochte patiënten, door een al of niet aangetoonde darmafwijking, een resorptiestoornis van Vitamine A zou kunnen bestaan, eventueel verergerd door een bestaande diarrhee.

Om de invloed te bepalen, welke nu deze tuberculeuze darmafwijkingen op de resorptie van het Vitamine A zouden kunnen hebben, werden er bij een aantal patiënten met en zonder röntgenologisch vastgestelde darmtuberculose, belastingscurven vervaardigd. Dit geschiedde op de wijze zooals o.a. door Van Nieuwenhuizen<sup>80</sup> is beschreven. Nadat bij de nuchtere patiënten bloed was afgenomen, kregen deze per os 40.000 I.E. Vitamine A in de vorm van druppels Vitalever. Vervolgens werd na 4, 6, 8 en 24 uur wederom bloed afgenomen en hiervan tegelijk met het nuchter afgenomen bloed het Vitamine A-gehalte bepaald.

#### *g. Ziekelijke veranderingen van de lever.*

Een andere factor, die de Vitamine A-spiegel van het bloed kan beïnvloeden, is de toestand waarin zich de lever bevindt. Dit orgaan immers heeft zeer gewichtige functies in verband met de Vitamine A-stofwisseling; niet alleen is het de groote

opstapelingsplaats van Vitamine A, maar ook vindt waarschijnlijk in de lever de omzetting van carotine in Vitamine A plaats. (Moore,<sup>76</sup> With<sup>128</sup>). Het is dus aannemelijk, dat een beschadiging van dit orgaan, een stoornis in deze functie zal kunnen veroorzaken, wat weer van invloed zou kunnen zijn op het Vitamine A-gehalte van het bloed. En waar vele onderzoekers, o.a. Moll c.s.,<sup>75</sup> Drummond c.s.,<sup>26</sup> Von Drigalski en Laubmann,<sup>25</sup> M. Frank<sup>41</sup> konden aantoonen, dat de opstapelning van Vitamine A in nauw verband staat met het Reticulo-Endotheliale-Stelsel, bewezen Lasch en Roller,<sup>63</sup> Wendt en König,<sup>124</sup> Thiele en Scherff<sup>109</sup>, dat door blokkering van dit stelsel geen Vitamine A-opstapelning in de lever plaats vond, terwijl ook tevens de omzetting van carotine in Vitamine A gestoord was.

Beschadigingen van het leverparenchym echter zouden alleen werken op de vorming van Vitamine A uit carotine, daar de hiervoor benodigde carotine slechts bij een intact parenchym zijn werking zou kunnen uitoefenen. Herhaaldelijk is ook bij personen met leveraandoeningen een laag Vitamine A-gehalte van het bloed en soms ook van de lever vastgesteld.

Bij geen van de bij ons onderzoek betrokken patiënten bestond er klinisch eenig vermoeden van een primaire leveraandoening. Ook was er geen verdenking op vergiftiging, lues of alcohol, als oorzaak van een leveraandoening. Wel moest rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een leverbeschadiging door de tuberculose of door een van de begeleidende symptomen. Wij hebben getracht dit na te gaan door de levers van de ter obductie gekomen patiënten patholoog-anatomisch te laten onderzoeken, waarbij speciaal aandacht werd besteed aan Kupffersche Stercellen als onderdeel van het Reticulo-Endotheliale-Stelsel. Tevens werd van deze levers het Vitamine A-gehalte bepaald om te zien, of er eenig verband was tusschen de gevonden ziekelijke veranderingen en dit Vitamine A-gehalte.

#### *h. De uitscheiding van Vitamine A met urine of faeces.*

Wanneer groote hoeveelheden van het peroraal of parenteraal toegevoegde Vitamine A weer met de urine of de faeces zouden worden afgevoerd, zal, zooals iedereen duidelijk is, zich in het lichaam een tekort aan Vitamine A gaan voordoen, wat op zich weer een laag Vitamine A-gehalte van het bloedserum kan veroorzaken.



## 1. Vitamine A-uitscheiding in de urine.

Bij gezonde personen is het nog nooit gelukt Vitamine A in de urine aan te toonen, zelfs niet na groote belastingen van het organisme met Vitamine A. Daarentegen geven enkele auteurs op, dat onder verschillende pathologische omstandigheden Vitamine A in de urine gevonden wordt. In het kort volgen hier eenige verklaringen, welke de verschillende onderzoekers over het verschijnen van Vitamine A in de urine opgesteld hebben. De mogelijkheid, dat boven een bepaalde Vitamine A-spiegel van het bloed, Vitamine A noodzakelijkerwijs in de urine verschijnt, zooals dit wel voor Vitamine C wordt aangenomen, kan hier buiten beschouwing worden gelaten, daar het nooit gelukt is bij gezonde personen, zelfs na zeer groote belastingen, Vitamine A in de urine aan te toonen.

Schneider en Weigand<sup>39</sup> nemen, evenals Boller, Brunner en Brodaty,<sup>9</sup> als oorzaak hiervan een stoornis in de permeabiliteit der nieren aan. De eerste onderzoekers meenen bovendien, dat een Vitamine C-gebrek deze uitscheiding bevordert. Lindqvist<sup>65</sup> meende, dat Vitamine A in de urine zou uitgescheiden worden in een wateroplosbare vorm, op een of andere wijze gebonden aan stoffen, die in een normaal serum niet voorkomen, b.v. galzuren. Thiele en medewerkers vermoeden, dat een beschadiging van het Reticulo-Endotheliale-Stelsel reflectorisch een doorbraak veroorzaakt in de bloed-urine drempel voor Vitamine A. Deze theoriën, hoe verschillend ook, komen toch hierin overeen, dat zij alle van een veronderstelde leverbeschadiging uitgaan. Zooals reeds opgemerkt is, werd een Vitamine A-uitscheiding in de urine bij sommige ziekelijke toestanden waargenomen. Wat ons hiervan het meest interesseert is het feit, dat bij koortsende tuberculeuze patiënten af en toe groote hoeveelheden Vitamine A in de urine gevonden is. (Schneider en Weigand,<sup>40</sup> Lindqvist,<sup>65</sup> Thiele en Nemitz<sup>108</sup>). Echter was dit verschijnsel bij geen der onderzoekers constant. Bij enkelen werd het maar in een klein percentage der gevallen waargenomen. Boller-Brunner en Brodaty<sup>9</sup> konden bij tuberculeuze patiënten geen Vitamine A in de urine aantoonen. Het leek ons daarom van belang, na te gaan of er onder onze ernstig zieke patiënten ook waren die Vitamine A in de urine uitscheidde.

## 2. Vitamine A-uitscheiding in de faeces.

Of Vitamine A bij gezonde personen in de faeces uitgescheiden wordt is nog niet met zekerheid uitgemaakt. *Wendt*<sup>123</sup> en ook anderen konden een uitscheiding van Vitamine A in de faeces waarnemen. Hun methode van onderzoek wordt echter door *With* in monographie over de Vitamine A-stofwisseling becritiseerd. (pag. 48 en 96—97). Ook komt *With* tot de conclusie, dat een nauwkeurige bepaling van de Vitamine A-uitscheiding in de faeces niet goed mogelijk is. Tevens heeft hij, ondanks een zeer uitvoerige en nauwkeurige bepalingstechniek, practisch geen Vitamine A in de faeces kunnen aantoonen. Wel zag hij, na groote belasting met Vitamine A, een roode antimoon-trichloride reactie optreden, die hij toeschrijft aan afbraakproducten van het Vitamine A in de darm, welke waarschijnlijk door de inwerking van darmbacteriën ontstaan zijn. Reeds vroeger waren *Böller*<sup>9</sup> c.s. tot dezelfde conclusie gekomen.

Door verschillende omstandigheden was het mij niet mogelijk de faeces van mijn patiënten op hun Vitamine A-gehalte te onderzoeken.

Een nader onderzoek zal hier gewenscht zijn.

### i. Afbraak of verbruik van Vitamine A.

Het is bekend, dat de afbraak van Vitamine A onder normale omstandigheden bijna uitsluitend door oxydatie geschiedt. Een verhoogde oxydatie geeft dus een verhoogde afbraak. Een abnormaal vermeerderde oxydatie treedt op bij thyreotoxicose en verder bij alle ziekten die gepaard gaan met hooge koorts, voornamelijk dus bij infectieziekten. Bij de thyreotoxicose wordt inderdaad algemeen een verlaagde Vitamine A-spiegel gevonden. Wij laten hier geheel in het midden, of de oorzaak hiervan gezocht moet worden in een bestaand antagonisme tusschen thyroxine en Vitamine A, zooals algemeen aangenomen werd, of zooals *Thiele* en *Guzinski*<sup>106</sup> meenen, in een verhoogde sympaticuswerking, die resulteert in een verhoogde oxydatie. *May*, *Blackfan*, *Mc. Creary* en *Allen*,<sup>97</sup> *Clausen* en *Mc. Coord*,<sup>14</sup> *Lindqvist*<sup>65</sup> vonden, dat wanneer koorts aanwezig was, een lage Vitamine A-bloedspiegel gevonden werd. *Thiele*<sup>110</sup> toonde bovendien aan, dat bij koorts de opstapeling van Vitamine A in de lever



gestoord was. Dit komt wel overeen met de onderzoeken van Wolff,<sup>132</sup> Moore,<sup>78</sup> Fox<sup>39</sup> en Lindqvist<sup>65</sup> die bij ziekten, gepaard gaande met hooge koorts, in het algemeen een laag Vitamine A-gehalte van de lever vonden.

Geen van de onderzochte patiënten vertoonde symptomen van een, zij het ook lichte, thyreotoxicose. Een grondstofwisseling werd bij hen niet bepaald. Met de mogelijkheid die Wesley<sup>125</sup> opperde, dat bij verhoogde activiteit (zorgen en moeilijkheden) bij voldoende Vitamine A-aanbod, een verhoogde Vitamine A-spiegel van het bloed wordt gevonden, en bij verlaagde activiteit (vegeteren) een verlaagde Vitamine A-spiegel, kon geen rekening gehouden worden bij de beoordeeling der door ons gevonden Vitamine A-waarden, omdat in het algemeen bij tuberculeuze patiënten er een discoñgruentie bestaat tusschen lichamelijke en geestelijke inspanning. Patiënten, die nog te bed verpleegd worden, hebben dikwijls de grootste zorgen en omgekeerd. Wel is bij het beschouwen der resultaten van ons onderzoek rekening gehouden met de invloed, die koorts op het Vitamine A-gehalte van onze patiënten zou kunnen hebben.

### § 3. *Omstandigheden waaronder het serum werd afgenomen.*

Verreweg de meeste auteurs geven niet op, onder welke omstandigheden het serum voor hun Vitamine A-bepalingen is afgenomen. Enkelen vermelden, dat de bepalingen geschieden in bloed, dat bij de patiënten nuchter was afgenomen op grond van de overweging, dat er een alimentaire verhooging van de Vitamine A-spiegel zou bestaan, of omdat er tengevolge van de dagelijksche schommelingen in de leverfuncties (het z.g. leverythme) tevens veranderingen in het Vitamine A-gehalte van het bloedserum zouden kunnen optreden. Lindqvist<sup>65</sup> heeft echter bij 5 personen, bij wie hij gedurende de dag iedere 2 uur het Vitamine A-gehalte van het bloed bepaald heeft, geen verschillen in deze waarden kunnen vinden. Daarentegen is uit belastingproeven wel gebleken, dat eenige uren na het toedienen van groote hoeveelheden Vitamine A, de Vitamine A-spiegel aanzienlijk kan stijgen. (Van Nieuwenhuizen,<sup>80</sup> May en Blackfan<sup>67</sup>).

Het is niet goed mogelijk om deze bij de belastingsproeven in geconcentreerde vorm gegeven hoeveelheden Vitamine A, die  $\pm$  40.000 I.E. bedragen, met het normale voedsel tot zich

te nemen, (vergelijk hiervoor de voedingsmiddelentabel van Van Eekelen, Jansen, Straub<sup>32</sup>) maar uit deze belastingsproeven blijkt toch wel, dat met de mogelijkheid van een alimentaire factor rekening gehouden moet worden. Om deze reden en ook om zeker te zijn, dat de patiënten de hun als therapeuticum dagelijks te geven groote hoeveelheden Vitamine A, minstens 12 uur voor de venapunctie ingenomen hadden, zijn alle bepalingen, zoover het niet een belastingsproef betrof, in nuchter afgenomen bloed verricht. Daar bij langdurig bewaren van het bloed, het Vitamine A-gehalte zou toenemen (Menken,<sup>74</sup> Janse-Stuart<sup>54</sup>) werden alle bepalingen verricht de dag na de afname van het bloed, wanneer zich door de spontane stolling voldoende serum had afgescheiden. Was dit niet het geval, dan werd door centrifugeeren getracht het serum geheel van bloedlichaampjes te zuiveren.

#### § 4. *Techniek van de bepalingen.*

De chemische bepalingen van Vitamine A in bloedserum, urine en lever werden op dezelfde wijze verricht als gebruikelijk in het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht, met dit verschil, dat de aflezingen niet met een Lovibond tintometer, maar met een Pulfrichsche Stufenphotometer geschieden. Deze methode van onderzoek is principieel dezelfde als die door van Eekelen en Emmerie<sup>30</sup> is opgegeven en die berust op de eigenschap van Vitamine A, met antimoontrichloride een blauwe kleur te geven (Carr en Price<sup>13</sup>). Alleen zijn er in deze methode enkele vereenvoudigingen aangebracht, welke zoals gebleken is, de resultaten weinig of niet beïnvloeden.

De micro-Vitamine A-bepaling, zoals die de laatste tijd veelvuldig toepassing vindt, was ten tijde van onze onderzoeken nog niet voldoende uitgewerkt.

##### a. *Vitamine A-bepaling in bloedserum.*

10cc bloedserum worden in een reageerbuisje met 1 cc 60% KOH-oplossing gedurende  $\frac{1}{2}$  uur in een kokend waterbad verhit. Dan wordt 5cc 96% alcohol toegevoegd en het mengsel in een scheidrecther eerst met 40cc. en daarna nog eens met 20cc. peroxydvrije aether uitgeschud. De beide verkregen aetherextracten worden achtereenvolgens twee maal met 20cc. en daarna twee maal met 100cc. water uitgewassen. (Het wassen met 3% KOH zoals van Eekelen en Emmerie dat aangeven bleek



voor niet galhoudende sera overbodig). Nu volgt het drogen van de aether-extracten met een weinig watervrije  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . (Wanneer men de scheitrechter zoodanig goed schudt, dat het watervrije  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  overal komt, kan men de oorspronkelijk aangegeven droogtijd sterk bekorten). Na het drogen wordt het aetherextract onder vacuum ingedampt. (De oorspronkelijke eisch dat dit indampen in  $\text{CO}_2$  milieu moest geschieden, kon eveneens vervallen daar dit geen verschil op het eindresultaat uitmaakte). Het residu wordt dan in 4cc. peroxydvrije aether opgenomen en in de Pulfrichsche Stufenphotometer met filter S. 47 in 1 cm. cuvette bepaald. Vervolgens wordt de aether totaal verdampt en het residu thans opgenomen in 0,3cc. chloroform. Men neemt hierbij aan dat het residu  $\pm 0,1\text{cc.}$  is. De totale hoeveelheid van 0,4cc. vloeistof wordt quantitatief in een 1cm cuvette gebracht en hierbij na toevoeging van 1 druppel azijnzuuranhydride, 4 cc. van een verzadigde oplossing van antimoontrichloride in chloroform. De extinctie wordt dan gemeten in de Stufenphotometer met filter S. 61. De aflevering geschiedde  $\pm 5$  seconden na de menging van het Vit. A met de antimoon-trichloride.

#### b. Vitamine A-bepaling in urine.

Behoudens enkele kleine verschillen is deze hetzelfde als de bepaling in bloedsërum. Er wordt uitgegaan van 50cc. urine. Daar verzeepen niet noodig is, wordt direct 25cc. alcohol toegevoegd. Achtereenvolgens wordt het geheel dan met 40 en 50cc. peroxydvrije aether uitgeschud. De vereenigde aetherextracten worden dan met water gewasschen, vervolgens gedroogd en ingedampt. Het residu wordt opgenomen in 0,4cc. chloroform en na toevoeging van azijnzuuranhydride en 4cc. verzadigde antimoon-trichloride, wordt weer de extinctie in de Stufenphotometer met filter S. 61 gemeten.

#### c. Vitamine A-bepaling in de lever.

Deze geschiedde volgens de door Davies 19) gewijzigde methode van Rosenheim en Webster 90). 5 Gram lever worden in kleine stukjes geknipt en met 10cc. 5% KOH-oplossing in een kolfje van 100cc. verzeept op een kokend waterbad totdat alles opgelost is. Na toevoeging van 5cc. 96% alcohol wordt het mengsel in een scheitrechter overgebracht. Daarna volgt weer de uitschudding met peroxydvrije aether in achtereenvolgende hoeveelheden van 50, 50 en 25cc. Vervolgens wordt nu niet alleen met water maar ook met 25cc. 3% KOH-oplossing uitgewasschen. De verdere bewerking is hetzelfde als bij het serum doch moet hier het residu voor de uitvoering van de antimoontrichloride-reactie sterk verdund worden, daar anders de extinctie te groot is om in de Stufenphotometer te kunnen worden gemeten.

#### d. Omrekening van de gemeten Extinctiewaarden met de „Pulfrichsche Photometer” in Internationale Eenheden Vitamine A.

Zoals hierboven is medegedeeld, werd de intensiteit der bij de Carr-Price-reactie optredende blauwe verkleuring bepaald

met behulp van de Pulfrichsche Photometer. Voor de omrekening der hierbij gemeten extinctiewaarden in I.E. Vitamine A, moet men gebruik maken van een ijkcurve. Zulke ijkcurven kan men in de literatuur vinden bij Wolff,<sup>61</sup> Lindqvist,<sup>65</sup> Willstaedt en With<sup>127</sup>. Al deze auteurs vonden, dat de wet van Beer bij de gebruikte concentratie opging. De curve gaat dus door het snijpunt der beide coördinaten en heeft de vorm van een rechte lijn. De helling van de ijklijnen, of de daaruit afgeleide omrekeningsfactoren, verschilt echter aanmerkelijk bij de bovengenoemde onderzoekers. De oorzaak hiervan ligt in het gebruikte Vitamine A-praeparaat, dat als uitgangsmateriaal was genomen voor de ijking. Bij Lindqvist, Willstaedt en With was dit het biologisch gestandariseerde praeparaat „Vogan”. Later bleek, door het onderzoek van Grab en Moll,<sup>44</sup> dat het Vitamine A in dit praeparaat voor een gedeelte als een belangrijk sterker werkzaam Vitamine A-ester voorkomt, zoodat het verband tusschen de biologische werkzaamheid in I.E. en de extinctie bij de reactie volgens Carr—Price natuurlijk geheel anders is dan dat bij zuiver Vitamine A of de gewone levertranen, waarin het Vitamine A niet veresterd voorkomt. Hierdoor kregen deze groep onderzoekers te hooge uitkomsten, waamede rekening moet gehouden worden bij de vergelijking met anderen en in het bijzonder met de publicaties van Wolff en zijn medewerkers.

Bij onze bepalingen werd de ijkcurve gebruikt, die door Emmerie\*) met behulp van de Lovibond Tintometer, voor de Pulfrichsche Photometer is samengesteld, waarbij in navolging van Van Eekelen, Emmerie en Wolff, 1 Lovibond Eenheid Blauw = 6,4 I.E. Vitamine A per cc. werd genomen. Voor de Pulfrichsche photometer blijkt dan te zijn:  $E_{1cc.}$  (fiter S. 61) = 1 voor 6,7 I.E. in 1cc. oplossing.

Dit „Pulfrichsche photometer ijkgetal” werd op de volgende wijze uit de ijklijn bepaald:

50 % transmissie of  $E = 0,3$  komt overeen met 6,85 Lovibond Eenheden Blauw per cc. voor  $\frac{1}{2}$  cm. laagdikte, dus met  $6,85 : 2 = 3,43$  L.E.B. per cc. voor 1 cm. laagdikte. Dit is dus  $3,43 \times 6,4$  I.E. = 22.— I.E. per cc. Daarbij wordt gerekend, dat 0,2 cc. van de Vitamine A-oplossing met 2 cc. Carr—Price reagens ver-

\*) Voor het afstaan van deze ijkcurve, zeg ik Dr. Emmerie hartelijk dank.



dund wordt. De concentratie in de meetcuvette is dus 22 : 11 = 2 I.E. per cc., overeenkomstig een extinctie = 0,3.

$E_{1cc.}$  (filter S. 61) = 1 wordt dus bereikt door 2 : 0,3 = 6,7 I.E. per cc.

Nog anders uitgedrukt  $E_{1cc.}^{1\%} = 1$  (filter S. 61) correspondeert met 670 I.E. Vitamine A per 100cc. oplossing.

Daar door Lindqvist gevonden werd, dat  $E_{1cc.}^{1\%} = 1$  (filt. S. 61) correspondeert met 1600 I.E. per 100cc. oplossing, moeten de door hem opgegeven Vitamine A-waarden met 670 : 1600 = 3/8 vermenigvuldigd worden om met de door mij verkregen waarden in overeenstemming gebracht te worden. Daar uit de ijklijn van Wolff blijkt, dat 50 % transmissie of  $E = 0,3$  overeenkomt met 8,4 Lovibond Eenheden Blauw, kan men hieruit berekenen, dat  $E_{1cc.}^{1\%} = 1$  (filter S. 61) correspondeert met 815 I.E. Vitamine A per 100cc. oplossing. Hieruit volgt dus, dat de Vitamine A-waarden door Lindqvist opgegeven, met 815 : 1600 = 1/2 moeten vermenigvuldigd worden om in overeenstemming gebracht te worden met die van Wolff en deze laatste weer met 670 : 815 = 3/4, om ze met de door mij gevonden waarden in overeenstemming te brengen.

#### e. Bepaling van het donker-adaptatievermogen.

De bepalingen van het donker-adaptatievermogen geschieden met de adaptometer, zooals die door Kentgens is geconstrueerd en voor het onderzoek gebruikt. Voor een uitvoerige beschrijving van deze adaptometer wordt naar de dissertatie van Kentgens<sup>60</sup> verwezen. Ondanks een klein nadeel, n.l. dat door het gebruik van Tscherningsche glazen de lichtintensiteiten niet naar believen kunnen gevarieerd worden, voldoet deze methode verder aan alle eischen, die aan een goede adaptometer kunnen worden gesteld. Bovendien is Kentgens een der weinige auteurs, die goed gefundeerde normale grenswaarden voor het donkerzien geeft. Met deze normale grenswaarden zijn bij mijn onderzoek de verkregen uitkomsten vergeleken.

De uitvoering der bepalingen geschiedde door leden van de commissie van de Gezondheidsraad, die door massa-onderzoekingen reeds geroutineerd waren in deze bepalingmethode. Deze omstandigheid vermeerderd natuurlijk de betrouwbaarheid der uitkomsten. De bepaling zelf geschiedde op de vol-

gende wijze, zooals door *Kentgens* aangegeven. Er wordt begonnen met de patiënt gedurende eenige minuten aan een zoo sterke verlichting te exponeren, dat al het staafjesrood gebleekt wordt. Vervolgens wordt de patiënt door een maskertje lichtdicht met de adaptometer verbonden en na 1 minuut wordt met behulp van verschillende opeenvolgende *Tscherningsche* glazen onderzocht, bij welke waarde voor het eerst licht wordt waargenomen. De proef wordt na 3, 5, 10 en 20 minuten herhaald. De gevonden grenswaarden werden in krommen uitgezet, de tijden op de absis en de drempelwaarden op de ordinaat. Tenslotte worden deze krommen vergeleken met die, zooals ze voor normale menschen is gevonden.

### § 5. *Indeeling van het materiaal.*

Zooals reeds eerder vermeld, zijn op enkele contrôle-bepalingen na alle bepalingen van het Vitamine A-gehalte zoowel van het bloedserum, van de urine als van de lever, benevens alle donker-adaptatiemetingen verricht bij lijders aan tuberculose. De redenen, waarom bij hen niet behoefde te worden overgegaan naar een onderverdeeling volgens geslacht, leeftijd en welstand, zijn op pag. 50 uitvoerig medegedeeld. Om nu na te gaan of er eenig verband bestaat tusschen Vitamine A-gehalte van het bloedserum en de ernst of aard der tuberculose, was het noodzakelijk onze patiënten volgens deze maatstaven in groepen te verdeelen. Nu is deze op het eerste gezicht zoo eenvoudig lijkende opdracht bijna niet uitvoerbaar. Veel pogingen zijn hiertoe reeds aangewend; een goed overzicht hiervan geeft *Rehberg*<sup>87</sup>. Enkele der voornaamste indeelingen zullen achtereenvolgens opgenoemd en de redenen erbij vermeld worden, waarom ze wel of niet in mijn onderzoek een plaats kregen.

#### a. *Indeeling naar de symptomen.*

Over het algemeen zal deze indeeling naar b.v. het aantal bacillen in het sputum, de temperatuur en de bezinkingssnelheid der erythrocyten niet voldoen, daar deze factoren inconstant zijn en soms ook de werkelijke ziekte-toestand niet weergeven. Zoo kunnen b.v. kleine optredende infiltraten of een acute pleuritische reactie hooge koorts geven, terwijl uitgebreide dubbelzijdige processen gedurende geruime tijd koorts-



vrij kunnen verlopen. Ditzelfde geldt in meer of mindere mate voor de bezinkingssnelheid. Uit de literatuur was echter gebleken, dat de factor koorts van groote invloed kan zijn op het Vitamine A-gehalte van het bloedserum. (zie hiervoor uitvoe-riger pag. 56)

Daarom werd nagegaan, of er verband bestond tusschen de Vitamine A-bloedspiegel en de hoogste temperatuur, die bij de patiënten gedurende de laatste 24 uur vóór de bloedafname geregistreerd werd. Uitgaande van veel waarnemingen, die aantoonen, dat in het groote meerendeel der gevallen het aantal tubercelbacillen in het sputum parallel gaat met caverne-vorming of caverne-verdwijning, is, daar de caverne-vorming wel in mijn onderzoek betrokken werd, het verband tusschen het Vitamine A-gehalte en het bacillen-gehalte niet meer apart onderzocht.

#### *b. Indeeling naar de quantitative uitbreiding der ziekte.*

Allereerst is hierbij onderscheid gemaakt tusschen het tuberculeus proces, enkel gelocaliseerd in de long en dat waarbij ook de darm mede aangetast was. Dat enkel de darmafwijking hiervoor uitgekozen en andere localisaties buiten beschouwing gelaten werden, vindt zijn oorzaak in de reeds eerder vermelde mogelijkheid van een verlaging van het Vitamine A-gehalte van het bloed door de darmafwijking zelf. Daar het röntgenologisch onderzoek de eenige methode is, om de uitbreiding van het proces met eenige nauwkeurigheid te benaderen, heb ik wat betreft de longen de indeeling van *B r ä u n i n g*<sup>12</sup> gevolgd:

- A. Max. breedte van een voorste ribeinde + een intercostaalruimte of de top.
- B. Max. breedte van 3 intercostaalruimten of top tot hilus.
- C. Uitgebreider dan B.
- D. Als A maar dubbelzijdig.
- E. Als B " "
- F. Als C " "

Wat betreft de darm, is de indeeling gemaakt naar het röntgenologisch beeld zooals beschreven is door *B r o n k h o r s t* in de ziektegeschiedenissen der patiënten. Hierbij werd de volgende indeeling gemaakt:

- a. sterk positief;
- b. positief;
- c. verdacht;
- d. verbeterend.

c. *Indeeling naar de kwaliteit van het proces.*

De anatomisch-clinische indeeling van de aard van het proces n.l. exsudatief, productief, induratief, fibreus of cirrhotisch zijn niet in de resultaten van mijn onderzoek verwerkt; allereerst omdat het soms zeer moeilijk, ja bijna onmogelijk is uit te maken in welk van die anatomische begrippen een bepaald proces thuishoort, en vervolgens omdat wel eenige algemeene symptomen van activiteit (o.a. temperatuur) in verband met de Vitamine A-spiegel uitvoerig werden nagegaan en deze symptomen al dikwijls een uiting zijn van de aard der tuberculeuze processen. Toch werd onderzocht of er eenig verband bestond tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloedserum en de uitgebreidheid van eventueel aanwezig weefselverval (cavernen), daar O u d e n d a l<sup>82</sup> nog onlangs een paralliteit tusschen deze beiden meende te kunnen aantonen.

d. *Indeeling naar de klinische ziektebeelden.*

Ook deze indeeling, die naast de pathogenese hoofdzakelijk berust op de weerstand die een patiënt op een bepaald moment tegen de tuberculose bezit, werd niet door ons gevolgd. Patiënten lijdende aan bronchiaal-kliertuberculose of andere primaire aandoeningen kwamen in mijn materiaal niet voor, evenmin snel letaal verlopende kazige pneumoniën. Wel kwamen er eenige pleuritiden voor, die echter enkel in het onderzoek gewaardeerd werden, in zooverre zij tot uiting kwamen in algemeene verschijnselen van activiteit.

§ 6. *Berekening van het materiaal.*

Daar een statistische bewerking van het materiaal voor de goede beoordeeling van de resultaten van het onderzoek noodzakelijk is, volgen hier de statistische formules, die bij de berekening van het resultaat gebruikt werden.

Het arithmetisch gemiddelde werd berekend met de volgende formule

$$M = \frac{\Sigma(X)}{N}$$



waarbij N het aantal bepalingen voorstelt en X de gemeten grootheden.

De standaardafwijking of middelbare fout werd volgens de formule

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (x)^2}{N}}$$

berekend, waarbij x de afwijkingen van het gemiddelde voorstelt.

Voor de berekening, of het verschil der gemiddelden van 2 reeksen bepalingen significant is, werd de volgende formule gebruikt

$$\sigma_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}$$

waarbij  $\sigma_1$  en  $N_1$  respectievelijk de standaard-afwijking en het aantal bepalingen van een der beide te vergelijken reeksen bepalingen voorstelt en  $\sigma_2$  en  $N_2$  die van de andere reeks. Wanneer het quotiënt van het verschil der gemiddelden van de beide reeksen en  $\sigma_{\text{diff}}$  grooter was dan 3, dan werd het verschil als significant beschouwd.

## HOOFDSTUK III

### RESULTATEN VAN EIGEN ONDERZOEK

Met de inachtneming van de in het vorige hoofdstuk gemotiveerde voorwaarden werden alle bepalingen, wier resultaten hieronder vermeld staan, verricht.

TABEL I.

Vitamine A-gehalte van het bloed van alle onderzochte patiënten lijdende aan tuberculose.

Vit. A-geh. per 10cc. ser.	Aantal waarnem.	Percent. van 't totaal	Aantal waarnem.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc. serum
0-1 I.E.	5	1,6	328	$3,3 \pm 1,5$ I.E.
1-2 "	59	17,8		
2-3 "	83	26,3		
3-4 "	74	20,3		
4-5 "	56	17,6		
5-6 "	36	11,4		
6-7 "	12	3,9		
7-8 "	2	0,8		
8-9 "	1	0,3		
Totaal	328	100%		

Wanneer wij bovenstaande cijfers bekijken, blijkt, dat bij ongeveer 2/3 van het aantal bepalingen het Vitamine A-gehalte van het bloed lager ligt dan 4 I.E. Dit percentage lagere waarden is veel grooter dan andere Nederlandsche onderzoekers gedurende de laatste jaren met dezelfde bepalingsmethode, bij gezonde personen gevonden hebben. Dit komt ook tot uiting in het veel lagere gemiddelde van alle bepalingen, die door ons bij de patiënten verricht zijn. (verder te noemen als algemeen gemiddelde).

Uit de volgende, door ons opgestelde vergelijkingstabellen zal getracht worden de oorzaak van dit lage gehalte aan Vitamine A in het bloed van lijdende aan tuberculose op te sporen.



§ 1. Wat is de oorzaak van het lage gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijders aan tuberculose?

a. Is een laag Vitamine A-gehalte van het voedsel oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde?

Om bovenstaande vraag te beantwoorden, heb ik het bloed onderzocht van 24 klinisch geheel gezonde personen van het personeel van Berg en Bosch, die geruime tijd hetzelfde voedsel genoten als de patiënten. Het is nog van belang op te merken, dat bij allen de reactie van Von Pirquet negatief was, waardoor een verborgen tuberculeuze infectie uitgesloten mocht worden geacht.

TABEL II.

Vitamine A-gehalte van het bloed van 24 gezonde personen, die hetzelfde voedsel genoten als de patiënten.

Vit. A-geh. per 10cc. ser.	Aantal waarnem.	Percent. van 't totaal	Aantal waarnem.	Gemidd. Vit.-A-geh. per 10cc. ser. v. 24 bep.
2-3 I.E.	2	8	24	4,6 ± 1,1
3-4 "	7	29,3		
4-5 "	5	21,—		
5-6 "	9	37,7		
6-7 "	1	4,—		
Totaal	24	100 %.		

Wij hebben in het hoofdstuk over „Vitamine A-gebrek” gezien, dat de Vitamine A-bloedspiegel van gezonde personen sterk kan variëren, voornamelijk afhankelijk van het Vitamine A-gehalte van het opgenomen voedsel, en dat al deze verschillende waarden „normaal” genoemd mogen worden. Er bestaan dus voor gezonde personen hoog normale, middel normale en laag normale waarden.

Wij moeten bij het beoordeelen der resultaten van het onderzoek van onze patiënten er dus rekening mede houden, dat ook al waren ze volkomen gezond, hun gemiddelde bloedspiegel, hoofdzakelijk ten gevolge van de dagelijksche Vitamine A-toevoer met het voedsel, ± 4,6 I.E. Vitamine A zou bedragen.

Dat dit Vitamine A-gehalte van het voedsel echter niet de enige oorzaak van het lage algemeen gemiddelde kan zijn, blijkt hieruit, dat na statistische berekening het verschil van het algemeen gemiddelde (Tabel I) en van de gemiddelde waarde van de bepalingen bij de 24 gezonde personen uit het personeel (Tabel II) duidelijk significant is.

Dat er inderdaad nog een of meerdere andere factoren zullen zijn, die hun invloed op dit lage algemeene gemiddelde doen gelden, wordt nog waarschijnlijker, wanneer wij weten, dat ongeveer de helft der bepalingen geschiedde bij patiënten, die behalve het dagelijksche voedsel nog een extra dosis Vitamine A, in de vorm van levertraan of Blue-Vita kregen toegediend.

Om te zien of deze giften Vitamine A extra invloed gehad hebben op het algemeen gemiddelde, heb ik het materiaal eerst verdeeld in 2 groepen: zij die geen en zij die wel extra Vitamine A dagelijks kregen toegewezen. De 2e groep werd weer in 4 groepen onderverdeeld naar het aantal I.E. Vitamine A, dat de patiënten in totaal onafgebroken tot vóór de dag der bepaling extra genoten hadden, in de vorm van levertraan of Blue-Vita. De dagelijksche giften varieerden van 7500 tot 30.000 I.E. Vitamine A.

TABEL III.

Vitamine A-gehalte van het bloed van 2 groepen patiënten die al of niet extra giften Vit. A kregen.

Vit. A-geh. per 10cc. serum	Groep A zonder extra giften Vit. A		Groep B met extra gift. Vit. A		Groep	Aant. waarn.	Extra giften Vit. A in millioenen I.E.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc.ser.
	Aant. waarn.	Perc. v. tot.	Aant. waarn.	Perc. v. tot.				
0-1 I.E.	3	1,6	2	1,4	A	186	Geen	3,5 ± 1,5
1-2 "	26	13,8	33	23,2	B	142	0-1	3, - ± 1,4
2-3 "	38	20,6	45	31,7				
3-4 "	45	24,2	29	20,6				
4-5 "	37	20,1	19	13,3				
5-6 "	26	13,8	10	7,-	c	27	5-10	3,3 ± 1,3
6-7 "	8	4,4	4	2,8	d	8	<10	2,8 ± 1,2
7-8 "	2	1,-	—	—				
8-9 "	1	0,5	—	—				
Totaal	186	100 %	142	100 %				



Uit tabel III blijkt, dat er geen groot verschil bestaat tusschen het algemeen gemiddelde (Tabel I), noch met het gemiddelde van groep A, noch met dat van groep B. Deze verschillen bleken dan ook niet significant te zijn. Vergelijken we het gemiddelde van groep A met dat van groep B onderling, dan blijkt het verschil bijna significant te zijn. We mogen echter groep A zoo maar niet met groep B vergelijken, daar door de oorlogsomstandigheden genoodzaakt, alleen meer ernstig zieke patiënten extra giften Vitamine A kregen toegewezen. Dit waren dus diegenen, die een meer uitgebreid proces hadden, die gewoonlijk de meeste verschijnselen van activiteit vertoonden en die de meeste complicaties hadden.

*Wij mogen hieruit dus alleen concludeeren, dat andere factoren dan de Vitamine A-opname van nog meer invloed zullen zijn bij meer ernstig zieke patiënten, dan bij minder ernstige.*

b. *Is een gestoorde resorptie van Vitamine A in de darm oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde?*

Zooals reeds in Hoofdstuk II op pag. 52 uitvoerig is medegedeeld, kunnen ziekelijke veranderingen van de darm oorzaak zijn van een gestoorde resorptie. Daar bij een deel onzer patiënten de tuberculose, behalve tot longafwijkingen ook heeft geleid tot min of meer uitgebreide ulceratieve veranderingen van het darmslijmvlies, lag het voor de hand na te gaan, of er eenig verband zou bestaan tusschen deze darmafwijkingen en het lage algemeen gemiddelde. Hiertoe werd eerst het materiaal verdeeld in 2 groepen, n.l. zij bij wie röntgenologisch wel een darm-tuberculose kon worden aangetoond en zij bij wie dit niet het geval was of bij wie geen röntgenologisch darmonderzoek verricht is, daar er geen enkele verdenking op deze afwijking aanwezig was. De eerste groep werd bovendien nog onderverdeeld in 4 groepen, naar de röntgenologische beschrijving van de darmafwijking, n.l.

- a. sterk positief,
- b. positief,
- c. verdacht,
- d. verbeterend.

Het verschil tusschen groep A en B van Tabel IV blijkt na statistische berekening duidelijk significant te zijn, terwijl het verschil van dit gemiddelde met het algemeen gemiddelde

TABEL IV.

Vitamine A-gehalte van het bloed van 2 groepen patiënten, al of niet lijdende aan darmtuberculose.

Vit. A-geh. per 10cc. serum	Groep A. geen darmtuberc. aanget.		Groep B. wel darmtuberc. aanget.		Groep	Aant. waarn.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc. ser.
	Aant. waarnem.	Perc. v. tot.	Aant. waarnem.	Perc. v. tot.			
0-1 I.E.	3	1,2	2	2,8	A.	256	3,5±1,5
1-2 "	36	12,5	23	32,-			
2-3 "	55	22,1	28	39,-	B.	72	2,5±1,-
3-4 "	65	25,2	9	12,4			
4-5 "	46	18,5	10	13,8	a.	28	1,8±0,6
5-6 "	36	14,5	—	—	b.	24	2,6±0,6
6-7 "	12	4,8	—	—	c.	11	3,1±0,7
7-8 "	2	0,8	—	—	d.	9	3,7±1,1
8-9 "	1	0,4	—	—			
Totaal	256	100%.	72	100%.			

ook significant is. Tevens blijkt uit de onderverdeling van groep B, dat hoe uitgebreider de darmafwijking is, hoe lager het gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed is.

*Concludeerend mogen we dus zeggen, dat we bij patiënten met darmtuberculose een duidelijk lager gemiddelde vinden dan het algemeen gemiddelde en dat dit gemiddelde lager wordt naar gelang de afwijkingen toenemen.*

Uit deze conclusies rijst direct de vraag of de oorzaak van dit zeer lage Vitamine A-gehalte in het bloed bij lijdende aan darmtuberculose, gelegen zou kunnen zijn in een gestoorde resorptie. Om deze vraag nader tot een oplossing te brengen heb ik bij een aantal patiënten een Vitamine A-belastingscurve vervaardigd. (De uitvoering hiervan is in Hoofdstuk III § 2. f 4 beschreven).

Hiervoor werden 3 groepen patiënten uitgezocht:

Groep I. Bij wie röntgenologisch geen darmafwijking kon worden aangetoond of bij wie geen röntgenologisch darmonderzoek verricht was, omdat geen verdenking op deze afwijking aanwezig was.

Groep II. Bij wie het röntgenologisch darmonderzoek positief uitviel.

Groep III. Bij wie bovendien nog een diarrhée aanwezig was.



TABEL V.

Vitamine A-belastingscurve van 4 patiënten enkel lijdende aan longtuberculose.

Ziekte- gesch. No.	Vit. A- geh. per 10cc. serum nuchter	Vit. A- geh. per 10cc. serum 4 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 6 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 8 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 24 uur na belast. met 40.000 I.E.
6560	1,1	6,2	—	5,9	2,—
6489	2,—	8,6	5,3	—	2,9
6677	2,2	8,3	—	6,4	3,—
6389	2,9	6,7	5,6	4,6	—
Gemiddeld	2,1	7,4	5,4	5,6	2,6

TABEL VI.

Vitamine A-belastingscurve van 4 patiënten lijdende aan darmtuberculose zonder diarrhée.

Ziekte- gesch. No.	Vit. A- geh. per 10cc. serum nuchter	Vit. A- geh. per 10cc. serum 4 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 6 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 8 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 24 uur na belast. met 40.000 I.E.
6609	1,4	9,1	8,2	2,9	—
6572	1,7	5,8	5,8	3,2	—
6302	1,9	8,4	5,3	—	2,3
6589	2,9	5,2	4,3	—	3,—
Gemiddeld	2,—	7,1	4,9	3,—	2,6

Uit alle curven blijkt, dat de stijging 4 uur na de belasting met Vitamine A het grootst is. Een eventueele resorptiestoornis zal dus voornamelijk in het Vitamine A-gehalte van het bloed op deze tijd tot uiting komen. Beschouwen wij de gemiddelde nuchter waarden der 3 tabellen, dan blijkt, dat deze ongeveer gelijk zijn. De gemiddelde waarden 4 uur na de belasting blijken voor Tabel V en VI ongeveer gelijk te zijn, terwijl die

van Tabel VII beduidend lager liggen. Het aantal belastingscurven was te klein om de uitkomsten statistisch te bewerken, maar het verschil tusschen de eerste 2 tabellen en de 3e is zoo groot, dat er zeer waarschijnlijk ook andere factoren dan enkel het toeval hier hun invloed doen gelden.

TABEL VII.

Vitamine A-belastingsproef van 6 patiënten lijdende aan darmtuberculose met diarrhée.

Ziekte- gesch. No.	Vit. A- geh. per 10cc. serum nuchter	Vit. A- geh. per 10cc. serum 4 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 6 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 8 uur na belast. met 40.000 I.E.	Vit. A- geh. per 10cc. serum 24 uur na belast. met 40.000 I.E.
6492	1,2	4,3	—	3,—	1,4
6448	1,6	5,5	4,7	—	1,8
6717	1,9	4,7	—	—	2,—
3837	1,9	5,2	3,1	—	2,—
6410	2,3	5,2	4,1	—	2,2
6575	2,8	4,8	—	2,9	—
Gemiddeld	1,9	4,9	4,—	2,9	1,9

De gemiddelde curven van de groep personen zonder darmtuberculose en die van de groep met darmtuberculose zonder diarrhée liggen dus op dezelfde hoogte. Daar er geen enkele reden is om bij de eerste groep een gestoorde resorptie aan te nemen, zal dit dus evenmin het geval zijn bij de tweede groep. Daar de gemiddelde curve der groep patiënten met darmtuberculose en met diarrhée beduidend lager ligt dan die van de beide andere groepen, mogen wij bij deze patiënten dus wel een gestoorde resorptie aannemen.

*Met eenige voorzichtigheid, gezien het kleine-aantal waarnemingen, mag de volgende conclusie getrokken worden: dat darmtuberculose de resorptie van het Vitamine A weinig of niet beïnvloedt; dat echter de bijkomende factor diarrhée een ongunstige invloed hierop uitoefent.*



- c. *Is het Vitamine A-gehalte van de lever, eventueel beïnvloed door ziekelijke veranderingen in dit orgaan, oorzaak van het lage algemeen gemiddelde?*

Zooals reeds op pag. 53 uitvoerig werd medegedeeld, kunnen ziekelijke veranderingen van de lever, vooral van de Kupffersche sterzellen de omzetting van carotine in Vitamine A en de opstapeling van Vitamine A in dit orgaan belemmeren. Daar het aannemelijk is dat, wanneer het voornaamste lichaamsdepôt van het Vitamine A n.l. de lever, geen of nagenoeg geen Vitamine A bevat, dit van invloed zal zijn op het Vitamine A-gehalte van het bloed, hebben we dus nagegaan hoe het met de vulling van dit Vitamine A-depôt gesteld was en of er eenig verband bestond tusschen eventueel gevonden ziekelijke afwijkingen in de lever en het Vitamine A-gehalte van dit orgaan.

TABEL VIII.

Vitamine A-gehalte van 10 levers van lijders aan tuberculose met de ziekelijke afwijkingen dezer levers.

Ziekte geschiedenis No.	Ziekelijke verandering der levercellen	Ziekelijke verandering der Kupffersche sterzellen	Tuberculeuze verandering van de lever	Vit. A geh. per lever gr. v. d. R. kwab	Vit. A-geh. per 10cc. serum
6609	max. vervetting	max. verv. overig. norm.	geen	86,5	1,2
2248K.	zeer sterke "	weinig " " "	enkele tuberk.	113,8	1,2
6492	weinig " hyperaemie	geen	talrijke "	161,3	2,2
6355	geen	geen	enkele "	359,6	1,8
9562	geen	geen	geen	558,-	1,4
1857K.	uitgebr. amyloïde degener. veel vet	veel " " "	geen	748,-	3,1
6166	sterke vervetting periferie der eilandjes weinig vet in levercellen	weinig " " " vrij veel ijzer	geen	1148,2	1,9
6392	sterke vervetting	weinig verv.	enkele "	2330,-	1,5
6213	weinig "	zeer st. " " "	" "	3275,9	1,8
3837	" "	vrij " " " "	" "	12930,6	1,9

Uit het literatuur overzicht is gebleken, dat het Vitamine A-gehalte van de lever bij normale personen (ongevallen) gewoonlijk tusschen 100 en 300 I.E. per gram lever bedraagt,

terwijl dit voor personen, gestorven aan tuberculose in vele gevallen hooger ligt. (zie hiervoor pag. 19). Van onze waarnemingen vallen er slechts 2 onder het gemiddelde van normale personen, terwijl van de overige, de meeste zeer aanzienlijk hooger liggen.

Vergelijken we de door ons gevonden waarden met de pathologische veranderingen die in de levers gevonden zijn, dan blijkt, dat er weinig of geen verband hiertusschen te vinden is. Als voornaamste afwijkingen werden gevonden min of meer sterke vervetting van de lever en der Kupffersche sterzellen, en tuberculeuze afwijkingen in de vorm van tuberkels. De eerste 2 afwijkingen worden wel beschouwd als gevolgen van een hypervitaminose A. Wij vonden ze echter eveneens bij lage leverwaarden. Deze afwijkingen blijken nu, wat hun voorkomen en uitgebreidheid betreft, in geen enkel verband te staan met het Vitamine A-gehalte van de lever. Ook hebben deze afwijkingen, zooals blijkt, de opstapeling van Vitamine A in de lever niet zoodanig beïnvloed, dat hierdoor een te laag Vitamine A-gehalte van de lever ontstond, integendeel gaan de waarden in de meeste gevallen ver uit boven het gemiddelde. Uit de tabel blijkt verder, dat deze hooge leverwaarden niet geleid hebben tot een hooge Vitamine A-bloedspiegel. Waarmede deze hooge leverwaarden in verband zouden kunnen staan en hun verhouding tot de daarbij gevonden lage Vitamine A-gehalten van het bloed, zullen wij later in Hoofdstuk IV bespreken. *Thans mogen wij uit deze hooge waarden in de lever en de lage Vitamine A-waarden in het bloed concludeeren, dat het Vitamine A-gehalte van de lever als zoodanig bij onze patiënten niet de oorzaak geweest zal zijn van het lage algemeen gemiddelde.*

d. *Is de uitscheiding van Vitamine A met de urine oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde?*

Deze vraag hebben wij trachten te beantwoorden, door bij een 30-tal patiënten, die een zeer laag Vitamine A-gehalte van het bloed hadden, na te gaan of er Vitamine A in urine voorkwam. Hoewel wij met het uitzoeken van patiënten voor dit onderzoek er rekening mee gehouden hebben dat verschillende auteurs Vitamine A in de urine vinden enkel bij ernstig zieke tuberculose patiënten, hebben wij bij geen van de 30 door ons onderzochte urines ook maar een spoor Vitamine A kun-



nen aantoonen, zelfs niet nadat enkele patiënten eenige dagen voor het onderzoek belast waren met 150.000 I.E. Vitamine A per dag.

*Wij mogen dus aannemen, dat de uitscheiding van Vitamine A in de urine, geen oorzaak zal zijn van het lage algemeen gemiddelde.*

Door bijzondere omstandigheden was het ons niet mogelijk de Vitamine A-uitscheiding met de faeces te bepalen. Een nader onderzoek zal hier gewenscht zijn. (zie hiervoor ook blz. ?).

*e. Is een verhoogd verbruik van Vitamine A in het lichaam, oorzaak van het lage algemeen gemiddelde?*

Het verhoogde verbruik van Vitamine A in het lichaam wordt gewoonlijk veroorzaakt door een verhoogde oxydatie. Daar thyreotoxicosis als oorzaak hiervoor kon uitgeschakeld worden, bleef als voornaamste oorzaak de verhoogde lichaamstemperatuur over. Om na te gaan welke invloed koorts op het Vitamine A-gehalte van het bloed kan hebben, werd het materiaal eerst ingedeeld in 5 groepen, naar gelang de hoogte der temperatuur. Hiervoor werd gekozen de hoogste temperatuur die in de laatste 24 uur vóór de bloedafname werd geregistreerd. De temperatuur werd oraal opgenomen.

Uit achterstaande tabel blijkt ten eerste dat, naar gelang de temperatuur stijgt, er een duidelijke afname is van de gemiddelde Vitamine A-waarde. De verschillen tusschen de gemiddelden der groepen A, C en E blijken na statistische berekening duidelijk significant te zijn. Vervolgens blijkt, dat het gemiddelde Vitamine A-gehalte van de 132 waarnemingen bij patiënten zonder temperatuursverhoging, niet zoo heel veel afwijkt van de gemiddelde waarde die wij bij 24 gezonde personen gevonden hebben, die geruime tijd dezelfde hoeveelheid Vitamine A met het voedsel opgenomen hadden. (Tabel II). Het verschil tusschen de gemiddelden dezer beide groepen is in het geheel niet significant. Het blijkt dus wel, dat koorts een zeer belangrijke factor is, die het Vitamine A-gehalte van het bloed in ongunstige zin beïnvloedt.

Dit wordt nog eviderter uit de volgende door ons gedane waarnemingen.

TABEL IX.

Vitamine A-gehalte van het bloed van 5 groepen patiënten ingedeeld naar de lichaamstemperatuur.

Vit. A- geh. pr. 10cc. serum	Groep A Temp. 36°—37°		Groep B Temp. 37°—37,5°		Groep C Temp. 37,5°—38°		Groep D Temp. 38°—39°		Groep E Temp. 39°—>		Groep	Aant. waarn.	Gemidd. Vit. A- gehalte per 10cc. serum
	Aant. waarn.	% van het tot.	Aant. waarn.	% van het tot.	Aant. waarn.	% van het tot.	Aant. waarn.	% van het tot.	Aant. waarn.	% van het tot.			
0—1 I.E.	—	—	1	1,4	1	1,4	—	—	3	13,5	A.	132	4,1 ± 1,1
1—2 "	5	3,8	6	8,—	17	23,5	17	55,2	14	64,—	B.	74	3,6 ± 1,3
2—3 "	27	20,5	16	21,2	28	41,3	10	32,—	2	9,—	C.	69	2,7 ± 1,1
3—4 "	33	25,—	25	35,—	12	17,6	2	6,4	2	9,—	D.	31	2,2 ± 1,—
4—5 "	32	24,3	16	21,2	6	8,8	1	3,2	1	4,5	E.	22	1,7 ± 1,—
5—6 "	24	18,2	6	8,—	5	7,4	1	3,2	—	—			
6—7 "	8	6,—	4	5,2	—	—	—	—	—	—			
7—8 "	2	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—			
8—9 "	1	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—			
Totaal	132	100%	74	100%	69	100%	31	100%	22	100%			

Uit de beschouwing der waarnemingen van Tabel X blijkt duidelijk, hoe een sterk verlaagd Vitamine A-gehalte van het



TABEL X.

Tien waarnemingen waaruit de invloed van koorts op het Vitamine A-gehalte afgeleid kan worden.

Geval	Ziekte- geschied. No.	Data	Vit. A per 10cc. serum	Lichaams- temp.	Vermoedelijke oorzaak der temp. verhoging	Extra giften Vit. A tusschen de bepalingen
I	6342	3- 3-'41	2,6	38,5	pleur. reactie	geen
		11- 3-'41	5,1	36,8		
		3- 4-'41	2,4	38,-	" "	
		19- 4-'41	4,7	36,9		
II	6506	25- 1-'41	1,9	38,8	" "	geen
		24- 2-'41	5,9	37,3		
III		28- 3-'41	1,-	38	" "	geen
		24- 4-'41	2,9	37,6		
		21- 7-'41	3,5	37,-		
IV	6453	24-12-'40	1,2	39,1	" "	geen
		7- 1-'41	5,2	37,2		
V	6172	1- 2-'41	5,9	37,2	1 dag na tho- racoplastiek	geen
		3- 3-'41	2,4	38,5		
		10- 3-'41	4,6	37,5		
VI	6177	14- 7-'41	5,1	37,2	reactiv. van tuberc proces	geen
		28- 7-'41	1,8	38,5		
VII	6394	7-12-'40	0,3	39,2	agranulocytose	± 200.000 I.E. ± 700.000 "
		15- 2-'41	3,3	37,-		
		30- 4-'41	5,1	36,7		
VIII	6340	10-12-'40	0,7	39 -	pleur. reactie	± 500.000 " ± 2.000.000 "
		18- 1-'41	2,-	37,2		
		30- 4-'41	4,5	36,8		
IX	6592	4- 2-'41	0,5	39,1	sterk actief tub. proces	± 500.000 " ± 1.000.000 "
		17- 3-'41	2,4	38,2		
		10- 5-'41	4,2	37,3	toename van proces	
X	6571	14- 1-'41	1,4	39,5	pleur. reactie	± 500.000 "
		18- 2-'41	5,-	37,-		

bloed soms in zeer korte tijd al, ook zonder dat er extra Vitamine A wordt toegevoegd, sterk kan stijgen. In die tusschentijd

blijkt dan steeds de temperatuursverhooging, die door verschillende oorzaken tot stand was gekomen, te zijn teruggegaan, terwijl het tuberculeus longproces in de meeste gevallen stationair bleef. Geval IX is een voorbeeld, waaruit blijkt, hoe een zeer lage Vitamine A-spiegel, ondanks verergering van het tuberculeus longproces, tegelijk met de daling der temperatuur, sterk stijgt.

Uit Tabel III toonden wij aan, dat extra giften Vitamine A het gemiddelde Vitamine A-gehalte niet hebben kunnen doen stijgen. Wij mogen dus geneigd zijn aan te nemen, dat de gegeven hoeveelheden in gevallen VII tot en met X van niet veel invloed op de Vitamine A-spiegel zullen geweest zijn.

*Concludeerend mogen we dus zeggen, dat koorts een zeer sterke invloed heeft op het Vitamine A-gehalte van het bloed en wel, hoe hoger de koorts hoe lager de Vitamine A-spiegel. Deze invloed is zelfs zoo groot, dat het Vitamine A-gehalte van onze tuberculeuze patiënten, die geen koorts hebben, maar een weinig lager ligt dan dat van gezonde personen, die hetzelfde voedsel als deze patiënten genieten.*

- f. *Is de uitgebreidheid van het tuberculeus proces in de long oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde?*

Na onderzocht te hebben in hoeverre het lage Vitamine A-gehalte van het bloed, dat bij onze tuberculeuze patiënten gevonden was, veroorzaakt zou zijn door een verminderde Vitamine A-opname met het voedsel, een gestoorde Vitamine A-resorptie, een verhoogde uitscheiding of een verhoogd verbruik, restte nog de vraag te beantwoorden, in hoeverre de uitbreiding en de aard (verweking) van het tuberculeus proces zelf nog van invloed hierop zouden zijn. Om na te gaan of er eenig verband bestaat tusschen de uitbreiding van het tuberculeus proces in de long en de Vitamine A-spiegel van het bloed, hebben wij het materiaal ingedeeld op de wijze, die *B r a ü n i n g* aangeeft en die op pag. ? beschreven staat.

Bij beschouwing van de tabellen XI en XIa blijken de gemiddelde waarden van de groepen A., B., C., D. en E. onderling weinig te verschillen. Statistische berekeningen wijzen uit, dat deze verschillen ook niet significant zijn. Wel significant zijn de verschillen der gemiddelden van deze 5 groepen met die van groep F.

*Uit deze gegevens mogen we opmaken, dat er geen duidelijk*



TABEL XI.

Het Vitamine A-gehalte van het bloed van 6 groepen patiënten, ingedeeld volgens de uitgebreidheid van het tuberculeus proces in de long. (naar B r a ü n i n g).

Vit. A- geh. per 10cc. serum	Groep A.		Groep B.		Groep C.		Groep	Aant. waarn.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc. serum
	Aant. waarn.	% van het geheel	Aant. waarn.	% van het geheel	Aant. waarn.	% van het geheel			
0-1 I.E.	1	1,4	2	2,8	—	—	A.	70	3,8 ± 1,4
1-2 "	6	8,5	9	12,1	11	29,7			
2-3 "	9	11,9	19	27,3	11	29,7			
3-4 "	21	30,4	15	21,7	5	13,6	B.	70	3,4 ± 1,6
4-5 "	17	24,5	10	14,4	7	18,9			
5-6 "	13	19,—	10	14,4	2	5,4	C.	70	3,— ± 1,4
6-7 "	2	2,9	5	7,3	—	—			
7-8 "	1	1,4	—	—	1	2,7			
Totaal	70	100%	70	100%	37	100%			

TABEL XIa.

Vit. A- geh. per 10cc. serum	Groep D.		Groep E.		Groep F.		Groep	Aant. waarn.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc. serum
	Aant. waarn.	% van het geheel	Aant. waarn.	% van het geheel	Aant. waarn.	% van het geheel			
0-1 I.E.	—	—	—	—	2	3,7	D.	12	3,6 ± 1,2
1-2 "	1	8,3	9	10,6	23	42,7			
2-3 "	2	16,7	27	31,7	15	27,7			
3-4 "	5	41,7	20	23,5	8	14,8	E.	85	3,6 ± 1,3
4-5 "	1	8,3	15	17,6	6	11,1			
5-6 "	2	16,7	9	10,6	—	—	F.	54	2,4 ± 1,1
6-7 "	1	8,3	4	4,8	—	—			
7-8 "	—	—	—	—	—	—			
8-9 "	—	—	1	1,2	—	—			
Totaal	12	100%	85	100%	54	100%			

verband bestaat tusschen de uitbreiding van het tuberculeus proces in de long en het Vitamine A-gehalte van het bloed. Het lage gemiddelde van groep F., waarbij het proces zeer uitgebreide deelen van beide longen beslaat, moet dus aan andere factoren worden toegeschreven.

g. Is het verval van longweefsel in het tuberculeus proces, oorzaak geweest van het lage algemeen gemiddelde?

Om dit na te gaan werd het materiaal verdeeld in 2 groepen. Bij groep A, bestaande uit 149 waarnemingen, kon noch bij gewoon, noch bij planigrafisch Röntgenonderzoek een caverne worden aangetoond, terwijl dit wel het geval was bij groep B, bestaande uit 179 waarnemingen.

TABEL XII.

Het Vitamine A-gehalte van 2 groepen patiënten al of niet met een aantoonbare caverne.

Vit. A-geh. per 10cc. serum	Groep A. geen carverne aantoonb.		Groep B. wel caverne aantoonb.		Groep	Aant. waarn.	Gemidd. Vit. A- geh. per 10cc. ser.
	Aant. waarnem.	Perc. v. tot.	Aant. waarnem.	Perc. v. tot.			
0-1 I.E.	3	2	2	1,1	A.	149	3,6 ± 1,6
1-2 "	17	11,5	42	24,3			
2-3 "	29	19,4	54	29,8			
3-4 "	40	26,7	34	18,9			
4-5 "	30	20,1	26	14,3	B.	179	3,05 ± 1,4
5-6 "	17	11,5	19	10,5			
6-7 "	10	6,7	2	1,1			
7-8 "	2	1,4	—	—			
8-9 "	1	0,7	—	—			
Totaal	149	100%	179	100%			

De conclusie van Oudendal naar aanleiding van zijn onderzoek in het Sanatorium „Oranje Nassau Oord", dat het lage Vitamine A-gehalte van zijn patiënten, lijdende aan longtuberculose, parallel gaat met het weefselverval, kunnen wij uit ons onderzoek niet bevestigen. Immers uit Tabel XII blijkt het verschil der gemiddelden van beide groepen niet erg groot te zijn. Volgens berekening mag het juist niet significant genoemd worden. De resultaten van Oudendal en de onze stemmen, wat betreft de patiënten met een caverneus proces goed overeen; het groote verschil is echter in Groep A te vinden. Oudendal heeft n.l. bij zijn patiënten zonder weefselverval in de longen, geen enkele waarneming onder de



4 I.E. terwijl uit bovenstaande tabel blijkt, dat 60 % van onze waarnemingen in die groep, beneden deze waarde ligt. Later in de beschouwingen naar aanleiding van ons onderzoek, komen wij hierop nog terug.

*Nu is het voldoende te constateeren, dat uit ons onderzoek geen duidelijk verband blijkt tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het verval van longweefsel in het tuberculeus proces.*

§ 2. Bestaat er bij lijders aan tuberculose een Vitamine A-gebrek in het organisme?

a. Over het verband tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever, bij lijders aan tuberculose.

TABEL XIII.

Vitamine A-gehalte van het, kort voor de dood afgenomen bloed en dat van de levers van 10 overleden patiënten.

Ziekte- geschied No.	Vit. A-geh. per 10cc. serum	Vit. A-geh. per gram lever, van R. kwab	Extra giften Vit. A.
6609	1,2 I.E.	86,5	—
2248K.	1,2 "	113,8	—
6492	2,2 "	161,3	± 500.000 I.E.
6355	1,8 "	359,6	—
6562	1,4 "	558,—	± 1.500.000 "
1875K.	3,1 "	748,—	± 7.000.000 "
6166	1,9 "	1148,2	± 4.000.000 "
6392	1,5 "	2330,—	± 8.000.000 "
6213	1,8 "	3275,—	± 12.000.000 "
3837	1,9 "	12.930,—	± 10.000.000 "

Tabel XIII leert ons overduidelijk, dat er bij onze patiënten geen enkele correlatie bestaat tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever. De bloedspiegel zegt ons hier niets omtrent de eventueele Vitamine A-reserve van het organisme. Zeer lage bloedspiegels komen voor bij zeer hooge leverreserven. De eventueele oorzaken van deze wanverhouding zullen in Hoofdstuk IV nog behandeld worden. Deze onderzoekingen zijn dus een bevestiging van wat uit de literatuur reeds uit minder evidente waarnemingen vermoed werd, (zie Hoofdstuk I), dat bij lijders aan tuberculose het Vitamine A-

gehalte van het bloed geen enkele aanwijzing is voor een Vitamine A-gebrek in het organisme. De vraag, of er ondanks de hooge en zeer hooge leverreserven, bij lijdens aan tuberculose, toch nog een Vitamine A-gebrek zou kunnen bestaan, met welke zienswijze zooals ook uit de literatuur blijkt, misschien toch wel rekening moet gehouden worden, zal in het volgende, onder b. worden beantwoord. Wel blijkt uit Tabel XIII, dat er een verband bestaat tusschen de opgenomen hoeveelheid Vitamine A over geruime tijd en het Vitamine A-gehalte van de lever. Dit zou dan bewijzen, dat er ook bij menschen een verband tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en de Vitamine A-opname zou bestaan, zooals dit o.a. door J. M. Jansen<sup>55</sup> voor ratten duidelijk is aangetoond. Een voorbehoud moet hier echter nog gemaakt worden, dat de meeste van de door ons onderzochte levers ook pathologische veranderingen vertoonden, die echter weer geen verband met het Vitamine A-gehalte hielden.

b. *Over het verband tusschen het d.a.v., het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever, bij lijdens aan tuberculose.*

Bij deze onderzoekingen zijn wij er van uitgegaan, dat de bepalingmethode der donkeradaptatie, die wij gebruikten, in het algemeen voldoet aan de eischen die men aan een goede adaptatiemeting kan stellen. Een klein bezwaar aan deze methode verbonden, is het gebruik van Tscherningsche glazen, waardoor de lichtintensiteiten niet naar believen gevarieerd konden worden. Daar wij bovendien de verkregen adaptatiecurve vergeleken met statistisch vastgestelde normale waarden (standaardcurve van M a t t h e y-K e n t g e n s), meenen wij de door ons gevonden stoornissen in de donkeradaptatie, ook als pathologisch te mogen beschouwen. De eenige stoornis, die wij konden aantoonen, bestond in een licht verhoogde einddrempel na 20 minuten donkeradaptatie.

Tabel XIV geeft de statistisch vastgestelde normale donkeradaptatiecurve weer, zooals die door M a t t h e y-K e n t g e n s wordt opgegeven en welke door ons als vergelijkingscurve werd gebruikt.

Uit Tabel XV op blz. 83 blijkt, dat van de 43 ondezochte patiënten ongeveer 50 % een licht gestoorde donkeradaptatie vertoonden. Dit percentage komt overeen met dat wat door



TABEL XIV.

Standaardcurve van Matthey-Kentgens.

Tijd	Millilux
1 Min.	58,46
4 "	15,99
10 "	1,33
16 "	0,053
19 "	0,025
25 "	0,016
28 "	0,0082
31 "	0,0084

TABEL XV.

Vitamine A-gehalte van het bloed en donkeradaptatiemetingen bij 43 lijdere aan tuberculose.

Vit. A-gehalte per 10cc. serum	Ongestoorde donker-adaptatie	Licht gestoorde donker-adaptatie
0-1 I.E.	—	1
1-2 "	3	4
2-3 "	5	8
3-4 "	4	2
4-5 "	5	4
5-6 "	3	3
6-7 "	1	—
Totaal	21	22

Getz<sup>42</sup> c.s., Harris en Harter<sup>49</sup> voor lijdere aan tuberculose werd gevonden. Tevens blijkt duidelijk, dat er geen enkele correlatie bestaat tusschen het Vitamina A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradapteeren, zelfs niet wanneer de bloedspiegel lager ligt dan 3 I.E., onder welke waarde Lindqvist regelmatig bij gezonde personen een gestoorde donkeradaptatie vond. Deze waarnemingen mogen dus ook als bewijs dienen, dat het Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijdere aan tuberculose, niets zegt omtrent het al of niet bestaan van een Vitamine A-gebrek in de retina.

Uit Tabel XIII is gebleken, dat het Vitamine A-gehalte van de lever samenhangt met de opgenomen hoeveelheden Vitamine A over geruime tijd. Van de 22 patiënten bij wie een

gestoorde donkeradaptatie gevonden werd, kregen er slechts 5 geen extra giften Vitamine A, terwijl de overigen in totaal, onafgebroken tot de dag der bepaling, hoeveelheden Vitamine A kregen toegewezen, die varieerden van 40.000 I.E. tot 10.000.000 I.E. Hieronder waren 6 patiënten die meer dan 5.000.000 I.E. Vitamine A in totaal gekregen hadden.

De gegevens van Tabel XIII in aanmerking nemend, mogen we dus aannemen, dat bij deze personen zeker een sterk verhoogd Vitamine A-gehalte van de lever aanwezig is. Deze verhoogde lichaamsreserven zijn dus niet voldoende gebleken om een ongestoorde donkeradaptatie te waarborgen. De uit de literatuur gemaakte veronderstelling (zie Hoofdstuk I) dat zelfs bij sterk verhoogd Vitamine A-gehalte van de lever nog een Vitamine A-gebrek in de retina kan voorkomen, krijgt door het bovenstaande wel steun. Hoe dit echter mogelijk is, zal in het volgend Hoofdstuk nader worden gezien.



## HOOFDSTUK IV

### EENIGE BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN EIGEN ONDERZOEK

In het eerste hoofdstuk van dit proefschrift, werden de algemeene problemen en bestaande opvattingen omtrent het aantoonen en voorkomen van een Vitamine A-gebrek bij den mensch, aan de hand der uit de literatuur bekend geworden experimenteele en clinische gegevens, critisch besproken. Onze eigen onderzoekingen hadden nu, naast het opsporen der oorzaken van de veelal bij lijders aan tuberculose gevonden lage Vitamine A-bloedspiegels, waarop wij hieronder nog nader zullen terugkomen, ook tot doel, na te gaan, in hoeverre de door ons geformuleerde conclusies, over het bestaan en het aantoonen van een algemeen Vitamine A-gebrek in het organisme van overigens gezonde personen, ook zouden gelden voor onze patiënten, die alle lijdende waren aan tuberculose. Dit was van groot belang, daar de door ons getrokken conclusies over het Vitamine A-gebrek, vrij sterk afwijken van die, welke tot heden veelal als vaststaand worden aangenomen. Het ons ten dienste staande patiëntenmateriaal leende zich daarom zoo uitstekend voor een dergelijke toetsing, omdat vrij dikwijls de meening verkondigd wordt, dat bij lijders aan tuberculose een algemeen Vitamine A-gebrek in het organisme heerscht. Deze meening vindt zijn oorsprong in de twee volgende feiten. Allereerst het dikwijls voorkomen van een laag Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijders aan tuberculose en vervolgens de mededeelingen van het gunstig therapeutisch effect van levertraan bij deze patiënten.

Wij zagen reeds, dat men van een algemeen Vitamine A-gebrek mag spreken, wanneer de algemeene biologische Vitamine A-werking niet meer optimaal verloopt of m.a.w. wanneer de algemeene gezondheidstoestand ten gevolge van dit gebrek niet meer optimaal is. Om nu deze toestand in een organisme te kunnen aantoonen, moet men echter over betrouwbare criteria beschikken. Deze betrouwbare criteria bleken, zooals wij zagen, alleen te bestaan voor die toestanden van algemeen Vitamine A-gebrek in een organisme, die

wij aangeduid hebben met de benamingen „avitaminose A" en „prae-avitaminose A". Hoewel deze toestanden onder normale omstandigheden, bij de gebruikelijke voeding in ons land plegen voor te komen, was de mogelijkheid niet uitgesloten, dat bij een of meer onzer patiënten, de factor „tuberculose" op het ontstaan van deze toestanden, van invloed zou zijn geweest. Geen der door ons onderzochte patiënten vertoonde echter ook maar één der voor de avitaminose A of prae-avitaminose A karakteristieke symptomen. Wanneer men dan ook spreekt over het voorkomen van een algemeen Vitamine A-gebrek bij lijders aan tuberculose, heeft men deze toestanden niet op het oog. Men bedoelt hiermede dan een derde toestand van algemeen Vitamine A-gebrek aan te duiden, die men gaarne „hypovitaminose A" noemt, waarmede men dan te kennen wil geven, dat er een minder gunstige algemeene gezondheidstoestand bestaat ten gevolge van het Vitamine A-gebrek. Nu hebben wij in het eerste hoofdstuk, uit de gegevens der literatuur getracht aan te toonen, dat de criteria, die men algemeen gebruikt om een dergelijke toestand van hypovitaminose A aan te toonen, n.l. het Vitamine A-gehalte van het bloed, dat van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie, hiervoor niet deugen. Dit volgde uit het feit, dat de praemissen waarvan men uitging voor de vaststelling van deze criteria en waarop het begrip hypovitaminose A voornamelijk steunt, onjuist bleken te zijn. Twee van de drie praemissen gingen met name uit van de theorie eener open communicatie van de Vitamine A-reservoirs (vnl. bloed-lever-retina) waarbij men dan aannam, dat er bepaalde verhoudingen bestaan tusschen de Vitamine A-gehalten der verschillende organen, en dat de absolute waarde van het Vitamine A-gehalte van het eene orgaan, zal afhangen van de totale aanwezige hoeveelheid Vitamine A in het lichaam of m.a.w. dat één orgaanspiegel een maatstaf vormt voor de totale Vitamine A-positie in een organisme. Ook onze directe vergelijkingsonderzoekingen bij lijders aan tuberculose bewijzen, dat deze opvattingen onjuist zijn. Gezien de waarnemingen uit de literatuur, leek dit al waarschijnlijk, hoewel er slechts indirecte vergelijkingsonderzoekingen tusschen de Vitamine A-waarden van bloed, lever en retina, bij lijders aan tuberculose bekend zijn, daar de bepalingen der verschillende organen niet bij dezelfde personen hadden plaats gehad. (zie hoofdstuk I).

Wij zelf konden geen enkele correlatie tusschen het Vita-



mine A-gehalte van het bloed en dat van de lever (Tabel XIII) en tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie (Tabel XV) aantoonen. Dat er zeer waarschijnlijk evenmin een correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie bestaat blijkt uit het feit, dat in 77,4 % van de gevallen, waarbij een gestoorde donkeradaptatie gevonden werd, groote extra hoeveelheden Vitamine A werden toegediend, welke zooals gebleken is, grootendeels in de lever werden opgestapeld. (Tabel XIV). Deze waarnemingen mogen dus als bewijs gelden, dat de beide grondstellingen onjuist zijn, waarop het begrip „hypovitaminose A” is opgebouwd, n.l. dat het Vitamine A-gehalte van een der Vitamine A-reservoirs een maatstaf is voor de Vitamine A-positie van het geheele organisme en dat alle orgaanspiegels tot elkaar in bepaalde vaste verhoudingen staan.

Andere door ons verrichte onderzoekingen bewijzen, dat de meening, dat voor een goede algemeene biologische Vitamine A-werking dus voor een goede algemeene gezondheidstoestand het Vitamine A-gehalte van het bloed boven de 8 I.E. per 10cc. serum moet liggen, niet houdbaar is. Deze meening miste, zooals we zagen, niet alleen ieder wetenschappelijk bewijs, maar bleek bovendien in strijd met de feiten. Uit Tabel II blijkt, dat bij 24 volkomen gezonde leden van het interne dienstpersoneel van Berg en Bosch, de Vitamine A-waarden van het bloed, varieerden van 2 tot 7 I.E. per 10cc. serum. Bij 37,3 % van deze waarnemingen, lag het Vitamine A-gehalte van het bloed beneden de 4 I.E. De voeding van deze personen was ten tijde van het onderzoek zeer goed en overvloedig; alleen werd in plaats van boter, margarine-melange gebruikt, welke 15 % roomboter bevatte. De gezondheidstoestand van het dienstpersoneel, waaruit deze personen gekozen waren, is over het algemeen uitstekend. Ziekten zijn zeldzaam en worden uiteraard alle opgemerkt. Ernstige tuberculeuze infecties zijn, ondanks het contact met zwaar zieke patiënten, uitermate zeldzaam; lichte infecties komen voor, maar niet meer, eerder minder dan elders.

Dat de Vitamine A-bloedspiegel bij deze gezonde personen uit het personeel, lager ligt dan die, welke bij veel andere groepen gezonde personen gevonden is, is enkel te verklaren uit het feit, dat bij deze laatsten de hoeveelheden Vitamine A, die dagelijks met het voedsel opgenomen werden, hooger lagen



dan bij de eersten. Wij mogen zeggen, dat een gemiddeld gehalte van ongeveer 4,6 I.E. Vitamine A (Tabel II) „normaal“ is voor gezonde personen, die een evengroote dagelijksche hoeveelheid Vitamine A opnemen, als de door ons onderzochte personen.

Een Vitamine A-bloedspiegel onder de 8 I.E. per 10cc. serum, behoeft dus geen reden te zijn voor een minder gunstige gezondheidstoestand. Zelfs zeer lage waarden komen voor bij volkomen gezonde personen. Dit is dus een bevestiging van de conclusies, welke wij aangaande dit probleem reeds uit de gegevens der literatuur getrokken hadden.

De eenige ons ten dienste staande middelen, om een inzicht te krijgen in de totale Vitamine A-positie van een organisme, n.l. de bepaling van het Vitamine A-gehalte van het bloed, dat van de lever en van het donkeradaptatievermogen, blijken dus voor dit doel onvoldoende te zijn. Wanneer er dus geen duidelijke manifeste verschijnselen kunnen worden waargenomen, is het ook niet juist om bij lijders aan tuberculose te spreken van een algemeen Vitamine A-gebrek of van een hypovitaminose A, enkel op het vinden van een lage bloedspiegel of een minder goed donkeradaptatievermogen. In dit laatste geval mogen we, zooals wij meenden te kunnen aantoonen, hoogstens van een lokaal Vitamine A-gebrek spreken, dat echter geen enkel verband met de algemeene gezondheidstoestand behoeft te hebben. (Hoofdstuk I, § 3h).

Dat het diagnostiseeren van een hypovitaminose A bij lijders aan tuberculose, enkel op het vinden van een lage bloedspiegel, principieel onjuist moet zijn, blijkt bovendien nog zeer duidelijk uit de door ons verrichte waarnemingen, waarbij de invloed van de lichaamstemperatuur op het Vitamine A-gehalte van het bloed werd nagegaan. Uit de gegevens van Tabel IX blijkt, dat koorts een sterk verlagende invloed op de Vitamine A-bloedspiegel uitoefent. Naarmate de koorts stijgt, daalt het Vitamine A-gehalte van het bloed. Uit Tabel X blijkt daarenboven, dat na de koorts, ook zonder toevoeging van extra giften Vitamine A, de bloedspiegel snel stijgt.

Er kunnen dus bij dezelfde algemeene Vitamine A-positie in hetzelfde organisme, verschillende A-bloedspiegels voorkomen, hetgeen een bewijs te meer is, dat de bloedspiegel niet deugt om de totale Vitamine A-positie, dus ook niet om een eventueel Vitamine A-gebrek aan te toonen. Dat ook een lage Vitamine A-bloedspiegel niet persé een slechte voorziening



der weefsels met Vitamine A beteekent, blijkt tevens uit de door ons vervaardigde belastingscurven. (Tabel V, VI, VII). Hieruit blijkt immers, dat het bloed, ook bij lage nuchterwaarden, als transportorgaan zijn functie ten volle kan vervullen. Zoowel Drummond, Bell en Palmer<sup>26</sup> als Stepp<sup>101</sup> konden bij patiënten met chylurie aantonen, dat het Vitamine A direct in de lymphbanen wordt opgenomen en dus met de ductus thoracicus in de bloedbaan komt. Het bloed heeft dus alle gelegenheid dit Vitamine aan de weefsels af te geven.

Een tweede orgument, dat dikwijls gebruikt wordt om het bestaan van een hypovitaminose A bij lijders aan tuberculose te bewijzen, is de gunstige therapeutische werking, die soms van levertraan bij deze ziekte wordt gezien en die dan aan Vitamine A wordt toegeschreven. Deze argumentatie hebben wij in Hoofdstuk I § 3-j. trachten te weerleggen, door er o.a. op te wijzen, dat wanneer ziekten, die met de avitaminose A in geen enkel verband staan, gunstig op toediening van Vitamine A reageeren, dit niet te danken is aan de specifieke anti-avitaminotische werking, maar aan de niet specifieke pharmacodynamische werking van het Vitamine A, waarbij dit Vitamine zich dus geheel gedraagt als zoo vele andere geneesmiddelen. Men mag dus bij tuberculose evenmin van een Vitamine-A-gebrek spreken, als bij een polyarthritis rheumatica acuta van een salicyl-gebrek, omdat toediening van groote doses Vitamine A een gunstig therapeutisch effect op deze eerstgenoemde ziekte uitoefent en groote doses salicyl een gunstige therapeutische werking hebben bij laatstgenoemde ziekte. Daarbij komt nog, dat ondanks de vele proefnemingen, het therapeutisch effect van Vitamine A-concentraten bij longtuberculose, nog niet wetenschappelijk bewezen is.

Oudendaal<sup>82</sup> meent op grond van zijn onderzoekingen, wel een gunstige werking van groote dagelijksche giften Vitamine A, bij lijders aan longtuberculose te kunnen aannemen. Het verschil in de percentages „verbeteringen” bij de twee door hem onderzochte groepen patiënten, (66 % van de 41 gevallen tegen 42 % van de 106 gevallen) waarvan de eene groep extra groote giften Vitamine A kreeg en de andere niet, blijkt echter na statistische berekening niet significant te zijn. Het is derhalve niet juist, dat op grond van deze wetenschappelijk niet vaststaande verschillen, aangeraden wordt aan lijders aan longtuberculose minstens 30.000 I.E. Vitamine A per dag te geven. Om alle misverstand te voorkomen, zij hier nog eens



nadrukkelijk vastgesteld, dat de algemeene ervaring ons heeft geleerd, dat levertraan een gunstige werking heeft bij longtuberculose. Wij weten echter niet of deze moet worden toegeschreven aan Vitamine A of aan andere bekende of onbekende stoffen die de levertraan bevat. Ditzelfde geldt voor de darmtuberculose, welke zeer gunstig op toediening van groote doses Vitamine A, D en C reageeren. (Mc. Conckey<sup>7</sup>). Ook is het echter niet eenvoudig, te achterhalen welke rol het Vitamine A bij dit genezingsproces speelt, daar het niet geoorloofd is te experimenteren met patiënten, die ten gevolge van de tuberculeuze afwijkingen in de darm, er prognostisch al zoo ongunstig voor staan.

Wij moeten thans nog bezien, in hoeverre ons onderzoek een antwoord geeft op de vraag, waarom het Vitamine A-gehalte van het bloed, over het algemeen bij lijders aan tuberculose, zooveel lager ligt dan bij gezonde personen. (zie ook Tabel I en II). Het verschil tusschen de gemiddelde Vitamine A-waarden van het bloed der patiënten en een contrôlegroep, die hetzelfde voedsel als de patiënten genoot, bleek na statistische berekening, duidelijk significant. Nadat die factoren, die op Vitamine A-bloedspiegel van invloed kunnen zijn en die voor een onderzoek in aanmerking kwamen, systematisch waren nagegaan, bleken er 3 factoren te zijn, waaruit het lage gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed van onze patiënten, kan verklaard worden n.l.

1. De Vitamine A-opname met het voedsel.
2. Diarree (als gevolg van darmtuberculose).
3. Koorts.

Ad. 1. Na, wat uit de literatuur hierover bekend geworden is, is het niet verwonderlijk, dat het Vitamine A-gehalte van het dagelijksche voedsel, ook bij onze patiënten van groote invloed was op het Vitamine A-gehalte van het bloed. Dit kan bewezen worden uit het feit, dat volkomen gezonde personen, waarvan dus redelijkerwijze kan verwacht worden, dat de resorptie, verbruik en vorming van het Vitamine A uit carotine ongeveer normaal verlopen, en die geruime tijd hetzelfde voedsel als de patiënten genoten, een gemiddelde Vitamine A-bloedspiegel bezaten van 4,6 I.E. Wij mogen hieruit dus concludeeren, dat onze patiënten, alleen al door de dagelijksche hoeveelheid Vitamine A, die zij met het voedsel nuttigden, een gemiddelde Vitamine A-bloedspiegel van 4,6 I.E. zouden



gehad hebben. Daar dit gemiddelde echter nog beduidend lager lag en 3,3 I.E. bedroeg, was het zeker, dat nog een of meer andere factoren hierop hun invloed zouden uitoefenen. Voor een klein percentage der gevallen kon deze factor gevonden worden in de diarrhee, die als complicatie van darmtuberculose somwijlen optrad. Voor het overgrootste deel der gevallen, bleek de koorts van beslissende invloed op dit lage gemiddelde geweest te zijn.

Ad 2. Uit door ons verrichte belastingsproeven (Tabel V, VI en VII) is duidelijk de ongunstige invloed van de diarrhee op de resorptie tot uiting gekomen. Ook dit is niet verwonderlijk, daar snelle darmpassage een optimale resorptie kan verhinderen, welke tenslotte weer zal resulteren in een laag Vitamine A-gehalte van het bloed. Ook treedt de diarrhee gewoonlijk pas op wanneer de darmtuberculose reeds in een vergevorderd stadium verkeert, waarbij dan ook zeer groote deelen van de dunne darm aangetast zijn. Bij beginnende darmtuberculose, welke gewoonlijk enkel gelocaliseerd is in het coecum en flexura ultima ilëi en waarbij geen diarrhee optreedt, konden wij geen duidelijke resorptiestoornissen vaststellen. De invloed, die de diarrhee echter op het lage gemiddelde Vitamine A-gehalte van alle onderzochte patiënten gehad heeft, is maar zeer gering geweest, daar er maar een zeer klein aantal bepalingen (11 van 320) geschiedde bij personen, die aan deze afwijkingen leden.

Ad 3. De factor, die van zeer groote invloed bleek op het lage gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijders aan tuberculose, was de lichaamstemperatuur. Het werd zelfs duidelijk, dat deze factor van doorslaggevendé beteekenis was. Immers, de gemiddelde waarde van de 132 waarnemingen, verricht bij patiënten met normale temperatuur, bedroeg 4,1 I.E. Vitamine A per 10cc. serum, terwijl de gemiddelde waarde van 24 gezonde personen, die hetzelfde voedsel genoten, 4,6 I.E. Vitamine A bedroeg. Dit verschil bleek nu na statistische berekening niet significant te zijn. Daarenboven vonden wij, dat hoe hooger de temperatuur steeg, hoe lager het Vitamine A-gehalte werd. (Tabel IX). Hierbij zou de opmerking gemaakt kunnen worden, dat de patiënten met koorts, waarschijnlijk lijdende waren aan de meest destructieve en uitgebreide vormen der tuberculose, zoodat het misschien deze factoren zouden zijn, die de verlaging van het Vitamine A-gehalte van het bloed bewerkstelligen.



Uit Tabel XI en XIII blijkt echter, dat noch de aard noch de uitgebreidheid van het tuberculeuze proces, op zichzelf van merkbare invloed op het gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed geweest is. Dit in tegenstelling met O u d e n d a l,<sup>82</sup> die meende, wel een groote invloed van het verval van longweefsel op het Vitamine A-gehalte van het bloed te kunnen vaststellen. Deze meening baseert hij allereerst op het vinden van lagere Vitamine A-waarden bij patiënten met cavernen, dan bij patiënten zonder cavernen, vervolgens op het voorkomen van urochromogeen bij patiënten met lage Vitamine A-waarden en tenslotte op het dalen van het Vitamine A-gehalte van het bloed bij cavernenvorming (activeering) van het tuberculeus proces. Uit zijn mededeeling blijkt, dat O u d e n d a l de factor „koorts” heelemaal niet in overweging heeft genomen en deze factor geeft toch een meer plausibele verklaring voor de feiten, waarop O u d e n d a l zijn meening baseert, dan het verval van longweefsel. Dat hij, in tegenstelling met onze waarnemingen, bij patiënten zonder cavernen geen Vitamine A-gehalte onder de 4 I.E. per 10cc. serum gevonden heeft, vindt zijn oorzaak hierin, dat in deze categorie geen patiënten aanwezig waren, bij wie zich een complicatie voordeed. Immers, deze auteur zelf zegt, dat hij, behalve bij cavernenvorming, ook een daling van het Vitamine A-gehalte waarnam bij optredende complicaties, als gewrichtstuberculose, empyeem, laryngitis enz. Nu gaan deze afwijkingen gewoonlijk wel met koorts gepaard en niet met groot weefselverval. Waren er ook patiënten met deze complicaties wel in de tweede categorie opgenomen, dan zou het verschil tusschen beide groepen, evenals bij onze onderzoekingen, waarschijnlijk uiterst gering zijn geweest. Wat betreft de positieve urochromogeenreactie, deze wordt behalve bij prognostisch ongunstige tuberculose, ook gevonden bij mazelen, typhus, paratyphus, septische toestanden en maligne granuloom, ziekten die zeker niet met groot weefselverval maar alle wel met koorts gepaard gaan. Dat hij bij cavernenvorming een daling van het Vitamine A-gehalte van het bloed zag optreden, is ook niet verwonderlijk, als men weet, dat dergelijke pathologische processen bijna steeds met algemeene verschijnselen van activiteit, dus ook met koorts gepaard gaan. Onze meening is dan ook, dat de lichaamstemperatuur de voornaamste factor is voor het ontstaan van het lage Vitamine A-gehalte in het bloed bij lijders aan tuberculose.



De reden waarom nu het Vitamine A-gehalte van het bloed in sommige omstandigheden, (b.v. koorts) zoo laag is, ondanks zeer hoge leverreserven, is nog niet met zekerheid bekend. (Tabel XII). Het is onwaarschijnlijk, dat enkel een verhoogd verbruik hiervoor verantwoordelijk zou zijn, daar dan toch de zeer groot leverreserven niet goed verklaarbaar zijn.

L i n d q v i s t <sup>65</sup> moest zijn koortsende patiënten met pneumonie, dagelijksch de enorme hoeveelheden van 250.000 I.E. Vitamine A geven, wilde hun bloedspiegel aanmerkelijk stijgen. Het is toch moeilijk aan te nemen, dat deze hoeveelheden alleen door verhoogd verbruik zouden te niet gaan.

In hoeverre storing of blokkeering van het Reticulo-Endotheliale-Stelsel op de discongruentie tusschen bloed en leverwaarde bij koorts van invloed is, staat ook nog niet vast.

T h i e l e <sup>110</sup> meent, dat koorts het R.E.S. zoodanig in beslag neemt, dat het zijn reguleerende functie bij de opstapeling in en omvorming van Vitamine A uit carotine niet goed meer kan vervullen. Dit zou dan uiteindelijk resulteren in een laag Vitamine A-gehalte van het bloed. Hiertegen pleit toch wel, dat het Vitamine A-gehalte van de lever van vele onzer overleden patiënten zeer hoog was, dus dat het opstapelingsvermogen van het Vitamine A in de lever blijkbaar, ondanks de gewoonlijk langdurige periode van temperatuursverhoging, die aan de dood voorafgegaan was, niet bijzonder geleden had.

Het meest waarschijnlijke is wel, dat de physisch-chemische toestand van het bloed in deze gevallen zoodanig veranderd is, dat ondanks voldoende aanbod en reserve, het niet in staat is, meer dan een bepaalde geringe hoeveelheid Vitamine A per cc. vast te houden. Dat deze mogelijkheid inderdaad groot is, komt ook tot uiting in de door ons verrichte belastingsproeven. (Tabel V, VI, VII). Het groote Vitamine A-aanbod bij deze proeven, doet het Vitamine A-gehalte van het bloed, al is het nog zoo laag, in korte tijd snel stijgen. Het bloed heeft echter niet de macht om deze groote hoeveelheden Vitamine A, die het direct vanuit de ductus thoracicus krijgt toegevoegd en dus wel moet opnemen, ook vast te houden; binnen 24 uur is het weer op zijn oude niveau teruggekeerd. Het ligt voor de hand, hierbij te denken aan veranderde verhoudingen der vetten en lipoiden in het bloed, daar het Vitamine A een in vet oplosbaar Vitamine is. L i n d q v i s t kon echter geen direct verband tusschen het Vitamine A- en cholesterine-gehalte van het bloed aantonen. H i s s i n k <sup>52</sup> wijst op het verband tusschen

de Vitamine A-bloedspiegel en veranderingen in het eiwitpectrum. Nadere onderzoekingen zullen moeten uitmaken, in hoeverre dit verband het gevolg kan zijn van een zekere affiniteit van het Vitamine A voor bepaalde eiwitlichamen in het bloed, of dus een verandering in het eiwitpectrum oorzaak zou kunnen zijn van een verlaging van het Vitamine A-gehalte van het bloed bij koorts en andere ziekelijke toestanden.



## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In Hoofdstuk I wordt, aan de hand van de uit de literatuur bekend geworden klinische en experimenteele gegevens, een kritische beschouwing geleverd over het Vitamine A-gebrek.

Na een korte inleiding wordt uitvoerig uiteengezet, dat men onderscheid dient te maken, tusschen een algemeen en een lokaal Vitamine A-gebrek.

Onder een algemeen Vitamine A-gebrek wordt een toestand in een organisme verstaan, waarbij een Vitamine A-gebrek in *alle* Vitamine A-reservoirs van het organisme bestaat, en hetwelk zich uit in een vermindering der algemeene biologische Vitamine A-werking, waardoor bepaalde ziekteverschijnselen optreden.

Onder een lokaal Vitamine A-gebrek wordt een toestand in een organisme verstaan, waarbij een Vitamine A-gebrek slechts in een enkel Vitamine A-reservoir bestaat, hetwelk zich uit in een verminderde locale biologische Vitamine A-werking en waarbij pathologische verschijnselen optreden in het betreffende orgaan.

Vervolgens wordt aangetoond, dat er twee pathologische toestanden voorkomen, die gepaard gaan met een algemeen Vitamine A-gebrek. Deze zijn de „avitaminose A" en „prae-avitaminose A", welke op grond van afzonderlijke klinische ziektebeelden onderscheiden worden en waarbij alle Vitamine A-reservoirs van het organisme uitgeput of nagenoeg uitgeput zijn. Vervolgens wordt het begrip „hypovitaminose A", zooals het thans nog vrijwel algemeen wordt aanvaard, als volgt gedefinieerd. Onder hypovitaminose A verstaat men een toestand, waarbij *alle* Vitamine A-reservoirs een te laag Vitamine A-gehalte zouden bezitten, en waarbij eveneens een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking zou voorkomen. Er wordt aangetoond, dat voor het diagnostiseeren van een hypovitaminose A in bovengenoemde zin, ons strikt genomen geen criteria ten dienste slaan, daar de eenige, die hiervoor steeds gebruikt worden, met name de bepaling van de Vitamine A-gehalten van het bloed en de lever en de donkeradaptatiemetingen, hiervoor onvoldoende zijn, omdat deze waarden ons geen inzicht geven in de algemeene biologische

Vitamine A-werking van het organisme. Hieruit wordt geconcludeerd, dat de diagnose hypovitaminose A, bedoeld als minder uitgesproken vorm van een avitaminose A, dus van een algemeen Vitamine A-gebrek, herhaaldelijk op onvoldoende gronden wordt gesteld. Aangetoond wordt, dat bij een gestoorde donkeradaptatie in de regel geen verschijnselen van verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking worden gevonden, zoodat dit verschijnsel alleen als verminderde locale biologische Vitamine A-werking moet beschouwd worden.

In aansluiting hieraan, wordt kritiek uitgeoefend op de bepalingswijze van de dagelijksche Vitamine A-behoefte.

Het eerste Hoofdstuk wordt besloten met een beschouwing over de prophylactische en therapeutische werking van het Vitamine A bij Vitamine A-gebrek en bij ziekten die met de avitaminose A in geen enkel verband staan. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tusschen een anti-avitaminotische en een pharmaco-dynamische werking van het Vitamine A.

In Hoofdstuk II wordt verantwoording afgelegd, over de wijze waarop ons eigen onderzoek geschiedde. Hiertoe worden in het kort de verschillende factoren beschreven, die het Vitamine A-gehalte van het bloed kunnen beïnvloeden, en de redenen opgegeven waarom deze wel of niet in ons onderzoek betrokken werden. Daarna volgt een uitvoerige bespreking van de techniek der onderzoekingsmethoden welke bij ons onderzoek gebruikt werden.

De resultaten van het eigen onderzoek, naar de oorzaak van het lage Vitamine A-gehalte bij lijders aan tuberculose en naar het voorkomen van een Vitamine A-gebrek bij deze patiënten, werden in het derde Hoofdstuk weergegeven.

In het 4e Hoofdstuk worden beschouwingen geleverd, naar aanleiding van het eigen onderzoek. Hierin worden de verkregen resultaten vergeleken met de conclusies, die uit de literatuur aangaande het Vitamine A-gebrek getrokken werden. Onze resultaten bleken hiermede geheel in overeenstemming te zijn.

De conclusies, welke uit de gegevens der literatuur en onze eigen onderzoekingen door ons zijn getrokken, luiden:

1. Onder avitaminose A wordt een pathologische toestand verstaan, die zich uit in een verhoorning en metaplasie van alle dek- en klierepitheel, met als voornaamste kenmerkende symptomen, nachtblindheid, keratomalacie en



xerophthalmie. Een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van een avitaminose A is een gedurende lange tijd geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel, zoodat men mag aannemen, dat het Vitamine A in alle Vitamine A-reservoirs van het organisme zeer miniem zal zijn en er dus een totale of nagenoeg totale Vitamine A-uitputtingstoestand bestaat. Het is zeer waarschijnlijk, dat er behalve deze Vitamine A-uitputtings-toestand ook nog andere conditioneele of constitutioneele factoren zijn, die voor het ontstaan der typische symptomen verantwoordelijk zijn. De avitaminose A komt hier te lande, onder normale omstandigheden, bij de gebruikelijke voeding, niet voor. De diagnose avitaminose A mag gesteld worden op de klinische symptomen en de kenmerkende anamnestiche gegevens omtrent het Vitamine A-tekort in het voedsel. Zij wordt ondersteund door het vinden van een minimaal Vitamine A-gehalte van het bloed.

2. Onder prae-avitaminose A wordt een pathologische toestand in een organisme verstaan, met als voornaamste kenmerkende verschijnselen, nachtblindheid en beginnende veranderingen van het epitheel van de cornea. Een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van deze toestand is het gedurende lange tijd geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel, zoodat men mag aannemen, dat het Vitamine A-gehalte van alle Vitamine A-reservoirs van het organisme, minimaal tot zeer laag zal zijn. De oorzaak, dat de prae-avitaminose A niet steeds overgaat in een avitaminose A, zou ofwel gelegen kunnen zijn in het feit, dat het Vitamine A-gehalte van alle Vitamine A-reservoirs hiervoor niet laag genoeg is, of in het feit, dat ondanks een laag genoeg Vitamine A-gehalte der Vitamine A-reservoirs, de eventueel voor het ontstaan van de kenmerkende symptomen van de avitaminose A noodzakelijke conditioneele of constitutioneele factoren, niet aanwezig zijn. De diagnose prae-avitaminose A mag met zekerheid gesteld worden op het aanwezig zijn van nachtblindheid en het vinden van typische afwijkingen aan de cornea, met de reflectograaf volgens Fischer, tevens op de anamnestiche gegevens omtrent het langdurig geheel of nagenoeg geheel ontbreken van Vitamine A in het voedsel. Zij wordt ondersteund door het vinden van een minimaal gehalte van Vitamine A in het bloed. De prae-avitaminose

- A komt hier te lande onder normale omstandigheden bij de gebruikelijke voeding niet voor. Het is minder juist deze toestand met de benaming latente avitaminose A aan te duiden.
3. Onder hypovitaminose A wordt gewoonlijk een pathologische toestand in een organisme verstaan, waarbij alle Vitamine A-reservoirs een te laag Vitamine A-gehalte bezitten, en die resulteert in een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking. Er staan ons echter geen behoorlijke criteria ten dienste om deze hypovitaminotische toestand te diagnostiseeren, daar noch het Vitamine A-gehalte van het bloed, noch dat van de lever, noch de donkeradaptatiemeting, principieel als maatstaf voor een verminderde algemeene biologische Vitamine A-werking mogen gebruikt worden. Hoogstens kunnen deze waarden een verminderde locale Vitamine A-werking aangeven. Maar deze toestand is principieel verschillend met de hierboven gedefinieerde en vrijwel algemeen aanvaarde hypovitaminose A. De bewering, dat er een hypovitaminose A in een organisme bestaat, wanneer de bloedspiegel lager dan 8 I.E. Vitamine A per 10cc. serum of het Vitamine A-gehalte van de lever minder dan 30 I.E. bedraagt, of wanneer het donkeradaptatievermogen gestoord blijkt, is niet juist.
  4. Er bestaat zeker in een aantal gevallen geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en dat van de lever. Er bestaat geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van het bloed en het vermogen tot donkeradaptatie. Er bestaat zeer waarschijnlijk geen correlatie tusschen het Vitamine A-gehalte van de lever en het vermogen tot donkeradaptatie.
  5. Het „normale” Vitamine A-gehalte van het bloed varieert binnen zeer ruime grenzen. Onder „normale” Vitamine A-gehalten verstaan wij die waarden, die gevonden worden bij normale d.i. gezonde personen.
  6. De donkeradaptatiemeting is niet bruikbaar als criterium voor de bepaling der dagelijksche Vitamine A-behoefte. Een criterium, dat voor alle individuen geldt en geschikt is ter bepaling van de dagelijksche Vitamine A-behoefte, is nog niet bekend.
  7. De therapeutische en prophylactische beteekenis van het Vitamine A moet onderscheiden worden in een specifieke anti-avitaminotische en in een niet specifieke pharmaco-



dynamische werking. Deze laatste alleen ter voorkoming of genezing van ziekten, die geen verband houden met de avitaminose A.

8. De voornaamste oorzaken van het lage gemiddelde Vitamine A-gehalte van het bloed bij lijders aan tuberculose zijn:

1. Koorts.
2. Diarrhee (als gevolg van darmtuberculose).

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

Chapter I contains a critical discussion of the deficiency of Vitamin A according to the clinical and experimental data supplied by literature.

A short introduction is followed by a detailed explanation as to the necessity of distinguishing a general deficiency of Vitamin A from a local one.

By a general deficiency of Vitamin A is understood the condition in an organism in which there exists a deficiency of Vitamin A in all reservoirs of Vitamin A in the organism and which manifests itself in a decrease of the general biological effect of Vitamin A, thus causing certain symptoms.

By a local deficiency of Vitamin A is understood the condition in an organism in which there exists a deficiency of Vitamin A in one reservoir of Vitamin A only, which manifests itself in a decreased local biological effect of Vitamin A and causes pathological symptoms in the organ concerned.

It is then proved that there are two pathological conditions that are accompanied by a general deficiency of Vitamin A. These are the avitaminosis A and prae-avitaminosis A, which can be distinguished the one from the other by different clinical morbid conditions and in which all reservoirs of Vitamin A are exhausted or nearly so.

Hypovitaminosis A as it is still almost generally understood today can be described as follows: Hypovitaminosis A is the condition in which all reservoirs of Vitamin A are supposed to contain an insufficient amount of Vitamin A and in which a decreased biological effect of Vitamin A is also supposed to exist. Strictly speaking, no criteria appear to be at our disposal to diagnose a hypovitaminosis A in the above-mentioned sense of the word, the only criteria used for this purpose, in particular the measurement of the amount of Vitamin A in the blood and in the liver and also dark adaptation measurements, being insufficient because the values acquired do not give us an idea of the general biological effect of the Vitamin A of the organism. This leads to the conclusion that the diagnosis hypovitaminosis A, in the sense of a less pronounced



form of avitaminosis A, consequently of a general deficiency of Vitamin A, is frequently made on insufficient arguments.

As a rule it is proved that no symptoms of a decreased general biological effect of Vitamin A are found in cases of a disturbed dark adaptation, so that this symptom has to be considered only as a decreased local biological effect of Vitamin A.

The method of measuring the amount of Vitamin A that is needed daily is subsequently criticized.

The first Chapter ends with a discussion of the prophylactic and therapeutic effect of the Vitamin A in cases of a deficiency of Vitamin A and in cases of diseases in which the avitaminosis A plays no part at all. Also a distinction is made between an anti-avitaminosis effect and a pharmaco-dynamical one.

In chapter II arguments are given for our own methods in a short description of the different factors that may exercise an influence on the amount of Vitamin A in the blood, containing also an explanation as to why we did or did not take them into consideration in our experiments. A detailed discussion follows of the technical execution of the methods of investigation, used by us.

Chapter III contains the results of our own investigation as to the cause of the low amount of Vitamin A found in cases of tuberculosis and the deficiency of Vitamin A in these cases.

In Chapter IV are discussed the results of own investigations, comparing with the results to be found in the literature. There is a good agreement between.

The conclusions, based by us upon information from literature and upon our own investigations are:

1. By avitaminosis A is understood a pathological condition, manifesting itself in a keratinisation and metaplasia of the epithelium of cutis et glandulae, the principal symptoms of which are hemeralopia, keratomalacia and xerophthalmia. A complete or nearly complete lack of Vitamin A in the food must have necessarily been existing for a long time in order to cause an avitaminosis A, so that it may be assumed that only a minimum amount of Vitamin A is present in all reservoirs of Vitamin A of the organism, causing a state of total or practically total exhaustion of Vitamin A. It is highly probable that still other conditional or constitutional factors are to be held responsible for causing the

characteristic symptoms, apart from this state of exhaustion of Vitamin A.

The avitaminosis A does not occur in our country under normal circumstances and with the usual food. The diagnosis „avitaminosis A” can be based upon the clinical symptoms and upon the typical anamnestic information concerning deficiency of Vitamin A in the food. The finding of a very small amount of Vitamin A in the blood confirms this diagnosis.

2. By prae-avitaminosis A is understood a pathological condition in an organism, the principal characteristic symptoms of which are hemeralopia and the beginning lesions of the epithelium of the cornea. A complete or nearly complete lack of Vitamin A in the food must have been necessarily existing for a long time in order to cause a prae-avitaminosis A, so that it may be assumed that the amount of Vitamin A present in all reservoirs of Vitamin A of the organism is small or very small.

The prae-avitaminosis A is not always succeeded by an avitaminosis A. This may be due either to the fact that the amount of Vitamin A in the reservoirs of Vitamin A is not yet small enough, or to the fact that in spite of the amount of Vitamin A, in the reservoirs of Vitamin A, being small enough, the conditional or constitutional factors that may be indispensable in creating the typical avitaminosis A, are lacking.

Prae-avitaminosis A can be definitely diagnosed when hemeralopia is found and typical lesions of the cornea can be found with the aid of Fischer's reflectograph, and also when the anamnestic information indicates a complete or nearly complete lack of Vitamin A in the food. This diagnosis will be supported by the finding of an extremely small amount of Vitamin A in the blood. Prae-avitaminosis A does not occur in our country under normal circumstances and with the usual food.

The description of this condition as a latent avitaminosis A is not entirely correct.

3. By hypovitaminosis A is generally understood a pathological condition in an organism, in which all reservoirs of Vitamin A contain too small an amount of Vitamin A, resulting in a decreased general biological effect of Vitamin A. However, we have no proper criteria at our disposal to



enable us to diagnose this condition of hypovitaminosis A, on the principle that neither the amount of Vitamin A in the blood, nor in the liver, nor dark adaptation measurements may be taken as a standard for the decreased general biological effect. At the very most, these values might indicate a decreased local biological effect of Vitamin A. But this condition differs fundamentally from the hypovitaminosis A, the definition of which is given above and is almost generally accepted. The statement that there exists a hypovitaminosis A in an organism when the blood level is lower than 8 I.E. of Vitamin A per 10cc. serum or when the amount of Vitamin A in the liver is less than 30 I.E. or when the dark adaptation is disturbed, is not right.

4. In a number of cases there is definitely no correlation between the amount of Vitamin A in the blood and the amount of Vitamin A in the liver. There is no correlation between the amount of Vitamin A in the blood and the dark adaptation. Also it is highly probable that there is no correlation between the amount of Vitamin A in the liver and the dark adaptation.
5. The „normal“ level of Vitamin A varies considerably. By normal levels of Vitamin A, are understood the values found by normal, that is to say healthy people.
6. The measurement of dark adaptation cannot be used as a criterium for the determination of the amount of Vitamin A needed daily. A criterium suitable for this purpose and also applicable to all persons, is not yet known.
7. The therapeutic and prophylactic significance of Vitamin A should be divided into a specific anti-avitaminosis effect and an effect of an specific pharmacodynamical character, the latter effect serving only to prevent or cure diseases in which avitaminosis A plays no part.
8. The low amount of Vitamin A in the blood in cases of tuberculosis is chiefly due to:
  - 1) Fever.
  - 2) Diarrhoea (owing to intestinal tuberculosis).

## ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUZFOLGERUNGEN

Das erste Kapitel enthält eine kritische Betrachtung der klinischen und experimentellen Befunde über den Vitamin A-mangel, welche in der Literatur niedergelegt sind.

Es wird dargelegt, dass man einen allgemeinen und lokalen Vitamin A-mangel unterscheiden muss.

Als allgemeiner Vitamin A-mangel hat jener Zustand im Organismus zu gelten, bei welchem ein Vitamin A-mangel in *allen* Vitamin A-reservoirs des Organismus herrscht und welcher zu einer allemeinen Einschränkung der biologischen Vitamin A-wirkung führt, wodurch bestimmte Krankheitssymptome sich einstellen.

Als lokaler Vitamin A-mangel hat jener Zustand im Organismus zu gelten, bei welchem ein Vitamin A-mangel nur in einem einzigen Vitamin A-reservoir herrscht, und welcher zu einer lokalen Einschränkung der biologischen Vitamin A-wirkung führt, wodurch bestimmte Krankheitssymptome in dem Organ, das an lokalem Vitamin A-mangel leidet, sich einstellen.

Es wird hierauf ausgeführt, das es zwei Krankheitszustände gibt, die mit allgemeinem Vitamin A-mangel gepaart gehen: die „Avitaminose A“, und die „Prae-avitamnose A“. Beide Krankheitszustände zeigen verschiedene Krankheitsbilder, obwohl in beiden Fällen alle Vitamin A-reservoirs des Körper ganz oder fast erschöpft sind. Als „Hypovitaminose A“, ein Begriff, der heute noch wohl überall gangbar ist, wäre jener Zustand zu definieren, in welchem alle Vitamin A-reservoirs einen zu geringen Vitamin A-gehalt hätten, und unzureichende Vitamin A-wirkung sich einstelle. Es wird gezeigt, das keine Kriterien bekannt sind, welche die Diagnose einer Hypovitamine A im Sinne dieser Definition ermöglichen, weil Bestimmungen des Vitamin A-gehalts von Blut und Leber, sowie die Messungen der Dunkeladaptation keine Einsicht in die allgemeine biologische Wirkung des Vitamin A im Körper zulassen, somit auch die Diagnose Hypovitaminose nicht gestatten. Hieraus wird geschlossen, das die Diagnose Hypovitaminose A, gedacht als weniger ausgesprochene Form eines allgemeinen Vitamin A-mangels, also einer Avitaminose A, öfter ohne zureichenden Grund ausgesprochen wird. So wird nachgewiesen, dass bei



gestörter Dunkeladaptation in der Regel Zeichen einer herabgesetzten allgemeinen Vitamin A-wirkung fehlen, sodass dieses Symptom höchstens als herabgesetzte lokale biologische Vitamin A-wirkung angesehen werden darf.

Im Anschluss an diese Ausführungen wird die Art der Feststellung des täglichen Vitamin A-bedarfes kritisiert.

Das erste Kapitel schliesst mit einer Auseinandersetzung über die prophylactische und therapeutische Wirkung des Vitamin A bei Vitamin A-mangel und bei Krankheiten, die mit Avitaminose A nichts zu tun haben. Es wird die anti-avitaminotische Wirkung des Vitamin A von seiner pharmakodynamischen unterschieden.

Im 2. Kapitel werden eigene Untersuchungen mitgeteilt. Nach einer Analyse der Factoren, welche den Vitamin A-gehalt des Blutes beeinflussen können, werden die Gründe dargelegt, warum diese Faktoren in den Kreis der Untersuchungen eingezogen oder ausser Acht gelassen wurden. Ausführlich wird dann die Untersuchungstechnik geschildert.

Im 3. Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse über die Ursachen des herabgesetzten Vitamin A-gehaltes bei Tuberkulösen und über das Vorkommen von Vitamin A-mangel bei diesen Kranken vorgelegt.

Im 4. Kapitel werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen mit den in der Literatur niedergelegten verglichen, wobei sich erwies, dass eine gute Übereinkunft besteht.

Aus unseren Resultaten ergaben sich im Anschluss an die in der Literatur niedergelegten Daten die folgenden Schlüsse:

1. Als Avitaminose A ist jener krankhafte Zustand zu definieren, welcher durch Metaplasie und Verhornung aller Deck- und Drüsenepithelien und konsekutiver Nachtblindheit, Keratomalacie und Xerophthalmie charakterisiert ist. Notwendige Vorbedingung für das Entstehen einer Avitaminose A ist völliges oder fast völliges Fehlen von Vitamin A in der Nahrung während längerer Zeit, sodass ein nur ganz minimaler Vitamin A-vorrat im Körper anzunehmen ist, und somit ein totaler oder nahezu totaler Vitamin A-erschöpfungszustand herrscht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass neben diesem Vitamin A-erschöpfungszustand noch andere konditionelle oder konstitutionelle Factoren für das Entstehen der charakteristischen Symptome verantwortlich



zu machen sind. Hier zu Lande kommt bei gebräuchlicher Ernährung unter normalen Umständen die Avitaminose A nicht vor. Die Diagnose darf gestellt werden, wenn sich die geschilderten klinischen Symptome und die beweisende Anamnese vorfinden. Ein minimaler Vitamin A-gehalt des Blutes stützt die Diagnose.

2. Als Prae-avitaminose A ist jener krankhafte Zustand zu definieren, welcher durch Nachtblindheit und beginnende Kornea-epithelveränderungen charakterisiert ist. Notwendige Vorbedingung für das Entstehen einer Prae-avitaminose A ist völliges oder fast völliges Fehlen von Vitamin A in der Nahrung während längerer Zeit, sodass ein nur ganz minimaler Vitamin-vorrat im Körper anzunehmen ist. Das die Prae-avitaminose A nicht immer übergeht in eine Avitaminose A, kann verursacht sein durch eine relativ geringe Herabsetzung des Vitamin A-gehalts der Vitamin A-speicher oder im Fehlen jener konditionellen oder konstitutionellen Faktoren, die zur Entstehung der charakteristischen Symptome unerlässlich sind. Die Diagnose Prae-avitaminose A darf ausgesprochen werden, wenn Nachtblindheit und jene Kornea-veränderungen nachweisbar sind, welche mit dem Refektographen von Fischer sichtbar werden, sowie das beweisende anamnestische Fehlen von Vitamin A in der Nahrung. Auch die Prae-avitaminose A kommt hier zu Lande unter normalen Umständen bei gebräuchlicher Ernährung nicht vor. Es ist nicht richtig die Prae-avitaminose A „latente Avitaminose“ A, zu nennen.
3. Als Hypovitaminose A wird gewöhnlich jener krankhafte Zustand definiert, welcher charakterisiert ist durch einen zu geringen Vitamin A-vorrat in allen Vitamin A-speicher des Körpers mit konsekutiver Herabsetzung der allgemeinen biologischen Vitamin A-wirkung. Wir verfügen aber über keine beweiskräftigen Kriterien um Hypovitaminose A zu diagnostizieren, weil grundsätzlich weder der Vitamin A-gehalt des Blutes oder der Leber noch die Messung der Dunkeladaptation als Mass einer herabgesetzten allgemeinen Vitamin A-wirkung verwendet werden dürfen. Höchstens können diese Werte eine herabgesetzte lokale Vitamin A-wirkung anzeigen. Doch ist dies prinzipiell verschieden von der oben definierten Hypovitaminose, welche Definition allgemein anerkannt wird. Die Behauptung eine Hypovitaminose A bestehe bei einem Blutspiegel von weniger als



- 8 I.E. Vitamin A in 10cc. Serum, respektive bei einem Vitamin A-gehalt der Leber von weniger als 30 I.E. oder bei Störungen der Dunkeladaptation ist unhaltbar.
4. Sicherlich ist in gewissen Fällen keine Korrelation zwischen dem Vitamin A-gehalt des Blutes und dem der Leber nachweisbar ebensowenig als zwischen dem Blutspiegel und der Dunkeladaptation. Wahrscheinlich besteht auch keine Korrelation zwischen dem Vitamin A-gehalt der Leber und der Dunkeladaptation.
  5. Der „normale“ Vitamin A-gehalt des Blutes variiert in sehr weiten Grenzen. Als „normalen“ Vitamin A-gehalt betrachtet man die bei normalen i.e. gesunden Personen gefundenen Werte.
  6. Als Kriterium zur Bestimmung des täglichen Vitamin A-bedarfs ist die Messung der Dunkeladaptation unbrauchbar. Ein für alle Individua geltendes und geeignetes Kriterium des täglichen Vitamin A-bedarfs ist noch nicht aufgefunden.
  7. Die therapeutische und prophylactische Bedeutung des Vitamin A muss unterschieden werden von seiner spezifisch anti-avitaminotischen und der nicht spezifischen pharmakodynamischen Wirkung. Letztere spielt nur eine Rolle bei der Verhütung oder Heilung von Krankheiten, die nichts mit der Avitaminose A zu tun haben.
  8. Die wichtigsten Ursachen des niedrigen mittleren Vitamin A-gehaltes des Blutes Tuberkulöser sind:
    - a. das Fieber.
    - b. Diarrhoeen (als Folge von Darmtuberkulose).

## LITERATUUR

No.	Auteurs.	Tijdschrift.
1.	O. Andersen:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 499.
2.	A. Arlt:	„Die Krankheiten der Binde und Hornhaut“ 1851.
3.	N. K. Basu:	Zschr. Vitam. forsch. 1937, 6, 106.
4.	C. A. Baumann, B. M. Riising and H. Steenbock:	Journ. Biol. Chem. 1934, 107, 705.
5.	O. A. Bessey and S. B. Wolbach:	Journ. Am. Med. Ass. 1938, 110, 2072.
6.	K. D. Blackfan and S. B. Wolbach:	Journ. Pediatr. 1933, 3, 679.
7.	O. Blegvad:	Acta Ophthalm. 1923, I, 176.
8.	C. E. Bloch:	Am. Journ. Dis. Child. 1924, 28, 659.
9.	R. Boller, O. Brun- ner und E. Bro- daty:	Wiener Arch. Inn. Med. 1937, I, 31.
10.	L. E. Booher, E. C. Callison and E. M. Hewston:	Journ. Nutr. 1939, 17, 317.
11.	L. E. Booher and E. C. Callison:	Journ. Nutr. 1939, 18, 459.
12.	H. Braüning und A. Neisen:	„Die Prognose der offene Lungentubercu- lose“. Tbk. Bibl. 1933. No. 52.
13.	F. H. Carr and E. A. Price:	Biochem. Journ. 1926, 20, 497.
14.	S. W. Clausen and A. B. Mc. Coord:	Journ. Pediatr. 1938, 13, 635.
15.	M. B. Corlette, J. B. Youmans, H. Frank und M. G. Corlette:	Amer. Journ. Med. Sci. 1938, 54, 195.
16.	P. D. Crimm and M. Darwin:	Ann. Int. Med. 1939, 31, 61.
17.	A. Curtis and Kline:	Lancet 1939, I, 461.
18.	H. Dagulf:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 669.
19.	A. W. Davies:	Biochem. Journ. 1933, 27, 1770.
20.	A. W. Davies and Th. Moore:	Biochem. Journ. 1934, 28, 228.
21.	W. F. Donath en F. J. Gorter:	Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. 1938, 78, 2235.
22.	Dötsch:	Arch. Ophthalm. 1900, 59.
23.	W. von Drigalski:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 1269.
24.	W. von Drigalski, H. Kunz und K. Schlüpmann:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 875.



- | No. | Auteurs.  | Tijdschrift.   |
|-----|---|--|
| 25. | W. von Drigalski<br>und W. Laubmann:                | Klin. Wochschr. 1933, 12, 1171.  |
| 26. | J. C. Drummond, M.<br>E. Bell and E. T.<br>Palmer:  | Brit. Med. Journ. 1935, I, 1208.   |
| 27. | C. Edmund:  | Acta Ophthalm. 1924, 2, 125.   |
| 28. | C. Edmund and S.<br>Clemmesen:                      | Acta Med. Scand. 1936, 89, 69.   |
| 29. | C. Edmund and S.<br>Clemmesen:                      | „Deficiency of Vitamin and visual dysap-<br>tation“ Kopenhagen-Oxford 1936.      |
| 30. | M. van Eekelen and<br>A. Emmerie:                   | Acta Brev. Neerl. 1935, 4, 171.  |
| 31. | M. van Eekelen,<br>A. Emmerie und L.<br>K. Wolff:   | Zschr. Vitam. Forsch. 1937, 6, 150.  |
| 32. | M. van Eekelen,<br>B. C. P. Jansen en<br>J. Straub: | Voeding 1941, 3, 156.  |
| 33. | M. van Eekelen<br>and W. Pannevis:                  | Nature 1938, 141, 203.   |
| 34. | M. van Eekelen<br>and L. K. Wolff:                  | Acta Brev. Neerl. 1936, 6, 12.   |
| 35. | M. van Eekelen<br>and L. K. Wolff:                  | Acta Brev. Neerl. 1936, 6, 131.  |
| 36. | H. Ehlers:  | Act. Ophthalm. 1937, 15, 443.  |
| 37. | J. B. Ellison and Th.<br>Moore:                     | Biochem. Journ. 1937, 31, 165.   |
| 38. | F. P. Fischer:                                      | XIII Conc. Ophthalm. Int. Amsterdam 1929.  |
| 39. | F. W. Fox:  | Lancet 1933, I, 953.   |
| 40. | H. Frandsen:  | „Hemeralopia as an early criterion of A-<br>avitaminosis“ Copenhagen 1935.       |
| 41. | M. Frank:   | Wien. Klin. Wochschr. 1935, 414.   |
| 42. | H. R. Getz, G. S. Hil-<br>debrand and M.<br>Finn:   | Journ. Am. Med. Ass. 1939, 112.  |
| 43. | M. Goldschmidt:                                     | Arch. Ophthalm. 1915, 90, 354.   |
| 44. | W. Grab und Th.<br>Moll:                            | Klin. Wochschr. 1939, 18, 563.   |
| 45. | Von Graefe:   | Arch. Ophthalm., 1866, 12, 250.  |
| 46. | N. T. Gridgeman<br>and H. Wilkinson:                | Lancet 1938, I, 905.   |
| 47. | J. H. de Haas en O.<br>Meulemans:                   | Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. 1938, 78, 874.                                      |
| 48. | J. H. de Haas en O.<br>Meulemans:                   | Lancet 1938, I, 1110.  |
| 49. | R. Harris and J. S.<br>Harter:                      | South. Med. Journ. 1940, 33, 1064.<br>Ref. Journ. Am. Med. Ass. 1940, 114, 1834. |
| 50. | S. Hecht:   | Journ. Gen. Physiol. 1921, 285.  |
| 51. | S. Hecht and J.<br>Mandelbaum:                      | Journ. Am. Med. Ass. 1939, 112, 1910.  |

No.	Auteurs.	Tijdschrift.
52.	L. A. Hissink:	Ned. Tijdschr. Geneesk. 1942, 86, 3200.
53.	S. Ishihara:	Klin. Monatsbl. Augenhk. 1913, 15, 596.
54.	C. Janse-Stuart:	„Een onderzoek naar de voeding ten platte- lande van Nederland". Dissertatie Am- sterdam 1940.
55.	J. M. Jansen:	„Het verband tusschen het Vitamine A-ge- halte van de voeding en dat van de lever en bloed", Dissertatie A'dam '42.
56.	P. C. Jeans and Zentmire:	Journ. Am. Med. Ass. 1934, 102, 892.
57.	P. C. Jeans and Zentmire:	Journ. Am. Med. Ass. 1936, 106, 996.
58.	H. Jeghers:	Journ. Am. Med. Ass. 1937, 109, 766.
59.	H. Jeghers:	Ann. Int. Med. 1937, 10, 1304.
60.	S. K. Kentgens:	„Een bijdrage tot de kennis van de betee- kenis van het Vitamine A voor het ge- zichtsorgaan", Dissertatie Utrecht, 1940.
61.	W. Kollath:	„Biologie der Vitamine und Hormone", Erg. Hyg. Bakt. Imm.forsch. 1933, XIV, 384.
62.	H. R. Kraybill and Shrewsbury:	Journ. Nutr. 1936, 11, 103.
63.	F. Lasch und D. Roller:	Klin. Wochschr. 1936, 15, 1636.
64.	J. M. Lewis and Ch. Haig:	Journ. Pediatr. 1940, 16, 285.
65.	T. Lindqvist:	„Studien über das Vitamin A beim Men- schen". Upsala 1938.
66.	M. K. Maitra and L. J. Harris:	Lancet 1937, II, 1009.
67.	May, Blackfan, Mc. Creary and Allen:	Am. Journ. Dis. Child. 1940, 59, 1167.
68.	Mc. Collum and Davis:	Journ. Biol. Chem. 1913, 15, 167.
69.	Mc. Collum and Davis:	Journ. Biol. Chem. 1915, 21, 179.
70.	Mc. Collum and Davis:	Journ. Biol. Chem. 1915, 23, 181.
71.	A. B. Mc. Coord and E. M. L. Clausen:	Journ. Nutr. 1934, 7, 557.
72.	M. Mc. Conckey and D. J. Smith:	Journ. Exper. Med. 1933, LVIII, 503.
73.	M. C. Mc. Lester:	Journ. Am. Med. Ass. 1939, 12, 21.
74.	J. G. Menken:	„Over het gehalte aan Vitamine A en caro- tinoiden in het bloedserum van den mensch en in moedermelk", Dissertatie Utrecht 1934.
75.	T. Moll, O. Dalmer, P. V. Dobeneck, G Domack and F. Laquer:	Arch. Exp. Path. 1933, 170, 176.
76.	Th. Moore:	Biochem. Journ. 1930, 24, 692.



No.	Auteurs.	Tijdschrift.
77.	Th. Moore:	Biochem. Journ. 1931, 25, 275.
78.	Th. Moore:	Biochem. Journ. 1937, 31, 155.
79.	J. R. Mutch and H. D. Griffith:	Brit. Med. Journ. 1937, II, 565.
80.	C. L. C. van Nieuwenhuizen:	Ned. Tijdschr. Geneesk. 1941, 85, 176.
81.	C. E. Nylund and T. K. With:	Acta Med. Scand. 1941, I—II, 202.
82.	F. L. Oudendal:	Ned. Tijdschr. Geneesk. 1941, 43, 4128.
83.	E. C. Palmer and H. Blumberg:	Public Health-Reports. 1937, 52, 1403.
84.	R. Pies und H. Wendt:	Klin. Wochschr. 1939, I, 429.
85.	A. Pillat:	„Mangel an Vitamin A“ Ernährungslehre W. Stepp. v.a. 1939, 283.
86.	Ralli, Flamm, Joffe, Stueck:	Am. Journ. Physiol. 1934, 107, 157.
87.	Th. Rehberg:	„Welche Einteilung der Lungentuberculose eignet sich am besten für praktische Zwecke der Statistik“, Erg. ges. Tuberc.forsch. 1935, VII, 59.
88.	Rissel:	Wien. Klin. Wochschr. 1939, 214.
89.	H. Rietschel:	Dtsch. Med. Wochschr. 1940, 66, 177.
90.	O. Rosenheim and T. A. Webster:	Biochem. Journ. 1927, 21, 111.
91.	H. W. Scalogne:	„Het Vitamine A-gehalte van het bloed-serum“, Dissertatie Utrecht 1941.
92.	E. Schneider und H. Weigand:	Klin. Wochschr. 1937, 16, 441.
93.	E. Schneider und H. Weigand:	Zschr. Klin. Med. 1937, 132, 423.
94.	E. Schneider und E. Widmann:	Klin. Wochschr. 1934, 13, 1497.
95.	A. Schneunert:	Dtsch. Med. Wochschr. 1940, 14, 365.
96.	K. Sen:	Ref. in Am. Journ. Ophthalm. 1936, 19, 1144.
97.	R. Seyderhelm:	Die Hypovitaminose. Leipzig 1938.
98.	Sie Boen Lian:	Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. 1937, 77, 3283.
99.	C. E. Snelling:	Journ. Pediatr. 1936, 9, 655.
100.	W. Stepp u.a.:	Ernährungslehre, Berlijn 1939.
101.	W. Stepp, J. Kühnau und H. Schroeder:	„Die Vitamine und ihre klinische Anwendung“ Stuttgart 1938.
102.	L. Staz:	South Afr. Journ. Med. Sci. 1937, 2, 143. Ref. bij Lindqvist.
103.	G. M. S. Steiniger, L. J. Roberts and S. Brenner:	Journ. Am. Med. Ass. 1939, 113, 2381.
104.	K. Tansley:	Brit. Journ. Ophthalm. 1939, 23, 161.
105.	W. Thiele:	Klin. Wochschr. 1940, 19, 325.
106.	W. Thiele und P. Guzinski:	Klin. Wochschr. 1940, 19, 345.

No.	Auteurs.	Tijdschrift.
107.	W. Thiele und U. Klodwig:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 821.
108.	W. Thiele und K. Nemitz:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 95.
109.	W. Thiele und I. Scherff:	Klin. Wochschr. 1939, 18, 1208.
110.	W. Thiele und I. Scherff:	Klin. Wochschr. 1939, 18, Voeding 1940, 2, 45.
111.	J. Tijssen:	Acta Med. Scand. 1939, CII, 214.
112.	M. Uddströmer:	Voeding 1942, 4, 54.
113.	H. Veldman:	
114.	H. H. Voet-Mogend- dorff:	„Groepsadaptatiemetingen“, Dissertatie Am- sterdam 1939.
115.	K. H. von Wagner:	Zschr. Phys. Chem. 1940, 264, 153.
116.	G. Wald:	Nature 1933.
117.	G. Wald:	Nature 1934.
118.	G. Wald:	Journ. Gen. Physiol. 1935, 904.
119.	G. Wald:	Journ. Gen. Physiol. 1936, 351.
120.	G. Wald:	Journ. Gen. Physiol. 1936, 781.
121.	G. Wald, H. Jehgers and J. Arminio:	Am. Journ. Physiol. 1938, 123, 732.
122.	H. Wendt:	Klin. Wochschr. 1935, 10, 9.
123.	H. Wendt:	Klin. Wochschr. 1937, 16, 1175.
124.	H. Wendt und D. König:	Klin. Wochschr. 1937, 16, 1253.
125.	L. A. Wesly:	„Een onderzoek in de praktijk naar de be- teekenis van de Vitamine A-spiegel van het bloedsrum“, Dissertatie Utrecht '40.
126.	H. Wever:	„De bijzondere strafgevangenis te Leeu- warden. Een medisch-hygiënisch onder- zoek“. Dissertatie Utrecht 1940.
127.	H. Willstaedt und T. K. With:	Zschr. Vitam.forsch. 1939, 9, 212.
128.	T. K. With:	„Absorption, metabolism and storage of Vitamin A and carotene“, Copenhagen- Londen 1940.
129.	T. K. With:	Zschr. Vitam.forsch. 1940, 10, 1.
130.	M. G. Wohl and J. B. Feldmann:	Endocrinology 1939, 24, 389.
131.	J. E. Wolf:	Schweiz. Med. Wochschr. 1938, II, 1393.
132.	L. K. Wolff:	Lancet 1932, II, 617.
133.	L. K. Wolff:	Schweiz. Med. Wochschr. 1936, II, 979.
134.	L. K. Wolff:	Ned. Tijdschr. Geneesk. 1936, IV, 5542.
135.	L. K. Wolff:	Zschr. Vitam. Forsch. 1938, 7, 227.
136.	K. H. Zaffke:	Deutsch. Arch. Klin. Med. 1939, 183, 433.



## STELLINGEN

### I

Voor het diagnostiseeren van een hypovitaminose A staan ons, strikt genomen, geen criteria ten dienste.

### II

Therapeutische toediening van Vitaminen beteekent lang niet altijd Vitaminen-therapie.

### III

Bij het onderzoek van het sputum op tubercelbacillen laten men de z.g. verzamelproef achterwege.

### IV

In chronisch-tuberculeus veranderde longgebieden, is tegelijk met de ventilatie ook de bloedcirculatie in sterke mate afgenomen.

### V

De conservatieve behandeling van acute maag-darmbloedingen geschiede met het diët volgens Meulengracht.

### VI

Het is gewenscht, bij gelocaliseerde bronchiectasiën, die met klinische verschijnselen gepaard gaan, de aangetaste longkwabben reeds vroegtijdig operatief te verwijderen.

### VII

Het is mislijdend te beweren, dat de donkeradaptatie de gevoeligheid van het oog vergroot.

## VIII

Men verrichte bij de prae-natale zorg de lues-reacties slechts op indicatie.

## IX

De z.g. ziekte van Friedreich als ziekte „sui generis“ bestaat niet.

## X

De summatie-theorie van Franke, over de afbeelding van fijne voorwerp-elementen in het röntgenbeeld, is onjuist.

## XI

Het vitaminiseeren van wittebrood (voor-oorlogsche uitmaling) met Vitamine B<sub>1</sub>, is overbodig.

## XII

De praktijk van de specialistische consulten, tusschen de verschillende afdelingen van groote klinieken, dient vervangen te worden door het team-work-stelsel.

## XIII

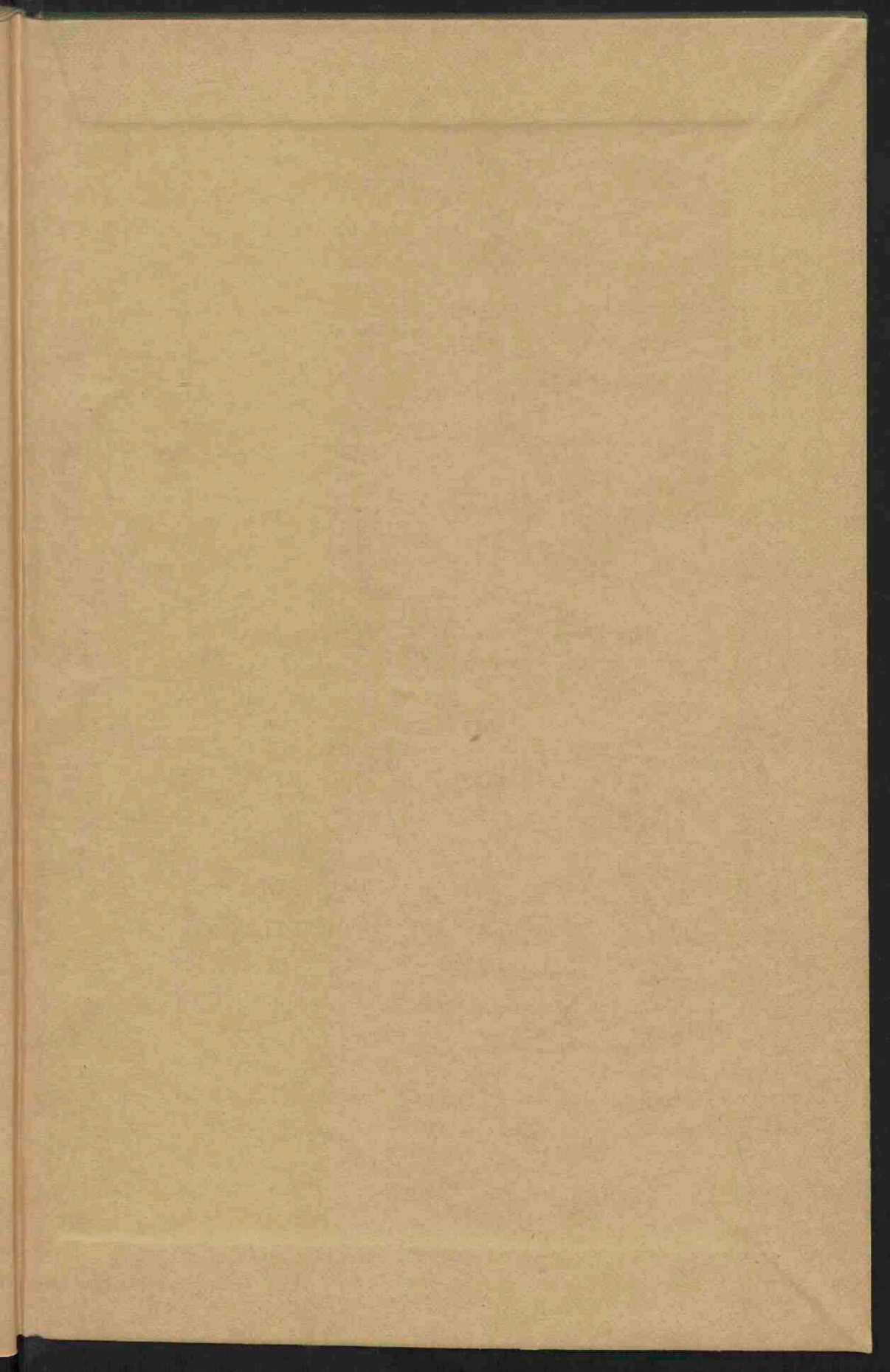
Het onderscheid tusschen ziel (= leven) en geest, zooals dat in de psychiatrie pleegt gemaakt te worden, kan bezwaarlijk aanvaard worden, daar het niet in overeenstemming is met de eenheid van levensbeginsel.













U

19