



Een bijdrage tot de kennis van de betekenis van het vitamine- A voor het gezichtsorgaan

<https://hdl.handle.net/1874/324076>

A. qu. 192, 1938.

EEN BIJDRAGE TOT DE KENNIS
VAN DE BETEKENIS VAN HET
VITAMINE-A VOOR HET
GEZICHTSORGAAN

S. K. KENTGENS

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

EEN BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN
DE BETEKENIS VAN HET VITAMINE-A
VOOR HET GEZICHTSORGAAN

Diss. Utrecht, 1938

EEN BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN
DE BETEKENIS VAN HET VITAMINE-A
VOOR HET GEZICHTSORGAAN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GE-
NEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAG-
NIFICUS, Dr. J. BOEKE, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT
VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSI-
TEIT TE VERDEDIGEN TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE OP
DINSDAG 3 MEI 1938, DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

SIMON KAREL KENTGENS
ARTS

GEBOREN TE SITTARD

DRUKKERIJ J. VAN BOEKHOVEN — UTRECHT — AMSTERDAM



Aan mijn Ouders
Aan mijn Vrouw

VOORREDE.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid U, Hoogleraren en Docenten van de Medische en Philosophische Faculteiten der Utrechtsche Universiteit, mijn dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde Weve, Hooggeachte Promotor, ofschoon het verschijnen van dit proefschrift niet het einde beteekent van mijn assistentschap, gevoel ik mij gedrongen U nu reeds mijn dank uit te brengen voor de jaren, welke ik in Uwe kliniek mocht doorbrengen. Niet alleen ben ik U erkentelijk voor Uw leiding in mijn vorming tot oogarts, maar tevens ook voor den meer dan daadwerkelijken steun, welke ik bij de bewerking van dit proefschrift Uwerzijds mocht ondervinden. De wijze, waarop Gij de belangstelling voor oogheekundige problemen bij Uw leerlingen weet op te wekken, zal mij steeds tot voorbeeld strekken. De dagelijksche omgang met U, de hartelijke sfeer, welke Gij in Uwe kliniek weet te scheppen, hebben er toe bijgedragen, dat de tijd van mijn assistentschap onvergetelijk voor mij blijft. Deze weinige woorden zijn slechts een schamele uiting van de achting en dankbaarheid, welke ik jegens U koester.

Hooggeleerde Wolf, U dank ik voor de medewerking, waardoor het mogelijk was mij in de chemische bepalingen van het vitamine A te bekwamen.

Hooggeleerde de Snoo, U dank ik eveneens voor de bereidwilligheid, waarmede U toestond in Uwe kliniek een aantal onderzoekingen te verrichten.

Van U, Zeergeleerde Fischer, waardeer ik zeer de wijze waarop Gij mij met raad en daad terzijde stond. Uw uitgebreide kennis was voor mij vaak een steun. De kameraadschappelijke omgang maakte het werken met U tot een genot.

Zeergeleerde van Eekelen, U dank ik voor de bereidwilligheid, waarmede Gij mij geholpen hebt bij het chemische gedeelte van mijn onderzoek.

Zeergeleerde Heyster, een woord van dank past hier voor de medewerking, welke ik genoten heb bij mijn onderzoek.

Zeergeleerde van Heuven, mede-assistenten, oud-assistenten en overige leden van den staf: ten zeerste stel ik de vriendschappelijke verhouding, welke tusschen ons heerscht, op prijs. Moge de band, welke tusschen ons bestaat, in de toekomst bewaard blijven.

Geachte Mejuffrouw Pastoor: niet het minst dank ik U voor de nauwgezette chemische bepalingen, welke Gij verricht hebt.

Mijn dank ook aan Adjunct-Directrice en verplegend personeel van het Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders voor de medewerking, welke ik hunnerzijds mocht ondervinden. In het bijzonder gaat mijn dank uit tot Zuster Hartenberg voor de opgewekte samenwerking op de polikliniek.

Waarde Schütz, van Berkel en Grondijs: U dank ik voor de hulp, welke Gij hebt verleend bij het vervaardigen van teekeningen en instrumenten.

INLEIDING.

Het vitamine A draagt den naam van het anti-keratomalacie vitamine. Tevens behoedt het den mensch voor nachtblindheid. Het is dan ook begrijpelijk, dat deze stof, na haar ontdekking, de aandacht der oogartsen getrokken heeft. In den laatsten tijd werd door sommige onderzoekers aangetoond, dat het vitamine A ook nog andere invloeden op het oog uitoefent. Zoo werd van verschillende zijde opgemerkt, dat toediening van vitamine A de genezing van oppervlakkige hoornvliesandoeningen bevorderde. Hieruit werd de gevolgtrekking gemaakt dat deze hoornvliesandoeningen konden ontstaan ten gevolge van een vitamine A-gebrek in het lichaam. Een bewijs hiervoor werd echter niet geleverd. Het doel van mijn onderzoek was allereerst na te gaan of bij oppervlakkige hoornvliesafwijkingen een vitamine A-gebrek in het lichaam bestaat en tevens of deze afwijkingen gunstig beïnvloed worden door een vitamine A-therapie.

Daar de laatste jaren de betrekking tusschen vitamine A en donker adaptatie veel belangstelling wekt, heb ik tevens nagegaan of veranderingen in het vitamine A-gehalte van het bloed invloed uitoefenen op de donker-adaptatie.

HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT.

Wanneer men de geschiedenis der betrekkingen tusschen voeding en oog nagaat, dan blijkt, dat men reeds vroeg over een samenhang tusschen beiden heeft gedacht. Reeds in het oude Egypte wist men, dat toediening van vet en lever de nachtblindheid geneest. Pas 3000 jaar later (1851) werd het ziektebeeld der keratomalacie beschreven. Het ligt dus voor de hand, ons overzicht te beginnen met de geschiedenis van de hemeralopie, om daarna de historische gegevens te vermelden der keratomalacie.

Het is een zeer opmerkelijk feit dat een functiegebrek, zooals de hemeralopie, zoo vroegtijdig werd herkend. In de geschiedenis van de geneeskunde is het meestal anders. Aandoeningen en ziekten, die anatomische veranderingen geven, worden eerder herkend of beschreven dan functiestoornissen, omdat ze indrukwekkender zijn en gemakkelijk te herkennen. Misschien hangt de vroegtijdige herkenning van de hemeralopie samen met de groote rol, die het zien in het leven, ook van zeer eenvoudige menschen, speelt.

A. Hemeralopie.*)

Reeds in de grijze oudheid was het gebruik van vitamine-A houdende stoffen, zooals lever en moedermelk, bij oogziekten in zwang. Zoo werd door G. Ebers¹⁾ in 1872 een oude papyrusrol gevonden in Thebe, dateerend vermoedelijk van 1500 voor Chr., waarin deze middelen bij verschillende oogziekten aanbevolen werden. Via de Grieksche geneesheeren (Hippocrates, Pedanius, Dioscorides) ging het gebruik hiervan over naar de Romeinen. Galenus, Marcellus en anderen raadden aan bij nachtblindheid lams- en geiten-

*) Onder hemeralopie wordt in de volgende pagina's de essentiele hemeralopie verstaan.

lever te geven. Dit gebruik zette zich dan verder voort in de kloosterscholen en bij Middeleeuwsche hofartsen. In Frankrijk verscheen een klein boekje, voor dien tijd al uitgebreid geschreven, door Jac. Guillemeau (1560—1613), dat ook in het Nederlandsch vertaald werd door Carolus Battum²⁾ onder den titel „Traktaet van alle de ghebreken der Oogen, die hondert ende derthiene in getale zijn, de welcke de ooge onderworpen is”. Wij lezen hier over nachtblindheid: „Nyctalopialis is een gebrec als me des avets of te des nachts niet en ziet, maer des daechs seer wel die gebrec comt te causere door een swachheyte des hoofts en vanwege die dicheyte van de sienden geeft en ooc vanwege de humeuren en de Tunychen der Oogen en insonderheyte van de Tunychen Cornea de welcke met een vette en taeye vochtichz doordronchen zijn” Als curatie schrijft hij: „Sommige gebruycke veel het water van Chelidonie en van Euphragie in hare dranc, voor uitwedige remedie gebruyck Anicenna de olie van de lever va een Quabbe als men die op heete colen legt en de vettichheyte daarvan ontvangt, daer bij doende een weynich souts en pepers. Aetius prijst de gebraden lever van een Boc alsme die met sout eet en het water azter uitloopt in d’ooge duypt”

Hieruit blijkt, dat de diagnose nachtblindheid (Nyctalopialis) reeds vroeg gesteld werd, ook de vaak daarmede gepaard gaande bind- en hoornvliesafwijkingen. De goede therapie werd eveneens aangegeven doch de oorzaak van het lijden bleef onbekend. Ook Herman Boerhave³⁾ geeft in zijn boek over oogziekten in 1751 geen nieuwe gezichtspunten. Volgens Petrus Camper⁴⁾, in zijn boek: „Petrus Camperi de oculus fabrica et morbis commentaria 1766”, zou de nachtblindheid veroorzaakt worden door een te zwakke prikkelbaarheid van de retina. Herhaaldelijk wordt in de oude boeken de nachtblindheid betiteld met hemeralopie of nyctalopie. Het woord hemeralopie is echter behouden gebleven.

Tot de 17e eeuw is men lever- of vetachtige stoffen blijven toepassen, zonder zich te realiseren waarom deze stoffen een verbetering geven.

Een van de eersten echter die aan een voedingsstoornis dacht, was C. A. Bergen⁵⁾ in zijn Disput. de nyctalopia s. caecitate nocturna 1754 met Weise. Als oorzaak voor de nachtblindheid beschouwde deze schrijver de sterke zonnebrand, maar tevens een onvoldoende

voeding. Destijds trad de meening op den voorgrond, dat de nachtblindheid veroorzaakt kon worden door een te sterke blootstelling aan het zonlicht. Voor hen was dit aannemelijk omdat men de ziekte zag optreden onder de arme bevolking en als epidemie onder soldaten, onder personen, die veel in de buitenlucht verblijven en veel blootgesteld zijn aan zonlicht. Deze meening bleef nu een eeuw gelden. In 1857 verscheen een boekje, geschreven door R. Förster⁶⁾: Ueber Hemeralopie und die Anwendung eines Photometers im Gebiete der Ophthalmologie. Hij schrijft onder: Entstehungsart und Wachstum der Hemeralopie:

„Dass zur Entstehung der Hemeralopie grelles Licht die nächste Gelegenheitsursache abgäbe, ist jetzt wohl ziemlich die allgemein verbreiteste Ansicht.”

Hiervoor zou dan pleiten het optreden bij soldaten in een garnizoenstad terwijl bij burgers en officieren geen hemeralopie waargenomen werd. Deze laatsten zouden niet zooveel aan zonlicht blootgesteld zijn. Eenige pagina's verder (blz. 39) schrijft hij echter:

„Bezüglich der Ursachen kann ich nichts Neues herbringen, glaube aber Grund zu haben helles Licht wenigstens nicht für die einzige Ursache der Hemeralopie halten zu müssen, da zwei Kranken demselben (n.l. het zonlicht) keineswegs ganz besonders exponiert waren, was bei den Uebrigen allerdings der Fall war. Ein Kranker hatte wegen Krämpfen den Februar und März im Bette zugebracht und wurde dennoch während dieser Zeit hemeralopisch.”

Als therapie gaf hij aan 24—56 uur in het donker zitten. In gevallen waar het oog niet verbonden kon worden, hielp ook geen lever. Frappeerend is echter de volgende opmerking:

„Alle Patienten hingegen, die eines Hospitalaufenthalts genossen, ohne jedoch in besonderen finsternen Zimmern zu verweilen, besserten sich nach wenigen (2—5) Tagen bedeutend, gleichviel ob innere Mittel angewandt waren oder nicht. 6 Patienten endlich, welche in tiefem Dunkel verweilten, genasen alle ohne Behandlung und bei nahrhaftem Kost in kürzester Zeit.”

Dat Förster reeds de voeding er bij betrok blijkt hieruit wel duidelijk, ofschoon deze volgens hem een ondergeschikte rol speelde. De groote verdienste van Förster is, dat hij de eerste was, die het

probleem van de hemeralopie wetenschappelijk bestudeerde en tevens een lichtzinmeter construeerde, die nog steeds genoemd wordt „het kastje van Förster”.

Venneman⁷⁾ en Adamück⁸⁾ meenden de hemeralopie toe te schrijven aan een infectieziekte, veroorzaakt door een plasmodium. Adamück zag n.l. een endemie van nachtblindheid optreden, die hij genas met kinine. Hij dacht, dat een plasmodium, analoog aan datgene wat de malaria verwekt, een rol speelde. Deze meening was ook reeds medegedeeld door Roussanow⁹⁾ in 1885 en werd eveneens aangehangen door Walter¹⁰⁾, Veith¹¹⁾ en Schtschepotew¹²⁾. Eenige andere Russische schrijvers, zooals Selitzky¹³⁾ meenden, dat men te maken had met een vasomotorische stoornis. In hetzelfde jaar als de mededeeling van Selitzky in 1886 volgden publicaties van Toporow¹⁴⁾ die het optreden van de hemeralopie toeschreef aan het ontbreken van vetten in de voeding. Ssaweljew¹⁵⁾ legde eveneens hierop den nadruk. Dat vooral Russische onderzoekers voor dit vraagstuk belangstelling toonden, kwam omdat deze in de gelegenheid waren dit ziektebeeld veelvuldig waar te nemen. Zeer interessant is de mededeeling van Kubli¹⁶⁾. Deze kreeg in de jaren 1882 tot 1887 320 gevallen van hemeralopie ter behandeling. Typeerend was het overheerschen van het mannelijk geslacht. Ook hij merkte op, dat de meeste gevallen optraden gedurende de groote vasten omstreeks Paschen. Voor het tot stand komen van de hemeralopie zocht hij 2 oorzaken; ten eerste, als begunstigend moment, een onvoldoende voeding; ten tweede, als directe oorzaak, een te sterke bestraling. Opvallend is de mededeeling van Kubli dat hij, behalve tranen en xerosis conjunctivae, ook nog herhaaldelijk conjunctivitis phlyctaenularis, keratitis marginalis en infiltratio corneae zag in combinatie met de hemeralopie. Gangreen van het hoornvlies vond hij niet. Levertraan is volgens hem het redmiddel.

Mori¹⁷⁾ beschreef in 1904 de „Hikan”, zooals de xerophthalmie in Japan genoemd wordt. Volgens hem is het ontbreken van vet de oorzaak voor het ontstaan dezer ziekte.

Men ziet dus, dat sedert Berger een vooruitgang niet is opgetreden. De meeningen wisselden, misschien mag men zeggen, met de mode. Zoo komen constitutioneele en infectieuse theorieën op, maar de invloed van voedselgebrek is toch zoo duidelijk, dat deze samenhang, ondanks alles, toch niet verloren gaat. Later zag Mori¹⁸⁾

in Zuid-Mantsjoerije tusschen 1918 en 1920 weer veel gevallen van xerophthalmie en hemeralopie. De oorzaak zocht hij nu in het ontbreken van bepaalde voedingsmiddelen. De meeste gevallen vond hij ook onder de mannelijke bevolking, terwijl bij vrouwen de graviditeit het optreden bevorderde. Levertraan noemde hij een specifiek middel.

L. Gonzalez¹⁹⁾ zag twee epidemieën optreden in asyls te Leon, tijdens het voorjaar; inspuitingen met runderlever deden de verschijnselen teruggaan. Deze schrijver dacht aan een hormonale werking van leverstoffen. Hippel²⁰⁾ en Groszmann²¹⁾ zagen het optreden van een epidemie in Sachsen-Thüringen, hoofdzakelijk in het voorjaar, tijdens een periode van éénzijdige voeding. Deze schrijvers vonden de hemeralopie vaak gecombineerd met xerosis conjunctivae, hetgeen ook al eerder opgemerkt was door Bitôt²²⁾ Villemin²³⁾, Netter²⁴⁾, Blessing²⁵⁾, Kriencs²⁶⁾ en vele anderen.

In de oorlogsjaren, 1914—1918, kreeg men weer de gelegenheid het probleem van de hemeralopie uitvoerig te bestudeeren. Talrijk waren de gevallen, die men waarnam. Vele soldaten werden ongeschikt voor de nachtelijke gevechten. Het was nu van belang uit te maken, of er sprake was van simulatie of een of andere ziekte. Op de 40ste vergadering van de „Ophthalmologische Gesellschaft” te Heidelberg in 1916 werd de „Nachtblindheit im Felde” uitvoerig besproken. Birch-Hirschfeld²⁷⁾ deelde hier mede, dat hij zijn 5 punten-adaptometer geconstrueerd heeft voor de objectieve lichtzinmeting. Als oorzaak van de nachtblindheid noemde hij, behalve hereditaire invloeden, darm- en leverlijden en intoxicaties, een éénzijdige onvoldoende voeding. Hierbij dacht hij aan de later te vermelden onderzoeken van Goldschmidt betreffende het verband tusschen een éénzijdige vitamine-arme voeding en de xerophthalmie. Löhlein²⁷⁾ geloofde echter niet dat de veranderde levenswijze in den oorlog het ontstaan van de hemeralopie veroorzaakt. Hij meende dat deze hemeralopen personen waren, die reeds tevoren „adaptiv minderwertig” waren en het lijden door de eischen, die het nachtelijk gevecht stelde, manifest werd. Interessant was de discussie tusschen Best en Birch-Hirschfeld. Letterlijk antwoordde Best: „Ein Mangel der Ernährung liegt keinesfalls vor. Im besonderen wäre es wünschenswert, wenn die chemisch noch undefinierbaren Vitaminen unter den angeblichen Ursachen der Nachtblind-

heit verschwänden. Für Beri-Beri mit ihrem behaupteten Vitamine-mangel ist die Nachtblindheit keineswegs ein typisches Krankheitszeichen, und die Vitamintheorie entbehrt damit für die Nachtblindheit jeder experimentellen und erfahrungsmässigen Unterlage."

Birch-Hirschfeld antwoordde echter, dat het zeer wel mogelijk is het ontstaan van de hemeralopie, die men vaak gecombineerd ziet met xerosis conjunctivae, toe te schrijven aan het ontbreken van bepaalde voedingsmiddelen en verwees naar de onderzoekingen van Goldschmidt, Wessely²⁸), die eveneens een adaptometer construeerde, wilde hierover geen oordeel vellen.

In deze jaren valt de ontdekking van het vitamine A en het verband tusschen deze stof en het ontstaan van keratomalacie en xerosis conjunctivae.

Door het vaak samengaan van xerosis conjunctivae en de nachtblindheid begon men nu te vermoeden dat de hemeralopie ook een A-avitaminose kon zijn. Een van de eersten, die het verband tusschen vitamine A als zoodanig en de hemeralopie meende te kunnen aantonen, was Blegvad²⁹). Hij beschreef een geval van levercarcinoom waarbij na eenigen tijd Bitôtsche vlekken werden waargenomen, tevens klaagde deze patiënt over nachtblindheid. Levertraan, per os toegediend, hielp niet. Door inspuiting van een vitamine A-preparaat verdween de hemeralopie. Deze onderzoekingen werden een jaar later bevestigd door C. Edmund³⁰). Om objectief de verbetering door het vitamine A te kunnen aantonen, maakten beide laatste onderzoekers gebruik van de Tscherningglazen, waarmede zij den lichtzin bepaalden.

Fridericia en Holm³¹) hadden toen reeds in 1925 aangetoond, dat de regeneratie van het staafjesrood bij vitamine A-vrij gevoede ratten verlangzaamd is, hetgeen later door Tansley³²) in 1931 bevestigd werd. Deze laatste onderzoeker³³) vond geen staafjes rood bij jonge dieren in extreme gevallen van A-avitaminose. In 1925 demonstreerde Sugita³⁴) door een aardige proef, ongeveer op dezelfde wijze als Eljer Holm, de hemeralopie bij ratten. Hij sloot deze dieren op in een donkere kist, waarvan de bodem bedekt was met beroet papier.

In een hoek van de kist was een zwak verlichte opening. Normale ratten liepen telkens naar deze plek en bewogen zich er voor heen en weer. Vitamine A-vrij gevoede ratten bleven echter in een of

anderen hoek zitten. Uit de sporen, die de ratten nalieten op het beroete papier, meende hij het al of niet aanwezig zijn van hemeralopie te kunnen aantoonen. Tevens publiceerde hij een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek van de retina, waarbij hij degeneraties in het pigmentblad vond. Eljer Holm³⁵⁾ bestreed echter deze pathologische veranderingen, daar volgens dezen onderzoeker door vitamine A-toevoer de ziekte snel verdwijnt en daardoor geen sprake kan zijn van een degeneratieve verandering. Holm³⁶⁾ toonde dan in 1929 aan, dat het retinaweefsel zeer veel vitamine A bevat. Hij voerde vitamine A-vrij gevoede ratten, die symptomen van xerophthalmie en gewichtsstilstand vertoonden, met retinaweefsel van kalveren. 0.05 gram per dag was reeds voldoende om een algeheele verbetering te verkrijgen. Ter beantwoording van de vraag, welk gedeelte van de retina deze therapeutische werking veroorzaakt, redeneerde hij als volgt: Het binnenblad van de retina is phylogenetisch hetzelfde als hersenweefsel. Bevat dit hersenweefsel weinig of geen vitamine A, dan zit de genezende substantie in het pigmentblad. Nu herhaalde hij de proeven van Penau, Simonnet³⁷⁾ en Stendel³⁸⁾. Deze schrijvers meenden een vitamine A-werking te kunnen aantoonen van hersenweefsel. De gewichtshoeveelheid hersenweefsel, die deze echter gebruikten was zoo groot, dat men moeilijk kon spreken van een accessorische stof. Holm nam hersenweefsel van de medulla oblongata zonder pia van runderen. Hiervan voerde hij ratten eenzelfde dosis droge substantie als retinaweefsel. Toevoegen van hersenweefsel gaf geen verbetering van de xerophthalmie. Hieruit meende hij te concludeeren, dat slechts het pigmentblad van de retina een vitamine A-werking heeft.

Een zeer goed overzicht over de hemeralopie gaf Birnbacher in 1927 in zijn boek: „Die epidemische Mangelhemeralopie”. Hij is ook één van de eersten na Blegvad, die nachtblinden onderzocht met behulp van een adaptometer van Birch-Hirschfeld en een verbetering zag optreden na toediening van levertraan.

Talrijk zijn dan de onderzoekingen die over dit onderwerp verschenen. Loewenthal³⁹⁾ zag bij 81 patiënten, die symptomen van een vitamine A-tekort vertoonden, 71 maal de nachtblindheid. H. Mackay⁴⁰⁾ beschouwt de hemeralopie als het eerste symptoom van een vitamine A-tekort. Frandsen⁴¹⁾ zag de hemeralopie genezen na toediening van het vitamine A-houdende preparaat

Decamin met calciumphosphaat, terwijl het vitamine D-houdende Ultranol met calciumphosphaat alleen verbeterend werkte. Tevens constateerde deze onderzoeker, dat de graad van de hemeralopie geen absolute maatstaf is voor de ernst der ziekte.

Aykroyd⁴²⁾ zag hemeralopie optreden, wanneer iemand 3 weken op een vitamine A-vrij dieet leefde. Krawkow en Semenowskaja⁴³⁾ zagen deze ziekte bij een patiënt, die vastte, op den 40sten dag na het begin van de hongerkuur. Een goede voeding genas het lijden snel.

Toch kon men niet nalaten het zonlicht erbij te halen. Krajewski⁴⁴⁾ zag de hemeralopie alleen optreden in een streek, waar een felle bestraling was door de zon. Robalinho Cavalcanti⁴⁵⁾ zag de ziekte optreden bij personen, die aan het zonlicht blootgesteld waren, terwijl zij, die in minder zonrijke streken leefden, onder dezelfde omstandigheden geen hemeralopie vertoonden.

De laatste jaren verschenen talrijke publicaties over het voorkomen van de essentiële hemeralopie bij kinderen. Deze onderzoekingen werden verricht met behulp van een vijfpunten adaptometer. Jeans en Zentmire⁴⁶⁾ vonden op deze wijze, dat 26 tot 79 % der armere Amerikaansche volkskinderen stoornissen in hun lichtzin vertoonden, die na toediening van levertraan verdwenen. Park⁴⁷⁾ vond in 83 %, Jeghers⁴⁸⁾ in 34 % en Maitra en Harris⁴⁹⁾ in 22 tot 36 % der gevallen een verlaagden lichtzin bij Engelsche of Amerikaansche volkskinderen. Toevoer van vitamine A had in de meeste gevallen een gunstig resultaat. Palmer en Blumberg⁵⁰⁾ konden in Engeland met behulp van een gemodificeerden adaptometer volgens Birch-Hirschfeld (de biophotometer), geen verband aantoonen tusschen vitamine A en den lichtzin.

In 1936 verscheen een publicatie van C. Edmund en Sv. Clemesen⁵¹⁾, waarin zij een samenvattend overzicht gaven over hun onderzoekingen. Hun conclusie is, dat de essentiële hemeralopie veroorzaakt wordt door een vitamine A-tekort en door toevoegen van vitamine A te genezen is. Ook geringere stoornissen van den lichtzin zouden een vitamine A-tekort demonstreeren.

Mevrouw H. H. Voet—Mogendorff⁵²⁾, verrichtte een onderzoek bij Amsterdamsche schoolkinderen en vond, met behulp van een gemodificeerde methode volgens Edmund, bij 20 % der kinderen van de derde klas der lagere school, een onvoldoende donker-

adaptatie. Vitamine A-toevoer genas deze stoornis in de meeste gevallen. Hoe zeer het probleem vitamine A en donker-adaptatie de onderzoekers geboeid heeft, blijkt uit een onderzoek van C. Friderichsen en C. Edmund⁵³), die getracht hebben dit ook bij zuigelingen na te gaan.

De laatste mededeeling, welke over het vitamine A-probleem verscheen, was van B. L. Sie⁵⁴). Dit is ook de eenigste onderzoeker, die werkelijk heeft kunnen aantonen, dat bij lijdens aan een essentiële hemeralopie een vitamine A-tekort in het lichaam heerscht. Daartoe bepaalde hij van 16 patiënten, die een of meerdere symptomen van vitamine A-gebrek vertoonden, het vitamine A-gehalte van het bloed. Hierbij vond hij waarden, die ver beneden het normale liggen. Ook hij vond, dat nachtblindheid één van de eerste symptomen is.

In vluchtige trekken heb ik de geschiedenis van de hemeralopie geschetst. Zoals men ziet maakten de meeste onderzoekers ex juvantibus de gevolgtrekking, dat de hemeralopie ontstaat door een vitamine A-gebrek, terwijl slechts één, n.l. B. L. Sie, dit proefondervindelijk aantoonde.

B. Keratomalacie en Xerosis conjunctivae.

Over keratomalacie vindt men in de oude geschriften weinig. Wel komt de naam xerophthalmia voor bij Paulus van Aegina¹), waaronder dan oogcatharre wordt verstaan. Ook in de boekjes van Guillemeau²) en Petrus Camper⁴) wordt hij vermeld. Indien men goed oplet, leest men bij deze schrijvers, dat bij de hemeralopie vaak bind- en hoornvliesafwijkingen optreden.

Een van de eersten, die het ziektebeeld van de keratomalacie nauwkeurig beschreef, was F. Arlt⁵⁵). Hij vermeldt dat dit lijden, onder den naam van nekrosis corneae, reeds beschreven was in 1848 door Johannes Nepomuc Fischer. Volgens Arlt zag Fischer deze afwijking driemaal bij jonge kinderen, waarbij het hoornvlies in 24 tot 48 uur door een uitgebreide ulceratie verwoest werd. Arlt zelf beschreef eenige gevallen onder den naam van „malacia” van het hoornvlies. Het eerste geval betrof een jongen van 4½ jaar, die roodvonk had. Hij was sterk vermagerd en zag er slecht uit. De rechter cornea was egaal dof en verweekt. De linker cornea was alleen dof.

Beide conjunctivae waren bleek. Tien dagen later was de rechter cornea geheel weggesmolten en bestond een groote Descemetocèle. Een dag daarna trad perforatie op. In de conjunctivae liepen weinig vaten. Het kind succombeerde. Het tweede geval betrof een kind van 7 maanden, dat sedert eenige dagen last had van diarrhee en aphten. Het voelde koud aan en zag er bleek uit. Arlt vond het noodig te vermelden, dat de huisdokter de oorzaak in een slechte voeding zocht. De laatste 4 dagen kwam wat slijmerige afscheiding uit de oogen. Arlt vond op beide oogen een klein, geperforeerd ulcus. De conjunctivae waren bleek, de ciliair vaten niet abnorm gevuld, de oogen waren niet rood of gezwollen en geen spoor van lichtschuwheid of pijn te vinden. Na voeding met een mengsel van mais (Kukuruzwasser) en melk werd het kind beter en de ulceratie nam af. Deze beschrijving is in zijn geheel typisch voor het beeld van de keratomalacie. In een voetnoot vermeldt Arlt verder nog, dat dit geval onwillekeurig doet denken aan de proeven van Magendie, die bij honden, wanneer hij deze voedde met suiker en gedestilleerd water, centrale perforerende ulcera corneae zag optreden. De verdienste van Arlt is, dat hij de samenhang tusschen voeding en keratomalacie heeft herkend.

De volgende schrijver, Albrecht von Graefe⁵⁶⁾, heeft dit verband niet herkend. Onder den titel „Hornhautverschwärung bei infantiler Encephalitis” deelde deze in 1866 mede, dat hij herhaaldelijk een dergelijke hoornvliesafwijking in de eerste levensmaanden zag optreden. Zijn beschrijving van de „Hornhautverschwärung” is klassiek voor de keratomalacie. „Das erkrankende Auge wird lichtscheu, fängt an zu tränen, es entwickeln sich auf demselben einzelne vordere Conjunktivalvenen und Episkeralgefäße, ohne das es jedoch zu einer ausgeprägter Injektion kommt, wie wir sie sonst bei entzündlichen Zuständen wahrzunehmen gewohnt sind. Hierbei wird ein kleiner Bezirk der Cornea, gewöhnlich zentral oder leicht excentrisch, graulich-gelb getrübt, und zeigt sich die Epithelfläche entsprechend demselben matt, ihres gewöhnlichen Spiegelglanzes verlustig. Mit der Dicke der Infiltration, welche bald einen Stich ins gelbe annimmt, wächst auch deren Umfang und es entsteht, ausgehend vom Zentrum, eine progressive ulceröse Schmelzung in der die Cornea gänzlich oder bis auf einen schmalen periferen Saum zugrunde geht. Ein sehr eigentümliches Verhalten

prägt sich schon beim Anfang auf der Conjunctiva bulbi aus; dieselbe wird vorwaltend unterhalb der Cornea und auch wohl zur Seite derselben matt, trocken mit feinen Schübbchen bedeckt und erhebt sich da, wo sie bei geeigneter Drehung des Bulbus erschlafft, in kleinen senkrechten Falten, sie geht demnach ihrer natürlicher Durchfeuchtung und Elastizität, sowie der epithelialen Reproduktion verlustig — ein Zustand, den man mit Recht als akute Xerosis bezeichnen kann. Die Conjunctiva palpebrarum ist bis auf spärliche Injektion der gröbereren Gefäßen normal. Absonderung fehlt gänzlich oder reduziert sich auf kleine trübe Schleimflocken, die sich den Tränen untermischen. Die zentrifugale Ausdehnung des Hornhautprozesses scheint unaufhaltsam Sehr bald partizipiert übrigens die Iris, welche ungefähr wie bei torpiden Eiterinfiltraten ein gelbliches geschwelltes Aussehen darbietet und auf Mydriatica nicht mehr reagiert. Die Lider sind während des Verlaufs kaum geschwellt; erst wenn es zur Abstossung der Cornea und zu eitrigen Panophthalmitis kommt, ändert sich das Verhalten derselben und der Conjunctiva in der üblichen Weise.”

Aan deze klassieke klinische beschrijving van de keratomalacie kan men, ook heden ten dage, niets meer toevoegen. V. Graefe zag de ziekte slechts eenmaal in de eerste levensmaand, in de meeste gevallen in de tweede tot vierde maand optreden. De kinderen waren slecht gevoed en hadden geen uitgesproken hersensymptomen. Dit laatste deelde hij mede, omdat hij vermoedde, dat de beschreven oogziekte in verband stond met een diffuse encephalitis op grond van obducties, verricht door Virchow. Deze opvatting werd later door Leber ⁶³⁾ weerlegd.

In hetzelfde jaar beschreef Gama Lobo ⁵⁷⁾ dezelfde oogafwijking onder den naam „Ophthalmia Braziliãna”. Voor deze beide schrijvers had Bitôt ²²⁾ in 1863 reeds de kleine parelmoerachtige plekjes beschreven, die bij xerosis conjunctivae vooral op den temporalen kant van de conjunctiva bulbi voorkomen. Deze worden daarom ook nog steeds „Bitôtsche vlekken” genoemd. Blessig ²⁵⁾ zag de xerosis conjunctivae vaak gecombineerd met de hemeralopie tijdens de groote vasten in Rusland. Hij meende, dat de xerosis een necrose is van het conjunctivaal epitheel en dat deze necrose zich in ernstige gevallen over de cornea kan uitbreiden. Hij zocht de oorzaak in een te geringe voeding. Cohn ⁵⁸⁾ deelde dan in 1868 in een dissertatie

mede, dat hij de xerosis conjunctivae elk voorjaar zag recidiveeren. Förster⁵⁹⁾ zag de keratomalacie vaak optreden bij kinderen, met profuse diarrhoe. Daarnaast meende hij ook, dat ondervoeding en te sterke werking van zonlicht factoren waren. Daarna begon men te zoeken naar bacterieele oorzaken. De eerste mededeeling hieromtrent was van F. Bezold⁶⁰⁾, die bij xerosis conjunctivae talrijke leptothrixachtige staafjes vond. Bezold meende, dat de ulceratie van het hoornvlies hierdoor veroorzaakt wordt. Kuschbert en Neisser⁶¹⁾ vonden in 1882 bij de xerosis conjunctivae schimmels, hetgeen ook al opgemerkt was door Horner⁶²⁾. Horner geloofde echter niet, dat deze schimmels de oorzaak van de ziekte zijn, doch dat door uitputting en onvoldoende sluiting van de oogleden een woekering hiervan op het hoornvlies ontstaat. De onderzoekingen naar microben werden voortgezet door Leber⁶³⁾. Deze beschreef een typisch geval van keratomalacie bij een kind van 4 maanden, waarbij hij in het uitstrijkpreparaat van de conjunctiva twee soorten bacteriën vond: ronde, flink gekleurde bacteriën en korte staafjes, dunner dan de vorige, die twee aan twee lagen. Tusschen beide kwamen overgangsvormen voor. In de preparaten van het hoornvlies bevonden zich dezelfde bacteriën. De kleuring geschiedde met verschillende anilinekleurstoffen, zoals gentiaan, fuchsine of Bismarckbruin. Volgens hem zijn deze bacteriën grooter dan de blennorrhoeococci van Neisser. Hij geloofde, dat de keratomalacie veroorzaakt wordt door een woekering van deze bacillen op het oog van kinderen, die ondervoed zijn en aan diarrhee, bronchitis, exanthenen enz. lijden. Hoe slechter de voedingstoestand, des te sneller zou de ulceratie van het hoornvlies verlopen. Daarna verscheen een enkele mededeeling, waarin het ontstaan van de xerosis conjunctivae toegeschreven werd aan het ontbreken van vet in de voeding. Voorstanders hiervan waren Toporow¹⁴⁾ en Ssaweljew¹⁵⁾. De eerste Deen, die de xerophthalmie beschreef, was Gordon Norrie⁶⁴⁾. Hij zocht de oorzaak in de voeding en was ook de eerste, die doelbewust een goede locale therapie instelde, n.l. een verband gaf gedrenkt in olie. Daarna verscheen in 1900 de eerste pathologisch-anatomische beschrijving van de keratomalacie door Dötsch⁶⁵⁾. Hij vond, dat de epitheel laag van de conjunctiva bulbi sterk verdikt was, vooral bij den limbus corneae. De diepere lagen bestonden uit goed gevormde cylindercellen. In de middelste lagen zag hij meer ronde of polygonale cellen

met een bleeke kern. Het epitheel van de bovenste cellagen was meer afgeplat, de kern opvallend groot, maar slecht of gedeeltelijk gekleurd. In het hoornvlies vond hij een sterke oedemateuse en cellige infiltratie. Daarna verschenen weer hoofdzakelijk klinische beschrijvingen. Edmund Jensen⁶⁶⁾ nam 9 gevallen van xerophthalmie waar, die volgens hem ontstaan waren door een kunstmatige voeding. Hij eischte als voeding voor de jonge kinderen melk en geen surrogaten. In 1904 beschreef Mori¹⁷⁾ een ziekte, die in Japan „Hikan” genoemd wordt en gelijk te stellen is met de xerophthalmie. Hij zag daar de afwijking optreden in de maanden Juli, Augustus en September, gepaard gaande met diarrheen. Gebrek aan vet in de voeding zou de oorzaak zijn. In vele gevallen zag hij de ziekte genezen door toedienen van levertraan en oliën. Schiele⁶⁷⁾ zag in 1907 een epidemie in Rusland en was eenzelfde meening toegedaan.

Doordat men de keratomalacie meestal zag optreden bij kunstmatig gevoede kinderen, begon men omstreeks 1910 van „Mehl-nährschaden” te spreken. Voorstanders hiervan waren Pieper⁶⁸⁾, Finkelstein⁶⁹⁾ en Romahn⁷⁰⁾. Spoedig kwam men echter hiervan weer terug. Ishihara⁷¹⁾, een landgenoot van Mori, meende in 1913, dat de xerosis conjunctivae veroorzaakt wordt door een te laag vetgehalte van het bloed. Dat olijfolie niet zoo'n goede werking heeft als levertraan, verklaarde hij uit een verschil in resorptie van beide stoffen.

Reeds in 1880 had Lunin⁷²⁾, als een der eersten, de vraag geopperd, of behalve eiwitten, vetten en koolhydraten, nog andere stoffen noodzakelijk zijn tot instandhouding van de normale functie's, onderzoekingen die, zooals bekend, door onze landgenooten Vorderman, Grijns, Eykman en Pekelharing werden voortgezet. Falta en Naeggerath⁷³⁾ merkten reeds in 1906 op, dat bij ratten, gevoed met caseïne, varkensvet, stijfsel, dextrose en anorganische zouten, binnen 4 weken een kerato-conjunctivitis optreedt. In 1908 zag Knapp⁷⁴⁾ bij dieren een conjunctivitis met een ulcerouse cornea-afwijking ontstaan, wanneer hij deze op een bepaald dieet zette. W. Stepp⁷⁵⁾ en Hopkins⁷⁶⁾ vonden in 1909 en 1912, dat in melk stoffen aanwezig zijn, die noodzakelijk zijn voor den groei van ratten. In 1913 konden Osborne en Mendel⁷⁷⁾ aantonen, dat bij hun proefdieren, door een bepaald dieet, een infectieuse oogziekte optrad, voorafgegaan door diarrheen en groei-stilstand. Deze afwijkingen genazen door toedienen van levertraan.

Goldschmidt⁷⁸⁾ toonde in 1915 experimenteel aan, dat ratten, gevoed met een dieet van koolhydraten, vetten, eiwit en zouten volgens Hopkins, na 3 weken ziek werden. De oogharen vielen uit, er ontstond een enophthalmus en een uitgebreide ulceratie van het hoornvlies, gevolgd door groeistilstand. Pathologisch-anatomisch kwam dit beeld overeen met de histologisch onderzochte gevallen van keratomalacie bij den mensch door Dötsch. Toevoegen van een spoor melk aan de toch calorisch voldoende voeding, deed de verschijnselen snel teruggaan. Zeer duidelijk toonde hij aan, dat in de melk accessorische stoffen aanwezig moeten zijn, die in kleine hoeveelheid noodzakelijk zijn voor een normale groei en ontwikkeling. Welke stof dit is, kon hij niet aantonen.

Mc. Collum en Davis⁷⁹⁾, die zich reeds eerder met deze accessorische stof bezig hielden, kunnen dan door fysiologisch-chemische onderzoekingen aantonen, dat de ontbrekende stof in vet oplosbaar is. Deze door hen ontdekte, in vet oplosbare, noodzakelijke stof, noemden zij het vitamine A. De naam vitaminen voor accessorische stoffen was reeds gegeven door Funk⁸⁰⁾. Voortgezette dierproeven met ratten door Bacharach, Drummond, Coward, Eljer Holm e.a. bevestigden het verband tusschen vitamine A en de xerophthalmie van dieren. Deze ontdekkingen werden spoedig ook in verband gebracht met de xerophthalmie van den mensch. Overtuigend kon Bloch⁸¹⁾ in 1917 aantonen, dat het ontstaan van de xerophthalmie bij een groep Deensche kinderen te wijten was aan het ontbreken van een bepaalde stof, welke aanwezig moest zijn in levertraan en boter. Met medewerking van Mac Collum werd gevonden, dat deze stof het vitamine A was. De ontdekking van het vitamine A berustte hoofdzakelijk op biologische onderzoekingen, daar het eerst Carr en Price⁸²⁾ in 1926 gelukte het vitamine A chemisch aan te toonen. Daarna verschijnen talrijke publicatie's over vitamine A en xerophthalmie. Uit Nederlandsch Indië kwam een mededeeling van Wille⁸³⁾, een Deensch oogarts. Hij beschreef een geval van een 16-jarigen Ambonees, die lijdende was aan xerosis conjunctivae en hemeralopie. De voeding was calorisch ruim voldoende. Niet aanwezig waren alle stoffen, zooals vetten, oliën en vooral mais, die volgens de ervaring werkzaam zijn tegen de xerophthalmie. Uit literatuurstudie concludeerde hij, dat dit een geval van A-avitaminose was.

Een uitvoerig overzicht over de xerophthalmie gaf O. Blegvad in 1923 in zijn dissertatie: „Om Xerophthalmien og dens forekomst” I Danmark I Aarene 1909—1920. Na een uitvoerige literatuurstudie bespreekt hij van een aantal gevallen van xerophthalmie de gebruikte voeding. Deze bleek steeds een tekort aan vitamine A-houdende stoffen te bevatten. Wat het jaargetijde betreft, vond hij een toename in Januari met een stijging tot Mei en daarna een daling. Wat den leeftijd betreft, zag hij eveneens de keratomalacie optreden bij jonge kinderen, terwijl op hooger leeftijd de xerosis conjunctivae en hemeralopie gevonden werd. Deze ziekte kon hij, door toedienen van levertraan en andere vitamine A-houdende stoffen, genezen.

Tot nu toe was het mogelijk een chronologische volgorde te handhaven. Talrijk zijn echter de publicaties, die het vitamine A-probleem behandelen. Zooals het meestal gaat in de medische wetenschap, wisselen ook hier de meeningen. Daar een chronologische behandeling een zeer verward mengelmoes zou worden, heb ik in de volgende pagina's de heerschende meeningen samengevat, zonder op het jaar van mededeeling te letten.

Na de eerste onderzoekingen van Bezold, komt de xerosebacil ook in het centrum der belangstelling te staan. Pillat⁸⁴⁾ beschouwde ze als saprophieten, die bij vitamine A-toevoer verdwijnen. Volgens Lugli⁸⁵⁾ is het vitamine A een stof, die een infectie met xerosebacillen tegengaat. Hij legde dus den nadruk op een infectieuse oorzaak en beschouwde een uitdrogen van het hoornvlies door vitamine A-gebrek niet als de oorzaak van de keratomalacie. Ter staving van zijn proeven verhechte hij de oogleden van vitamine A-vrij gevoede ratten en zag toch keratomalacie optreden. Als critiek op deze proeven kan men zeggen, dat ze niet pleiten voor de infectieuse theorie, hoogstens tegen de theorie van het uitdrogen der cornea.

Uit de historische beschrijving zou men de gevolgtrekking maken, dat het ontstaan der xerophthalmie zonder meer werd toegeschreven aan een vitamine A-gebrek alleen. Wright⁸⁶⁾ meent, dat vitamine A niet de overheerschende factor is, doch dat ook andere vitaminen in de voeding moeten ontbreken. Zelfs endocrine stoornissen haalt hij er bij. Men moet echter niet vergeten, dat de keratomalacie in Indië vaak gecombineerd is met andere ziekten en daardoor eenige verwarring kan optreden. Eenzelfde meening werd ook gedeeld door

Genck⁸⁷⁾, die het ontbreken van vitamine C tevens noodzakelijk acht. Wrech en Spence⁸⁸⁾ konden echter bij lijders aan keratomalacie geen symptomen van een C-avitaminose vinden. Ruthhard⁸⁹⁾ daarentegen zag vitamine A-vrij gevoede ratten sneller keratomalacie krijgen, wanneer hij in de voeding veel vitamine B en C toediende.

Thoenes⁹⁰⁾ gaf ratten een hoge dosis vitamine D en zag bij voldoende vitamine A-toevoer, doch gecombineerd met vetarme voeding, een typische keratomalacie. Bij vitamine A-vrij gevoede ratten versnelde een hoge dosis vitamine D het uitbreken van de keratomalacie. Volgens hem zijn een A-avitaminose en een D-hyper-vitaminose identiek.

Men heeft ook vermoed dat zouten eenigen invloed uitoefenen bij het ontstaan der keratomalacie. Dit is begrijpelijk, daar bij de vitamine A-vrije voeding een bepaald zoutmengsel wordt toegediend. Mori⁹¹⁾ deelde in 1923 deze opvatting mede, gevolgd door Mac Collum, Simmonds en Becker⁹²⁾ in 1925. Deze zagen de xerophthalmie n.l. optreden, wanneer zij bij vitamine B-vrije, doch overvloedige vitamine A-voeding, een zoutmengsel met veel chloor toedienden. Davis⁹³⁾ publiceerde echter in 1932 een geval waarbij juist bij een laag zoutgehalte hoornvliestroebeligen optraden. Togby en Wilson⁹⁴⁾ schreven aan kalk eenigen invloed toe. Deze meening was ook reeds geopperd in 1922 door Kagoshima⁹⁵⁾. Yudkin⁹⁶⁾ zag de keratomalacie optreden, wanneer hij, behalve het vitamine A, ook phosphor aan de voeding onttrok.

Volgens C. Bakker⁹⁷⁾ zouden vele gevallen beschreven zijn van xerophthalmie zonder vitamine A-gebrek (Straub, Sjaaf, Fuchs, etc.). Deze schrijver zag de afwijking optreden in dessa's waar de bevolking toch voldoende vitamine A opnam. Ter staving van zijn opvatting citeert hij Mc Collum, die bij dieren met een voldoende vitamine A-houdend dieet xerophthalmie kon verwekken, als veel anorganische zouten aan de voeding toegevoegd werden. Volgens Bakker zou Straub op Sumatra de xerophthalmie snel hebben zien genezen door veel water te geven. Deze schrijver gelooft, dat een algemeene ondervoeding misschien van meer invloed is dan de moeilijk te bewijzen onvoldoende vitamine A-houdende voeding.

Dat een vitamine A-gebrek kan optreden bij een slechte resorptie van het vitamine A, werd ook waargenomen. Pillat⁹⁸⁾ demonstreerde een geval van keratomalacie bij een kind met goede voeding.

Volgens hem zou hier een onvoldoende resorptie van het vitamine plaats hebben gehad. Brugsch⁹⁹⁾ beschreef een geval waarbij hij geen verbetering zag optreden der xerose door toedienen van vitamine A per os, doch een snelle genezing verkreeg wanneer hij deze stof per-oraal gaf. Eenzelfde geval deelde ook Blegvad¹⁰⁰⁾ mede. Wagner¹⁰¹⁾ en Narog¹⁰²⁾ meenden, dat stoornissen in de lever een keratomalacie kunnen doen optreden, hetgeen later door verschillende onderzoekers bevestigd werd. In Oost-Indië vond de Haas¹⁰³⁾, volgens een mededeeling in 1931, in talrijke gevallen ascariden en darmstoornissen. Hij beschouwt de keratomalacie als een A-avitaminose, begunstigd door ascariden en darmstoornissen. Thyssen¹⁰⁴⁾ maakt een onderscheid tusschen de keratomalacie en de xerophthalmie. Volgens hem is de keratomalacie een deficiëntieziekte, de xerosis conjunctivae een constitutieziekte, waarbij ascariden een rol zouden spelen.

Enkele onderzoekers zoals Popovic¹⁰⁵⁾, Hopkins¹⁰⁶⁾ en Poyales¹⁰⁷⁾ hebben ook gesproken over een lokaal vitamine A-gebrek van het oog. Een bewijs van hun meening halen zij echter niet aan.

Na de eerste pathologisch-anatomische onderzoeken van Dötsch, kon Jaensch¹⁰⁸⁾ in 1927 de bulbi van eenige kinderen onderzoeken. Hij vond een necrose van het epitheel en de oppervlakkige lagen van de substantia propria met sterke vervetting. De cellige infiltratie houdt hij niet voor ontsteking, doch voor degeneratie. Kreiker¹⁰⁹⁾ vond in 1930 bij xerosis conjunctivae geen echte verhoorning, doch cellen die sterk gevuld waren met keratohyaline. Collins¹¹⁰⁾ deelde in hetzelfde jaar mede, dat hij geen muceuse cellen kon vinden tusschen het epitheel van de conjunctiva. Arons en van der Rijst¹¹¹⁾ zagen een verhoorning van de uitvoergangen der klieren, en daardoor stagnatie van het secreet. Op den bodem hiervan namen zij een infectie aan. Pillat¹¹²⁾ sprak in 1932 over mummificering van het epitheel. Volgens zijn beschrijving vond hij een hyper- en parakeratose van het conjunctiva-epitheel. Het cilinderepitheel van de conjunctiva bulbi zou overgaan in een meerlagig plaatepitheel waarvan de celgrenzen behouden waren.

Behalve pathologisch-anatomische veranderingen van het epitheel en parenchym werden ook veranderingen gevonden in het zenuwweefsel. John¹¹³⁾, Helen Mackay⁴⁰⁾ en W. Archangelsky¹¹⁴⁾

vonden de sensibiliteit van het hoornvlies bij dier en mensch verminderd. Een pathologisch-anatomische mededeeling hierover verscheen in 1934 van Mellanby¹¹⁵). Deze zag bij vitamine A-vrij gevoede ratten, direct na het optreden van de xerophthalmie, degeneratieve veranderingen in het zenuwweefsel. Deze degeneratie trad zoowel perifeer als centraal van het ganglion Gasseri op. Sterke degeneraties der zenuwen werden ook gevonden in de cornea.

In de laatste jaren werden, behalve de keratomalacie en de xerosis conjunctivae, ook nog andere oogafwijkingen beschreven, welke optreden bij vitamine A-gebrek. Mori¹¹⁶) beschreef reeds in 1924 een sterke pigmentteering van de conjunctiva, hetgeen later door Pillat¹¹⁷) bevestigd werd. Histologisch vond deze laatste pigment in de cellen van de basale laag der conjunctiva. Hoe dit pigment er komt, beschrijft hij echter niet. Eenzelfde pigmentteering werd ook waargenomen door Owen en Hennessey¹¹⁸) en Matsuoka¹¹⁹). Verder had Pillat reeds opgemerkt, dat in China, in tegenstelling met Europa, bij xerosis conjunctivae ook een troebeling van het hoornvliesepitheel en een verminderde sensibiliteit optreedt.

Ook veranderingen van de traanklier werden beschreven door Mori¹²⁰), Yudkin en Lambert¹²¹). Dit gaf weer aanleiding tot het opperen van nieuwe veronderstellingen over het ontstaan van de keratomalacie. Findley¹²²) vond het lyzozimegehalte van het traanvocht bij xerosis conjunctivae verminderd en concludeerde hieruit, dat dit de oorzaak kan zijn voor het optreden van de keratomalacie. O. Andersen¹²³) was dezelfde meening toegedaan. Frank¹²⁴) zocht in 1934 het ontstaan van de keratomalacie te verklaren door het combineeren van de opvatting van Findley en organische veranderingen in de traanklier. Door deze veranderingen zou een slechte verzorging met lyzozyme ontstaan, waardoor het hoornvlies minder beschermd wordt en bij een vitamine A-gebrek snel overgaat in ulceratie.

Verder wil ik hier nog de onderzoeken vermelden van hen, die cataractvorming meenden toe te schrijven aan een vitamine A-gebrek. Von Szily en Eckstein¹²⁵) deelden in 1923 mede, dat zij bij vitamine A-vrij gevoede ratten een cataracta congenita zagen optreden. Deze meening werd echter bestreden door Stepp en Friedenwald¹²⁶). Volgens hen zouden de ratten van von Szily niet vitamine A-vrij gevoed zijn. Jess¹²⁷) gelukte het eveneens niet. Schrei-

ber¹²⁸), Fede¹²⁹) en Levina¹³⁰) vonden eenige jaren later, in 1925 en 1926, weer cataractvorming. Goldschmidt en Yoshimoto¹³¹) toonden tenslotte aan, dat deze cataracten ontstaan, door afkoeling van het oog en niet in verband staan met een vitamine A-gebrek.

Aangemoedigd door het succes van een vitamine A- en carotine-therapie bij de xerophthalmie ging men er toe over, ook andere hoornvliesafwijkingen met vitamine A te behandelen, of te beschouwen als te zijn ontstaan onder invloed van een vitamine A-tekort in het lichaam. Kapziowskaja¹³²) zag een goeden invloed van indruppelen met carotine bij phlyctænen en blepharitis. Racevsky¹³³) was eenzelfde meening toegedaan. Volgens hem werken het vitamine A en het carotine katalytisch op de oxydatieprocessen. Deze laatste schrijver zag samen met Balachowsky¹³⁴) een goede genezing van torpide hoornvlieszweren met behulp van een vitamine A-therapie. Viaillefont en Diacono¹³⁵) konden dit in dierproeven experimenteel aantonen. F. Stocker¹³⁶) beschreef in 1936, dat hij de keratitis punctata, door indruppelen van Vogan, snel zag genezen. Volgens hem zijn verschillende gevallen van keratitis punctata als een A-hypovitaminose te beschouwen. Heinsius¹³⁷) kon in hetzelfde jaar experimenteel aantonen, dat vitamine A de epithelisatie van het hoornvlies bevordert. Hij verrichtte n.l. bij een aantal konijnen een abrasio corneae en zag de cornea van dieren, die met vitamine A lokaal behandeld werden, sneller epitheliseeren. Mullock Houwer¹³⁸) zag daarentegen geen resultaat van een lokale vitamine A-toediening bij echte gevallen van A-hypovitaminose.

In het kort heb ik U een overzicht gegeven van de verschillende meeningen, die er heerschen over het verband tusschen vitamine A en de xerophthalmie. Tenslotte werd medegedeeld, dat eenige onderzoekers een gunstigen invloed zagen van een vitamine A-therapie op de genezing van verschillende hoornvliesafwijkingen.

HOOFDSTUK II.

EENIGE OPMERKINGEN OVER HET VITAMINE A.

A. Chemie van het vitamine A en carotine.

Vitamine A is in vet oplosbaar. Het is bestand tegen sterke verhitting en blijft daarom ook in gekookte melk aanwezig. Zeer gevoelig is het echter voor oxydatie, zoodat het door oxydeerende chemicaliën, b.v. peroxyde, P_2O_5 en natriumbisulfide, snel wordt afgebroken. Bestraling met ultraviolet licht vernietigt zijn werking. Gevoelig is het ook voor oliën, die peroxyden bevatten. Goed oplosbaar is het in sesamolie en geharde oliën. Verzeepen heeft geen invloed, daarentegen is het tegen zuren minder bestand. Zijn absorptieband in een chloroformoplossing ligt bij $328\text{ m}\mu$ en na reactie met antimoonchloride bij $620\text{ m}\mu$.

Het carotine of provitamine *) is een mengsel van 3 isomere carotinen, het α , β en γ carotine. Deze bestaan uit een keten van isopreenresten met aan beide uiteinden 1 iononkern. De chemische formule van het carotine is $C_{40}H_{56}$. In zuiveren toestand bestaat het carotine uit rood-violet kristallen. Het is, evenals het vitamine A, in vet oplosbaar en bestand tegen verhitting. Verzeeping heeft eveneens geen invloed. Na voorafgaande onderzoekingen van Drummond¹³⁹, Steenbock¹⁴⁰), Stephenson¹⁴¹) en anderen, konden Euler en Hellstrom¹⁴²), Mooren¹⁴³), Wolff, Overhoff en van Eekelen¹⁴⁴) aantoonen, dat het carotine in het organisme omgezet wordt tot vitamine A. Hoe deze omzetting verloopt, is nog niet met zekerheid bekend. Chemisch neemt men aan, dat uit het β carotine, door opname van 2 moleculen H_2O , 2 moleculen vitamine A ontstaan. Uit het α en γ carotine zou slechts 1 molecule vitamine A ontstaan met de formule $C_{20}H_{30}O$ (zie samenvattend overzicht v. Wolff c.s.¹⁴⁵)).

*) Het kryptoxanthine is eveneens een provitamine A.

B. Voorkomen van vitamine A en carotine.

Vitamine A en carotine komen voor in dierlijke, zoowel als in plantaardige producten. In de dierlijke producten kan het vitamine A als zoodanig of als carotine voorkomen, terwijl in de plantaardige producten alleen het provitamine (carotine) gevonden wordt. Dierlijke producten, die vooral rijk zijn aan vitamine A, zijn levertraan, boter, melk en eieren (eierdooier). Het vitamine A-gehalte van organen is wisselend. Het meest bevat de lever. Ook het netvlies bevat veel vitamine A. Als voorbeelden van planten met een hoog carotine-gehalte zijn te noemen: wortelen, spinazie en boerenkool. In het gewone dagelijksche leven zal dus de mensch het vitamine resp. provitamine A hoofdzakelijk betrekken uit boter, melk, eieren en de groenten.

Onderstaande tabel geeft het vitamine A-gehalte van verschillende stoffen weer (volgens Bomskov¹⁴⁶). Als eenheid wordt een hoeveelheid beschouwd, die bij vitamine A-vrij gevoede, in het stadium van gewichtsstilstand zijnde ratten, een gewichtstoename van 3 gram per week veroorzaakt.

Stof	Vitamine A-eenheden per gram	Stof	Vitamine A-eenheden per gram
levertraan	10—500	erwten	4—10
boter	30—40	peultjes	1—10
eigeel	10—50	bananen en tomaten	1—10
melk	2	brood	spoor
lever	5—140	sinaasappels	spoor
spinazie	25—60	radijs	0
wortels	25—70	paddestoelen	0
sla	50		

Tegenwoordig wordt het vitamine A-gehalte van een voedingsmiddel uitgedrukt in Internationale eenheden. Deze biologische eenheid komt overeen met de werking in de dierproef van 0,6 γ β carotine.

C. Het vitamine A-budget.

M. van Eekelen en L. K. Wolff¹⁴⁷⁾ hebben uitgerekend, hoeveel carotine per dag door den mensch opgenomen wordt. Zij beschikten hiervoor over de gegevens betreffende de voeselopname van een aantal families, die zij in drie groepen verdeelden:

- 1) arbeiders,
- 2) lagere beambten,
- 3) hogere beambten.

Uit de hun ten dienste staande voedingstabellen berekenden zij, dat de gemiddelde dagelijksche opname van groep 1, 2 en 3 resp. 2,8, 3,8 en 4,8 mg carotine bedroeg. De gemiddelde hoeveelheid, was 3,8 mg; per kg lichaamsgewicht omgerekend is dit 54 γ per dag. Wolff¹⁴⁸⁾ eischt voor een dieet voor kinderen en volwassenen, 2 tot 3 mg carotine per dag.

C. H. Simons¹⁴⁹⁾ rekende uit, hoeveel mgr carotine per man en per dag opgenomen wordt in de voeding van patiënten, die verpleegd worden in de derde klasse van het „Apeldoornsche Bosch”. De gevonden waarden komen met bovenstaande overeen. Verder bleek uit dit onderzoek, dat in de maanden December, Januari en Februari zeer weinig carotine opgenomen wordt. Merkwaardig is, dat dit eveneens het geval is in Augustus.

J. G. Menken¹⁵⁰⁾ heeft met behulp der aether-extractie-methode het vitamine A- en carotine-gehalte van het bloed bepaald van 491 personen. 183 waren gezonde, normale personen. 60 personen uit de hogere standen hadden gemiddeld 3,6 L.E.B. vitamine A per 10 cc serum. Bij 3,3 % kon hij geen vitamine A aantoonen. De gemiddelde hoeveelheid carotine bedroeg 4,3 γ per 10 cc serum. 133 personen uit de lagere standen hadden een vitamine A-gehalte, dat gemiddeld 2,1 L.E.B. per 10 cc serum bedroeg. 14,3 % hadden geen vitamine A in hun bloed. De hoeveelheid carotine, die hij bij deze groep vond, bedroeg 2,9 γ per 10 cc serum. Uit deze getallen volgt, dat de rijkere klassen der bevolking gemiddeld meer vitamine A in het bloedserum hebben dan de lagere.

Met behulp van deze gegevens zijn we in staat in grove trekken de voorwaarden voor het vitamine A-budget op te geven. Het vitamine A of het provitamine moet in een voldoende hoeveelheid met de voeding worden opgenomen. Daarna moeten bij het verteringsproces

deze stoffen behouden blijven, om verder geresorbeerd en via de bloedbaan gedirigeerd te worden naar organen, die het vitamine A noodig hebben, als depot dienen (lever, vetweefsel, retina enz.) en eventueel het provitamine in vitamine A omzetten. Zodoende ontstaat in het bloed een bepaalde bloedspiegel, die afhankelijk is van opname, verbruik en de grootte der depots (lever). L. K. Wolff¹⁵¹) en zijn medewerkers konden aantonen, dat bij honden een nauw verband bestaat tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en den vitamine A-voorraad van de lever.

Men zou dus door een bepaling van het vitamine A-gehalte van het bloed een inzicht kunnen krijgen in de in het lichaam aanwezige hoeveelheid vitamine A.

D. Bepaling van het vitamine A-gehalte.

Wil men het vitamine A kwalitatief of kwantitatief bepalen, dan kan men op verschillende manieren te werk gaan. Men kan dierproeven verrichten, een chemische methode of een fysische toepassen. Voor mij kwam slechts de chemische methode in aanmerking, omdat deze voor reeksen van onderzoek het gemakkelijkst is, het snelst en het goedkoopst. Toch wil ik het bestaan der beide andere methoden ook vermelden.

1. *Testmethoden op dieren.*

a. Nagaan van de groeikromme. Jonge ratten, 3 tot 4 weken oud, worden op een vitamine A-vrij dieet gezet (dieet van Drummond en Coward, Bacharach, Sherman-Munsell, Norris-Church etc.). Na eenigen tijd vertoonen deze dieren een groeistilstand. Door bepaalde hoeveelheid vitamine A toe te dienen, kan nagegaan worden, hoeveel vitamine A noodig is, om den groei te bevorderen.

b. De kolpokeratosestest van Hohlweg en Dohrn¹⁵²), v. Eekelen, Wolff en Overhoff¹⁵³). Bij vitamine A-vrije voeding treedt reeds vroegtijdig een kolpokeratose op. Deze verdwijnt na vitamine A-toediening.

c. De hoeveelheid vitamine A, die noodig is om proefdieren met xerophthalmie te genezen. (o.a. Holm¹⁵⁴), Yudkin, Kriss en Smith¹⁵⁵), Wald¹⁵⁶).

d. De resistentietest van Boynton en Bredford¹⁵⁷). Ratten op vitamine A-vrij dieet zijn gevoelig voor infectie's met bacterium mucosis capsulatis.

2. De *physische methode*.

Vitamine A heeft in alcohol een absorptieband bij 328 m μ , onderzocht door Morton en Heilbron¹⁵⁸), Josephy¹⁵⁹), Wolff en van Eekelen¹⁶⁰).

3. De *chemische methode*.

Carr en Price⁸²) ontdekten, dat vitamine A met antimoontri-chloride een blauwe kleur geeft. Hierop berust de methode van M. van Eekelen en A. Emmerie¹⁶¹) ter bepaling van het vitamine A-gehalte van bloedserum. Daar ik deze methode ook verricht heb bij mijn onderzoek, geef ik hiervan een uitvoerige beschrijving.

Het bloed wordt verkregen door een venaepunctie in den boven-arm. Om ongeveer 10 cc serum te verkrijgen, worden 20 cc bloed afgenomen. Daarna wordt dit gecentrifugeerd en 10 cc serum op een kokend waterbad gedurende een half uur verzeept met 1 cc kaliloog 60 %. Na afkoelen voegt men 5 cc alcohol 96 % toe. Daarna brengt men de vloeistof over in een scheidrecther en schudt met 50 cc peroxydvrije aether. De onderste bruinachtige fractie vangt men op in een reageerbuis, het aetherextract doet men voorloopig in een Erlemeijerkolf. Dit aetherextract bevat reeds \pm 90 % van het aanwezige vitamine A. De bruinachtige fractie uit de reageerbuis wordt nogmaals met 25 cc peroxydvrije aether geschud, om de resterende hoeveelheid vitamine A nog te extraheeren. Nu worden beide aetherextracten samengevoegd in den scheidrecther en tweemaal gewassen met 10 cc water. Daarna wast men met 20 cc kaliloog 3 % en vervolgens tweemaal met 100 cc water. Ten slotte controleert men of dit waschwater nog alcali bevat, door te reageeren met phenolphtaleine. Daarna worden de aetherextracten ongeveer een half uur gedroogd met behulp van eenige schepjes Na₂SO₄.

Na dit drogen wordt het aetherextract onder vacuüm en in CO₂-milieu ingedampt en het residu, na afkoelen, opgenomen in 4 cc gedroogde peroxydvrije aether. De intensiteit van de gele kleur wordt afgelezen in den Lovibondtintometer. Vervolgens worden deze

4 cc vloeistof ingedampt in een cuvette en 0.1 cc chloroform hieraan toegevoegd. Eenige druppels azijnzuur-anhydride hieraan toegevoegd, dienen om de laatste sporen water te verwijderen. Ontstaat met 2 cc antimoontrichloride een blauwe kleur, dan wordt de intensiteit hiervan snel afgelezen in den Lovibondtintometer. Uit de intensiteit van de gele en die van de blauwe kleur kan, met behulp van ijk-krommen, het vitamine A- en carotine-gehalte in γ of Lovibondeenheden blauw (Wolff) uitgerekend worden. Wil men nu het vitamine A-gehalte omrekenen in internationale eenheden, dan moet de gevonden waarde vermenigvuldigd worden met 1,28. Voor deze omrekening kan ik verwijzen naar een mededeeling uit het Hygiënische Laboratorium te Utrecht¹⁶²).

In dit hoofdstuk heb ik slechts eenige gegevens medegedeeld over het vitamine A. Het is vanzelfsprekend, dat in een proefschrift de geheele kennis, die er over het vitamine A bestaat, niet kan worden medegedeeld. Hiervoor zouden eenige boekwerken nodig zijn.

HOOFDSTUK III.

WERKING VAN HET VITAMINE A OP HET OOG.

A. Invloed op het hoornvlies.

Uit het historisch overzicht blijkt, dat het vitamine A voor de anatomische intactheid van de jeugdige cornea noodzakelijk is. Nu rijst de vraag, op welke manier het vitamine A in staat kan zijn deze intactheid te waarborgen, of m. a. w. hoe het ingrijpt in de processen, die de anatomische integriteit van de cornea in stand houden. Hier-voor is het noodig eenige opmerkingen te maken over de stofwisseling van het hoornvlies.

F. P. Fischer ¹⁶³⁾ heeft in een korte publicatie medegedeeld, dat met behulp van de reflexfotographie het eerste stadium van de keratomalacie aangetoond kan worden. Hij heeft vitamine A-vrij gevoede ratten van begin af aan met den reflectograaf onderzocht en gevonden, dat na belichting de cornea zeer snel indroogt. Het is, alsof het traanvocht de cornea niet meer vochtig houdt. Wanneer hij, zoodra dit verschijnsel optrad, vitamine A aan het dieet der dieren toevoegde, trad geen keratomalacie op en werd de cornea weer normaal. Hij kon dit verschijnsel naar wensch opwekken en weer tot verdwijning brengen door de desbetreffende voeding te wijzigen. Hield hij de dieren langer op een vitamine A-vrij dieet, dan volgde op het stadium van het gemakkelijk indrogen, het ulceratieve stadium en de keratomalacie werd klinisch manifest. Deze waarneming is interessant, omdat door Colesi ¹⁶⁴⁾ de meening geopperd werd, dat een gasuitwisseling door een celoppervlak slechts dan mogelijk kan zijn, wanneer het celoppervlak bedekt is met vocht of zooals Colesi zelf zegt: de opname van zuurstof geschiedt door een watersluier. Colesi's opvatting steunde weer op een publicatie van Fischer ¹⁶⁵⁾, die aantoonde, dat de cornea zuurstof uit de atmosfeer verbruikt en koolzuur aan deze afgeeft. Volgens dezen schrijver verbruikt vooral het epitheel van de

cornea de zuurstof en wel in zoo'n hooge mate, dat de stofwisseling van het parenchym verwaarloosd kan worden. Bij zijn onderzoek kwam voor den dag, dat deze stofwisseling beïnvloed wordt door de vochtigheid van de atmosfeer, vlak voor de cornea. Deze onderzoeken zijn door Redslob ¹⁶⁶⁾ met een gewijzigde methodiek herhaald en bevestigd. Beide onderzoekers werkten met levende oogen. In lateren tijd is door Kohra ¹⁶⁷⁾ deze stofwisseling onderzocht bij uitgesneden cornea met behulp van de manometrische methode van Warburg. Hij vond dat, behalve het epitheel, ook het endotheel een behoorlijke stofwisseling heeft en de stofwisseling van de geheele cornea practisch toe te schrijven is aan deze beide lagen. Kohra heeft ook den invloed van het medium onderzocht en aangetoond, dat de normale omstandigheden de gunstigste zijn, in serum b.v. heeft de cornea een geringere stofwisseling dan in kamervocht. Tevens vond hij, dat de cornea, behalve een flink zuurstofverbruik, ook een groote aerobe glycolyse vertoont. Deze is ook weer te danken aan de beide cellagen. Ik vermeld deze onderzoeken omdat, zooals uit de historische beschrijving bleek, aan het traanvocht en een bevochtiging van de cornea hiermede (resp. veranderingen in het traanvocht) een invloed werd toegeschreven bij het ontstaan van de keratomalacie.

Dat het epitheel, behalve van de vochtigheid, ook afhankelijk is van nerveuze invloeden, blijkt uit de groote literatuur, die ontstaan is over het vraagstuk van de keratitis neuroparalytica. Tagawa ¹⁶⁸⁾ heeft reflectografisch aangetoond, dat het corneaepitheel, wat betreft den toestand van zijn oppervlak en de levensduur der cellen, afhankelijk is van het functionneeren van de uiteinden van den Nervus trigeminus. Hij noemt dit in aansluiting aan de theorie van Tschermak „ein Zustand bedingenden" invloed van het zenuwstelsel. Kohra heeft nu de stofwisseling van het cornea-epitheel onderzocht bij oogen, waarvan operatief de zenuwtakken doorsneden en de bloedvaten verwoest waren. Hij vond in het begin een stijging, na korten tijd een daling van de stofwisseling en concludeerde hieruit, dat de stofwisseling van de cornea beïnvloed wordt door het zenuwstelsel. In verband hiermede is het nu zeer belangrijk, dat Mellanby ¹¹⁵⁾ bij dieren, voordat de keratomalacie optrad, degeneratie's vond in de zenuwvezels van de cornea en John ¹¹³⁾, Mackay ⁴⁰⁾, Archangel'sky ¹¹⁴⁾ een hyposensibiliteit van de cornea waarnamen, voordat

deze ziekte optrad. Ik heb met opzet deze waarnemingen vermeld, om aan te toonen, dat de cornea een behoorlijke stofwisseling heeft en het daarom aannemelijk is, dat het vitamine A, hetwelk de eigenschap van een oxydatiekatalysator bezit, een belangrijken invloed kan uitoefenen bij de instandhouding van dit metabolisme.

Dat de cornea een stofwisseling heeft, is iets, wat men pas in den laatsten tijd ten volle beseft. Leber b.v. schreef in 1910 in zijn groote publicatie „Zirkulation und Ernährung”, dat de cornea geen stofwisseling heeft en deze ook niet noodig heeft. Volgens hem moest de cornea alleen doorzichtig zijn en kon zij deze statische functie zonder energie uitoefenen. Hij zelf echter vond reeds, dat het cornea-parenchym uitermate sterk in staat is op te zwellen, waarbij het troebel wordt en dat dit normaliter verhinderd wordt door het endotheel. Door Fischer ¹⁶⁹⁾ werd later aangetoond, dat het behouden van de doorzichtigheid een zeer gecompliceerd proces is van de anatomische en de physisch-chemische structuur van epitheel en endotheel.

Dat in een zoo gecompliceerd regulatiemechanisme de werking van een stof als het vitamine A noodig kan zijn, is wel te begrijpen. Een vaag woord als „Epithel-Schutzmittel” van Drigalsky zeg niets. Het duidt alleen de beschermende werking aan van het vitamine A. Hoe deze verloopt, is moeilijk aan te geven, omdat het vitamine A in de verschillende ketenreacties kan ingrijpen, zooals invloed uitoefenen op bevochtiging, zenuwweefsel enz. Men ontmoet het woord „Epithelschutzmittel” zeer vaak in de literatuur en gebruikt dit, omdat men wel in staat is aan te toonen, dat het vitamine A het epitheel beschermt, maar niet, hoe dit tot stand komt. Daarvoor zijn de mogelijkheden te uitgebreid en het geheel van reactie's, die als stofwisseling worden samengevat, te gecompliceerd. Wel is het mogelijk een conclusie te trekken. Is het vitamine A n.l. zoo belangrijk, dan moet een gebrek aan vitamine A ter plaatse ook stoornissen kunnen veroorzaken in de cornea van oudere menschen. De keratomalacie is een afwijking van de jeugdige cornea. Oudere individuen krijgen geen keratomalacie. Uit dezen gedachtengang volgt dan onmiddellijk de noodzakelijkheid na te gaan, welken invloed vitamine A-gebrek dan heeft op de oudere cornea, of m. a. w. welke cornea-afwijkingen op hooger leeftijd kunnen worden toegeschreven aan een vitamine A-gebrek.

B. Invloed op de lichtgevoeligheid.

In den allerlaatsten tijd is door de onderzoekingen van Wald en anderen de invloed van het vitamine A bekend geworden bij de processen, die door het licht in het netvlies en de fotosensibele substantie's teweeg worden gebracht. Wil men de beteekenis van deze onderzoekingen begrijpen, dan dient eerst een korte beschouwing vooraf te gaan, over de omzetting van staafjesrood door licht.

Licht oefent op de retina verschillende invloeden uit:

1. chemische veranderingen in het netvlies;
2. retinomotorische veranderingen;
3. invloed op het staafjesrood.

Ad. 1. Door verschillende schrijvers werd aangetoond, dat de donker-geadapteerde retina alkalisch reageert, terwijl onder invloed van licht de reactie zuur wordt (Maggio¹⁷⁰), Angelucci¹⁷¹), Dittler¹⁷²), Lange en Simon¹⁷³). Deze laatste schrijvers vonden, dat dit zuur worden bij kikker- en kalverretina's zonder pigment-epitheel slechts eenmaal geschiedt, terwijl wanneer de retina in contact blijft met pigmentepitheel, de oorspronkelijke reactie na het ophouden der belichting terugkeert en na herbelichting weer een zure reactie optreedt. Tevens constateerden Lange en Simon, dat het vrijkomende zuur H_3PO_4 is. Kühne¹⁷⁴) en Rochat¹⁷⁵) konden echter geen zuur worden aantonen. Ook werd het oxydatievermogen van de belichte retina groter gevonden dan dat van de donkergeadapteerde retina (Lodato¹⁷⁶), Guglianetti¹⁷⁷), Savarino¹⁷⁸) en Jolinea¹⁷⁹). Verder blijkt ook een verschil in kleurbaarheid aanwezig te zijn tusschen de donker- en de helder-geadapteerde retina (Birn-bacher¹⁸⁰), Pergens¹⁸¹) e. a.

Ad. 2. Retinomotorische invloed.

- a. Contractie van het binnenste gedeelte der kegels onder invloed van licht (van Genderen Stort¹⁸²), Engelmann¹⁸³). Bij den mensch staat dit nog niet vast, ofschoon Garten¹⁸⁴) meende dat dit toch in geringe mate aanwezig is.
- b. Contractie van de staafjes: In tegenstelling met de kegels, zouden de staafjes zich in het donker samentrekken (van Genderen Stort¹⁸²) en Garten¹⁸⁴).

- c. Pigmentverschuiving: de cellen van het retinale pigmentepitheel veranderen van vorm onder invloed van licht. Er treedt een verschuiving op van de kern, kleurverandering van het protoplasma en verplaatsing van de pigmentkorrels. Dit laatste werd beschreven door Boll¹⁸⁵⁾ en Kühne¹⁷⁴⁾. Deze onderzoekers vonden tevens, dat in de helder-geadapteerde retina deze korrels zich tusschen de buitenste gedeelten der staafjes tot aan de membrana limitans uitstrekken.

Deze feiten zijn, ofschoon interessant, voor de verklaring van het zien tot nu toe zonder betekenis gebleven.

Ad. 3. Heel anders is dit voor het staafjesrood. Staafjesrood is een stof, die men in de donkergeadapteerde retina, in situ, door zijn purpere kleur kan waarnemen. Nadat deze stof eerst bij dieren werd aangetoond, werd zij eenigen tijd later door Welponer¹⁸⁶⁾, Kühne¹⁷⁴⁾, Schmidt-Rimpler¹⁸⁷⁾ bij den mensch beschreven. Eenige jaren daarvoor, in 1876, had Boll¹⁸⁸⁾ reeds opgemerkt, dat deze purpere kleur onder invloed van licht verdwijnt. Tevens vond hij in 1877¹⁸⁹⁾ dat het pigmentepitheel van den kikker een vaste verbinding vormt met de helder-geadapteerde retina. Dit pigmentepitheel bevat goudachtig gekleurde druppels die bij belichting kleiner worden. Daar staafjesrood met azijnzuur een gele kleur vormt, dacht Boll, dat deze gele druppels de bron voor het staafjesrood waren en dat deze laatste stof een carotinoïde was.

Capranica¹⁹⁰⁾ meende, dat deze gele druppels identiek waren met het luteïne en de gele stoffen in melk en dierlijke vetten. Spectroscopisch vonden Ewald en Kühne¹⁷⁴⁾, dat het staafjesrood geheel andere eigenschappen heeft dan het pigmentepitheel.

De chemische eigenschappen van het staafjesrood, die hierna vermeld worden, zijn uitvoerig onderzocht door Kühne en zijn medewerkers en medegedeeld in de „Heidelberger Untersuchungen” (1878—1882).

Behalve door licht wordt het staafjesrood direct gebleekt door de meeste zuren en alkaliën, alcohol, aether, chloroform, terpentijnolie, chloor, jood en broom. Bij verwarming tot 76⁰ treedt eveneens een snelle ontkleuring op, terwijl bij 65—70⁰ de ontkleuring langzamer verloopt over een geel tusschenstadium. Gedroogde retina is daarentegen eenige uren bestand tegen verhitting, zelfs bij 100⁰, een

eigenschap, die later in 1910 door Chick en Martin ¹⁹¹⁾ beschreven is voor de proteïnen. Zonder invloed zijn ammoniak NaCl, H₂S, zwavelkoolstof, ijzer, zinksulfaat, vetten, benzol, ureum, oxydatie- en reductiemiddelen. Uit deze laatste eigenschappen concludeerden Ewald en Kühne ¹⁷⁴⁾, dat het bleekingsproces doet denken aan een wateronttrekking of denaturisatieproces.

Het staafjesrood wordt door trypsine niet omgezet; dit is misschien toe te schrijven aan het feit, dat na de inwerking het staafjesrood omgeven is met een mantel van keratine. In geëxtraheerden vorm wordt het, volgens onderzoekingen van Ayres ¹⁹²⁾, door trypsine wel aangetast en gebleekt. Volgens Kühne ¹⁷⁴⁾ en Trendelenburg ¹⁹³⁾ is het oplosbaar in oplossingen van galzure zouten.

Spectroscopisch vonden Kühne ¹⁷⁴⁾, Köttgen en Abelsdorff ¹⁹⁴⁾ en Garten ¹⁷⁴⁾ twee typen van absorptiespectra, een met een band bij 540 m μ en een bij 500 m μ . Bij het menselijk staafjesrood werd door König ¹⁹⁵⁾ slechts de laatste band gevonden.

Kühne vond, dat dit staafjesrood over een geel tusschenproduct uitgebleekt wordt tot een witte substantie. Köttgen en Abelsdorff namen echter, op grond van spectroscopische onderzoekingen, geen staafjesgeel aan; Garten bevestigde de opvatting van Kühne, daar hij dit geel in vivo bij dieren zien kon, wanneer hij sterk belichtte. Bij langzame belichting zag hij geen geel.

Behalve een afbraak van het staafjesrood konden Kühne en Garten ¹⁹⁶⁾ ook een regeneratie hiervan in vivo vaststellen. Bij warmbloedige dieren zou dit slechts plaats vinden als de circulatie in het oog behouden blijft terwijl bij poikilotherme dieren dit ook bij den geïsoleerden bulbus mogelijk is. Tevens namen zij waar, dat het pigmentepitheel van belang is voor de regeneratie van staafjesrood, daar bij het geïsoleerde netvlies van den kikker dan alleen regeneratie mogelijk is, wanneer dit met het pigmentepitheel verbonden blijft. Deze opvatting werd in 1897 bevestigd door Andogsky ¹⁹⁷⁾, die bij een experimenteel lokaal gemaakte ablatio in een zoogdieroog geen regeneratie van staafjesrood zag optreden. Uit experimenteële onderzoekingen concludeerde Kühne, dat staafjesrood op twee manieren kan opgebouwd worden, door anagenese (uit afbraakproducten) en neogenese (uit nieuwe stoffen).

Een uitgebreid onderzoek over de afbraak van staafjesrood tot staafjesgeel publiceerde Garten ¹⁹⁶⁾ in 1906. Spectroscopisch en

met behulp van fotografie kon hij dit aantoonen bij kikkers, uil, konijn, rat en aap. Gedurende het uitbleeken in een natrium-glycocholaatoplossing trad een absorptietoename op in de kortegolfgebieden van het violet, terwijl de andere gedeelten een afname in absorptie vertoonden. Daaruit trok hij de conclusie, dat het staafjesgeel niet direct aanwezig is, doch eerst ontstaat door uitbleeken.

Kühne en Garten vonden, dat dit staafjesgeel ook minder gevoelig is voor licht dan het staafjesrood. De afbraak van het staafjesrood tot staafjesgeel zou volgens hen een fotochemisch proces zijn.

Interessant zijn ook de fluorescentieproeven verricht door Kühne¹⁷⁶), Nagel en Himstedt¹⁹⁸). De donkergeadapteerde retina, die veel staafjesrood bevat, fluoresceert in het ultraviolette licht zwak blauw-wit, bij bleeking gaat dit verloren, terwijl na volledige uitbleeking deze fluorescentie zwak terugkomt. Met staafjesrood verdwijnt dus een fluoresceerende stof, die in het stadium van staafjesgeel een niet fluoresceerende stof vormt en waaruit, na verdere bleeking, weer een fluoresceerende stof ontstaat.

Bijzonder waardevol zijn de zorgvuldige proeven van Trendelenburg¹⁹⁹), waardoor het bewijs werd geleverd voor de proportionaliteit tusschen de prikkelwaarden van de verschillende homogene stralen op het donker-geadapteerde oog (Dämmerungswert) en hun bleekende werking op het staafjesrood (Bleichungswert). Dit werd later door Hecht bevestigd.

Weigert en Nakashima²⁰⁰) hebben het onderzoek van Hecht en Trendelenburg uitgebreid en opgemerkt dat het staafjesrood zich gedraagt als de fotochloriden. Het uitbleeken van staafjesrood-oplossingen volgt dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve wetten als die van een fotochloride. Weigert meent, dat voor den fotochemicus geen reden aanwezig is om aan te nemen dat slechts de staafjes staafjesrood bevatten. Ook de kegeltjes zouden volgens hem, hoewel in geringe hoeveelheid, staafjesrood bevatten.

Hecht²⁰¹), die reeds vermeld werd, bleekte een niet-reversibele staafjesrood-oplossing uit en vond, dat de vermindering in concentratie volgens een monomoleculaire reactie verloopt, zonder meetbare latentie der lichtinwerking en zonder nawerking wanneer de belichting stopgezet werd. Hij neemt aan, dat uit het staafjesrood twee hypothetische afbraakproducten ontstaan $S \xrightarrow{\text{licht}} P + A$. Hieruit

trok hij de conclusie, dat de adaptatie bij de isotherme dieren volgens een bimoleculaire reactie verloopt.

Veel nieuws werd er over het staafjesrood in de volgende jaren niet meer gepubliceerd, het onderzoek bewoog zich hoofdzakelijk op fysisch-chemisch terrein. Een praktische betekenis voor het menselijk oog had het echter niet. Na de ontdekking van het vitamine A en het verband tusschen deze stof en de nachtblindheid trad het staafjesrood ook weer op den voorgrond. Fridericia en Holm ³¹⁾ behoorden tot de eersten die, zooals reeds vermeld werd in het historisch overzicht, aantoonde, dat de regeneratie van het staafjesrood bij vitamine A-vrij gevoede albinotische ratten verlangzaamd is, hetgeen later door Tansley ³²⁾ in 1931 bevestigd werd. Deze laatste ³³⁾ deelde in 1933 mede, dat in extreme gevallen van A-avitaminose geheel geen staafjesrood in de retina gemaakt wordt. Daarna volgde een interessante mededeeling van Holm in 1929 ²⁰²⁾. Deze onderzoeker voerde vitamine A-vrij gevoede ratten versche retina's van kalveren. Toevoegen van 50 mg aan de voeding verhinderde het ontstaan van de xerophthalmie. 750 mg herstelde den normalen groei van ratten, die afnamen in gewicht. Uit onderzoekingen van Oppenheimer ²⁰³⁾, Sugita ²⁰⁴⁾ en Majima ²⁰⁵⁾ omtrent de verdeling der lipoiden in het netvlies veronderstelt Holm, dat zowel het vitamine A als het staafjesrood verbonden kunnen zijn met lipoiden, evenals het vitamine A en lipochrome pigmenten in andere organen. In 1931 berekenden Yudkin, Kriss en Smith ¹⁵⁵⁾, dat 30—50 mg gedroogde retina van duiven, ratten van A-avitaminotische verschijnselen genazen, terwijl 20 mg per dag den normalen groei der dieren in stand hield. Deze genezende werking beperkte zich echter niet alleen tot het vitamine A doch vertoont ook kryptoxanthine (206) en de drie isomere carotinen.

Na de talrijke chemische en spectrometrische onderzoekingen over vitamine A en carotinen, worden deze ook overgebracht naar het gebied van het staafjesrood. v. Euler en Adler ²⁰⁷⁾ konden het carotine aantoonen in de retina. Brunner, Baroni en Kleinau ²⁰⁸⁾ identificeerden dit, met behulp van de chromatographische adsorptieanalyse, als het β carotine. Tevens vonden zij ook flavine.

Ongeveer in denzelfden tijd verschenen de belangrijke onderzoekingen van Georg Wald ¹⁵⁶⁾ over den opbouw van het staafjesrood. Deze wil ik uitvoerig vermelden.

Ofschoon Yudkin, Kriss en Smith ¹⁵⁵⁾ reeds beschreven hadden dat aetherextracten van duivenretina's met arsenicum trichloride een blauwe kleur geven, stond hiermede nog niet vast, dat dit te wijten is aan het vitamine A, daar carotinoiden deze kleur ook geven. Wald was de eerste, die vitamine A kwalitatief en quantitatief aantoonde in de retina's van ossen, kikkers etc.

Hij ging als volgt te werk. Na verzeeping van versche retina's met alcohol en loog, afkoeling en verdunning met water, werd tweemaal geëxtraheerd met benzine. Deze benzineëxtracten werden gewassen met water en één nacht gedroogd met Na_2SO_4 . De benzine werd overgedestilleerd, de achtergebleven olie opgenomen in chloroform en in stikstof bij 0° bewaard. Deze vloeistof werd als onderzoekmateriaal gebruikt. Toevoegen van antimoontrichloride deed een blauwe kleur ontstaan die karakteristiek is voor de carotinoiden (Carr en Price ⁸²⁾, van Euler, Hellström en Rydborn ²⁰⁹⁾. Hierin kon hij den typischen absorptieband van het vitamine A aantoonen bij $620 \text{ m}\mu$. In het absorptiespectrum van chloroformoplossingen werd de typische $328 \text{ m}\mu$ band gevonden. Tevens bepaalde hij het vitamine A-gehalte der retina van ossen, kikkers etc. Onderstaande tabel geeft weer de hoeveelheid die Wald vond in de ossenretina, bepaald met behulp van de absorptiemethode en tevens gemeten met den fotometer van Pullfrich.

Drooggewicht per weefsel	Methode	γ Vitamine A per weefsel	γ Vitamine A per gr drooggew.
51 mg	absorptie $328 \text{ m}\mu$	1,05	20,6
	Lovibond	1,06	20,7
	Lovibond	1,02	20,0

Verder maakte hij een sterk vitamine A houdend extract uit 2000 ossen retina's waarvan, met behulp van een Lovibond-tintometer, het vitamine A-gehalte bepaald werd. Hiermede voedde hij ratten, die xerophthalmie-verschijnselen vertoonden. $0,6$ tot 2γ vitamine A per dag bleek de minimale dosis te zijn, die noodig was voor

de genezing der symptomen. Deze hoeveelheid kwam overeen met de waarden, die Yudkin, Kriss en Smith (0,6—1,1 γ) vonden.

Een uitvoerige publicatie verscheen in 1936. Hierin maakt Wald een differentiatie tusschen retina en het pigmentblad + chorioidea. Voor deze onderzoeken maakte hij gebruik van kikkers. Deze werden 16 uur in het donker gezet, waarna de sectie in zwak rood licht geschiedde. Wilde hij helder-geadapteerde retina's verkrijgen, dan verbleven de dieren minstens een half uur in helder daglicht. Bij de donkergeadapteerde oogen laat, zooals bekend, de pigmentlaag gemakkelijk los van het retinale deel.

Pigmentblad + chorioidea.

Na wasschen met water en extractie met chloroform of benzine verkreeg Wald een goudkleurig extract, dat 2 carotinoiden bevatte.

1. een goudkleurig pigment: Absorptiebanden in een oplossing van NaHS bij 445 $m\mu$, 476 $m\mu$ en 504 $m\mu$. In chloroform bij 428 $m\mu$, 456 $m\mu$ en 485 $m\mu$. Na analyse bleek dit een xanthophyllester (luteine) $C_{40}H_{54}OH_2$ te zijn.
2. een stof die opgelost in chloroform, een band heeft bij 328 $m\mu$ en na reactie met antimoontrichloride bij 615 $m\mu$ (ongezuiverde extracten). Dit is het vitamine A $C_{20}H_{29}OH$, waarvan de chemische natuur reeds beschreven was door von Euler, Karrer, Klusmann en Morf.²¹⁰.

De concentratie van de beide carotinoiden werd bepaald met behulp van een Pullfrichs fotometer. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de gevonden hoeveelheid in pigmentepitheel + chorioidea van *Rana esculenta*.

Drooggewicht per oog	Toestand	γ Vitamine A per oog	γ Xanthophyll per oog
2,25 mg	donker-adaptatie	4,43	0,985
	donker-adaptatie	3,92	1,00
	helder-adaptatie	4,61	0,955
	helder-adaptatie	4,09	0,839

Hieruit volgt, dat pigmentepitheel en chorioidea gemiddeld 4 γ vitamine A en 1 γ xanthophyll bevat. Dit is per gram droogweefsel 1,8 mg vitamine A en 0,45 mg xanthophyll. Volgens Wald verandert het vitamine A-gehalte bij helder-adaptatie niet, de hoeveelheid xanthophyll vermindert iets. Dit zou een bevestiging zijn van Boll's opvatting, die de destijds beschreven gouden druppels kleiner zag worden door belichting.

Eenige maanden later deelde hij mede, hoeveel vitamine A en xanthophyll in pigmentblad en de chorioidea afzonderlijk aanwezig zijn. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de gevonden hoeveelheden bij *Rana catesbiana*.

Per oog	Beide lagen	% in pigmentblad	% in chorioidea
Xanthophyll	2,2 γ	77	23
Vitamine A	6,9 γ	84	16

Behalve deze twee stoffen, vond hij ook nog 1,3 γ flavine per oog.

Iets geheel nieuws brachten zijn onderzoekingen over donkergeadapteerde retina's. Wald extraheerde deze retina's in het donker met benzine of carbondisulfide. Sterk geconcentreerd en getest met $SbCl_3$ vertoonden deze extracten de typische vitamine A band bij 615 $m\mu$. De concentratie was echter te laag om het gehalte te bepalen. Extraheerde hij de donker geadapteerde retina's met chloroform, dan werd het staafjesrood ontleurd, terwijl het extract een groengeel pigment bevatte met carotinoïde eigenschappen. Wald noemde deze stof het retinine. Haar kleur heeft een absorptieband omstreeks 500 $m\mu$ in het ultraviolet. Met antimoontrichloride geeft het eveneens een blauwe kleur met een scherp band bij 664 $m\mu$. Deze band staat, volgens Wald, afzonderlijk in de rij der carotinoiden, daar alle natuurlijke carotinoiden, behalve het vitamine A, banden hebben bij 590 $m\mu$ en lager. (Van Euler, Karrer, Kluszmann en Morf ²¹⁰). Opgelost in chloroform vond hij een band bij 430 $m\mu$. Dezelfde methode paste hij toe bij de helder geadapteerde retina.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de gevonden hoeveelheid vitamine A en retinine.

Dier	Droog- gewicht per retina	Toestand	γ vitamine A per retina	Retinine relatieve eenheden
Ranaesculenta	3 mg	donkeradaptatie	0,00	0.66
		donkeradaptatie	0,00	0,59
		helderadaptatie	0,21	0,00
		uitgebleekt (geïsoleerd)	1,17	
Rana pipiens		2 min. gebleekt	—	0,27
		15 min. gebleekt	—	0,16
		50 min. gebleekt	0,81	0,00

Uit deze tabel volgt, dat de donker geadapteerde retina geen vitamine A doch een behoorlijke hoeveelheid retinine bevat. Door inwerking van licht komt vitamine A vrij en wordt het retinine gebonden. Na korten tijd uitbleeken met licht kan weer retinine echter geen vitamine A aangetoond worden, terwijl na lang uitbleeken weer een groote hoeveelheid vitamine A vrij komt.

Interessant zijn ook de proeven met de geïsoleerde retina (in tabel vermeld onder gebleekt).

De kleur van donker geadapteerde retina's is dieprood. Na belichting ontstaat een geel gekleurde stof, het staafjesgeel. Na een uur staan bij kamertemperatuur zijn deze retina's geheel kleurloos en ontstaat het staafjeswit. Kühne en Garten dachten, dat deze bleeking een fotochemisch proces was. Gemakkelijk kon Wald demonstreeren, dat slechts de eerste stap fotochemisch is, d. w. z. onafhankelijk van de temperatuur, terwijl het laatste gedeelte een thermische reactie is. Stelde hij donker geadapteerde retina's bij 0° bloot aan licht, dan ging de purpere kleur over in de gele, doch deze bleef gedurende vele uren ook bij sterke belichting bestaan. Bracht hij deze retina's in kamertemperatuur, dan verdween de gele kleur binnen een uur. Omgekeerd bleek, dat deze retina's, wanneer zij

gebleekt werden tot geel, in het donker bij 25° binnen een uur geheel kleurloos werden. Hierbij vond Wald tevens een regeneratie van het staafjesrood en wel ongeveer $\frac{1}{3}$ van de beginhoeveelheid. Na herbelichting trad weer een bleeke oranjekleur op. Dit kon hij herhalen. Telkens werd een gedeelte van het staafjesgeel opgebouwd tot staafjesrood en een ander gedeelte afgebroken tot kleurlooze producten, tenslotte was alles kleurloos. Licht veroorzaakt dus een afbraak van staafjesgeel tot staafjeswit en een opbouw tot staafjesrood, ofschoon dit laatste ook weer direct wordt afgebroken. Bij 0° vond Wald geen regeneratie van staafjesrood uit staafjesgeel. Beide processen, de afbraak van staafjesgeel tot staafjeswit en de opbouw van staafjesgeel tot staafjesrood, hebben dus dezelfde thermische reactie.

Volgens Wald is het verschijnen van staafjesgeel in de aan licht blootgesteld retina afhankelijk van de balans tusschen fotochemische en thermische reacties. De snelheid van het eerste proces is afhankelijk van de lichtintensiteit, het laatste van de temperatuur. Bij kamertemperatuur en sterke lichtintensiteit verschijnt het staafjesgeel. Bij minder licht gaat het staafjesrood langzaam over in het wit, zoodat staafjesgeel geen rol speelt. Bij 0° wordt geen staafjesgeel verbruikt. Licht zet dus in de geïsoleerde retina het staafjesrood om in staafjesgeel en dit laatste wordt door thermische reacties omgezet in staafjesrood en staafjeswit.

In zijn chemische bespreking geeft Wald in het kort nog een overzicht van de gevonden bijzonderheden. Donker-geadapteerde retina's staan retinine slechts af, wanneer het staafjesrood verwoest wordt door chloroform. Na belichting tot staafjesgeel staan deze retina's geheel haar retinine af aan benzine en carbondisulfide. Chloroform en licht doen dus hetzelfde: staafjesrood afbreken en retinine vrijmaken.

Wald meent, dat dit retinine in het staafjesgeel gebonden is aan een proteïne. Donker-geadapteerde en even gebleekte retina's bevatten groote hoeveelheden retinine, doch slechts weinig vitamine A. Langer uitgebleekte retina's bevatten, bij kamertemperatuur, minder retinine en meer vitamine A. In de geïsoleerde retina is de toeneming van vitamine A grooter dan in de niet geïsoleerde. Bij de eerste is vitamine A vorming irreversibel, bij de laatste treedt omvorming op. Verder schijnt ook nog iets vitamine A teloor te gaan bij het visueele proces.

Uit deze onderzoeken, gecombineerd met die van Kühne e.a., concludeert Wald, dat het staafjesrood een gebonden proteïne is waarin het retinine de niet eiwithoudende stof is (prostetische groep).

Vitamine A beschouwt hij als voorlooper van het staafjesrood, omdat bij afbraak hiervan vitamine A vrijkomt, bij opbouw vitamine A verbruikt wordt en in ernstige gevallen van A-avitaminose in het dierexperiment geen staafjesrood gevonden wordt. Dat Xanthophyll niet de voorloper is, meent hij te concluderen uit het feit, dat deze stof nog nooit in de retina gevonden is. Schematisch geeft hij weer, hoe uit vitamine A staafjesrood gevormd kan worden:

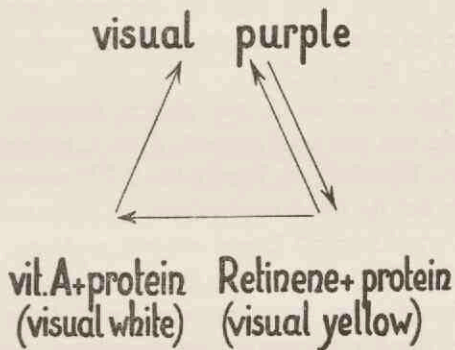


Fig. 1

Interessant is ook het volgende diagram. De naam „Degradation-products” verwerpt Wald in een latere publicatie. Het diagram spreekt voor zich zelf.

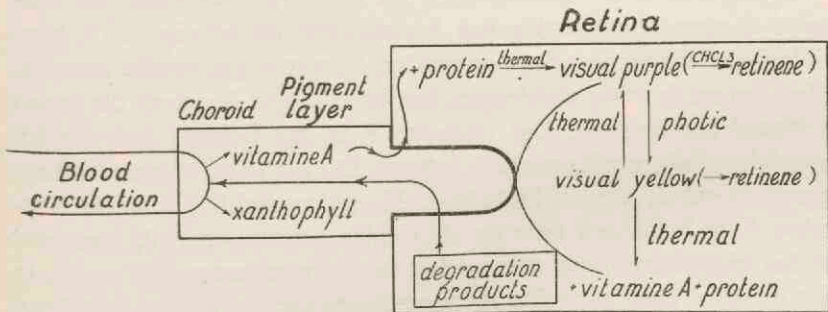


Fig. 2

Ofschoon deze proeven zeer degelijk zijn, werden toch van andere zijde bezwaren geopperd. Verrier en Pannier²¹¹⁾ vonden, na 12 uur intensieve belichting, geen verandering van het vitamine A-gehalte van staafjesroodoplossingen. De overgang in kleur van staafjesrood tot staafjesgeel schrijven zij niet toe aan een verandering van het vitamine A. Volgens hen zouden carotine-albuminen een rol spelen. Vitamine A zou slechts een oxydatie- of hydrolytische katalysator zijn. Hun conclusie baseert zich echter op zulke zwakke feiten, dat deze onmogelijk als bewijs tegen de proeven van Wald kunnen gelden.

In hetzelfde jaar kon Hecht²¹²⁾ aantonen, dat staafjesrood in vitro afgebroken wordt door licht en dat een spontane regeneratie optreedt uit de splitsingsproducten, mits de waterstofionenconcentratie ligt tusschen P_{h7} en P_{h8} .

Dat behalve het vitamine A nog andere factoren van belang zijn bij de regeneratie van het staafjesrood, d. w. z. gedurende de donkeradaptatie konden Fischer en Jongbloed²¹³⁾ waarschijnlijk maken. Zij toonden aan dat de donkeradaptatie bij zuurstofgebrek gestoord wordt. Daartoe werd iemand in een caisson geplaatst. Een prikkelvlak stond buiten de caisson en werd door een groot venster gezien. Reeds op een hoogte van 3000 m werd, met behulp van Tscheringglazen, de donkeradaptatie verlangzaamd gevonden, terwijl deze op 6000 m sterk gestoord was. Na toedienen van zuurstof herstelde deze en werd onmiddellijk normaal. Zij concludeerden uit deze proef dat voor de resynthese van de lichtgevoelige stof zuurstof noodig is, hetgeen later door Jongbloed en Noyons²¹⁴⁾ in vitro bevestigd werd.

Wanneer men het voorafgaande nu samenvat, dan blijkt dat vitamine A voor de omzetting van het staafjesrood noodig is. De fysiologische uiting van deze omzetting is, wat wij adaptatie noemen. Men kan nu de vraag voorleggen, hoe bij vitamine A-gebrek dit proces gestoord kan worden. Dat vitamine A in het lichaam kan worden opgebouwd uit provitaminen is bekend. Dat het netvlies provitaminen bevat, is echter zeer twijfelachtig. Hoogstwaarschijnlijk wordt vitamine A in het bloed naar de chorioidea getransporteerd, gaat over in het pigmentepitheel, waarna het verder getransporteerd wordt in het netvlies. Daar vitamine A en carotinen uit de voeding betrokken worden, is het begrijpelijk, dat de aanmaak van het staafjesrood bij

een kwalitatief minderwaardige voeding moet lijden. Verminderd adaptatievermogen zou ten tweede aldus verklaard kunnen worden dat voldoende vitamine A of de voorlopers daarvan worden opgenomen doch niet in circulatie komen tengevolge van resorptiestoornissen. Een derde mogelijkheid is nog een storing in den overgang van bloed naar chorioidea, pigmentepitheel en retina; de locale factor.

HOOFDSTUK IV.

EIGEN ONDERZOEK.

A. Doelstelling.

In de laatste jaren heeft men getracht, behalve de keratomalacie en de xerophthalmie ook nog vele andere corneaafwijkingen te rangschikken onder het begrip A-hypovitaminose. De diagnose werd ex juvantibus gesteld. Men zag slecht gevoede menschen met hoornvliesafwijkingen, welke na een vitamine A-therapie een goede genezing vertoonden. Hieruit te concludeeren, dat deze afwijkingen bevorderd worden of ontstaan op den bodem van een algemeen vitamine A-gebrek, lijkt mij op zijn minst voorbarig. Het doel van mijn onderzoek was na te gaan, of een van de drie volgende vragen beantwoord kunnen worden:

1. Kunnen, behalve de keratomalacie en de xerosis epithelialis, een of meerdere oppervlakkige hoornvliesafwijkingen beschouwd worden als een A-hypovitaminose?
2. Begunstigt een vitamine A-tekort van het lichaam, in samenwerking met andere oorzaken, het optreden van dergelijke afwijkingen?
3. Heeft een locale en algemeene vitamine A-therapie een invloed op de genezing van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen?

Ter beantwoording van deze vragen werd een onderzoek ingesteld bij patiënten, die de polikliniek van het Nederl. Gasthuis v. Ooglijders te Utrecht bezochten. De voornaamste voorwaarden om een hoornvliesafwijking te beschouwen als een A-hypovitaminose zijn:

1. het experimenteel kunnen verwekken van een dergelijke afwijking;
2. aantonen, dat een vitamine A-gebrek in het lichaam bestaat;
3. een genezing van de afwijking verkrijgen door vitamine A-toevoer.

Wat betreft deze voorwaarden wil ik, in verband met het verrichte onderzoek, eenige opmerkingen maken.

ad 1. Behalve de keratomalacie en de xerosis epithelialis (van hoorn- en bindvlies) zijn typische hoornvliesafwijkingen, die als A-hypovitaminosen te beschouwen zouden zijn, bij vitamine A-vrij gevoede dieren (b.v. ratten) tot nu toe niet beschreven. Bij den volwassen mensch zijn tot nu toe alleen de xerosis epithelialis en de essentiële hemeralopie met zekerheid als A-hypovitaminotische oogafwijkingen waargenomen.

ad 2. Door een vitamine A-bepaling van het bloed zou men, zooals beschreven werd in hoofdstuk II, een inzicht kunnen krijgen in de in het lichaam aanwezige voorraden vitamine A. Het bezwaar van één vitamine A-bepaling is echter, dat zij slechts een momentopname is. Daaruit leeren we immers niet, hoelang een dergelijke toestand in het lichaam bestaan heeft. In de tweede plaats rijst de vraag, bij welk vitamine A-gehalte van het bloed, van vitamine A-gebrek gesproken moet worden. Wat wij in Nederland als een laag gehalte opvatten, wordt in andere streken, waar A-hypovitaminotische afwijkingen optreden, reeds als goed beschouwd.

In de derde plaats is ook niet bekend, bij welk vitamine A-gehalte van het bloed de echte A-hypovitaminosen optreden, of hoelang een bepaalde lage vitamine A-bloedspiegel moet bestaan, voordat dergelijke afwijkingen optreden. Uit dierproeven is bekend dat, wanneer na vitamine A-toevoer de A-hypovitaminotische afwijkingen verdwijnen, geen of zeer weinig vitamine A in het bloed gevonden kan worden.

Uit deze beschouwing blijkt wel duidelijk, hoe groot de bezwaren zijn tegen het maken van gevolgtrekkingen uit één vitamine A-bepaling van het bloed.

Uit de anamnese omtrent de opname van vitamine of provitamine A in de voeding een indruk te krijgen over den vitamine A-toestand van het lichaam is nog bezwaarlijker.

ad 3. Gemakkelijker is te onderzoeken of een vitamine A-toevoer aan het lichaam een gunstigen invloed heeft op de genezing van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen.

Gezien deze feiten ben ik als volgt te werk gegaan. Om een indruk te verkrijgen over den vitamine A-toestand in het lichaam van lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, werd van een aantal een

vitamine A-bepaling van het bloed verricht. Tegelijkertijd werd van een aantal personen, zonder hoornvliesafwijking, eveneens het vitamine A-gehalte bepaald.

Het vitamine A-gehalte van deze personen diende als vergelijkingsmateriaal voor de vorige groep van bepalingen. Daardoor was het mogelijk te onderzoeken of een verschil bestond in het vitamine A-gehalte van het bloed van personen met of zonder oppervlakkige hoornvliesafwijkingen. Beide groepen van personen komen voort uit dezelfde bevolkingsklasse. Zij zijn behoeftig en minvermogend.

Van groot belang zou het geweest zijn, wanneer bij een aantal cornealidiers uit de hogere standen der bevolking een vitamine A-bepaling had kunnen geschieden. Hieruit zouden dan misschien belangrijke gevolgtrekkingen gemaakt kunnen worden. Een dergelijk onderzoek heb ik uit den aard der zaak niet kunnen verrichten.

Tevens werd nagegaan, of een verschil bestond in genezingsduur van een aantal oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, die met of zonder een locale en algemeene vitamine A-therapie behandeld werden.

Als afzonderlijk onderzoek werd onderzocht, of een verband bestaat tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donkeradaptatie.

Alvorens over te gaan tot de bespreking van deze onderzoekingen, wil ik vermelden, hoeveel vitamine A gevonden wordt in de verschillende deelen van een runderoog.

B. Het Vitamine A-gehalte van Runderoogen.

Behalve de gegevens van Georg Wald over het vitamine A-gehalte der retina vindt men in de literatuur geen enkele opgave, hoe dit gesteld is met de andere weefsels van het oog. Daarom werd onderzocht, hoeveel vitamine A de verschillende deelen van een runderoog bevatten. Deze werden, na extirpatie, direct in een ijskast opgeborgen en bewaard. Het onderzoek geschiedde hoogstens 3 uur na het slachten der dieren. Onderzocht werden cornea, sclera, lens, glasvocht, iris, corpus ciliare, retina en chorioidea.

Ter bepaling van het vitamine A-gehalte werd een methode gevolgd, zooals deze uitgewerkt is in het Hygiënisch Laboratorium te Utrecht. Hieronder volgt de beschrijving voor 5 gr weefsel:

5 gram orgaan worden met 10 cm³ 5% KOH op een kokend waterbad verwarmd tot het geheele weefsel opgelost is. Daarna

worden 5 cm³ alcohol 96 % toegevoegd en dit mengsel tweemaal uitgeschud met 50 cm³ peroxydvrije aether. De aetherextracten worden tweemaal gewasschen met 10 cm³ H₂O en daarna met 20 cm³ KOH 3 %. Na een half uur drogen met Na₂SO₄ wordt de aether onder vacuüm en in CO₂ atmosfeer overgedestilleerd. Het residu wordt opgenomen in enkele cm³ chloroform, 0,2 cm³ hiervan worden in een cuvette gedaan, waarbij 2 cm³ antimoontrichloride gevoegd wordt. De blauwe kleur van dit mengsel wordt afgelezen in den Lovibondtintometer. De dan gevonden aantal eenheden Lovibondblauw vermenigvuldigd met het aantal cm³ chloroform, waarin het mengsel na afdestilleeren is opgelost, geeft de hoeveelheid vitamine A in Lovibondeenheden blauw per 5 gram orgaan weer. Hieruit kan gemakkelijk het vitamine A-gehalte in γ omgerekend worden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de gevonden hoeveelheden vitamine A in de verschillende weefsels.

Orgaan	Verschgewicht in grammen	Totaal gehalte aan vitamine A in γ
Cornea	5	0
Sclera	5	0
Lens	10	0
Glasvocht	75	0
Iris	4	0
Corpus ciliare	8.2	spoor
Retina	8.9	84.5
Chorioidea	5.2	92.2

De hoeveelheid vitamine A is berekend uit de blauwe kleur, die verkregen werd na reageeren met antimoontrichloride. Nu is het bekend dat in de retina en de chorioidea, behalve het vitamine A, ook nog andere stoffen voorkomen, die met antimoontrichloride een blauwe kleur geven. De hoeveelheid hiervan ten opzichte van het gehalte aan vitamine A, bepaald volgens de beschreven methode, is echter zoo gering dat men deze kan verwaarloozen. De 8,2 gram versche retina waren verkregen uit 10 runderoogen. Per retina werd dus 8,45 γ vitamine A gevonden. Dit is een opmerkelijk verschil met

de waarde, die G. Wald aangeeft en die slechts 1.02—1.06 γ vitamine A per versche retina vond.

Opmerkelijk is het groote gehalte aan vitamine A van de chorioidea. Een spoor blauwkleuring vertoonde ook het extract verkregen uit het corpus ciliare. Deze kleur was echter zoo zwak, dat zij niet kon worden afgelezen. Of in het corpus ciliare vitamine A aanwezig is, zou slechts spectrografisch aangetoond kunnen worden.

Om te kunnen beoordeelen, welke beteekenis de waarde o heeft, moet men rekening houden met de gevolgde methodiek. Om als voorbeeld de cornea te nemen. Het watergehalte van de cornea bedraagt 80 %. 5 gram cornea bevat dus 1 gram vaste substantie. Rekent men, dat het grootste gedeelte van deze vaste stoffen bestaat uit eiwitten en zouten en slechts uit een zeer geringe hoeveelheid vetachtige stoffen, dan is het wel begrijpelijk dat, wanneer vitamine A hierin voorkomt, dit met de gevolgde methodiek niet aantoonbaar is. Dit zou slechts mogelijk zijn wanneer een zeer groot aantal corneae tegelijk onderzocht worden, hetgeen bij de afmetingen van een Nederlandsch abattoir niet mogelijk is. Wij moeten uit bovenstaande tabel dus de conclusie trekken, dat in retina en chorioidea een groote hoeveelheid vitamine A voorkomt, terwijl in het corpus ciliare vermoedelijk een niet te verwaarloozen hoeveelheid aanwezig is. Cornea, sclera, lens, glasvocht en iris bevatten of geen vitamine A of in dusdanige hoeveelheid, dat dit in de weinige grammen, die onderzocht werden, niet aantoonbaar is. Bij nader bestudeeren van de literatuur bleek, dat F. P. Fischer²¹⁵⁾ ook in de lens kwalitatief vitamine A heeft kunnen aantoonen.

C. Het vitamine A-gehalte van het bloed van normale polikliniekpatiënten.

Om een indruk te krijgen over het vitamine A-gehalte van het bloed van die volksklasse waarover het onderzoek liep, werd van een aantal patiënten die de polikliniek van het Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders te Utrecht bezochten, regelmatig het vitamine A-gehalte van het bloed bepaald.

In aanmerking kwamen alleen diegenen die, behalve een refractie-anomalie, geen afwijkingen vertoonden. Vervolgens werd een verdeling gemaakt in de volgende leeftijdsgroepen:

Groep I	10—20 jaar
II	20—30 „
III	30—40 „
IV	40—50 „
V	50—60 „
VI	60 jaar en hooger.

Van elke groep werden 12 bepalingen verricht, zoodat in totaal 72 patiënten onderzocht werden. De bepalingen geschieden in de maanden November, December 1936; Januari, Februari en Maart 1937.

De volgende tabel geeft een overzicht van het vitamine A- en carotinegehalte van het bloed per 10 cm³ serum.

	Leeftijd	Aantal	Vitamine A in LEB variatiebreedte *)	Wiskundig gemiddelde ± standaardafwijking
Groep I	10—20	12	1 —3,3	2,3 ± 0,7
„ II	20—30	12	1 —3,3	2,8 ± 1,1
„ III	30—40	12	1,3—6,8	3 ± 1,5
„ IV	40—50	12	1,1—4,4	2,8 ± 0,7
„ V	50—60	12	1,2—4	2,7 ± 0,8
„ VI	60 en hooger	12	1,3—4,2	2,3 ± 0,7
Totaal		72	1 —6,8	2,7 ± 1

	Leeftijd	Aantal	Carotine in γ per 10 cm ³ variatie- breedte	Wiskundig gemiddelde ± standaardafwijking
Groep I	10—20	12	1,2—7,6	4,4 ± 1,8
„ II	20—30	12	2,2—8,2	5,1 ± 1,5
„ III	30—40	12	2,4—5,3	3,7 ± 1
„ IV	40—50	12	2,8—8	4,5 ± 1,5
„ V	50—60	12	2,3—7,5	4,6 ± 1,4
„ VI	60 en hooger	12	2,4—7,6	4,4 ± 1
Totaal		72	1,2—8,2	4,5 ± 1,5

*) Onder variatiebreedte wordt verstaan: de hoogste en laagste gevonden waarde.

Beschouwt men deze tabellen globaal, dan volgt hieruit, dat het vitamine A- en carotinegehalte van de verschillende leeftijdsgroepen onderling practisch geen verschil vertoont. Hoogstens zou de aandoening bestaan, dat het vitamine A-gehalte van jeugdige en oude personen iets lager is dan dat van menschen in den bloei van hun leven.

Opvallend is het lage vitamine A-gehalte van het bloed van deze bevolkingsklasse. Gemiddeld bedroeg dit 2,7 L.E.B. per 10 cc serum. Dit laag gehalte is te verklaren uit het feit, dat het onderzoek verricht werd bij een arme bevolkingsgroep.

Uit de anamnese omtrent de opname van vitamine of provitamine A bleek, dat de bevolking die onze polikliniek bezocht, hoofdzakelijk broodeter is. Warm eten wordt niet vaak gegeten. Wordt dit wel gebruikt, dan beperkt zich dat tot aardappelen. In plaats van natuurboter wordt om financieele redenen (misschien ook andere, zooals mindere bederfbaarheid), margarine gebruikt. Groenten en fruit worden weinig gegeten. Uit deze voeding is dus het laag vitamine A-gehalte te verklaren.

D. Het vitamine A-gehalte van het bloed van lijders aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen.

Bij mijn onderzoek was ik afhankelijk van de grootte van het materiaal. Daarom was het niet mogelijk in den tijd, die ter beschikking stond, een groot aantal gevallen van hoornvliesafwijkingen te verzamelen. Zoo kwam het, dat van verschillende cornea-afwijkingen slechts eenige gevallen onderzocht werden. Hier tegenover staat dat getracht werd nauwkeurig te observeeren, uitgaande van de meening, dat eenige goed geobserveerde gevallen van meer belang waren dan een oppervlakkig onderzoek met een grooter aantal gevallen.

Ik zal in het volgende hoofdstuk herhaaldelijk moeten spreken over therapie en hieruit conclusie's — *ex juvantibus* — trekken. Het was mij namelijk opgevallen, dat vitamine A in staat is op het ziekteproces een gunstigen invloed uit te oefenen. Deze therapie zal uitvoeriger beschreven worden in hoofdstuk V. Daar vitamine A een epitheelbeschermende werking uitoefent heb ik mij beperkt tot oppervlakkige cornea-afwijkingen, waarbij het epitheel aangetast is en het onderzoek niet uitgebreid tot de zoogenaamde interstitieele cornea-afwijkingen.

In onderstaande tabel zijn alle gevallen van hoornvlieslijden verzameld waarbij een vitamine A-bepaling van het bloed verricht werd.

Nummer	Geslacht	Diagnose	Vitamine A in L.E.B. per 10 cc serum
4794	m.	herpes corneae	3,5
1998	m.		4,2
6597	v.		2,5
6501	v.		0
2833	v.		3,2
384	m.		2,2
2796	m.		3
3894	m.		1,9
5834	m.		1,7
4651	v.		2
5766	m.		2,1
7391	v.		1
7212	m.		2,8
4686	m.		2,2
5018	m.		3,3
2632	m.		5,5
868	m.		1,8
3687	v.	keratitis punctata super- ficialis (non herpetiformis)	3
4742	m.		3
5126	m.		2
1364	m.		5
1156	m.		2
5556	m.		3
5654	m.		0,8
8623	m.		1
1930	m.	ulcus marginale	4,6
4993	m.		2,5
588	m.		2,5
7977	v.		2,2
3360	m.		3,8
2894	v.	ulcus catarrhale	5

Nummer	Geslacht	Diagnose	Vitamine A in L.E.B. per 10 cc serum
2267	v.		4,5
4194	m.		4,3
5220	m.		2,4
3882	m.	keratitis scrophulosa	3,1
3854	m.		4,6
3614	m.		2,2
3438	m.		4
4718	m.		2,8
5068	m.		2,5
2492	m.		2,8
1120	m.		3
749I	v.		1,7
7227	v.		4
294I	v.		2,4
4825	v.		1,2
58	m.	ulcus rodens (Mooren)	1,7
40	m.		1,9 en o
230	m.	degeneratio epithelialis	4
3857	v.		6
6324	m.		3,6
4860	m.		3,5
4953	m.	keratoconjunctivitis	4,5
1560	m.	(staphylococcon)	3,2
1128	m.		4,4
4904	m.	ulcus serpens	4
7094	m.		3,5
7902	m.		3
3230	m.	keratitis rosacea	3,7
4256	m.		3,2
4674	m.		2,9
5130	m.		2,5
3778	m.		4
6337	m.		2,5

Beschouwt men deze tabel in zijn geheel, dan valt op, dat de meeste patiënten mannen waren. Slechts 14 vrouwen, dat is 22 %, bevonden zich onder een totaal van 64 patiënten.

De gemiddelde hoeveelheid vitamine A, welke in het bloed gevonden werd, bedroeg 3 L.E.B. per 10 cc serum. Vergelijkt men dit met het gehalte, hetgeen gevonden werd bij de normale polikliniekbezoekers (2,7 L.E.B.), dan bestaat practisch geen verschil tusschen het vitamine A-gehalte van beide groepen.

In onderstaande tabel is weergegeven, hoe vaak een bepaald vitamine A-gehalte gevonden werd bij deze 64 cornealijders en bij eenzelfde aantal normale personen.

Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum	Gevonden aantal bij normale personen	Gevonden aantal bij cornea-lijders
0—1	0	2
1—2	12	9
2—3	26	20
3—4	20	18
4—5	3	11
5—6	2	3
6—7	1	1

Uit deze tabel blijkt vooreerst, dat bij patiënten met oppervlakkige hoornvliesafwijkingen vaak een laag vitamine A-gehalte van het bloed gevonden werd.

Verder leert deze tabel, dat de vitamine A-toestand in het lichaam van lijders aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen zeker niet slechter is dan die van de normale polikliniekbezoekers.

In achterstaande tabel op pag. 62 is het gemiddeld vitamine A-gehalte weergegeven, hetwelk gevonden werd bij de verschillende hoornvliesafwijkingen.

Vergelijkt men het gemiddeld vitamine A-gehalte van deze patiënten met dat, gevonden door Sie ⁵⁴⁾ bij echte gevallen van A-hypovitaminose, dan bestaan geen aanwijzingen om een van de hier beschreven oppervlakkige hoornvliesafwijkingen als een A-hypovitaminose te beschouwen.

Bij de herpes corneae, de keratitis punctata, de keratitis scrophulosa en het ulcus rodens (Mooren) werd het laagst gemiddeld vitamine A-gehalte gevonden.

Gezien het kleine materiaal en de vergelijking tusschen het vitamine A-gehalte van deze patiënten en dat der normale polikliniekbezoekers, zijn uit de vitamine A-bepalingen van het bloed geen gevolgtrekkingen te maken omtrent de eventueele beteekenis, welke het vitamine A kan hebben voor het ontstaan van de hier beschreven oppervlakkige hoornvliesafwijkingen.

Afwijking	Gemiddeld vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
Herpes corneae	2,5
Keratitis punct. non herp.	2,5
Ulcus marginale	3,2
Ulcus catarrhale	4
Keratitis scrophulosa	2,9
Ulcus rodens (Mooren)	1,8
Degeneratio epithelialis	4,3
Keratoconjunctivitis	4
(staphylococcen)	
Ulcus serpens	3,75

In de volgende pagina's zal iedere groep van hoornvlieslijden afzonderlijk besproken worden.

Herpes corneae.

Eén van de voornaamste cornea-afwijkingen, waarvoor het de moeite waard is het vitamine A-probleem te bestudeeren, is wel de herpes corneae febrilis.

Herpes corneae is een echt epitheliaal of subepitheliaal lijden van de cornea, veroorzaakt door het ultra-virus van Grüter. Het virus is over te enten op konijnen. Hiervoor kan men een weinig epitheel afkrabben, mengen met een druppel physiologische zoutoplossing en enten op een konijnencornea, die van te voren gelaideerd is. Den

volgenden dag ziet men dan typische herpes-efflorescenties. Dit pleit voor een infectieus karakter van herpes febrilis. Een enkele maal dringt het virus verder voort in de diepere lagen van het hoornvlies en geeft dan aanleiding tot het ontstaan van een geïnfilteerde oedemateuse laag, de keratitis disciformis. Niet alleen vanwege zijn epitheliaal karakter is de herpes interessant voor de vitamine A-studie. Bijna steeds vindt men ongevoeligheid van de cornea, een afwijking, die, zooals uit het historisch overzicht bleek, herhaaldelijk bij de experimenteel opgewekte A-avitaminose wordt waargenomen.

Kenmerkend voor de herpes corneae is, dat deze veel vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen. A. Josefine Kendall²¹⁶⁾ toonde dit reeds in 1886 aan. Onder 115 patiënten met herpes cornea vond zij slechts 19 vrouwen. Als oorzaak geeft zij aan, dat de man meer blootgesteld is aan weersveranderingen. Bevredigend is deze verklaring echter niet. Interessant is de statistiek, welke F. P. Fischer²¹⁷⁾ in 1937 gaf over de herpes corneae. Uit zijn onderzoek bleek, dat in de jaren 1930 tot en met 1935 onder 42.143 patiënten, die de polikliniek van het Ned. Gasthuis voor Ooglijders bezochten, zich 267 personen bevonden met deze cornea-afwijking. Traumatische gevallen zijn in deze statistiek niet opgenomen. Het mannelijk gedeelte der bevolking leverde een grooter contingent. Wat het voorkomen in de verschillende jaren betreft, bleek, dat na 1930 een snelle toeneming was van het totaal aantal herpesgevallen, met toppen in 1933 en 1935. Merkwaardig is, dat bij deze toeneming een verschil gevonden werd tusschen de beide geslachten. Terwijl tot 1933 een relatief gelijke toeneming te vinden was en in 1934 eenzelfde daling, bleek dat in 1935 een verschil gevonden werd tusschen beide geslachten bij de toeneming van het absolute aantal herpesgevallen. Deze vermeerdering betrof hoofdzakelijk het mannelijk geslacht. Tevens kon Fischer aantonen, dat in de jaren 1933—'35 (crisisjaren) ook meer herpesgevallen optraden dan uit statistische berekeningen te verwachten was. Wat de maandverdeling betreft, kwam deze overeen met die van Trygve Gundersen²¹⁸⁾ en Marchesani²¹⁹⁾. Het grootste aantal kwam voor in de maanden Januari, Februari en Maart, daarna daalde dit in de maanden April, Mei en Juni, terwijl in Augustus weer een top aanwezig was. Uit zijn statistiek blijkt verder, dat de meeste gevallen optraden tusschen het tiende en dertigste jaar met een top omstreeks het twintigste levensjaar.

Als oorzaak voor het vaker voorkomen van herpes bij mannen, nam men tot nu toe het feit aan, dat de man door zijn beroep meer aan koud en guur weer blootgesteld zou zijn. Daarom ging Fischer het beroep na van de onderzochte herpesgevallen. Hieruit bleek dat 170 patiënten landarbeiders waren, 97 kwamen uit de stad Utrecht. Van deze laatsten waren 70 zonder werk. Relatief bekeken echter bleek dat, ondanks de absolute meerderheid der landarbeiders, meer herpesgevallen uit de stad Utrecht kwamen dan uit de provincie. Hieruit concludeerde Fischer: „Das bedeutet, dass die Faktoren, welche die Infektion mit Herpes bei Männern begünstigen, vor allem bei der Stadtbevölkerung vorhanden sind. Die Stadtbevölkerung isst wenig Fett, sogut als nie Butter, vor allem Brot. Ihre Nahrung ist einseitig und arm an Vitaminen. Es ist bekannt aus dem Tierexperiment, dass der Mann (mannelijk dier) empfindlicher ist für A-vitamin-Mangel als die Frau. Wir haben von diesen Gesichtspunkt ausgehend den Corneakranken reichlich vitaminhaltige Nahrung gegeben, eine lokale Vitamintherapie angewendet und sind mit diesen Massnahmen sehr zufrieden”.

Het verschil in optreden van deze afwijking in de verschillende maanden van het jaar, vergeleken met dat der xerophthalmie, pleit echter tegen het vermoeden, dat de herpes begunstigd wordt door een vitamine A-tekort. Bij de xerophthalmie ziet men een laag aantal gevallen in de maanden December en Januari met een toeneming tot April en Mei, terwijl bij de herpes in Januari een top aanwezig is, die daarna daalt totdat juist een laag punt bereikt is in April en Mei. Daarom leek het mij interessant na te gaan, hoe het gesteld is met het vitamine A-gehalte van het bloed van lijders aan herpes corneae. Nevenstaande tabel geeft een overzicht van de gevonden afwijking en het vitamine A-gehalte van het bloed.

Uit deze tabel volgt, dat het gemiddeld vitamine A-gehalte van deze lijders 2,5 L.E.B. per 10 cc serum bedraagt. Een verschil in vitamine A-gehalte vergeleken met normale polikliniekbezoekers is niet aanwezig. Hieruit mag dus, ondanks het feit, dat in de meerderheid der gevallen een laag of matig vitamine A-gehalte gevonden werd, niet de conclusie getrokken worden, dat de herpes corneae veroorzaakt wordt door een algemeen vitamine A-tekort.

Om te onderzoeken of vitamine A een gunstigen invloed uitoefent op dit ziekteproces werd nagegaan, hoelang de genezingsduur was

van een aantal gevallen, die met of zonder een locale en algemeene vitamine A-therapie behandeld werden. Onderstaande tabel geeft hiervan een overzicht. Hierbij dienen eenige opmerkingen gemaakt te worden. Daar herpes in wezen een infectieziekte is, veroorzaakt door een virus, is het noodzakelijk dit infectieus agens te bestrijden met desinfecteerende substantia, bijvoorbeeld argyrol. De veelal

Nummer	Geslacht	Herpesvorm	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
4794	m.	dendritica	3,5
1998	m.		4,2
6597	v.		2,5
6501	v.		0
2833	v.		3,2
384	m.	epitheeldefect	2,2
2796	m.	of blaasjes	3
3894	m.		1,9
5834	m.		1,7
4651	v.		2
5766	m.		2,1
7391	v.		1
7212	m.		2,8
4686	m.		2,2
5018	m.		3,3
2632	m.		5,5
868	m.	disciformis	1,8

daarbij voorkomende iritis vereischt het toedienen van een intramusculaire melkinjectie. Deze laatste therapie zou ook gedeeltelijk als een vitamine A-therapie beschouwd kunnen worden, daar melk deze stof bevat. Ik geloof echter dat zij, vergeleken met de toegepaste vitamine A-therapie, geen groote rol speelt. Daarom zijn de gevallen, waarbij melk intramusculair ingespoten werd, toch gerekend onder de groep: niet behandeld met vitamine A. Daar vitamine A hoofdzakelijk beschouwd wordt als een epitheel-beschermend agens, werd

als genezingsduur gerekend de tijd, die verliep vanaf het eerste bezoek aan onze polikliniek, totdat het geheele defect geëpitheliseerd was.

Herpes corneae behandeld met een locale en algemeene vitamine A-therapie, gecombineerd met de therapie, vermeld in de tabel.

No.	Herpesvorm	Therapie	Epitheeldefect genezen in
4874	dendritica	vitamine A + I, II, III	8 dagen
5332	„	„ III	6 „
4564	„	„ III	3 „
5326	„	„ II, III	7 „
4794	„	„ III	7 „
1998	„	„ I	11 „
pat. d. V.	„	„ I	16 „
4438	blaasjes of	„ I	3 „
4853	epitheeldefecten	„ I	4 „
4902	„	„	3 „
5657	„	„ IV	12 „
5748	„	„ I	3 „
5955	„	„	8 „
6704	„	„	3 „
6880	„	„ II	18 „
7189	„	„ II	60 „
5414	„	„	7 „
3580	„	„	3 „
3458	„	„	4 „
384	„	„ III	14 „
2796	„	„ II	3 „
4651	„	„ I	3 „
5766	„	„	10 „
5834	„	„ I	12 „
3894	„	„ I	11 „
pat. B.	disciformis	„ korte golf II	10 „

Herpes corneae behandeld zonder locale en algemeene vitamine A-therapie.

No.	Herpesvorm	Therapie	Epitheeldefect genezen in
588	dendritica	IV	7 dagen
440	„	I en II	20 „
730	„	II	30 „
3132	„	III	5 „
5248	„	I, II en III	45 „
440	„		
78	blaasjes of	I	45 „
80	epitheeldefect	I	45 „
702	„	II	7 „
1112	„	II	48 „
1261	„	U.V. licht II	90 „
1908	„	„ „	14 „
3294	„	„ „ II	30 „
3534	„	I, II	90 „
4040	„	I, II	11 „
4378	„	argyrol	18 „
6132	„	scopolamine	2 „
7249	„	I, II	6 „
6246	„	scopol. II	10 „
4356	„	I	11 „
48	disciformis		150 „

electrocauter I
melk-injectie II

abrasio III
aanstippen Jodium IV.

Ofschoon het aantal der gevallen verzameld in beide tabellen klein is en men, om een therapie te kunnen beoordeelen, over een grooter materiaal moet beschikken, kan men toch niet aan den indruk ontkomen, dat een locale en algemeene vitamine A-therapie een gunstigen invloed op het epithelisatieproces uitoefent. Dit komt zeer goed tot uitdrukking in den gemiddelden genezingsduur. Deze bedraagt

voor de gevallen behandeld met vitamine A 10 dagen. Zelfs al laat men het eene geval van keratitis disciformis uit de tweede groep buiten beschouwing, dan bedraagt de gemiddelde genezingsduur zonder vitamine A-therapie 31 dagen.

Keratitis punctata superficialis (non herpetiformis).

De keratitis punctata superficialis is een echt epitheliaal proces. Als beginsymptoom wordt vaak een conjunctivitis gevonden. Eenige dagen later of ook al direct ziet men, met behulp van de spleetlamp en kleuring met fluoresceïne, talrijke fijne groene puntjes. Een enkele maal ontstaan om deze groene puntjes zeer kleine infiltraatjes. Na verloop van tijd verdwijnen deze pathologische veranderingen en laten geen organische veranderingen achter. Het viel mij op, dat een verdeling in twee groepen gemaakt kan worden. Bij de eerste groep vindt men talrijke zeer fijne groenkleuringen hoofdzakelijk in het onderste kwadrant van het hoornvlies. Zij maken den indruk veroorzaakt te zijn door een zeer fijn corpus alienum.

Een tweede groep is de diffuse keratitis punctata. Hierbij zijn de epitheeldefecten grooter, niet zoo talrijk en over de geheele cornea hier en daar verspreid. Bij dezen vorm worden ook vaak fijne oppervlakkige infiltraatjes gezien.

Omtrent de aethiologie heerscht nog geen overeenstemming. Fuchs beschrijft de keratitis punctata superf. als een aparten vorm van hoornvliedlijden zonder bekende oorzaak. Anderen, met name Axenfeld, rangschikken haar onder de keratitis scrophulosa. Ook heeft men aan een herpetiform virus gedacht. Klinisch lijkt de eerst beschreven vorm in het geheel niet op herpes corneae. Gemakkelijk kan de tweede vorm met deze ziekte verwisseld worden. Herpes geeft echter meer irritatieverschijnselen en blaasvormige erupties komen bij den tweeden vorm van keratitis punctata niet voor. Een belangrijk differentiaal diagnosticum zou de sensibiliteit van de cornea leveren. Bij herpes zou deze verlaagd zijn, bij de keratitis punctata niet. In gevallen, waar twijfel bestond, werden entingen verricht op het hoornvlies van een konijn. Traden na eenige dagen geen herpetiforme erupties op, dan werd het proces als een keratitis punctata beschouwd. Een enkele maal kan de keratitis punctata ook verwisseld worden met de kerato-conjunctivitis electrica, daar

bij deze laatste afwijking, met behulp van fluoresceïne, eveneens talrijke groenkleuringen gevonden worden. Een betrouwbare anamnese brengt dan uitkomst.

Als therapie geeft men meestal een of andere desinfecteerende vloeistof. Een nieuw therapeutisch gezichtspunt opende F. Stocker¹³⁷). Hij meende op te merken, dat lijders aan keratitis punctata zich vaak in een algemeen slechten voedingstoestand zouden bevinden. Hieruit werd de conclusie getrokken, dat het optreden van deze afwijking veroorzaakt zou worden door een pathologische verandering van het hoornvlies ten gevolge van een voedingsstoornis. Daar het vitamine A als een epitheelbeschermend middel aangezien wordt, behandelde Stocker dit lijden met vitamine A. Hij beschreef drie gevallen waarbij, na indruppelen met Vogan in den conjunctivaalzak, de afwijking in 8 à 10 dagen genas. Na het staken van deze therapie werd een enkele maal een recidief gezien, dat prompt genas na vitamine A-toediening. Toedienen van een carotine houdende voeding had geen resultaat. Hieruit trok hij de conclusie, dat de keratitis punctata veroorzaakt wordt door een verminderden opbouw van vitamine A in het lichaam. Deze conclusie lijkt mij echter gewaagd, omdat hij geen enkel steekhoudend argument naar voren brengt. Daar ik in de gelegenheid was eenige gevallen van typische keratitis punctata superf. waar te nemen, werd van deze patiënten eveneens het vitamine A-gehalte van het bloed bepaald en nagegaan, welken invloed een vitamine A-therapie had. In onderstaande tabel zijn acht gevallen verzameld, waarbij een vitamine A-bepaling verricht werd.

Nummer	Geslacht	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
3687	v.	3
4742	m.	3
5126	m.	2
1364	m.	5
1156	m.	2
5556	m.	3
5654	m.	0,8
8623	m.	1

Opvallend was, dat de meeste patiënten mannen waren. Slechts één vrouw was door deze ziekte aangetast. Ook hier werd in de meeste gevallen een laag vitamine A-gehalte gevonden. Gemiddeld bedroeg dit 2,5 L.E.B. per 10 cc serum, een waarde die vrijwel overeenkomt met die gevonden bij normale polikliniekbezoekers.

Deze gevonden hoeveelheden vitamine A pleiten voor de opvatting, dat men niet gerechtigd is alle door ons als keratitis punctata gediagnostiseerde gevallen als een A-hypovitaminose op te vatten.

De anamnese en genezing van de vijf eerste patiënten vertoonden geen bijzonderheden. De patiënten No. 5556 en No. 5654 wil ik echter uitvoeriger bespreken.

No. 5556, A. Z., 29 jaar, boerenarbeider. Patiënt klaagde reeds eenige jaren over tranen en pijnlijk gevoel in de oogen. Het lijden trad elk jaar in het voorjaar op en begon meestal wanneer de kersen geplukt moesten worden. Tot October behield hij dan de pijn en de roode oogen. Deze veroorzaakten hem zooveel last, dat hij zijn werk in die maanden niet kon verrichten. In den winter was hij geheel vrij van klachten. Hiervoor was hij reeds jarenlang behandeld met oogwater. Bij onderzoek werd beiderzijds een heftige conjunctivitis gevonden. In het uitstrijkpreparaat van de conjunctiva bevonden zich geen bacteriën. Na kleuring met fluoresceïne werden, over beide corneae diffuus verdeeld, talrijke groenkleuringen gevonden. Verder geen afwijkingen. Diagnose: typische keratitis punctata. De voeding van patiënt was goed. Hij at veel vet en groenten. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 3 L.E.B. Patiënt kreeg voor zijn rechter oog een verband met een vitamine A-houdende zalf, terwijl hij links driemaal daags 1 druppel levertraan moest indruppelen. Verder werd ook vitamine A per os gegeven. Bij revisie den volgenden dag kon patiënt zijn oogen reeds goed openhouden, terwijl de epitheel-defecten verminderd waren. Den tweeden dag was de cornea totaal genezen, slechts een geringe injectie van de conjunctiva was nog te zien. Deze laatste verdween na eenige dagen. Tot nu toe heeft patiënt geen klachten meer gehad en konden ook geen afwijkingen meer aangetoond worden. Ik raadde hem aan levertraan per os te nemen.

No. 5654, M. M., 29 jaar, bezocht 6 Augustus 1937 onze polikliniek. Vanaf Mei 1937 klaagde hij over roode en pijnlijke oogen. Nu eens was hij een week vrij, dan weer had hij eenige weken last. Door de pijn en de lichtschuwheid kon hij zijn werk niet verrichten. Hij was

behandeld met oogwater. Daar hij bij deze behandeling geen baat had gevonden, bezocht hij onze polikliniek. Bij onderzoek bleken op beide corneae zeer fijne maculae (zonder groenkleuring) voor te komen. Irritatieverschijnselen waren afwezig. 18-8-1937 kwam patiënt terug met een typische keratitis punctata van beide oogen. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg slechts 0,8 L.E.B. Bij dezen patiënt mag terecht van een vitamine A-tekort gesproken worden. Daarom werd een locale en algemeene vitamine A-therapie ingesteld. Drie dagen later was de patiënt genezen. Gezien dit goede effect raadde ik hem aan met het gebruik van levertraan door te gaan. Tot nu toe is geen recidief waargenomen.

Van de derde patiënt met een zeer laag vitamine A-gehalte, n.l. de laatste, kan ik geen uitvoerige mededeeling geven, daar deze zich na de eerste behandeling niet meer op de polikliniek heeft vertoond.

Uit de twee beschreven gevallen blijkt, dat met behulp van een algemeene en locale vitamine A-therapie de keratitis punctata snel genas. Bij beiden traden voor de vitamine A-therapie herhaaldelijk recidieven op, terwijl, nadat deze therapie ingesteld en voortgezet werd, geen recidief werd waargenomen. Een van de twee patiënten had daarbij een zeer laag vitamine A-gehalte van het bloed.

Op grond hiervan positief te beweren, dat in een of beide gevallen de afwijking ontstaan was of bevorderd werd door een vitamine A-gebrek, is niet geoorloofd. Daartegen pleit, dat een gunstig resultaat van een vitamine A-therapie gezien werd bij de meeste overige gevallen van keratitis punctata, ook daar, waar een behoorlijk vitamine A-gehalte van het bloed aanwezig was. De mogelijkheid van eenigen invloed van vitamine A wil ik niet uitsluiten doch een positief bewijs daarvoor werd niet geleverd.

In de volgende tabel geef ik een overzicht van een aantal gevallen, die de laatste twee jaren in de kliniek behandeld zijn. De ene groep kreeg sulfas zinci en argyrol, de andere eenzelfde therapie gecombineerd met vitamine A.

Uit deze tabel volgt, dat onder de gevallen die zonder vitamine A behandeld zijn, een aantal voorkomen met een genezingsduur langer dan 10 dagen, terwijl bij de andere groep geen enkele voorkomt met zulk een langen duur. Ofschoon uit dit kleine aantal geen dwingende gevolgtrekkingen gemaakt kunnen worden, kan men niet aan den

Zonder vitamine A		Met vitamine A	
No.	genezingsduur	No.	genezingsduur
3276	3 dagen	8549	3 dagen
1218	16 „	5580	1 dag
2169	5 „	3687	2 dagen
8925	4 „	4742	7 „
8060	10 „	5126	2 „
7795	15 „	1364	3 „
4734	5 „	1156	4 „
		5556	2 „
		5654	3 „

indruk ontkomen, dat een plaatselijke en algemeene vitamine A-behandeling een snellere genezing veroorzaakt.

Ulcus marginale.

Over de oorzaken van het ulcus marginale heerscht nog steeds geen eenstemmigheid. Sommigen schrijven het ontstaan ervan toe aan degeneratieve veranderingen in de periferie van de cornea en zoeken een verband met den arcus senilis, die ook een degeneratieve verandering zou zijn. Anderen denken meer aan traumatische oorzaken, al of niet gevolgd door secundaire infectie. Herhaaldelijk vindt men bijna geen reactieve veranderingen van de conjunctiva en geen pathologische bacteriën. Een degeneratieve oorzaak moet dan wel aangenomen worden. Waarop deze degeneratieve verandering berust, kan moeilijk achterhaald worden. Of voedingsstoornissen hierbij een rol spelen is mogelijk, doch vaststaand is dit niet. Of de eerste veranderingen in het epitheel of in de diepere lagen van de cornea optreden is niet bekend, daar de patiënt meestal bij den arts komt, wanneer het ulcus reeds gevorderd is. Zeker is, dat de afwijking in de meest oppervlakkige lagen van het hoornvlies is gelocaliseerd, daar men dit gemakkelijk kan vaststellen, wanneer het ulcus verder voortkruipt. Het is daarom belangwekkend na te gaan, of vitamine A eenigen

invloed heeft op dit proces. Het ulcus marginale is meestal een goed-aardige afwijking. Sommigen zien een snelle genezing na indruppelen met pilocarpine en schrijven deze toe aan veranderde verhoudingen in het voorste gedeelte van het oog, waardoor een betere stofwisseling zou ontstaan. Anderen geven een droog of vochtig verband, cauteriseeren het ulcus en druppelen tevens een of andere kiemdoodende vloeistof in den conjunctivaalzak. Allen verkrijgen een goed en snel resultaat.

Onderstaande tabel geeft een klein aantal gevallen weer, waarbij het vitamine A-gehalte van het bloed is bepaald.

No.	Geslacht	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
1930	m.	4,6
4993	m.	2,5
588	m.	2,5
7977	v.	2,2
3360	v.	3,8

Bij deze 5 gevallen vonden wij op een uitzondering na een laag vitamine A-gehalte van het bloed. Het gemiddelde vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 3,2 L.E.B. per 10 cc serum. Ofschoon dit gehalte hooger is dan dat wat gevonden werd bij normale polikliniek-bezoekers, kunnen, gezien het kleine aantal, geen gevolgtrekkingen gemaakt worden. Ook bij deze afwijking werd, behalve de gebruikelijke therapie, een locale en algemeene vitamine A-therapie toegepast. De volgende tabel geeft een overzicht van een aantal gevallen, die met of zonder vitamine A behandeld zijn. De genezingsduur werd ook hier weer uitgedrukt in het aantal dagen, waarna het defect ge-epitheliseerd was. Meestal was in denzelfden tijd ook de geringe infiltratie van de diepere lagen der cornea verdwenen.

Uit deze tabel volgt, dat practisch geen verschil in genezingsduur aanwezig was tusschen beide groepen. Eenige invloed van vitamine A op dit proces kon niet gevonden worden.

Zonder vitamine A		Met vitamine A	
No.	duur	No.	duur
1493	4 dagen	5448	4 dagen
2126	6 „	6160	4 „
2222	8 „	5194	7 „
4749	11 „	4726	4 „
8584	8 „	1930	7 „
5666	6 „	4993	7 „
4184	6 „	7977	18 „
3881	3 „	588	4 „
		3360	11 „

Ulcus catarrhale.

Deze hoornvliesafwijking mag gerangschikt worden onder de infectieuze processen, omdat zij hoofdzakelijk ontstaat in combinatie met of na een purulente conjunctivitis. Op de cornea ziet men dan een klein, meestal rond ulcus met weinig infiltratie. Evenals het ulcus marginale zetelt het aan den rand. De meer heftige reactie van de conjunctiva bulbi pleit voor een infectieuze oorzaak. Welk infectieus agens hier een rol speelt is niet aantoonbaar, daar in het uitstrijkpreparaat van de conjunctiva de meest verschillende bacteriën gevonden worden. Of deze infectie primair is of secundair ontstaat op den bodem van een degeneratieve verandering of verwonding is onbekend.

Meestal treedt, na behandeling van de conjunctivitis, een snelle genezing op. Daar het ulcus catarrhale betrekkelijk zelden voorkomt, kon ik slechts van 4 patiënten het vitamine A-gehalte van het bloed bepalen. Onderstaande tabel geeft het resultaat weer.

No.	Geslacht	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
2894	v.	5
2267	v.	4,5
4194	m.	4,3
5220	m.	2,4

Deze tabel leert, dat bij deze groep het vitamine A-gehalte van het bloed in de meerderheid der gevallen hooger was dan dat wat gevonden werd bij de normale polikliniekbezoekers. Van een vitamine A-gebrek kan, gezien het milieu waaruit deze patiënten voortkomen, niet gesproken worden. Ondanks deze vrij goede waarden werden toch een aantal patiënten met vitamine A behandeld. Twee patiënten waarbij een vitamine A-bepaling van het bloed verricht werd, vertoonden een opvallend verloop in genezing.

De eene (No. 4194) bezocht op 14-6-1937 onze polikliniek met een ulcus catarrhale van het rechteroog. De conjunctivitis werd behandeld met mercurochroomdruppels en het ulcus gecauteriseerd. Drie dagen later bleek, dat het ulcus zich uitgebreid had; de conjunctivitis was onveranderd. Daarna werd een locale behandeling met vitamine A ingesteld. Den volgenden dag was het oog bleek, het ulcus geheel geepitheliseerd, ofschoon nog wat infiltratie aanwezig was.

Een gunstig resultaat van deze therapie zag ik ook bij den anderen patiënt (No. 5220). Deze bezocht op 19 Juli 1937 onze polikliniek met een flinke conjunctivitis en op beide corneae eenige kleine catarrhale zweertjes. De conjunctivitis werd behandeld met nitras argenti en argyrol. Daar het vitamine A-gehalte van het bloed van dezen patiënt laag was, werd direct een locale en algemeene vitamine A-therapie ingesteld. Den volgenden dag waren de epitheeldefecten gesloten, waarna de vitamine A-therapie gestaakt werd. 29 Juli trad een recidief op. Nu werd dit met sulfas zinci, noviformzalf en vitamine A (locaal) behandeld. 30 Juli waren de ulcera genezen. Patiënt bleef daarna inwendig levertraan gebruiken. Tot nu toe is geen recidief waargenomen, ofschoon de conjunctivitis nog eenige maanden bleef bestaan.

In onderstaande tabel geef ik den genezingsduur van 4 gevallen weer, die met, en van 4 gevallen, die zonder vitamine A behandeld zijn.

Zonder vitamine A		Met vitamine A	
No.	duur	No.	duur
1138	7 dagen	6580	2 dagen
7750	3 „	2267	4 „
5218	7 „	4194	5 „
2718	4 „	5220	2 „

Dwingende gevolgtrekkingen kunnen uit deze tabel, gezien het kleine aantal, niet gemaakt worden. Wel valt op dat bij dit kleine aantal met vitamine A-therapie een kortere genezingsduur bereikt werd.

Samenvattend kan gezegd worden, dat de vitamine A-bepalingen van het bloed geen aanwijzingen opleveren om het ulcus catarrhale als een A-hypovitaminose te beschouwen. Wel heeft een vitamine A-therapie een gunstigen invloed op den genezingsduur.

Kerato-conjunctivitis scrophulosa.

Dit typische ziektebeeld van scrophuleus lijden der jeugdige cornea met de verschillende vormen van conjunctivitis, plyctaenen, vaatbandje, vliegenooog en perforerende ulcera is een veelomstreden oogziekte. Zij treedt hoofdzakelijk op bij aan scrophulose lijdende, arme, slecht-gevoede en met luizen behepte kinderen. Zij is een echte slop- en steegjesziekte. Bij volwassenen wordt de afwijking zelden waargenomen.

Merkwaardig is, dat het klinisch aspect gedurende het laatste tiental jaren aanmerkelijk veranderd is. De heftig infiltratieve en perforerende processen zijn grootendeels verdwenen. Een irisprolaps of een secundaire infectie wordt zelden gezien. Men heeft getracht dit te verklaren uit de betere hygiënische omstandigheden en de betere reinheid der kinderen. Zeker is echter, dat de hygiënische omstandigheden van de meeste scrophuleuse kinderen, die onze polikliniek bezoeken, nog beneden peil zijn. Wel is de algemeene voeding veranderd. Na de ontdekking van de vitaminen en het ontstaan van allerlei afwijkingen door een eenzijdige voeding, is de kunstmatige voeding van den zuigeling en de jonge kinderen meer alzijdig gemaakt. Nu krijgen deze, uit vrees voor rachitis, reeds vroegtijdig levertraan. Deze bevat, behalve vitamine D, rijkelijk vitamine A. Uit het dier-experiment is gebleken, dat deze laatste stof de cornea beschermt. Misschien kan het mildere verloop van de scrophulose toegeschreven worden aan een verhoogde opname van het vitamine A. In dit verband is de mededeeling van Fuchs merkwaardig, die tijdens den oorlog ook bij volwassenen herhaaldelijk een „verspätete scrophulosa” zag optreden. Een verklaring hiervoor geeft hij niet. Zooals uit het historisch overzicht is gebleken, traden in dien tijd herhaaldelijk deficiëntie-

ziekten op, tengevolge van een eenzijdige voeding. Men kan dus gemakkelijk de gedachtengang maken, dat deze eenzijdige vitamine-arme voeding misschien eenigen invloed gehad heeft bij het uitbreken van deze „verspätete Scrophulosa”. Daarom is het interessant een inzicht te krijgen in het vitamine A-gehalte van het bloed dezer patiënten.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van het vitamine A-gehalte van het bloed, dat bepaald werd van 12 patiënten.

No.	Geslacht	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
3882	m.	3,1
3854	m.	4,6
3614	m.	2,2
3438	m.	4
4718	m.	2,8
5068	m.	2,5
2492	m.	2,8
1120	m.	3
7941	v.	1,7
7227	v.	4
2941	v.	2,4
4825	v.	1,2

Het gemiddeld vitamine A-gehalte van deze groep bedroeg 2,9 L.E.B. per 10 cc serum. Een verschil met normale polikliniekbezoekers is niet aanwezig. Deze gevonden waarden pleiten voor de opvatting, dat een vitamine A-gebrek van het lichaam niet noodzakelijk is voor het optreden van de keratitis scrophulosa. Het is echter niet geoorloofd de gevolgtrekking te maken, dat vitamine A geen invloed uitoefent op dit ziekteproces. Om dit te onderzoeken zou men de beschikking moeten hebben over een betrouwbaar vergelijkingsmateriaal van een aantal gevallen, die met of zonder vitamine A behandeld zijn. Dit was niet mogelijk, daar sedert langen tijd de scrophulose kinderen in het Ooglijdersgasthuis, behalve de gebruikelijke, een vitamine A-

therapie krijgen. Klinisch echter blijkt, dat een vitamine A-houdende voeding een gunstigen invloed heeft op de genezing van de keratitis scrophulosa.

Ulcus rodens (Mooren).

Het *ulcus rodens* is een zeldzame afwijking. De weinige gevallen die beschreven zijn, kwamen voor op hoogerem leeftijd. Het behoort tot de groep van de serpigineuse hoornvliesandoeningen. Het begint aan den rand van het hoornvlies als een oppervlakkig defect met wat infiltraten en kruipt van hier uitgaande, verder voort over de geheele cornea. T.o.v. de normale cornea is het begrensd door een doorzichtige groeve met ondermijnden rand. Deze zijde is het progressieve gedeelte. Het kan zoo verder voortkruipen, totdat de geheele cornea ondoorzichtig geworden is. Na stilstand van het proces treedt vaak een recidief op. Men meent minstens twee vormen te moeten onderscheiden: een vorm van onbekende oorzaak, het echte *ulcus „Mooren”* en een daarop zeer gelijkende vorm van keratitis rosacea, die dan ook goed pleegt te reageeren op zinkichthyl. Therapeutisch heeft men het *ulcus* op verschillende manieren gecauteriseerd, herhaaldelijk zag men, zooals vermeld, een goed resultaat van zinkichthyl.

Ik was in de gelegenheid twee patiënten met *ulcus rodens* te onderzoeken en gedurende eenigen tijd te observeeren. Daar een vitamine A-therapie een opvallend goeden invloed uitoefende, laat ik hieronder de ziektegeschiedenissen volgen:

Eerste patiënt: No. 58 T., man, visscher van beroep. Patiënt bezocht 20 November 1936 onze polikliniek. Hij klaagde reeds 4 weken over slecht zien. Geen pijn in de oogen; wel waren zij af en toe rood. Anamnesticch bleek dat patiënt eenige weken voordat hij last kreeg van zijn oogen een buikoperatie had ondergaan. Daarbij was een gedeelte van den dikken darm weggenomen. Tevoren had hij reeds een jaar een dieet van pap en melk gehad. De voeding was, behalve de melk, niet vitamine A-houdend. Status localis: Rechteroog visus $\frac{1}{3}$, niet te verbeteren. Aan den temporalen kant van het hoornvlies bevond zich een langwerpige *ulcus* met een geïnfilteerden rand. Het defect had een doorschijnenden bodem en de rand was ondermijnd. Verder was, behalve een lichte oppervlakkige pericorneale roodheid, geen afwijking aantoonbaar. Linkeroog: visus $\frac{1}{2}$ met fouten. Hier

was eveneens een ulcus aanwezig van eenzelfde vorm als dat van het rechter oog. De sensibiliteit van beide corneae was intact. Geen teekenen van rosacea der huid. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 1,7 L.E.B. per 10 cc serum, een waarde, die laag genoemd mag worden en te verklaren is uit de eenzijdige voeding. In het Gasthuis werd de patiënt behandeld met zinkichthylzalf. De infiltratie van de rechter cornea nam eerst af, het ulcus schreed niet verder voort en bleef stationnair. Het linker oog reageerde echter niet op deze zalf. Hier kroop het ulcus langzaam voort tot voor de pupilopening. De visus daalde tot $\frac{1}{6}$. Bestraling met ultraviolet licht had geen succes. Daar wij herhaaldelijk in het Ooglijdersgasthuis een goed resultaat hadden gezien van diathermische coagulatie van serpigineuse en andere ulcera, werd 17-12-1936 het ulcus van het linker oog ge-coaguleerd met diathermie. Eenzelfde behandeling onderging op 22-12-1936 het rechter oog. Een week later was de rechter cornea iets verbeterd; er bestond nog een flinke infiltratie, doch het epitheeldefect had zich gesloten. Het linker oog had echter niet gereageerd op deze behandeling. Het ulcus was verder voortgekropen. Wegens persoonlijke omstandigheden verliet patiënt 4-1-1937 het Gasthuis. 10 dagen later kwam hij voor heronderzoek. Rechts bestond nu weer een groot ulcus met een geïnfiltreerden rand, dat een progressief karakter droeg. Het linker oog was, in vergelijking met 10 dagen geleden, niet veranderd. Ten einde raad besloten wij patiënt te behandelen met vitamine A. Op het rechter oog kreeg hij een verband met een vitamine A-houdende zalf; links moest hij driemaal daags levertraan druppelen. Tevens werd vitamine A per os toegediend. Den volgenden dag waren beide epitheeldefecten ongeveer voor de helft verminderd. Drie dagen later kon op beide oogen met behulp van fluoresceïne geen groenkleuring meer aangetoond worden. Slechts een geringe infiltratie in het corneaparenchym was nog aanwezig, die langzamerhand overging in een fijne macula. De visus op beide oogen bedroeg eenige weken later $\frac{1}{2}$. Patiënt, die zich zeer verheugd vertoonde, bleef tweemaal per dag levertraan gebruiken. Tot nu toe is geen recidief opgetreden.

Samenvattend: een patiënt, lijdende aan een ulcus rodens (Mooren), werd ongeveer twee maanden zonder succes afwisselend behandeld met diathermische coagulatie, zinkichthylzalf en ultraviolet licht. Een locale en algemeene vitamine A-therapie genas de afwijking in 4 dagen.

Het tweede geval betrof een schoenmaker van 65 jaar. Hij bezocht 8-10-1936 de polikliniek. Sedert eenige weken klaagde hij over een rood en pijnlijk linker oog, waarbij het zien slechter geworden was. Het rechter oog was 13 jaar geleden reeds geëxtirpeerd. Bij navraag bleek dit aan een ulcus rodens te hebben geleden. De psyche van den man was zoodanig, dat geen betrouwbare gegevens verkregen konden worden omtrent zijn voeding. Bij onderzoek bleek, dat de visus $\frac{1}{6}$ bedroeg. Op dit linker oog bevond zich een typisch ulcus rodens, dat ongeveer $\frac{1}{4}$ gedeelte van de cornea verwoest had. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 1,9 L.E.B. per 10 cc serum. Ondanks cauterisatie met den electrocauter en behandeling met zink-ichthyoalzif (ofschoon overigens geen rosaceaverschijnselen bestonden) breidde het ulcus zich langzaam uit tot bijna de helft van de cornea ingenomen was door een infiltraat, dat t.o.v. de normale cornea begrensd werd door een scherpe groeve. Daarna werd het ulcus driemaal geocoaguleerd met diathermie. Dit had een beter resultaat. Langzaam trad epithelisatie op, totdat 3 maanden na opname het defect genezen en geen progressie van het infiltraat te zien was. Pathogene micro-organismen waren hier, evenals in het vorige geval, niet gevonden.

20 Juli 1937 bezocht patiënt onze polikliniek weer. Hij klaagde opnieuw over een rood oog en pijn. De visus bedroeg $\frac{1}{6}$, met S + 1 $\frac{1}{4}$. Op de cornea van het linker oog bevond zich temporaal de oude macula. Langs den rand hiervan was een ulcus ontstaan. Diagnose: recidief van het ulcus rodens. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 0 L.E.B. Direct werd het ulcus gecauteriseerd met den electrocauter. Daar geen vitamine A in het bloed aantoonbaar was, werd tevens een algemeene en locale vitamine A-therapie ingesteld. 8 dagen later was het geheele epitheeldefect verdwenen en de visus gestegen tot $\frac{1}{3}$. Patiënt werd ontslagen en bleef levertraan doordruppelen in den linker conjunctivaalzak. Een recidief is niet meer waargenomen.

Samenvattend blijkt, dat twee lijdens aan ulcus rodens (Mooren) een zeer laag vitamine A-gehalte van het bloed hadden. Bij den eerste werd, na langdurige voorafgaande behandeling, een snelle genezing verkregen door een locale en algemeene vitamine A-therapie. Bij den tweede kon waargenomen worden, dat eenzelfde vitamine A-therapie een opgetreden recidief in korten tijd genas.

Hiermede te beweren dat het ulcus rodens veroorzaakt wordt door een A-hypovitaminose is zeker voorbarig. Daarvoor is het aantal waarnemingen veel te klein, terwijl een dusdanig beeld tengevolge van een vitamine A-vrije voeding in het dierexperiment nog nooit opgetreden is. Wel mag, behalve de gebruikelijke, ook een locale en algemeene vitamine A-therapie aanbevolen worden bij het ulcus rodens van Mooren.

Degeneratie epithelialis.

Daar het vitamine A beschouwd wordt als een „Epithel Schutzmittel”, zou men zich à priori kunnen voorstellen, dat een degeneratie van het epitheel te wijten kan zijn aan een vitamine A-tekort. Klinische waarnemingen hieromtrent ontbreken echter, of het moest de oppervlakkige troebeling zijn, die Pillat beschreven heeft bij eenige gevallen van xerosis conjunctivae op ouderen leeftijd. Zeker is, dat epitheeldegeneratie's voorkomen, die niet aan vitamine A-tekort toe te schrijven zijn. Ik bedoel b.v. de degeneratio epithelialis, beschreven door Groenouw, die meestal familiair optreedt. Eenige gevallen van degeneratio epithelialis kwamen ter observatie. Onderstaande tabel geeft een overzicht van het vitamine A-gehalte van het bloed.

No.	Geslacht	Leeftijd	Vorm	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
230	m.	21 jaar	Groenouw	4
3857	v.	19 „	„	6
6324	m.	56 „	?	3,6
4860	m.	59 „	?	3,5

Daar deze vier gevallen van verschillend karakter waren en verschillend reageerden op een vitamine A-therapie, wil ik ze afzonderlijk bespreken.

De nummers 230 en 3857 waren broer en zuster. Ongeveer 6 jaar geleden waren zij slechter gaan zien. Beiden vertoonden dezelfde afwijking. In het centrale deel van de cornea bevonden zich „knötchenförmige” troebelingen van het epitheel, de membraan van Bowman

en de meest oppervlakkige laag van het parenchym. Verder werden geen afwijkingen gevonden. De diagnose werd gesteld op degeneratio epithelialis van Groenouw. Bij den jongen werd een abrasio corneae verricht. Het epitheel, dat over de cornea groeide, vertoonde weer de aanvankelijke afwijkingen. Daarna werd een vitamine A-therapie ingesteld. Subjectief meende patiënt, dat hij met deze therapie iets beter zag. De visus en de typische degeneratie bleek objectief echter onveranderd.

De zuster van dezen patiënt werd alleen lokaal behandeld met vitamine A, doch ook hier kon, nadat deze therapie een half jaar voortgezet was, geen verbetering aangetoond worden.

De derde patiënt, No. 6324 D. K. oud 56 jaar, van beroep letterzetter, bezocht 3-9-1937 onze polikliniek. Ongeveer een jaar geleden bemerkte hij het zien van gekleurde ringen om lampen. Geen hoofdpijn, niet misselijk. Het zien was niet slechter geworden. De visus van het linker en rechter oog bedroeg $\frac{5}{5}$ met fouten; niet te corrigeeren. Het epitheel van de beide corneae was egaal troebel. Het parenchym en het endotheel van de cornea, evenals de overige deelen van het oog vertoonden geen afwijkingen. Na indruppelen met methyleenblauw konden geen zenuwelementen in de cornea aangetoond worden. Diagnose: epitheeldegeneratie van onbekende oorzaak. 21-10-1937 werd een abrasio van het epitheel der rechter cornea verricht met absolute alcohol. Na verwijdering van het epitheel kwam een volmaakt heldere cornea te voorschijn. In het afgekrabde epitheel kon geen kalk aangetoond worden. Daarna werd een locale vitamine A-therapie ingesteld. Het epitheel, dat langzamerhand over de cornea heengroeide, was doorzichtiger. De visus was, in overeenstemming hiermede, weer tot $\frac{5}{5}$ zonder fouten gestegen. 4-10-1937 werd het linker oog op dezelfde manier behandeld. Het epitheel, dat over deze cornea groeide, was echter even troebel als voor de operatie.

23-10 ontstond plotseling op het linker oog een klein centraal ulcus, dat in één dag onder een zalfverband met vitamine A genas. Bij ontslag op 26-10-1937 was het epitheel van de rechter cornea doorzichtiger dan voor de behandeling, ofschoon nog een lichte troebeling aanwezig was. De visus op dit oog was inmiddels tot $\frac{5}{4}$ gestegen. Het epitheel van de linker cornea was niet veranderd.

Samenvattend leed deze patiënt dus aan een dubbelzijdige degeneratio epithelialis van onbekende oorzaak, bij wien na abrasio corneae

en met een locale vitamine A-therapie een verbetering gevonden werd van een der oogen, het andere oog vertoonde geen verandering met deze therapie.

Interessanter is de laatste patiënt No. 4860. Patiënt de W. oud 59 jaar, zonder beroep, bezocht op 28 Juli 1936 onze polikliniek. Hij klaagde over slecht zien uit het linker oog. Uit de anamnese bleek, dat patiënt in 1901 rechts een cataractextractie had ondergaan. In 1929 werd hij in Duitschland werkloos en moest daar van $8\frac{1}{2}$ R.M. per week zijn gezin met drie kinderen onderhouden. Hij at brood met margarine, gebruikte zelden warm eten, nooit eieren of wortelen en zeer weinig melk. De voeding bevatte practisch geen vitamine A. Twee jaar later werd het zien van het linker oog minder. Het was alsof hij door een mist zag. Geen pijn, geen roode oogen en geen afscheiding. Jarenlang was massage van het oog met zalf toegepast, zonder dat verbetering optrad. In Mei 1936 verhuisde hij naar Nederland. De voeding werd beter; hij at driemaal per week warm eten met veel groente, evenwel geen wortels en geen eieren. Daar het zien de laatste 5 jaar niet verbeterd was, kwam hij voor raad. Toestand 28-7-1936: linker oog visus $\frac{1}{10}$, niet te verbeteren. De conjunctiva vertoonde geen afwijking: geen xerosis, Bitot'sche vlekken of pigmentatie's. Het epitheel van de geheele cornea was onregelmatig en zag grauwgrijs. De troebeling was het sterkst in het pupilvlak. Dat hier een degeneratieve verandering aanwezig was, kon met behulp van methyleenblauw kleuring gemakkelijk aangetoond worden. Gedege-nereerd epitheel kleurt zich n.l. met methyleenblauw intensief blauw. In de oppervlakkige lagen van het cornea parenchym bevond zich hier en daar een fijne troebeling, die als een fijn klein rond laagje onder de membraan van Bowman lag. Verder geen afwijkingen. Rechter oog; visus: vingers tellen vlak voor het oog; met S + 9 te verbeteren tot $\frac{1}{6}$ met fouten. De conjunctivae bulbi en palpebrae waren normaal. Ook hier vertoonde de cornea het zelfde beeld als links. Verder, behalve de aphakie, geen afwijkingen. Gezichtsveld normaal, geen centraal scotoom. Het vitamine A-gehalte van het bloed bedroeg 3,5 L.E.B. per 10 cc serum. Patiënt werd poliklinisch behandeld met een locale en algemeene vitamine A-therapie. 3 weken later kwam hij voor heronderzoek. Toestand op 18-8; linker oog: de visus bedroeg $\frac{1}{3}$, niet te verbeteren. Het corneaepitheel was sterk opgehelderd, glansde weer en was vochtig. De methyleenblauwkleuring

was minder intensief dan op 28-7. Hier en daar waren echter nog eenige plekken, vooral in het midden van de cornea, troebel. De degeneratieve veranderingen in de oppervlakkige lagen van het parenchym bleken onveranderd. Rechteroog; visus: vingers tellen vlak voor het oog, met S + 9 te verbeteren tot $\frac{1}{6}$ met fouten. Ook hier was een zelfde verbetering van het epitheel waar te nemen. Dat geen verandering in den visus opgetreden is, is toe te schrijven aan het feit, dat dit oog amblyoop is. De vitamine A-therapie werd nu verder voortgezet.

6 October was de visus van het linker oog gestegen tot $\frac{1}{2}$. Het epitheel was over het geheele hoornvlies normaal geworden; met behulp van de spleetlamp was nog slechts een fijne troebeling in het parenchym waar te nemen.

Uit de anamnese en het succes van de vitamine A-therapie, dat alleen bij dit geval en niet bij de andere vormen van degeneratio epithelialis werd waargenomen, werd achteraf de diagnose gesteld op: degeneratio epithelialis, vermoedelijk veroorzaakt door een langdurig vitamine A-tekort. Hiertegen behoeft niet te pleiten, dat het vitamine A-gehalte van het bloed 3,5 L.E.B. bedroeg, daar dit gevonden werd, toen de patiënt in betere omstandigheden verkeerde. Deze diagnose is slechts een waarschijnlijkheidsdiagnose, omdat uit de anamnese en het succes van een vitamine A-therapie het strikte bewijs voor een A-hypovitaminose niet geleverd kan worden. Het vitamine A heeft immers in vele andere gevallen een gunstigen invloed op het epitheel.

In totaal werden dus vier gevallen van degeneratio epithelialis beschreven. Bij de eerste twee gevallen van degeneratio epithelialis volgens Groenouw had een vitamine A-therapie geen succes. Bij het derde geval was het twijfelachtig, of een vitamine A-therapie eenig succes had. In het laatste geval kon een verband tusschen vitamine A-tekort en het ontstaan van een degeneratio epithelialis vermoed worden.

Conjunctivitis gonorrhoeica met ulcus corneae.

Een van de gevaarlijke complicatie's van de blennorrhoe is wel het ulcus corneae. Gelukkig echter komt het in ons land niet vaak voor. In streken, waar de sociale omstandigheden slecht zijn en onvol-

doende hygiëne heerscht, treedt het veelvuldig op. Bekend is, dat het verloop bij den volwassene heftiger en sneller is dan bij den neonatus. In aansluiting aan een gonorrhoeische conjunctivitis kan een troebeling van het corneaepitheel optreden, al of niet gevolgd door een oppervlakkig defect, dat zich met gele, geïnfilteerde randen in de breedte en diepte voortzet. Zeer gevreesd is de perforatie met de secundaire panophthalmie. Als oorzaak heeft men de sterke chemosis van de conjunctiva genoemd, die de vaten bij den limbus zou dichtdrukken en waardoor dan een voedingsstoornis in de cornea zou optreden. Een andere meening is, dat door een klein trauma, bij de behandeling van de conjunctivitis, een epitheeldefect zou ontstaan, dat geïnfecteerd wordt. Vaststaand zijn deze hypothesen niet. Interessant is een statistiek van Ch. Walker²²⁰). Deze meende een verband te kunnen aantoonen tusschen voeding en het voorkomen van dit ulcus. Hij berekende, dat zuigelingen met een ulcus gonorrhoeicum slechts in 9 % der gevallen een normale toeneming van het gewicht vertoonden, 28,9 % vielen af in gewicht, 35 % hadden een te lage toeneming en 27 % vertoonden een stilstand in groei. Blennorrhoe-kinderen zonder ulcus hadden daarentegen in 74 % der gevallen een normale gewichtskromme. Volgens hem is het voorkomen van het ulcus omgekeerd evenredig met de toeneming in gewicht. Walker raadt daarom aan bij blennorrhoe-kinderen te zorgen voor een goede voeding.

In verband met deze statistiek zou men nog een derde hypothese kunnen stellen over het ontstaan van het ulcus: n.l. een vitamine A-tekort. Men kan zich immers indenken, dat wanneer een vitamine A-tekort in het lichaam van de zuigeling ontstaat, één van de beschermende invloeden van de cornea wegvalt. Er kunnen b.v. degeneratie's van het epitheel optreden, waardoor de epitheellaag verandert en het ulcus ontstaat. Interessant is de oude klinische ervaring, dat zuigelingen, die in een ooglijdersgesticht opgenomen worden ter behandeling van de gonorrhoeische conjunctivitis vaker een ulcus vertoonden dan kinderen, die poliklinisch behandeld worden. Bij de eersten kan men een traumatische oorzaak wel uitsluiten, want de geroutineerde verpleegster zal deze oogen voorzichtiger behandelen dan de moeder. Een belangrijk feit echter is, dat deze kinderen in de inrichting vaak geen borstvoeding krijgen, doch kunstmatige voeding. Nu bevat moedermelk volgens de onderzoekingen van M. van Eckelen en H. de Haas²²¹) groote hoeveelheden vitamine A. Het is mogelijk,

dat de resistentie van de cornea van kunstmatig gevoede zuigelingen verminderd en een grootere kans op het optreden van een ulcus kan ontstaan. Het bewijs voor deze opvatting is echter niet te leveren.

Dat vitamine A een niet te verwaarloozen factor bij het ontstaan, althans een stimuleerenden invloed heeft op de genezing van het ulcus gonorrhoeicum, blijkt uit de volgende twee gevallen, die ik heb kunnen waarnemen.

Geval 1. No. 3489 van E. 12 dagen oud. 12-5-1937 werd de zuigeling voor het eerst onderzocht. Volgens de anamnese zou 3 dagen na de geboorte een purulente afscheiding uit beide oogen waargenomen zijn. Den 6en dag werd door den huisdokter beiderzijds een troebele cornea gevonden. Welke therapie deze instelde, kon ik niet achterhalen. Op de polikliniek werd de diagnose gesteld op: conjunctivitis gonorrhoeica met troebele corneae, die hier en daar wat groenkleuring met fluoresceïne vertoonden. Typische ulcera waren echter niet aanwezig. Het kind kreeg geen borstvoeding, doch werd gevoed met karnemelk. Bij de geboorte bedroeg het gewicht 2580 gram, bij opname op 12 Mei 1936, den 12en dag na de geboorte, 2440 gram. Bij opname werd direct een intramusculaire melkinjectie toegediend. De conjunctivae werden dagelijks getouchéerd met 2 % nitras argenti en de oogen herhaaldelijk uitgewasschen met kaliumpermanganaat. Tevens werd een locale en algemeene vitamine A-therapie ingesteld. De eerste 14 dagen bleven de corneae echter nog mat. Het kind groeide slecht, in 14 dagen was er een toeneming in gewicht van 140 gram, die hoofdzakelijk gedurende de laatste week verkregen werd. Na den 14en dag echter trad een verbetering in. Het epitheel van de corneae werd helder, terwijl de afscheiding verminderde. Tevens vertoonde het kind ook een grootere toeneming in gewicht. 16 Juli waren beide oogen bleek en het epitheel volkomen helder.

Samenvattend hadden wij dus te maken met een zuigeling, lijdende aan conjunctivitis gonorrhoeica met dreigende ulcera corneae.

Nadat aanvankelijk ook met behulp van een locale vitamine A-therapie geen verbetering optrad, waarbij ook nauwelijks een toename van het gewicht bestond, trad echter tegelijkertijd met een normalen groei ook een verbetering van het hoornvlies op.

Hieruit te concluderen, dat vitamine A een gunstige factor was, is moeilijk. Toch zou men hiervoor een argument kunnen aanhalen,

n.l. het feit, dat de eerste 14 dagen, toen de algemeene toestand van het kind niet verbeterde, er toch geen verslechtering van de cornea-afwijking optrad.

No. 6256, geboren op 22 Augustus 1937. Het kind bezocht op 26-8-1937, den 5en dag na de geboorte, onze kliniek met een typische conjunctivitis gonorrhoeica. De beide corneae vertoonden geen afwijkingen. De conjunctivae werden getoucheerd met nitrargenti 2 %. Bij navraag bleek, dat het kind de eerste twee dagen practisch geen borstvoeding gekregen had. Den 5den, 6den, 7den en 8sten dag na de geboorte kreeg het respectievelijk 100, 270, 230 en 254 gr moedermelk per dag. Daarbij kreeg het als bijvoeding karnemelk. Of in deze voeding voldoende vitamine A aanwezig is, kon niet worden vastgesteld.

Den 10den dag na de geboorte werd centraal op het linker oog een groot corneadefect gevonden met een geel infiltraat. De cornea van het rechter oog was intact. Het kindje werd toen opgenomen in het Ooglijdersgasthuis. Behalve toucheeren der conjunctivae met nitrargenti 2 % werd tevens een locale en algemeene vitamine A-therapie ingesteld. De eerstvolgende dagen breidde het ulcus zich niet uit, ofschoon de purulente secretie niet verminderde. De groei van het kind was normaal.

Den 14den dag na de opname in het Gasthuis kon duidelijk gezien worden, dat het ulcus veel minder diep was en minder uitgebreid. 3 weken na het ontstaan van het ulcus, den 24sten September, was het geheele defect geepitheliseerd. Daaronder bevond zich nog een vrij groot infiltraat van het parenchym. Bij revisie, 16 October, bleek een dusdanige verbetering te zijn opgetreden, dat slechts een zeer fijne macula van het uitgebreide ulcus was overgebleven.

Dat ik hier eenigen invloed aan het vitamine A mag toekennen, meen ik te moeten opmaken uit het feit, dat men meestal, wanneer deze therapie niet ingesteld wordt, een voortschrijden ziet van de cornea-afwijking. Bij de beide beschreven gevallen trad deze echter niet op. Ik ben dus, evenals C. Walker, van meening, dat de voeding, meer speciaal een vitamine A-houdende voeding, een belangrijke factor is tot het genezen, resp. het voorkomen van een ulcus. Daarom acht ik het wenschelijk bij elke conjunctivitis gonorrhoeica, behalve de gebruikelijke, een locale en algemeene vitamine A-therapie in te stellen.

Niet typische keratitis in aansluiting aan een conjunctivitis purulenta.

In deze groep zijn samengevat de gevallen van oppervlakkig hoornvliesslijden, die optreden in aansluiting aan of in combinatie met een purulente conjunctivitis en niet gerangschikt kunnen worden onder een van de hiervoor genoemde groepen. In het uitstrijkpreparaat van de conjunctivae werden staphylococcen gevonden. Onderstaande tabel geeft weer het vitamine A-gehalte van het bloed van een drietal lijdens.

No.	Leeftijd	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
4953	57 jaar	4,5
1560	31 „	3,2
1128	39 „	4,4

Bij deze drie patiënten werd dus in verhouding tot de normale polikliniekbezoekers een vrij behoorlijk vitamine A-gehalte gevonden. Een locale en algemeene vitamine A-therapie had bij deze patiënten geen succes. Bij den laatsten patiënt b.v. kon een locale vitamine A-therapie een spontane perforatio niet tegenhouden.

Ulcus serpens cum hypopyon, veroorzaakt door pneumococcen.

Dezelfde waarneming als bij de hierboven genoemde processen kon ook gedaan worden bij lijdens aan ulcus serpens. Een vitamine A-therapie had weinig invloed. Bij 2 patiënten werd het vitamine A-gehalte van het bloed bepaald.

No.	Leeftijd	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
4904	57 jaar	4
7094	84 „	3,5

Ook bij deze beide patiënten werd een behoorlijk vitamine A-gehalte van het bloed gevonden.

Samenvattend blijkt dus, dat bij 5 patiënten met een infectieuse hoornvliesafwijking in aansluiting aan een purulente conjunctivitis het vitamine A-gehalte van het bloed vrij gunstig was. Een locale en algemeene vitamine A-therapie had geen succes. Een verband tusschen vitamine A en het optreden resp. genezing van beide laatste vormen van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen kon niet aangetoond worden.

Keratitis rosacea.

De keratitis rosacea is een oppervlakkig zoowel als een diep proces van het hoornvlies. Vaak ziet men haar gecombineerd met de rosacea in het gelaat. Ofschoon de oorzaak niet vaststaat, bestaat een zeer goed middel tegen de ziekte, n.l. de zinkichthylzalf en de ichthylpillen. Ondanks deze bevredigende therapie werd toch bij een aantal patiënten het vitamine A-gehalte van het bloed bepaald.

Onderstaande tabel geeft hiervan een overzicht.

No.	Geslacht	Leeftijd	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
3230	m.	53 jaar	3,7
4256	m.	55 „	3,2
4674	m.	35 „	2,9
5130	m.	29 „	2,5
3778	m.	25 „	4
6337	m.	43 „	2,5

Uit deze tabel volgt, dat het vitamine A-gehalte van deze patiënten practisch niet verschilt met de waarden, welke gevonden werden bij de normale polikliniekbezoekers. Daar wij voor deze afwijking een goede therapie hebben, gaven wij deze patiënten geen vitamine A.

Epicrise.

Bij den aanvang van dit hoofdstuk werd de vraag gesteld of één of meerdere oppervlakkige hoornvliesafwijkingen uitsluitend en alleen beschouwd kunnen worden als A-hypovitaminosen. Dat de keratomalacie en de xerosis epithelialis A-hypovitaminosen zijn, staat wel vast. Alle andere oppervlakkige hoornvliesafwijkingen te zamen als zoodanig te beschouwen, is onjuist. In de meeste gevallen van klinisch manifeste A-hypovitaminosen (essentiele hemeralopie, keratomalacie, xerosis conjunctivae) is het vitamine A-gehalte van het bloed, volgens een mededeeling van B. L. Sie veel lager dan dat, wat gevonden werd bij de hier beschreven gevallen van oppervlakkig hoornvlieslijden. In de tweede plaats is het niet aannemelijk dat zooveel verschillende vormen van oppervlakkig hoornvlieslijden een en dezelfde oorzaak zouden hebben.

Evenmin kon aangetoond worden, dat een bepaalde groep van oppervlakkig hoornvlieslijden een A-hypovitaminose als zoodanig is. Slechts één alleenstaand geval van degeneratio epithelialis zou misschien in aanmerking kunnen komen, ofschoon dit vermoeden alleen steunt op de anamnese en het succes van een vitamine A-therapie.

Daar in de meeste gevallen van oppervlakkig hoornvlieslijden toch een laag vitamine A-gehalte van het bloed gevonden werd, zou men de veronderstelling kunnen opperen, dat het hoornvliesepitheel ten gevolge van dit betrekkelijk vitamine A-tekort minder weerstand zou bieden tegen infectie's, traumata of andere invloeden. Hierop een positief antwoord te geven, is niet mogelijk. In de eerste plaats weten wij niet hoeveel vitamine A lokaal noodig is voor het optimaal functioneeren van een bepaald weefsel, in casu het hoornvliesepitheel. In de tweede plaats zegt ons het vitamine A-gehalte van het bloed weinig. Dit leert slechts hoeveel vitamine A aangeboden kan worden. Hoewel dit in de hier beschreven gevallen van oppervlakkig hoornvlieslijden betrekkelijk laag was, beteekent dit nog niet, dat deze hoeveelheid onvoldoende is. Bij de bespreking van het vitamine A-gehalte van het bloed van lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen op pag. 62 werd medegedeeld, dat het laagst gemiddeld vitamine A-gehalte gevonden werd bij herpes corneae, keratitis punctata non herpetiformis, keratitis scrophulosa en ulcus rodens (Mooren). Uit klinische en vergelijkende waarnemingen bleek, dat juist bij deze afwijkingen

een gunstige invloed werd gezien van vitamine A op de genezing der processen. Van de andere groepen van hoornvliesafwijkingen, waar gemiddeld een hooger vitamine A-gehalte gevonden werd, kon slechts een goede invloed waargenomen worden op het ulcus catarrhale en een enkel geval van degeneratio epithelialis. Deze waarneming zou kunnen doen vermoeden, dat een vitamine A-tekort van het lichaam misschien van invloed kan zijn bij het ontstaan van de herpes corneae, de keratitis punctata, de keratitis scrophulosa en het ulcus rodens (Mooren). *) Eenzelfde invloed kan ook vermoed worden bij het ontstaan van het ulcus gonorrhoeicum. Een overtuigend bewijs voor deze opvatting is, gezien het kleine materiaal, niet aan te halen.

Gemakkelijker is de vraag te beantwoorden, of een locale en algemeene vitamine A-therapie een gunstigen invloed heeft op de genezing van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen. M. i. moet deze vraag bevestigend beantwoord worden. Een eenvoudige statistiek pleit hiervoor. In onderstaande tabel zijn de oppervlakkige hoornvliesafwijkingen verzameld, waarbij een vergelijking gemaakt kon worden tusschen den genezingsduur van een aantal gevallen, die met of zonder vitamine A (ondersteuningstherapie) behandeld zijn.

Met vitamine A-therapie			Zonder vitamine A-therapie	
Aantal gevallen		Genezingsduur	Aantal gevallen	Genezingsduur
Herpes	26	249 dagen	19	584 dagen
Keratitis punctata	9	27 „	7	58 „
Ulcus marginale	9	65 „	8	52 „
Ulcus catarrhale	4	13 „	4	21 „
Totaal	48	354 dagen	38	715 dagen
Gemiddelde genezingsduur		7 „		18 „

*) Tijdens het drukken van dit proefschrift verscheen een referaat in het Zentralbl. f. d. ges. Ophth. Bd 40 pag. 300, 1938, waarin werd medegedeeld dat Judkin, Orten en Smith bij volwassenen, vitamine A-arm, gevoede ratten herpetiforme erupties zagen optreden, die na vitamine A-toevoer verdwenen. Bij patiënten met maag-darm klachten zagen zij ulcera corneae optreden, die op een ulcus rodens geleken. Deze hoornvliesafwijkingen genazen alleen door vitamine A-toevoer aan het lichaam.

Uit deze tabel volgt, dat de gemiddelde genezingsduur van 38 oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, waarbij geen vitamine A-therapie toegepast werd, 18 dagen bedroeg; daarentegen bedroeg de gemiddelde genezingsduur van 48 gevallen, waarbij een vitamine A-therapie als ondersteuningstherapie gebruikt werd, slechts 7 dagen.

Deze cijfers wijzen er op, dat een locale en algemeene vitamine A-therapie een gunstigen invloed heeft op de genezing van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen. Dit gunstig resultaat kwam vooral statistisch tot uiting bij de herpes corneae en de keratitis punctata non herpetiformis. Klinisch werd eveneens een gunstig resultaat waargenomen bij het ulcus rodens van Mooren, het ulcus gonorrhoeicum van zuigelingen, het ulcus catharrale, de keratitis scrophulosa en in een enkel geval van degeneratio epithelialis.

Op welke vitamine A-therapie, de locale of de algemeene, de meeste nadruk gelegd moet worden, kon, met het oog op het betrekkelijk kleine materiaal, niet onderzocht worden. In een groot aantal der gevallen had ook alleen een locale vitamine A-therapie een gunstig resultaat.

E. Donker-adaptatie en het vitamine A-gehalte van het bloed.

Wil men onderzoeken of uit de donker-adaptatie gevolgtrekkingen gemaakt kunnen worden over den vitamine A-toestand van het lichaam dan dient men te beschikken over:

1. Een inzicht in de vitamine A-huishouding, een standaardwaarde voor een bepaalden vitamine A-toestand in het lichaam.
2. Meetbare en onderling vergelijkbare standaardwaarden, betreffende den lichtzin.

Ad 1. Zoals reeds vermeld, is een vitamine A-bepaling van het bloed de eenvoudigste manier om een indruk te krijgen over den vitamine A-toestand van het lichaam. Welke bezwaren hieraan kleven werden eveneens vermeld.

Ad 2. Gaat men na, welke methodiek de onderzoekers volgden, die een verband meenden aan te toonen tusschen den vitamine A-toestand van het lichaam en de donker-adaptatie, dan kan men twee groepen onderscheiden:

- A. Zij, die de methode van Edmund volgden;
- B. Zij, die bij het lichtzinonderzoek gebruik maakten van den vijfpunten-adaptometer van Birch-Hirschfeld of in gewijzigden vorm van den biophotometer.

A. De methode van Edmund: Deze gebruikt als waar te nemen voorwerp, letters op een witten achtergrond. Deze letters zijn lichtgrijs tot donkerzwart getint, zoodanig, dat een bepaald verschil bestaat tusschen de helderheid van elke letter en die van het grondvlak. Het verschil in helderheid van de lichtst getinte letter ten opzichte van den ondergrond beantwoordt aan de formule van Bouguer-Fechner:

$$\frac{\text{verschil in helderheid}}{\text{helderheid}} = \frac{1}{100}$$

Edmund drukt dit logarithmisch uit $D = 2$.

De volgende letter beantwoordt aan $D = 1,57$. De meest zwart getinte letter aan $D = 0,25$. De helderheid van het vlak, waarop deze letters geschilderd zijn, bedraagt 8 eenheden „Tscherning helderheid”. Dit wil zeggen: de helderheid ervan is zoo groot, dat een normaal individu, na een half uur maximale donker-adaptatie, dit verlicht vlak nog waarneemt door photometrisch glas 8 van Tscherning. Het onderzoek verloopt als volgt: Eerst wordt de patiënt een half uur in een volkomen donker vertrek geplaatst. Daarna wordt photometrisch glas 8 lichtdicht voor zijn oog geplaatst. Achtereenvolgens wordt dit glas, met een interval van 7 minuten, vervangen door een glas, dat meer licht doorlaat. Bij elk glas moet de patiënt aangeven, welke letter hij nog kan waarnemen.

Edmund noemt dit een onderzoek naar de verschildrempelwaarde op momenten, waarop het oog aan verschillende lichtintensiteiten is blootgesteld. Inplaats van adaptatie noemt hij dit een „aptatie” onderzoek. Zij, die gestoord zijn, hebben een „dysaptatie”.

Daar deze proef vrij lang duurt, ging hij er toe over de aptatie alleen te meten met behulp van photometrisch glas 4. Pathologisch noemt hij die waarde, waarbij hij vond $D < 1,25$.

Op deze wijze onderzocht hij een aantal patiënten. Onderstaande tabel geeft het resultaat weer:

I.	50 gravidae	48 %	dysaptatie.
II.	51 vrouwen (niet zwanger) .	6 %	„
III.	60 mannelijke patiënten....	5 %	„
IV.	27 ernstige zieken	37 %	„
V.	91 verpleegsters	0 %	„

Van de eerste groep geeft hij een uitvoerige mededeeling.

Onder 50 gravidae bevonden zich 24 met een dysaptatie. Alle leden aan hyperemesis of pyelitis. Na vitamine A-toediening verkregen alle een normale aptatie. Uit dit feit en de hiermede in overeenstemming zijnde vorige onderzoeken maakte Edmund de gevolgtrekking dat de dysaptatie een symptoom is van een vitamine A-tekort van het lichaam.

Een lichtzinmeting in den strikten zin van het woord is deze methode echter niet, evenmin een onderzoek naar de verschildrempelwaarde. Onder verschildrempelwaarde verstaat men immers het verschil in lichtsterkte of helderheid, dat nog kan worden waargenomen. Volgens Bouguer-Fechner ziet men verschil in lichtsterkte tusschen 2 vlakken, wanneer hun verschil in helderheid 1% bedraagt. Edmund gebruikt echter geen twee verschillende lichtvlakken, doch letters op een verlichten achtergrond. Hierbij speelt de vormenzin of wel het „minimum legibile” een groote rol.

Uit eigen ervaring blijkt, dat men in het donker voor het herkennen van een voorwerp meer licht noodig heeft dan alleen om te zien of dit voorwerp donkerder is dan zijn omgeving. Het onderzoek van Edmund berust op het verband tusschen vitamine A eenerzijds en een combinatie van „minimum legibile” en „minimum distingibile” bij verschillende belichting anderzijds.

B. De tweede groep van onderzoekers gebruikte den vijfpunten-adaptometer van Birch-Hirschfeld of den biophotometer. De vijf-puntenadaptometer van Birch-Hirschfeld is genoegzaam bekend. De biophotometer verschilt alleen hiermede, dat de onderzochte door een zwart gemaakten koker de vijf lichtende punten waarneemt. Tevens is voor deze vijf punten nog een helder verlicht vlak aangebracht, dat weggedraaid kan worden. Veranderingen in de helderheid der vijf lichtende punten worden verkregen door tusschen een lichtbron en deze vijf punten een photometrische wig te schuiven.

Het onderzoek hiermede gaat als volgt: De patiënt wordt met den

koker lichtdicht verbonden. Daarna moet hij een vastgestelden tijd naar het sterk verlichte vlak kijken, waardoor getracht wordt een bleeken van het staafjesrood te verkrijgen. Daarna wordt het vlak weggedraaid en de lichtbron, die dit bestraalt, gedoofd. Direct hierna worden lichtzinmetingen verricht. De patiënt moet daarbij aangeven, wanneer hij het middelste lichtvlak nog even waarnemen kan.

Jeans en Zentmire⁴⁶⁾ vonden bij kinderen in 26 tot 79 %, Park⁴⁷⁾ in 83 %, Jeghers⁴⁸⁾ in 34 % der gevallen een verlaging van den lichtzin. Deze onderzoekingen werden verricht in Engeland en Amerika. Kritiek hierop leverden Palmer en Blumberg⁵⁰⁾. Zij onderzochten eveneens een groot aantal kinderen in Engeland, doch zagen geen succes van een vitamine A-therapie. Volgens deze onderzoekers bestaan verschillende bezwaren tegen het onderzoek met behulp van den biophotometer: *a.* Het bleeken kan vele fouten veroorzaken, daar de patiënten niet altijd naar het verlichte vlak kijken, doch vaak hun oogen afwenden naar de donkere zijwanden. *b.* Een onbetrouwbare ijking. *c.* Een storende factor, doordat na eenigen tijd het physiologische centrale scotoom optreedt, waardoor de punten verwisseld kunnen worden. Een ander bezwaar tegen deze methode is, dat de vormenzin eveneens van invloed is.

Verstaat men onder adaptatie een toeneming van de lichtgevoeligheid in het donker, dan dient men derhalve de beschikking te hebben over een apparaat, dat deze toeneming objectief kan vastleggen.

Reeds lang werden photometers geconstrueerd, o.a. door Förster, Charpentier, Aubert, Nagel, Birch-Hirschfeld en Wessely. Hierover wil ik echter niet uitweiden, daarvoor kan ik gevoegelijk naar de desbetreffende handboeken verwijzen.

De meeste toestellen hebben het euvel, de toeneming van de lichtgevoeligheid in het donker niet in absolute, doch slechts in vergelijkende waarden uit te drukken. Dit wil zeggen, zij geven aan hoe de verhouding is tusschen de lichtgevoeligheid van den onderzoeker en den onderzochte. In de laatste jaren ging men er naar streven de lichtgevoeligheid uit te drukken in absolute waarden en wel in Lux- of Lamberteenheden. Hertel stelde op het 13e Internationale Ophthalmologische Congres te Amsterdam voor, de lichtgevoeligheid uit te drukken in millilux-eenheden. Hiervoor construeerde hij den kogeladaptometer, waarmee het mogelijk is, behalve de toe-

neming der lichtgevoeligheid in absolute waarde uit te drukken, ook verschildrempelwaarden te meten. Het bezwaar van het toestel echter is, dat de milliluxwaarden (de verlichtingssterkte) uit uitvoerige ijkcurven moeten worden afgelezen, terwijl de bediening ervan vrij ingewikkeld is. Müller en Matthey ijkten, om standaardcurven te verkrijgen, een adaptometer van Nagel. Hertel²²²⁾ zoowel als Müller²²³⁾ gingen photometrisch te werk. Hertel ijkte met een „Stufenfotometer“, die weer ten opzichte van een Hefnerlamp geijkt werd. Müller gebruikte een photometer van Weber, die eveneens ten opzichte van een Hefnerlamp geijkt was. Hertel onderzocht tevens den invloed van de gebruikte stroomsterkte op de lampen en uit zijn kromme blijkt, dat het ijken slechts dan van waarde is, wanneer de gebruikte stroomsterkte constant gehouden wordt. Het toestel van Nagel ijken is nog moeilijker. De ijking hiervan is alleen juist bij een bepaalden ruimtehoek, hetgeen bij den kogeladaptometer van Hertel, door zijn bolvorm, van geen belang is. Om deze moeilijkheden te omzeilen heb ik een eenvoudigen adaptometer geconstrueerd.

Om alle ingewikkelde berekeningen en vele controles uit te schakelen, werd als lichtbron de Hefnerlamp zelf genomen. Deze heeft bij een vlamhoogte van 40 mm een lichtsterkte van 1 Hefnerkaars, hetgeen gelijk te stellen is met 0,9 internationale kaars.

De verlichtingssterkte van een bepaald vlak door een bepaalde lichtbron wordt weergegeven door de vergelijking:

$$E = \frac{I \cos. a \times A}{r^2}$$

Hierin is E = de verlichtingssterkte in Lux,

I = de lichtsterkte van de lichtbron in internationale kaarseenheden,

a = hoek tusschen verlicht vlak en lichtstroom,

A = het albedo van het verlichte vlak,

r = de afstand: lichtbron tot verlicht vlak in meters.

Wil men een verlichtingssterkte krijgen van 1 Lux op een magnesium-wit vlak, dan moet, indien dit vlak onder een hoek van 45° staat ten opzichte van de lichtbron, de afstand tusschen Hefnerlamp en dit vlak 78 cm bedragen. Dit volgt uit de volgende berekening:

$$E = \frac{I \cos. a \times A}{r^2}$$

$$I \text{ (Lux)} = \frac{0,9 \times 0,71 \times 0,96}{r^2}$$

$$r = 0,78 \text{ M.}$$

Het principe van den adaptometer is als volgt: Een geijkte lichtbron werpt een bepaalde hoeveelheid licht op een vlak, terwijl dit vlak door een verzwakker geobserveerd wordt.

Figuur 3 geeft het toestel weer.

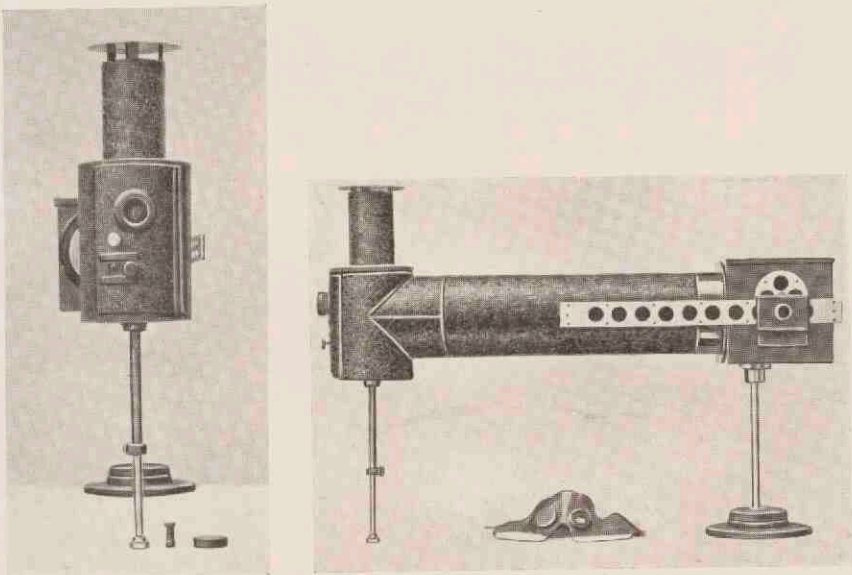


Fig. 3

De Hefnerkaars is in een huls, voorzien van een klein venster, geplaatst. Door dit venster is het mogelijk gedurende het onderzoek de vlamhoogte te controleren en eventueel te regelen. In deze huls blijft de Hefnerkaars rustig branden. Het licht wordt door een reflexvrije buis op een wit vlak geworpen, dat onder een hoek van 45° staat ten opzichte van de richting van den lichtstroom. Dit vlak is

verkregen door magnesiumlint te verbranden en het magnesiumoxyde te laten neerslaan op een dun koperen plaatje. Hierdoor ontstaat een egaal diffuus wit reflecteerend vlak. Dit vlak is echter geen absoluut reflecteerend vlak, doch heeft een albedo van 0,96. De afstand van de lichtbron tot dit vlak is nu zoo gekozen, dat de verlichtingssterkte van dit vlak 1 Lux bedraagt hetgeen, zooals uit bovenstaande berekening blijkt, 78 cm is.

Figuur 4 geeft een doorsnede door het apparaat.

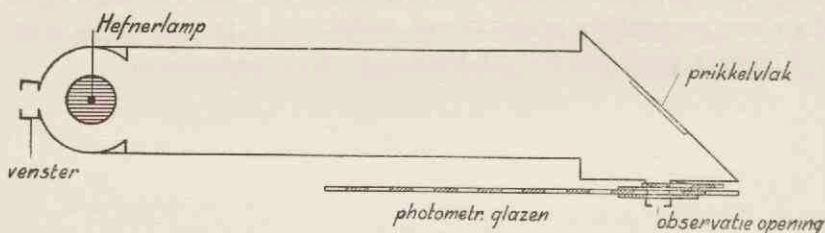


Fig. 4

Door een observatiebuis wordt dit magnesiumvlak (het prikkelvlak) bekeken. De doorsnede van de observatiebuis en de afstand van het oog tot het observatievlak is zoo groot, dat het prikkelvlak onder een hoek van 27° bekeken wordt. Daardoor worden ook de meest gevoelige deelen van het netvlies getroffen. Het prikkelvlak staat ook weer 45° t.o.v. de observatierichting. Tusschen dit vlak en de observatie-opening bevindt zich de verzwakker. Hiervoor heb ik gebruik gemaakt van de photometrische glazen van Tscherning. De heele waarden zijn aangebracht in een lat, die in de observatiebuis verschuifbaar is. De kwarten zijn in een draaiende schijf gemonteerd. Lat en schijf hebben één opening waarin geen photometrisch glas aanwezig is. Men kan dus op deze manier logarithmisch verzwakken van 0 tot $\frac{1}{7}$ met als tusschenwaarden een interval van $\frac{1}{4}$ photodioptrie. Nevenstaande tabel geeft de verlichtingssterkte weer die waargenomen kan worden door een bepaald glas of combinatie van glazen.

Het oog van den patiënt kan lichtdicht voor de observatieopening gebracht worden, doordat deze een soort masker opzet met 2 kokertjes, die afzonderlijk over de observatiebuis geschoven kunnen worden. Het tweede kokertje kan lichtdicht afgesloten worden. Hierdoor is

het mogelijk, oog en prikkelvlak te zamen geheel lichtdicht af te sluiten van de buitenwereld, waardoor de onderzoeker bij zwak licht zijn aantekeningen kan maken en de tijd registreeren.

Om het staafjesrood te bleeken werd het toestel van Trendelenburg en Drescher ²²⁴⁾ gebruikt. De patiënt blijft hier zoo lang voor zitten, tot het phenomeen van Purkinje niet optreedt en datgene bereikt wordt, wat Nagel toereikende helder adaptatie noemde en

Photometrisch glas	Millilux	Micro-lambert *)	Photometrisch glas	Millilux	Micro-lambert *)
0	1000	100	3,25	0,56	0,056
0,25	563	56,3	3,5	0,31	0,031
0,50	316	31,6	3,75	0,17	0,017
0,75	177	17,7	4	0,1	0,01
1	100	10	4,25	0,056	0,0056
1,25	56	5,6	4,50	0,031	0,0031
1,5	31	3,1	4,75	0,017	0,0017
1,75	17,7	1,77	5	0,01	0,001
2	10	1	5,25	0,0056	0,00056
2,25	5,6	0,56	5,5	0,0031	0,00031
2,5	3,1	0,31	5,75	0,0017	0,00017
2,75	1,7	0,17	6	0,001	0,0001
3	1	0,1	7	0,0001	0,00001

waarvan ook Hertel gebruik maakte. Uit waarnemingen bij een aantal proefpersonen bleken 6 minuten voldoende te zijn.

Gang van het onderzoek: Voor elk onderzoek wordt de Hefnerlamp met amylacetaat gevuld, de lamp aangestoken en nagegaan of de vlamhoogte 40 mm bedraagt. Intusschen neemt de onderzochte plaats voor den bleeker. Door zijn oogen rond te bewegen wordt het netvlies zeker tot op voldoende afstand van de fovea gebleekt. Na 6 minuten wordt het masker voor de oogen van patiënt geplaatst en deze wordt dan snel lichtdicht met den adaptometer verbonden. Dit tijdstip wordt als nulpunt aangenomen. Na een minuut wordt dan, door

*) 10 Millilux = 1 Microlambert.

verschuiving van ladder en schijf, de drempelwaarde bepaald. Daarbij wordt niet de verdwijningsdrempelwaarde gemeten doch die waarde genoteerd wanneer de patiënt voor het eerst licht waarneemt. Deze meting geschiedt, na eenige oefening, in enkele seconden en is zeer eenvoudig. De afgelezen waarde wordt genoteerd en de proef na 3, 5, 10, 15, 20, 25 en 30 minuten herhaald. De gevonden waarden worden in krommen uitgezet, de tijden op de absis en de drempelwaarden op de ordinaat. Omdat als verzwakker de photometrische glazen van Tscherning gebruikt worden en deze logaritmisch gerangschikt zijn, is de coördinaat logaritmisch uitgezet. In navolging van Müller heb ik den tijd ook logaritmisch uitgezet. Als proef op de som, dat deze adaptometer betrouwbaar is, werd van 20 normale, goed gevoede personen (intellectueelen) een adaptatiekromme opgenomen en hieruit een standaardkromme berekend. De gevonden waarden bleken practisch overeen te komen met de gemiddelde waarden, gevonden door Hertel ²²²) en Matthey ²²⁵). Verhage ²²⁶), die, uit een aantal bepalingen verricht bij mijnwerkers met een geijkten adaptometer van Nagel, een standaardkromme berekende, vindt iets hoogere waarden.

Het is nu van belang te weten, welke adaptatiekrommen normaal en welke pathologisch zijn. Zooals bekend, heeft elke biologische bepaling een bepaalde variatiebreedte. Over de variatiebreedte van de normale adaptatie zijn slechts weinige onderzoekingen bekend. Müller berekende zijn standaardkromme uit een aantal bepalingen bij hem zelf verricht, Hertel berekende deze uit een aantal waarden, verkregen bij zijn medewerkers. Matthey ²²⁷) onderzocht 54 normale personen en berekende hieruit de gemiddelde waarde. Tevens rekende zij uit, hoe groot de gemiddelde fout bij elke bepaling was en kwam tot de conclusie, dat waarden, die hooger liggen dan de gemiddelde waarde vermeerderd met driemaal de gemiddelde fout, volgens de kansrekening als subnormaal te beschouwen zijn.

Nevenstaande tabel geeft de waarden weer, die volgens Matthey nog als normaal te beschouwen zijn.

Alle waarden, die hooger liggen dan deze, heb ik in mijn onderzoek eveneens als subnormaal beschouwd. Hierbij moest echter een kleine correctie aangebracht worden. Om als voorbeeld de drempelwaarde te nemen, die gemeten wordt na 31 min. Na 31 minuten bedraagt de normale lichtgevoeligheid 0,0084 millilux. Deze waarde kan echter

met het beschreven apparaat niet afgelezen worden, wel de waarden 0,01 en 0,0056 millilux. Daarom heb ik patiënten, die na 30 minuten nog door photometrisch glas 5 (0,01 millilux) licht waarnamen, ook tot de normalen gerekend. Hierbij wordt een kleine fout gemaakt, die echter dank de groote spreiding van de normale adaptatie verwaarloosd mag worden.

Om nu na te gaan, of een verband bestaat tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donker-adaptatie, werd van een aantal patiënten, die de polikliniek van het Ooglijdersgasthuis bezochten, tegelijk met de adaptatiekromme het vitamine A-gehalte van het

Tijd	millilux
1 min.	58,46
4 minuten	15,99
10 „	1,33
16 „	0,053
19 „	0,025
25 „	0,016
28 „	0,0082
31 „	0,0084

bloed bepaald. De venaepunctie werd direct na het adaptatie-onderzoek verricht en het vitamine A-gehalte met behulp van de beschreven methode bepaald. Voor dit onderzoek werden personen gekozen, die oogheekundig geen afwijkingen vertoonden en voldoende intelligentie bezaten om betrouwbare krommen te verkrijgen. Onderstaande tabel geeft een overzicht van 24 bepalingen. 12 personen hadden een normale en 12 een lage adaptatie. *)

Opgemerkt dient te worden, dat geen enkele onderzochte hemeralopische klachten had. In overeenstemming hiermede was de verlaging van den lichtzin bij de personen met een subnormale adaptatie betrekkelijk gering. In fig. 5 is de adaptatiekromme afgebeeld van dengene, waarbij de slechtste adaptatie gevonden werd.

*) In de volgende pagina's wordt onder adaptatie de donkeradaptatie verstaan.

Vitamine A-gehalte van het bloed in L.E.B. per 10 cc serum bij normale adaptatie		Vitamine A-gehalte van het bloed in L.E.B. per 10 cc serum bij lage adaptatie	
No. 1	2,6 L.E.B.	No. 13	3 L.E.B.
2	6,2 „	14	3 „
3	5 „	15	2,7 „
4	4 „	16	3 „
5	2,8 „	17	6 „
6	5 „	18	2,4 „
7	4,6 „	19	2,5 „
8	5,5 „	20	4,6 „
9	5,2 „	21	2,2 „
10	5,6 „	22	4,2 „
11	4 „	23	2,5 „
12	3 „	24	5,6 „
gemiddeld 4,5 L.E.B.		gemiddeld 3,5 L.E.B.	

Wordt aangenomen, dat een vitamine A-gehalte van het bloed, lager dan 4 L.E.B. als laag te beschouwen is, dan volgt uit bovenstaande tabel, dat van 12 personen met een normale adaptatie er 9 een normaal vitamine A-gehalte van het bloed hadden en 3 een laag gehalte. Verder blijkt, dat van de 12 personen met een lage adaptatie er 4 een normaal en 8 een laag vitamine A-gehalte hadden. De maximale en minimale waarden, wat betreft het vitamine A-gehalte van beide groepen, vertoonden geen verschil, doch er was een gering onderscheid in de gemiddelde hoeveelheid vitamine A. Ofschoon het materiaal klein is, wijzen deze cijfers er op, dat de kans op een normaal vitamine A-gehalte van het bloed groot is bij een normale adaptatie en de kans op een laag vitamine A-gehalte groot bij een lage adaptatie.

Daar echter ook een laag vitamine A-gehalte van het bloed voorkomt bij een normale adaptatie en een normaal gehalte bij een lage adaptatie, kan uit het vitamine A-gehalte van het bloed niet met zekerheid voorspeld worden, hoe de adaptatie zal zijn. Omgekeerd

kan uit een adaptatiekromme niet de gevolgtrekking gemaakt worden, hoe het vitamine A-gehalte van het bloed is.

Daar de physiologische normale adaptatie een bepaalde variatie-

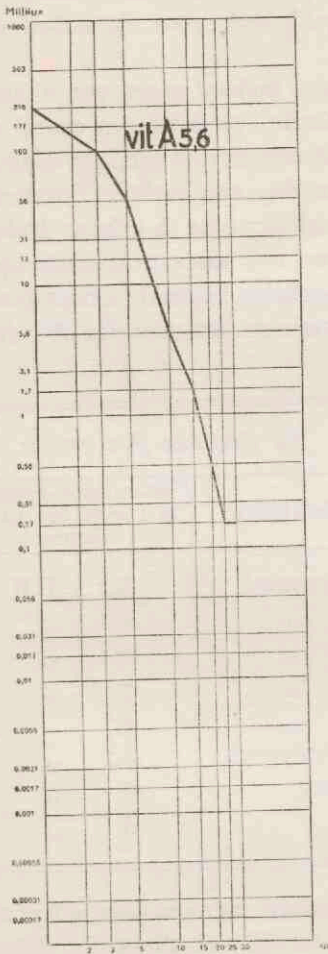


Fig. 5

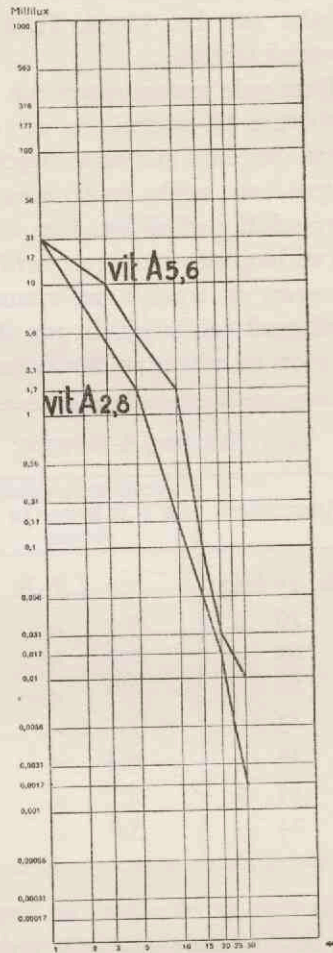


Fig. 6

breedte heeft, zou men zich kunnen voorstellen, dat personen met een laag vitamine A-gehalte, binnen deze variatiebreedte, een slechtere adaptatie vertoonen dan zij met een normaal vitamine A-gehalte. Dit was echter niet het geval. Als voorbeeld zijn in figuur 6 twee normale

krommen afgebeeld van verschillende personen, waarvan de eene het dubbele vitamine A-gehalte had van den andere, terwijl deze eerste toch een slechtere adaptatie had. De normale adaptatiekromme vertoont geen veranderingen in ligging, parallel met het vitamine A-gehalte van het bloed. Hetzelfde geldt ook voor de subnormale adaptatiekromme.

Daar vele onderzoekers een gunstigen invloed zagen van vitamine A-toevoer bij stoornissen van den lichtzin, werd bij een aantal personen deze stof eveneens toegediend. Personen met een lage adaptatie kregen een week lang, eenmaal per dag een eetlepel levertraan, onverschillig of zij een laag of normaal vitamine A-gehalte hadden. Na verloop van een week werd dan weer een adaptatiekromme opgenomen en tegelijk het vitamine A-gehalte bepaald. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de adaptatie en het vitamine A-gehalte voor en na vitamine A-toediening.

Voor vitamine A-toevoer:		Na vitamine A-toevoer:	
Adaptatie	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum	Adaptatie	Vitamine A-gehalte in L.E.B. per 10 cc serum
No. 15 laag	2,7 L.E.B.	normaal	6,2 L.E.B.
16 „	3 „	„	5 „
21 „	2,2 „	„	6,4 „
20 „	4,6 „	„	7 „
23 „	2,7 „	„	4,7 „
22 „	4,2 „	verbeterd	6,2 „
14 „	3 „	laag	6 „
24 „	5,6 „	„	6 „

Uit deze tabel volgt, dat van 8 personen met een lage adaptatie, er 5 een normale adaptatie verkregen, terwijl ook alle 5 een stijging van het vitamine A-gehalte vertoonden. De adaptatie van de 6de verbeterde slechts matig, terwijl het vitamine A-gehalte in zijn bloed steeg. Bij de 7de bleef de adaptatie laag, terwijl het vitamine A-gehalte verdubbelde! De 8ste met een normaal vitamine A-gehalte behield zijn lage adaptatie, het vitamine A-gehalte van zijn bloed bleef praktisch onveranderd.

Bij de eerste 6 bestond dus een duidelijk verband tusschen vitamine A-gehalte van het bloed en de adaptatie in dien zin, dat vitamine A-toevoer een verbetering gaf. Een verbetering van de adaptatie trad

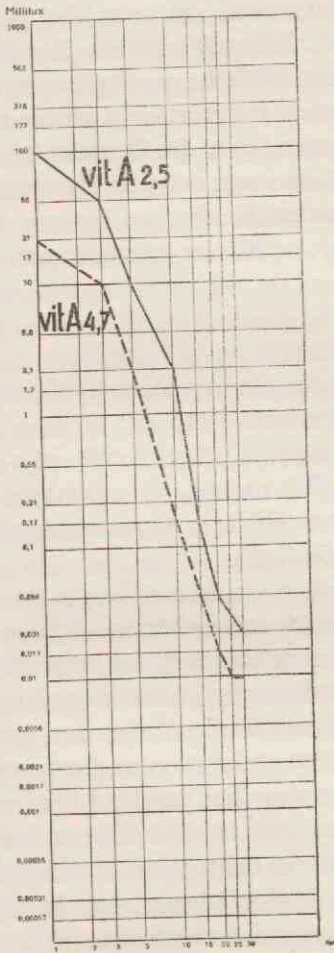


Fig. 7

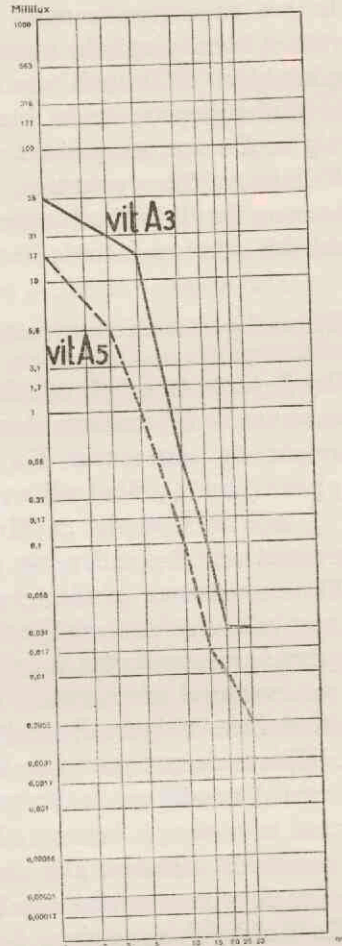


Fig. 8

ook op, wanneer voor de behandeling reeds een normaal vitamine A-gehalte gevonden werd (b.v. geval No. 20). Bij de laatste 2 personen, de nummers 14 en 24, gaf vitamine A-toevoer geen verbetering. Misschien zijn bij deze patiënten bijzondere factoren in het spel,

ten gevolge waarvan een normaal vitamine A-gehalte onvoldoende is, om een normale adaptatie te waarborgen. In fig. 7 en fig. 8 zijn de adaptatiekrommen van twee personen afgebeeld, die met vitamine A behandeld werden.

In het voorafgaande werd er op gewezen, dat geen der proefpersonen hemeralopische klachten had. Bij welk vitamine A-gehalte van het bloed de klinisch manifeste, essentiële hemeralopie optreedt, kon ik niet nagaan, omdat hiervoor geen materiaal in Utrecht aanwezig is. De weinige gevallen van hemeralopie, die ik onder 20.000 polikliniekpatiënten waarnam, waren lijdens aan retinitis pigmentosa, glaucoom, familiale hemeralopie en andere ziekten van het oog. Een geval van echte essentiële hemeralopie werd niet waargenomen.

Hemeralopie en zwangerschap.

Het is reeds lang bekend, dat de hemeralopie tijdens epidemieën meer optreedt bij mannen dan bij vrouwen. Slaan wij hierover de literatuur na, dan vond Kubli¹⁶⁾ 24,7 %, Walter¹⁰⁾ 26,7 %, Hippel²⁰⁾ 17 %, Merz-Weygandt²²⁷⁾ 10,7 %, Groszmann²¹⁾ 16 %, Bondi²²⁸⁾ eenige en Birnbacher²²⁹⁾ 11,5 % vrouwen onder hun totaal aantal gevallen van nachtblindheid.

Waarom vrouwen minder gevoelig zijn voor deze ziekte, is tot nu toe niet bekend. Vermoedelijk zal de vrouw meer vitamine A kunnen opsparen in reservedepôts, zooals de lever en het subcutane vetweefsel, om een eventueel tekort tijdens een minder gunstige voedingsperiode aan te vullen. Volgens Bomskov¹⁴⁶⁾ zou dit bij dieren het geval zijn. Tijdens de zwangerschap is voor den groei van den foetus ook vitamine A noodig en de eenigste wijze voor het groeiend kind om hier aan te komen, is het onttrekken van deze noodzakelijke stof aan het moederlijk lichaam. Dat de foetus een behoorlijke hoeveelheid vitamine A of provitamine aan het moederlijk lichaam onttrekt, kon L. K. Wolff²³⁰⁾ aantoonen, door het vitamine A-gehalte der lever van praemature doodgeboren kinderen te bepalen. Hij vond gemiddeld 68 L.E.B. vitamine A per gram lever. Hierdoor wordt begrijpelijk, dat gedurende een epidemie zich een groot aantal zwangeren onder hemeralope vrouwen bevinden. Kubli¹⁶⁾ vond gedurende een epidemie in de jaren 1885 tot 1886 onder 19 hemeralope vrouwen 6 gravidæ. Walter¹⁰⁾ deelde mede, dat van zijn 72 hemeralope

vrouwen er 12, dit is 16,6 %, aangaven gedurende de graviditeit nachtblind te zijn geweest. Deze afwijking trad niet op bij elke graviditeit, doch alleen dan, wanneer de graviditeit samenviel met het voorjaar. W. Godske²³¹⁾ en H. Lijstad²³²⁾ zagen in Noorwegen, dat de graviditeit een praedisponerend moment was. Grossmann²¹⁾ beschreef, dat bij 2 van zijn 12 hemeralope vrouwen de ziekte tijdens de graviditeit optrad. Wachs²³³⁾ en Schiötz²³⁴⁾ daarentegen rekenen de hemeralopie tot de zeldzame afwijkingen tijdens de graviditeit. De laatste onderzoeker zag in de jaren 1916 tot 1921 onder 8400 gravidæ geen enkel geval van hemeralopie. Objectieve adaptatiemetingen werden echter niet verricht. De diagnose hemeralopie werd op subjectieve klachten gesteld. Eén van de eersten, die adaptatiemetingen verrichtte bij hemeralope zwangeren, was Klasten²³⁵⁾. Hij onderzocht 10 hemeralope gravidæ met behulp van de „Leuchtuhr“. Birnbacher en Klasten²³⁶⁾ zagen, tijdens een epidemie in de jaren 1921 en 1922 onder 3392 gravidæ, 9 gevallen van plotseling ontstane hemeralopie. Om na te gaan hoe de adaptatie is van zwangeren zonder klachten, onderzochten zij 12 normale gravidæ met behulp van een vijfspuntenadaptometer van Birch-Hirschfeld. De lichtgevoeligheid van deze vrouwen bleek hetzelfde te zijn als die van den onderzoeker. Hieruit trokken zij de conclusie, dat de normale graviditeit, als zoodanig, geen invloed heeft op de adaptatie. In de 9 gevallen met hemeralopische klachten trad de afwijking meestal op in het laatste gedeelte van de graviditeit. Xerosis conjunctivæ was in geen enkel geval aanwezig. Typeerend was het optreden van de meeste gevallen in het voorjaar. Na de partus verdween de hemeralopie spoedig. Bij bijna alle zwangeren werd een vermeerdering van het urobiline in de urine gevonden. De proef van Vidal en Hay was positief terwijl tevens een alimentaire laevulosurie bestond. Volgens Birnbacher en Klasten zou dit pleiten voor een verminderde tolerantie van de lever. Tegen een toevallige coïncidentie van hemeralopie en zwangerschap tijdens een epidemie pleit volgens hen het optreden van de hemeralopie aan het eind van de graviditeit en het snelle verdwijnen na de partus. Hun conclusie luidt: „Die Gravidität stellt neben anderen Faktoren, als deren wichtigsten wir die Sonnenblendung erachten, einen wesentlichen Faktor beim Zustandekommen der Hemeralopie der Schwangeren dar, der sich in einer Funktionsänderung mehrerer lebenswichtiger Organen

äussert Der Umstand, dass auch nicht hemeralope Gravide in einem grossen Prozentsatz der Fälle die gleichen Erscheinungen der geänderten Leber- und Nierenfunktion sowie der Zirkulation aufweisen, wie hemeralope Frauen, spricht dafür, dass die Gravidität allein Hemeralopie nicht hervorzurufen vermag Erst durch das Hinzutreten anderer Factoren, besonders z.B. der Sonnenblendung wird die Gravidität mit zum auslösenden Factor der Erkrankung. Die rasche Rückbildungsfähigkeit der Hemeralopie Schwangerer nach der Entbindung liesse auch an Oedembildung des Sinnes- oder Pigmentepithel denken."

Daarna wordt het vitamine A en het verband tusschen deze stof en het optreden der xerophthalmie ontdekt. Birnbacher meent in zijn boekje „Die epidemische Mangelhemeralopie", dat de vrouw tijdens de graviditeit meer vitamine A ter beschikking moet hebben. Een tekort veroorzaakt het optreden van hemeralopie en de kans hierop is bij zwangeren groot. Hij heeft tevens ook zijn vroegere onderzoekingen met behulp van den vijfpuntenadaptometer herhaald. Een uitvoerig onderzoek werd verricht door Edmund en Clemmesse⁵¹). Zij onderzochten de adaptatie van 50 gravidae. 24 vertoonden een verlaagde gevoeligheid van den lichtzin, of, zooals zij het noemen, dysaptatio. Na toediening van vitamine A verkregen alle een normale „aptatie". Uit deze onderzoekingen kunnen echter geen gevolgtrekkingen gemaakt worden omtrent een invloed van de graviditeit op de adaptatie, daar de meeste vrouwen aan hyperemesis of pyelitis leden, afwijkingen, die als pathologisch tijdens de graviditeit beschouwd moeten worden. Het is aannemelijk, dat hierdoor een vitamine A-tekort in het lichaam kan ontstaan, zoodat de graviditeit als zoodanig geen rol speelt.

Eigen onderzoek.

Om te onderzoeken of de normale zwangerschap een invloed heeft op de donker-adaptatie en bij deze vrouwen een verband bestaat tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donker-adaptatie werd bij 19 zwangeren een adaptatie-onderzoek verricht. Alle bevonden zich in de laatste maand der graviditeit. Voor het onderzoek werden alleen normale zwangeren genomen. Ook zij, die ophthalmologische veranderingen vertoonden, werden niet onderzocht. Direct voor elk adaptatie-onderzoek werd een venaepunctie verricht, ter bepaling van

het vitamine A-gehalte van het bloed. Onderstaande tabel geeft een overzicht van het al of niet normaal zijn van de adaptatie en het vitamine A-gehalte van het bloed.

Vitamine A-gehalte van het bloed in L.E.B. per 10 cc serum bij normale adaptatie			Vitamine A-gehalte van het bloed in L.E.B. per 10 cc serum bij lage adaptatie	
No. 1	2	L.E.B.	No. 10	3,3 L.E.B.
2	3	„	11	2,8 „
3	3	„	12	3 „
4	5,1	„	13	2,5 „
5	6,1	„	14	2,6 „
6	6	„	15	2,6 „
7	5	„	16	2,5 „
8	4,5	„	17	2,5 „
9	1,5	„	18	6 „
			19	6 „

Uit deze tabel volgt, dat van de 19 normale zwangeren 9, d. w. z. iets minder dan de helft, een normale adaptatie hadden. Vergelijkt men deze verhouding met die, welke bij niet zwangeren gevonden werd, dan bestaat praktisch geen verschil. Ofschoon slechts een gering aantal onderzocht zijn, wijzen deze cijfers er op, dat een normale zwangerschap geen invloed heeft op de donker-adaptatie.

Wordt ook hier aangenomen, dat een vitamine A-gehalte kleiner dan 4 L.E.B. als laag te beschouwen is, dan volgt uit bovenstaande tabel, dat van 9 zwangeren met een normale adaptatie, 5 een normaal en 4 een laag vitamine A-gehalte hadden. Van 10 zwangeren met een lage adaptatie hadden slechts 2 een normaal en 8 een laag vitamine A-gehalte.

Onderstaande tabel geeft weer hoe deze verhouding is bij zwangeren en niet zwangeren.

	Adaptatie normaal	Vitamine A normaal	Adaptatie laag	Vitamine A laag
Niet zwangeren ...	12 ×	9 ×	12 ×	8 ×
Zwangeren.....	9 ×	5 ×	10 ×	8 ×

Uit deze tabel volgt, dat bij zwangeren met een normale adaptatie t.o.v. niet zwangeren er minder voorkwamen met een normaal vitamine A-gehalte; bij zwangeren met een lage adaptatie werd in verhouding vaker een laag vitamine A-gehalte gevonden. Hieruit volgt tevens, dat bij zwangeren vaker een laag vitamine A-gehalte gevonden werd dan bij niet zwangeren.

Eveneens blijkt, dat uit de adaptatie niet met zekerheid te voorspellen is hoe het vitamine A-gehalte van het bloed zal zijn. Wel is de kans op een laag vitamine A-gehalte bij zwangeren met een lage adaptatie groter dan bij niet zwangeren. Uit een normale adaptatie kunnen echter geen gevolgtrekkingen gemaakt worden, daar ongeveer in de helft der gevallen een normaal of een laag vitamine A-gehalte gevonden werd. Dit demonstreert wel duidelijk, dat een normale adaptatie niet afhankelijk is van een normaal vitamine A-gehalte van het bloed.

Het was nu interessant na te gaan of na den partus een verandering van de adaptatie gevonden kon worden en hoe de invloed van vitamine A-toediening was. Daartoe werden 6 vrouwen, een maand na den partus, weer onderzocht, waarbij tegelijk de adaptatiekromme en vitamine A-gehalte bepaald werden. Daarna kregen deze vrouwen een week lang, driemaal per dag, een eetlepel levertraan, waarna nogmaals beide bepalingen herhaald werden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van het verkregen resultaat.

1e onderzoek: vóór partus		2e onderzoek: een maand na partus	
Adaptatie	Vitamine A-gehalte *)	Adaptatie	Vitamine A-gehalte
No. 1 normaal	2	normaal	3,8
15 laag	2,6	lager dan bij eerste onderz.	1,4
17 laag	2,5	normaal	4,2
19 laag	6	laag	6
16 laag	2,5	laag	2,5
18 laag	6	laag	4

*) Vit. A-gehalte = Vit. A-gehalte van het bloed in L. E. B. per 10 cc serum

3e onderzoek:
 een week na tweede onderzoek, met vitamine A per os

Adaptatie	Vitamine A-gehalte
normaal (verbeterd)	10,3
normaal	5
normaal (als bij tweede onderzoek)	5
laag (verbeterd)	14
laag	4,5
laag	6,7

Vergelijkt men de adaptatie voor en na den partus, dan blijkt, dat van 5 zwangeren met een lage adaptatie, er 4 na den partus nog een zelfde adaptatie hadden. No. 17 vertoonde na den partus een spontane verbetering van de adaptatie en werd normaal. Vergelijkt men hiermee het vitamine A-gehalte van het bloed, dan blijkt, dat in dit geval een spontane toename van het vitamine A-gehalte optrad. Bij No. 15 en No. 18 was het vitamine A-gehalte van het bloed na den partus gedaald. Een hiervan vertoonde ook een verlaging van de adaptatie, terwijl bij de andere de adaptatie onveranderd bleef. Uit de bepalingen verricht bij No. 15 en No. 17 de gevolgtrekking te maken, dat een verandering van de adaptatie afhankelijk is van een variatie van het vitamine A-gehalte van het bloed is niet geoorloofd. Vooreerst is het aantal waarnemingen te klein en ten tweede werd in geval No. 18, ondanks daling van het vitamine A-gehalte geen verandering van de adaptatie gevonden.

Na vitamine A-toediening werd het volgende resultaat verkregen. Van de 4 vrouwen, die na den partus nog een lage adaptatie vertoonden, verkreeg een een normale adaptatie, een verbeterde, terwijl twee laag bleven. Vergelijkt men hiermede het vitamine A-gehalte van het bloed, dan blijkt, dat in alle gevallen een stijging van het vitamine A-gehalte gevonden werd. Ofschoon ook hier weer de bezwaren aanwezig zijn van een klein materiaal, blijkt uit dit onderzoek, dat vitamine A-toediening in de helft der gevallen de adaptatie verbeterde.

Afzonderlijk wil ik patiënte No. 1 vermelden. Deze had voor den partus een normale adaptatie met een laag vitamine A-gehalte van het bloed (2 L.E.B. per 10 cc serum). Een maand na den partus was de adaptatie hetzelfde gebleven, terwijl het vitamine A-gehalte van het bloed spontaan gestegen was tot 3,8 L.E.B. per 10 cc serum. Na vitamine A-toediening verbeterde deze toch al normale adaptatie, terwijl het vitamine A-gehalte steeg tot 10,3 L.E.B. per 10 cc serum. Rekent men deze patiënte mede, dan vertoonden 3 van de 6 vrouwen na vitamine A-toediening een verbetering van de adaptatie.

Vergelijkt men het onderzoek verricht voor den partus met het derde onderzoek, dan blijkt, dat 4 van de 6 vrouwen, bij het derde onderzoek een verbetering van de adaptatie vertoonden. In deze gevallen werd ook een verhooging van het vitamine A-gehalte van het bloed gevonden. Van de 2 vrouwen, waarbij de lage adaptatie onveranderd bleef, vertoonde de eene een toeneming en de andere geen verandering van het vitamine A-gehalte.

Samenvattend blijkt uit dit onderzoek, dat van 19 zwangeren 9 een normale en 10 een lage adaptatie vertoonden. Daarbij was de kans op een laag vitamine A-gehalte van het bloed groot bij een lage adaptatie. Bij een normale adaptatie was de kans op een laag of normaal vitamine A-gehalte gelijk. Bij 5 vrouwen met verlaagde adaptatie trad na den partus slechts in een geval een spontane verbetering der adaptatie op. Dit was ook het eenige geval, dat na den partus een spontane verhooging van het vitamine A-gehalte van het bloed vertoonde.

Toediening van vitamine A per os verbeterde in de helft der gevallen de adaptatie.

Daar de normale zwangerschap bij onze gevallen geen invloed bleek te hebben op de donker-adaptatie, kunnen de onderzoekingen, verricht bij normale polikliniekbezoekers en normale zwangeren gevoegelijk samen beschouwd worden.

In totaal werden dan 43 personen onderzocht en wel: 21 met een normale donker-adaptatie en 22 met een lage donker-adaptatie. De verlaging van den lichtzin was echter niet zóó sterk, dat van een hemeralopie gesproken kon worden.

Van de 21 patiënten met een normale adaptatie hadden 14 een vitamine A-gehalte van het bloed, hetwelk hooger was dan 4 L.E.B.

per 10 cc serum, 7 hadden een vitamine A-gehalte, hetwelk lager was dan 4 L.E.B. per 10 cc serum.

Van de 22 personen met een lage adaptatie hadden 6 een vitamine A-gehalte, hetwelk hooger was dan 4 L.E.B. per 10 cc serum en 16 een, dat lager was dan 4 L.E.B. per 10 cc serum.

Van 22 personen met een lage adaptatie kregen 13 personen vitamine A per os toegediend.

In 9 gevallen verbeterde de donker-adaptatie, terwijl tevens het vitamine A-gehalte van het bloed steeg. In 4 gevallen werd geen verbetering van de adaptatie verkregen, terwijl in 3 gevallen hiervan een stijging van het vitamine A-gehalte optrad en in één niet.

Daar het aantal onderzochte gevallen klein is, kunnen slechts onder voorbehoud de volgende gevolgtrekkingen gemaakt worden:

1. Uit de adaptatiekromme is niet met zekerheid te voorspellen, of het vitamine A-gehalte van het bloed al of niet normaal is; echter is de kans op een normaal vitamine A-gehalte van het bloed groot bij een normale adaptatie terwijl bij een lage adaptatie de kans op een laag vitamine A-gehalte groot is.
2. De ligging van de adaptatiekromme gaat niet parallel met het vitamine A-gehalte van het bloed. Een direct verband tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donker-adaptatie bestaat niet.
3. Vitamine A-toevoer aan het lichaam verbetert in een groot aantal der gevallen de donker-adaptatie.
4. Het succes van de vitamine A-therapie wordt niet veroorzaakt door verandering van een laag in een normaal vitamine A-gehalte, doch wordt ook waargenomen, wanneer reeds voor de behandeling een normaal vitamine A-gehalte van het bloed bestaat.

Daar geen ernstige gevallen van A-hypovitaminose gevonden werden, gelden deze conclusies slechts voor geringe veranderingen in den vitamine A-toestand van het lichaam. Of deze conclusies juist zijn, zal aan een grooter materiaal getoetst moeten worden.

Volgens mijn meening leverde dit onderzoek nog een ander resultaat op. Geen van de 22 personen met een lage adaptatie had subjectieve klachten over slecht zien in het donker. Voor hen was deze lichtverlaagde adaptatietoestand ruimschoots voldoende, om zich evenals normale personen, met gemak in het donker te oriënteren.

Vergelijkt men het vitamine A-gehalte van het bloed, hetwelk gevonden werd bij 72 armlastige normale personen en bij 64 lijdere aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen met dat, wat gevonden werd bij de 22 personen met een lage adaptatie, dan bestaat practisch weinig verschil. M. i. is het gevaar voor het optreden van ernstige adaptatiestoornissen onder de gezonde Nederlandsche bevolking ten gevolge van een vitamine A-tekort in het lichaam uiterst gering. Daarvoor pleit niet alleen het gemiddelde vitamine A-gehalte van het bloed, doch ook het feit dat onder ruim 20.000 armlastige en minvermogene patiënten, geen enkel geval van klinisch manifeste, essentiële hemeralopie waargenomen kon worden.

Hiermede een onderzoek naar het verband tusschen vitamine A-gehalte van het bloed en de donker-adaptatie als geëindigd te beschouwen, is niet juist.

Ten eerste zal een dergelijk onderzoek in grooteren omvang moeten geschieden.

Ten tweede zal de donker-adaptatie gemeten moeten worden van een aantal personen, die met vitamine A verzadigd zijn.

Ten derde zal onderzocht moeten worden hoe de donker-adaptatie en het vitamine A-gehalte van het bloed veranderen bij personen, die vrijwillig een vitamine A-vrij dieet houden.

Indien deze onderzoekingen verricht worden, zullen zij ons misschien een dieper inzicht geven in het verband tusschen vitamine A en donker-adaptatie.

HOOFDSTUK V.

OVER VITAMINE A-THERAPIE.

In hoofdstuk IV kon aangetoond worden, dat een locale en algemeene vitamine A-therapie als ondersteuningstherapie, een gunstigen invloed had op de genezing van verschillende oppervlakkige hoornvliedsafwijkingen. In dit hoofdstuk wil ik deze vitamine A-therapie nader bespreken.

De toegepaste therapie was tweeledig: 1. een algemeene vitamine A-therapie, 2. een locale vitamine A-therapie. Een algemeene vitamine A-therapie werd verkregen door de patiënten levertraan of Davitamon A per os te geven.

Wil men een locale therapie toepassen, dan moet aan twee voorwaarden voldaan worden: 1. er moeten geen abnormale reacties van het oog optreden, 2. de locale werking moet eenigen tijd duren.

Als locale therapie druppelde ik aanvankelijk levertraan in den conjunctivaalzak. Deze methode bleek in de praktijk niet te voldoen, daar de patiënten herhaaldelijk klaagden over pijn na het indruppelen. Daarom ging ik er toe over een vitamine A-houdende zalf te gebruiken. Een dusdanige zalf moet eveneens aan twee voorwaarden voldoen: 1. niet prikkelend werken, 2. een voldoende hoeveelheid vitamine A bevatten.

Daar vaseline niet prikkelend op het oog werkt kan een mengsel genomen worden van deze stof met een of andere sterke vitamine A-houdende olie. Omdat levertraan prikkelend werkt, gebruikte ik als vitamine A-houdende olie het Davitamon A. Deze olie is sterk vitamine A-houdend en bevat volgens voorschrift ongeveer 6000 internationale eenheden vitamine A per cc. Men kan evengoed een andere vitamine A-houdende olie gebruiken, b.v. het Vogan. Een mengsel van 2 cc Davitamonolie vermengd met 25 g constitueus leek mij voldoende vitamine A te bevatten om een locale werking uit te oefenen. Het was nu van belang na te gaan of het vitamine A-gehalte van deze zalf constant bleef. De gemakkelijkste manier om het vitamine A-gehalte van een zalf te bepalen, is een verzeepings-

methode. Daar vaseline niet verzeepbaar is, kon van deze zalf niet het vitamine A-gehalte bepaald worden. Een constitueens, dat wel verzeepbaar is en tevens niet prikkelend werkt op het oog, is oleum arachys hydrogenatum.

De verzeepingsmethode, die gebruikt werd om in een mengsel van 2 cc Davitamonolie en 25 g ol. arachys hydrogenatum het vitamine A-gehalte te bepalen, is eenzelfde als die, welke in het Hygiënische Laboratorium te Utrecht door Prof. Wolff en zijn medewerkers is uitgewerkt ter bepaling van het vitamine A-gehalte van levertraan: 2 g vet worden met behulp van 1 cc 10 N.KOH en 5 cc alcohol 96 % verzeept tot de vloeistof helder is. Hieraan worden 39 cc H₂O en 15 cc alcohol 96 % toegevoegd. In een scheidtrechter wordt dit mengsel tweemaal uitgeschud met 50 cc peroxyde vrije aether. De verzamelde aetherextracten worden achtereenvolgens gewasschen met 40 cc H₂O, 20 cc KOH $\frac{1}{2}$ N. en 2 \times 100 cc H₂O. De aether wordt, evenals dit geschiedt bij de bepaling van het vitamine A-gehalte van het bloed, overgedestilleerd en het residu opgenomen in een passende hoeveelheid chloroform. Met behulp van den Lovibondtintometer wordt de intensiteit van de blauwe kleur, die ontstaat, wanneer bij 0,2 cc van deze oplossing 2 cc SbCl₃ gevoegd worden, afgelezen. Daaruit is dan het vitamine A-gehalte te berekenen.

Om nu na te gaan hoelang en hoeveel een dergelijk zalfmengsel vitamine A bevat, werden twee proefreeksen verricht: bij de eerste proef werd het zalfmengsel in een steenen zalfpot open bewaard, bij de tweede proef werd de zalf in een gesloten zalfpot bewaard. Deze werd echter elken dag geopend en de zalf 10 min. blootgesteld aan de inwerking van de buitenlucht.

Onderstaande tabel geeft aan, hoeveel vitamine A in een zalfmengsel van 25 g ol. arachys hydrog. en 2 cc Davitamonolie gevonden werd.

Open bewaard:		Gesloten bewaard:	
Datum	Hoeveelheid vitamine A	Datum	Hoeveelheid vitamine A
20—5 '37	7100 L.E.B.	16—8 '37	6200 L.E.B.
21—5 '37	6200 „	23—8 '37	6200 „
2—6 '37	3800 „	14—9 '37	5300 „
10—6 '37	spoor	26—1 '38	4900 „

Uit deze tabel volgt dat de zalf, die in een open pot bewaard bleef, na 20 dagen nog slechts een spoor vitamine A bevatte. De zalf echter, die gesloten bewaard werd en eenmaal per dag 10 minuten geopend stond, bleek na 5 maanden nog ongeveer 80 % van zijn oorspronkelijk vitamine A-gehalte behouden te hebben. Dit laatste is van belang voor de praktijk. Deze bepaling leert immers, dat een vitamine A-houdende zalf, lichtdicht bewaard, gedurende langen tijd gebruikt kan worden voordat het vitamine A-gehalte belangrijk vermindert. Het af en toe openen van een zalfpot zal geen nadeeligen invloed hebben daar deze proef tevens aantoonde, dat 10 min. open laten staan van den pot practisch geen invloed heeft.

SAMENVATTING.

In hoofdstuk I werd in het kort een historisch overzicht gegeven omtrent de kennis van de essentiële hemeralopie, de keratomalacie, de xerosis conjunctivae en het verband tusschen deze afwijkingen en het vitamine A. Tevens werd medegedeeld, dat verschillende onderzoekers een gunstigen invloed zagen van een vitamine A-therapie bij andere oppervlakkige hoornvliesafwijkingen.

In hoofdstuk II werden eenige opmerkingen gemaakt over de chemie van het vitamine A, het voorkomen ervan in verschillende voedingsmiddelen en het vitamine A-budget. Verder werd medegedeeld, hoe het mogelijk is vitamine A in verschillende stoffen kwalitatief en kwantitatief te bepalen.

In hoofdstuk III werd besproken, dat een stof als het vitamine A een invloed kan uitoefenen op de stofwisseling van het epitheel en endotheel van het hoornvlies. In dit hoofdstuk werden ook eenige woorden gewijd aan het staafjesrood, een stof, welke zoo'n groote rol speelt bij het zien in het donker. Daarbij werden de onderzoekingen van G. Wald uitvoerig gerefereerd, die aantoonde, dat voor de synthese van het staafjesrood vitamine A noodig is en het vitamine A-gehalte van het netvlies, pigmentepitheel en chorioidea bepaalde.

In hoofdstuk IV werden de eigene onderzoekingen vermeld. Voor eerst werd, met behulp van een verzeepingsmethode, het vitamine A-gehalte bepaald van de verschillende weefsels van runderoogen. Zooals uit de tabel op pag. 55 blijkt, bevat retina en chorioidea een groote hoeveelheid vitamine A. In corpus ciliare werd met antimoontrichloride een blauwe kleur verkregen, welke niet in den Lovibondtintometer kon worden afgelezen. Of deze blauwe kleur alleen toe te schrijven is aan het vitamine A, kon niet vastgesteld worden. In cornea, sclera, lens, glasvocht en iris kon met behulp van het beschreven verzeepingsproces geen vitamine A gevonden worden. Daarmede wordt niet beweerd, dat deze stof hierin totaal ontbreekt, omdat de hoeveelheid van elk weefsel, waarin de bepaling verricht werd, betrekkelijk gering was en de gevolgde methodiek zeer kleine hoeveelheden vitamine A niet kan aantoonen.

Daarna werd een onderzoek ingesteld, of een verband bestaat tusschen vitamine A en het optreden van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen (behalve de keratomalacie en de xerosis epithelialis). Daarvoor was het beantwoorden van de drie volgende vragen noodzakelijk:

1. Kunnen een of meer vormen van oppervlakkig hoornvlieslijden beschouwd worden als een A-avitaminose?
2. Begunstigt een vitamine A-tekort in het lichaam het optreden van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen?
3. Heeft een locale en algemeene vitamine A-therapie eenigen invloed op de genezing van deze afwijkingen?

Ter beantwoording van deze vragen diende eerst nagegaan te worden, hoe het mogelijk is een vitamine A-gebrek van het lichaam aan te toonen. Gekozen werd de bepaling van het vitamine A-gehalte van het bloed. Ofschoon deze slechts ten deele waarde heeft, leert zij toch, hoeveel vitamine A aan de weefsels aangeboden kan worden. Bij gebrek aan een andere methodiek, om een inzicht te krijgen over het al of niet normaal zijn van den vitamine A-toestand in het lichaam van lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, werd een vergelijking gemaakt tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed van deze patiënten en dat der normale polikliniekbezoekers. Een dergelijk vergelijkend onderzoek had reden tot bestaan, omdat beide groepen van personen uit dezelfde bevolkingsklasse kwamen. 72 normale polikliniekbezoekers hadden gemiddeld een vitamine A-gehalte van 2,7 L.E.B. per 10 cc serum. 64 lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen van verschillenden aard hadden gemiddeld 3 L.E.B. per 10 cc serum. Bij beide groepen werd practisch geen verschil gevonden in het vitamine A-gehalte van het bloed. Evenmin kon aangetoond worden, dat een afzonderlijke groep van lijdens aan een bepaalden vorm van oppervlakkig hoornvlieslijden gemiddeld een belangrijk lager vitamine A-gehalte had; slechts een enkel alleenstaand geval van degeneratio epithelialis van onbekenden aard zou misschien als een A-avitaminose beschouwd kunnen worden.

Eenige klinische waarnemingen, zooals het optreden van het ulcus gonorrhoeicum bij slecht gevoede zuigelingen, het verminderen van de ernstige gevallen van scrophuleuse oogafwijking, het succes van een algemeene en locale vitamine A-therapie zouden ervoor kunnen

pleiten, dat een vitamine A-gebrek van het lichaam misschien een rol kan spelen bij het ontstaan van deze afwijkingen. Eenzelfde invloed kon ook vermoed, doch niet aangetoond worden, bij het ontstaan van oppervlakkige hoornvliesafwijkingen op ouderen leeftijd.

Om na te gaan, of een vitamine A-therapie succes had, werd een vergelijking gemaakt tusschen den genezingsduur van een aantal oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, die met of zonder een vitamine A-therapie (ondersteuningstherapie) behandeld werden. De gemiddelde genezingsduur van 48 gevallen, waarbij behalve de gebruikelijke therapie een locale en algemeene vitamine A-therapie werd toegepast, bedroeg 7 dagen. Daarentegen bedroeg deze gemiddelde duur van 38 gevallen, waar geen vitamine A-therapie werd ingesteld, 18 dagen. Dit gunstig resultaat kwam statistisch vooral tot uitdrukking bij de herpes corneae en de keratitis punctata nonherpetiformis, omdat van deze afwijkingen een voldoende aantal werd waargenomen. Klinisch bleek, dat bij het ulcus catarrhale, de keratitis scrophulosa, het ulcus rodens van Mooren, het ulcus gonorrhoeicum en een enkel geval van degeneratio epithelialis een vitamine A-therapie, gecombineerd met de gebruikelijke therapie, een zeer gunstig resultaat had. Welke therapie, de locale of de algemeene, de voornaamste rol speelt, kon vanwege het kleine materiaal niet vastgesteld worden.

In de derde plaats werd een onderzoek verricht, of een verband bestaat tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donkeradaptatie. Om objectief de toeneming van de lichtgevoeligheid in het donker te meten, werd een adaptometer geconstrueerd, waarmee het mogelijk is de lichtgevoeligheid uit te drukken in Millilux of Lamberteenheden. Onder normale adaptatiekrommen werden die krommen verstaan, welke lager lagen dan de adaptatiekromme, beschreven door G. Matthay. Bij 24 normale polikliniekbezoekers werd een adaptatiekromme opgenomen en direct daarna het vitamine A-gehalte van het bloed bepaald. 12 vertoonden een normale donkeradaptatie en 12 een meer of minder verlaagde adaptatie. Geen enkele had hemeralopische klachten. In overeenstemming hiermede was ook de verlaging van den lichtzin relatief gering. Werd aangenomen, dat een vitamine A-gehalte van het bloed, kleiner dan 4 L.E.B. (Wolff) als laag en hooger dan 4 L.E.B. als normaal te beschouwen is, dan bleek, dat van 12 personen met een normale adaptatiekromme er 9 een normaal vitamine A-gehalte hadden en 3 een te laag. Bij 12 per-

sonen met een lage adaptatie werd 4 maal een normaal en 8 maal een laag vitamine A-gehalte van het bloed gevonden. Dit leidde tot de conclusie, dat de kans op een normaal vitamine A-gehalte groot is bij normale adaptatie, de kans op een laag vitamine A-gehalte groot bij een lage adaptatie, terwijl evenwel uit de adaptatie niet kan worden voorspeld, hoe het vitamine A-gehalte van het bloed zal zijn. Een parallelisme tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de ligging van de adaptatiekromme kon niet worden vastgesteld.

8 personen met een lage adaptatie kregen een week lang een eetlepel levertraan per dag; 5 van deze verkregen een normale adaptatie en vertoonden een stijging van het vitamine A-gehalte van het bloed. De adaptatie van één verbeterde slechts, terwijl het vitamine A-gehalte van zijn bloed steeg. Bij twee bleef de adaptatie laag, één vertoonde een sterke toeneming van het vitamine A-gehalte, terwijl het vitamine A-gehalte van de andere gelijk bleef. Men kreeg den indruk, alsof bij deze laatste twee patiënten bijzondere factoren in het spel waren, ten gevolge waarvan een normaal vitamine A-gehalte onvoldoende was, om een normale adaptatie te waarborgen.

Eenzelfde onderzoek werd ingesteld bij 19 normale zwangeren; 9 hiervan hadden een normale adaptatie, 10 een verlaagde adaptatie. Van deze 9 zwangeren met normale adaptatie hadden 5 een normaal en 4 een laag vitamine A-gehalte. Van de 10 zwangeren met een lage adaptatie hadden twee een normaal en 8 een laag vitamine A-gehalte. Bij zwangeren was dus de kans op een laag vitamine A-gehalte groot bij een lage adaptatie, terwijl bij een normale adaptatie de kans op een normaal of laag vitamine A-gehalte gelijk was. Verder werd bij zwangeren vaker een laag vitamine A-gehalte aangetroffen dan bij niet zwangeren.

6 Vrouwen konden na den partus nogmaals onderzocht worden en wel 5, die voor den partus een lage adaptatie hadden en één, die een normale adaptatie had. Na den partus werd slechts in één geval een spontane verbetering van de lage adaptatie waargenomen. Dit was ook het eenige geval, waarbij een spontane toeneming van het vitamine A-gehalte van het bloed gevonden werd. In een geval werd een verlaging van de toch al verlaagde adaptatie waargenomen, in dit geval was ook het vitamine A-gehalte van het bloed spontaan gedaald. Omdat bij een andere patiënte eveneens een daling van het

vitamine A-gehalte gevonden werd, terwijl hierbij de adaptatie onveranderd bleef, mag niet zonder meer de conclusie getrokken worden, dat een verandering van de adaptatiekromme na den partus afhankelijk is van een variatie in het vitamine A-gehalte van het bloed. Daarvoor waren ook het aantal waarnemingen te gering.

Na dit onderzoek werden deze 6 vrouwen eveneens een week lang met vitamine A behandeld. Werd een vergelijking gemaakt tusschen adaptatiekromme voor den partus en na vitamine A-toediening na den partus, dan bleek, dat 4 van de 6 vrouwen bij het derde onderzoek een verbetering van de donker-adaptatie vertoonden. In deze gevallen werd ook een verhooging van het vitamine A-gehalte gevonden. Bij de 2 gevallen, waar de adaptatie onveranderd was gebleven, werd in één geval een verhooging van het vitamine A-gehalte gevonden, terwijl in het andere het vitamine A-gehalte gelijk bleef.

Daar de normale zwangerschap als zoodanig geen invloed heeft op de donker-adaptatie, konden de onderzoekingen, verricht bij de normale polikliniekbezoekers en die bij de normale zwangeren gevoegelijk samen besproken worden. Hieruit konden de volgende gevolgtrekkingen gemaakt worden:

1. Uit de adaptatiekromme is niet met zekerheid te voorspellen, of het vitamine A-gehalte van het bloed al of niet normaal is; echter is de kans op een normaal vitamine A-gehalte groot bij een normale adaptatie, terwijl bij een lage adaptatie de kans op een laag vitamine A-gehalte groot is.
2. De ligging van de adaptatiekromme gaat niet parallel met het vitamine A-gehalte van het bloed. Een direct verband tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed en de donker-adaptatie bestaat niet.
3. Vitamine A-toevoer aan het lichaam verbetert in een aantal der gevallen de donker-adaptatie.
4. Het succes van de vitamine A-therapie wordt niet veroorzaakt door een verandering van een laag vitamine A-gehalte van het bloed in een normaal, doch wordt ook waargenomen wanneer reeds voor de behandeling een normaal vitamine A-gehalte van het bloed bestaat.

Daar geen ernstige gevallen van vitamine A-gebrek gevonden werden, gelden deze conclusies slechts voor geringe veranderingen

in den vitamine A-toestand van het lichaam. De juistheid van deze gevolgtrekkingen zal aan een grooter materiaal getoetst moeten worden.

Verder werd er op gewezen, dat dit onderzoek nog een ander resultaat opleverde. Geen van de 22 personen met een lage adaptatie had subjectieve klachten over slecht zien in het donker. Voor hen was deze licht verlaagde adaptatietoestand ruimschoots voldoende, om zich, evenals normale personen, met gemak in het donker te oriënteren.

Werd een vergelijking gemaakt tusschen het vitamine A-gehalte van het bloed, hetwelk gevonden werd bij 72 armlastige, normale personen en bij 64 lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen met dat, wat gevonden werd bij deze 22 personen met een lage adaptatie, dan is het gevaar voor het optreden van ernstige adaptatiestoornissen onder de Nederlandsche bevolking, ten gevolge van een vitamine A-tekort in het lichaam, uiterst gering. Daarvoor pleit niet alleen het gemiddelde vitamine A-gehalte van het bloed, doch ook het feit, dat onder ruim 20.000 armlastige patiënten geen enkel geval van klinisch manifeste essentiële hemeralopie aangetroffen werd.

In hoofdstuk V werd de therapie, toegepast bij lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen, besproken. Deze bestond uit twee gedeelten: 1. een algemeene; 2. een locale vitamine A-therapie. Als algemeene vitamine A-therapie werd levertraan gebruikt. Als locale therapie werd een mengsel van 25 g oleum arachys hydrogenatum en 2 cc Davitamon A olie gekozen. Aangetoond kon worden, dat een dusdanig zalfmengsel, lichtdicht bewaard, na 5 maanden nog 80 % van de oorspronkelijke hoeveelheid vitamine A bevatte. Tevens werd beschreven, dat deze zalf, in tegenstelling met levertraan, niet prikkelend werkt.

RÉSUMÉ.

Le premier chapitre donne un aperçu historique de nos connaissances sur l'héméralopie essentielle, la kératomalacie, le xérosis de la conjunctive et des rapports entre ces maladies et la vitamine A. En même temps le fait est communiqué, que plusieurs auteurs ont vu une influence favorable d'une application de vitamine A sur d'autres kératites superficielles.

Dans le deuxième chapitre quelques remarques sont faites sur la chimie de la vitamine A, sa présence dans plusieurs aliments et son métabolisme. Ensuite la méthode est communiquée, par laquelle il est possible de faire une analyse qualitative et quantitative de la vitamine A dans plusieurs substances.

Le troisième chapitre traite de la possibilité selon laquelle la vitamine A jouerait un rôle dans le métabolisme de l'épithélium et de l'endothélium de la cornée. Dans ce chapitre quelques mots sont consacrés à la rhodopsine, la substance si importante pour la vue dans l'obscurité. Les recherches de G. Wald sont amplement référées, par lesquelles il a pu démontrer que la vitamine A est indispensable pour la synthèse de la rhodopsine, et qui a déterminé la vitamine A-quantitativement dans la rétine, l'épithélium pigmentaire et la choroïde.

Dans le quatrième chapitre les recherches personnelles sont décrites. D'abord la teneur en vitamine A de plusieurs tissus de l'oeil du Boeuf a été déterminée, par une méthode de saponification. A l'aide d'un tableau on se rend compte que la rétine et la choroïde contiennent une grande quantité de vit. A. Dans le corps ciliaire le chlorure d'antimoine donne une couleur bleue, laquelle ne peut être lue dans le tintomètre de Lovibond. Il est impossible de décider si cette couleur bleue ne doit être attribuée qu'à la vit. A. Il est impossible de déceler la vit. A avec l'aide de la méthode de saponification dans la cornée, la sclérotique, le corps vitré et l'iris; ceci ne veut pourtant pas dire que dans ces tissus la vit. A-manque tout à fait, parce-que la quantité de chaque tissu, employée pour l'analyse, était assez petite et que la méthode suivie n'est pas capable d'y démontrer des

très petites quantités de vit. A. Puis on a examiné s'il y a une relation entre la vit. A et les kératitides superficielles, excepté la kératomalacie et la xérosis conjunctivae. Pour ceci il était nécessaire de répondre aux trois questions suivantes :

1. Est-ce-qu'une ou plusieurs maladies de la cornée peuvent être considérées comme un manque de vitamine A ?
2. Un manque de vit. A dans le corps favorise-t-il la formation de maladies superficielles de la cornée ?
3. Est-ce-qu'une application locale et générale de vit. A a quelque influence sur la guérison de ces maladies ?

Pour pouvoir répondre à ces questions il fallait une méthode, par laquelle on pourrait démontrer un manque de vit. A dans le corps. La détermination de la teneur en vit. A du sang fut choisie. Quoique cette méthode n'ait qu'une valeur partielle elle nous apprend pourtant la quantité de vit. A qui peut être offerte aux tissus. Faute d'une autre méthode pour se faire une idée sur la quantité de vit. A dans le corps des malades, une comparaison fut faite entre la teneur en vit. A du sang de ces maladies et avec celle de visiteurs normaux de la polyclinique. Une telle recherche comparative a sa raison d'être parce-que les deux groupes de personnes sortent du même milieu.

72 visiteurs normaux de la polyclinique avaient en moyenne une teneur en vit. A de 2,7 L.U.B./10 cc de sérum. 64 malades atteints de différents défauts superficiels de la cornée avaient en moyenne 3 L.U.B. de vit. A par 10 cc de sérum. Chez les deux groupes aucune différence dans la teneur en vit. A du sang ne fut donc trouvée. On n'a non plus pu démontrer qu'un groupe séparé de personnes souffrantes d'une certaine maladie superficielle de la cornée avait en moyenne une moindre teneur en vit. A. On pourrait peut-être considérer un seul cas isolé de dégénérescence épithéliale de nature inconnue comme un manque de vit. A.

Quelques observations cliniques, comme la formation de l'ulcère blénoorragique chez des bébés mal-nourris, la diminution des cas sérieux des maladies scrophuleuses des yeux, le succès d'une application locale et générale de vit. A, pourraient plaider pour une réponse affirmative à la deuxième question.

Pour voir si un thérapeutique de vit. A avait du succès, une comparaison a été faite entre la durée de la guérison d'un nombre de

kératites superficielles, lesquelles furent traitées avec et sans une application de vit. A (thérapeutique d'appui). La durée moyenne de la guérison de 48 cas, chez lesquels, hors du traitement usuel, une application locale et générale de vit. A fut administrée, était de 7 jours. Au contraire cette durée moyenne était 18 jours pour 38 cas, chez lesquels la vit. A ne fut pas appliqué. Ce résultat favorable ressort dans les statistiques surtout chez les cas de herpes de la cornée et de kératite ponctuée non herpétique, parce-qu'on a observé un nombre suffisant de ces maladies. Cliniquement il parut, qu'une application de vit. A en combinaison avec le traitement usuel, avait un résultat très favorable sur les cas suivants : ulcère catarrhal, kératite excémateuse, ulcus rodens de Mooren, ulcère blennorrhagique et un cas isolé de dégénérescence épithéliale. A cause du petit nombre de cas il était impossible de constater, si l'application locale ou générale joue le rôle le plus important.

En troisième lieu il fut examiné, s'il y a un rapport entre la teneur en vit. A du sang et l'adaptation dans l'obscurité. Pour pouvoir mesurer objectivement l'augmentation de la sensibilité pour la lumière dans l'obscurité, un adaptomètre fut construit par lequel il fut possible d'exprimer la sensibilité pour la lumière en millilux ou en unités de Lambert. Courbes d'adaptation normales ont été considérées comme les courbes qui se trouvaient sous la courbe d'adaptation décrite par G. Matthey. Une courbe d'adaptation fut faite de 24 visiteurs normaux de la policlinique, et tout de suite après, la teneur en vit. A du sang fut déterminée. 12 d'entre eux montraient une adaptation normale et 12 une adaptation plus ou moins réduite. Aucun d'eux n'avait des plaintes héméralopiques. D'accord avec ceci, la diminution du sens de la lumière était relativement petite. Si l'on accepte, qu'une teneur en vit. A du sang sous 4 L.U.B. (Wolff) doit être considérée comme basse, et une teneur au-dessus de 4 L.U.B. comme normale, il paraît que de 12 personnes avec une courbe d'adaptation normale il y en avait 9 avec une teneur en vit. A normale, et 3 avec une teneur trop basse. Chez 12 personnes avec une adaptation diminuée l'on trouve 4 fois une teneur en vit. A du sang normale et 8 fois une teneur trop basse. Ceci conduisait à la conclusion que l'éventualité de trouver une teneur en vit. A normale dans le cas d'une adaptation normale est grande, et que l'éventualité de trouver une teneur en vit. A basse est grande dans le cas d'une

adaptation diminuée, tandis qu'il n'est pourtant pas possible de prédire la teneur en vit. A du sang, quand on a trouvé une courbe d'adaptation normale ou non. Il n'était pas possible de constater un parallélisme entre la teneur en vit. A du sang et la situation de la courbe d'adaptation. 8 personnes avec une adaptation diminuée reçurent pendant une semaine une cuiller d'huile de foie de morue par jour. Cinq d'entre eux obtenaient une adaptation normale et montraient une augmentation de la teneur en vit. A du sang. Chez l'un l'adaptation ne s'améliorait que pendant le temps que la teneur en vit. A de son sang montait. Chez deux personnes l'adaptation restait basse; l'un d'eux montrait une forte augmentation de la teneur en vit. A, pendant que chez l'autre celle-ci restait constante. On avait l'impression, que chez les deux derniers il y avait des facteurs particuliers, par lesquels une teneur en vit. A normale était insuffisante pour obtenir une adaptation normale.

Une même recherche fut instituée chez 19 femmes enceintes. 9 d'elles avaient une adaptation normale, 10 une adaptation diminuée. Des 9 premières 5 femmes avaient une teneur en vit. A normale, et 4 une teneur trop basse. Des 10 femmes avec une adaptation diminuée, 2 avaient une teneur en vit. A normale et 8 une teneur basse. Chez les femmes enceintes l'éventualité de trouver une teneur en vit. A basse avec une adaptation diminuée est grande, tandis que dans le cas d'une adaptation normale la chance est égale de trouver une teneur en vit. A normale ou basse. En outre il fut trouvé, qu'on voit plus souvent une teneur en vit. A basse chez des femmes enceintes que chez d'autres personnes.

On a pu examiner 6 des femmes de nouveau après l'accouchement, 5 de celles avaient avant l'accouchement une adaptation diminuée et une courbe normale. Après l'accouchement on ne trouva que dans un cas une amélioration spontanée de l'adaptation. C'était aussi le seul cas dans lequel on trouva une augmentation spontanée de la teneur en vit. A du sang. Dans un cas on trouva une diminution de l'adaptation auparavant déjà basse; dans ce cas la teneur en vit. A du sang avait aussi baissée spontanément. Comme on trouva aussi une diminution de la teneur en vit. A chez une des femmes, chez laquelle l'adaptation n'avait pas changée, on ne peut pas directement conclure qu'un changement de la courbe d'adaptation après un accouchement dépend d'une variation de la teneur en vit. A du

sang. Pour ceci le nombre des cas observés était aussi trop petit.

Après cet examen, ces 6 femmes furent également traitées pendant une semaine avec la vit. A. En faisant une comparaison entre la courbe d'adaptation avant l'accouchement et après l'application de vit. A après l'accouchement, il parut, que, lors du troisième examen, 4 des 6 femmes montraient une amélioration de l'adaptation. Dans ces cas on trouva aussi une augmentation de la teneur en vit. A. Chez les 2 femmes, chez lesquelles l'adaptation n'avait pas changée, on trouva dans un cas une augmentation de la teneur en vit. A, pendant que chez l'autre femme la teneur en vit. A resta constante.

Comme la grossesse normale n'a pas d'influence sur l'adaptation, les observations faites chez les visiteurs normaux de la policlinique et chez les femmes enceintes normales, pouvaient justement être traitées ensemble. De ceci on pouvait tirer les conclusions suivantes :

1. Pour une courbe d'adaptation donnée, on ne peut pas prédire avec sûreté, si la teneur en vit. A du sang est normale ou non; pourtant la chance de trouver une teneur en vit. A-normale est grande dans le cas d'une adaptation normale, pendant que dans le cas d'une adaptation diminuée la chance est grande de trouver une teneur en vit. A basse.
2. La situation de la courbe d'adaptation n'est pas parallèle à la teneur en vit. A du sang. Il n'y a pas une relation directe entre la teneur en vit. A du sang et l'adaptation.
3. Une application de vit. A-améliore dans un certain nombre de cas l'adaptation.
4. Le succès d'une application de vit. A n'est pas provoqué par la transformation d'une teneur en vit. A du sang basse en une teneur haute, mais il se produit aussi, quand la teneur en vit. A était normale avant le traitement.

Comme on n'a pas trouvé des cas sérieux de manque de vit. A, ces conclusions ne comptent que pour des changements légers dans l'état de la vit. A du corps. L'exactitude de ces conclusions devra-t-être vérifiée avec un plus grand nombre de cas.

De plus le fait fut relevé, que cette recherche a encore produit un autre résultat. Aucune des 22 personnes avec une adaptation diminuée ne se plaignait subjectivement de voir mal dans l'obscurité. Pour eux cet état d'adaptation était largement suffisant pour s'orienter

facilement dans l'obscurité, tout comme les personnes normales. Quand on compare la teneur en vit. A du sang, trouvée chez 72 assistés (des personnes normales) et chez 64 personnes avec des maladies superficielles de la cornée, avec celle trouvée chez ces 22 personnes avec une adaptation diminuée, à mon avis le danger est fort petit, que, par suite d'un manque de vit. A dans le corps des troubles d'adaptation graves puissent se produire chez la population hollandaise. Pour ceci plaide non seulement la teneur moyenne en vit. A du sang, mais aussi le fait que, sur plus de 20.000 malades assistés, aucun cas cliniquement manifeste de héméralopie essentielle ne fut trouvé.

Dans le cinquième chapitre le thérapeutique appliqué chez des malades avec des affections superficielles de la cornée est discuté. Celui-ci se composait de 2 parties :

1. une application générale de vit. A ;
2. une application locale de vit. A.

Comme thérapeutique générale on employait de l'huile de foie de morue. Pour l'application locale on employait un composé de 25 g d'oleum arachys hydrogenatum et de 2 cc de l'huile Davitamon A. On a pu démontrer qu'un tel composé d'onguent pourvu qu'il n'ait pas été exposé à la lumière, contient après 5 mois encore 80 % de la quantité première de vit. A. En même temps le fait fut constaté, qu'à l'opposé de l'huile de foie de morue, cet onguent n'irrite pas.

ZUSAMMENFASSUNG.

Im ersten Kapitel wird eine historische Uebersicht gegeben über den Zusammenhang der Wirkung von Vitamin A und der essentiellen Hemeralopie, der Keratomalacie und der Xerosis konjunktivae. Weiter wird darauf hingewiesen, dass verschiedene Forscher einen günstigen Einfluss der Vitamin A-Therapie bei oberflächlichen Hornhauterkrankungen sahen.

Im zweiten Kapitel wird die Chemie des Vitamins A, sein Gehalt bei den wichtigsten Nahrungsmitteln und das Vitamin A-budget auseinandergesetzt. Die qualitative und quantitative Bestimmung des Vitamins A werden ausführlich beschrieben.

Im dritten Kapitel wird die Rolle, die das Vitamin A im Stoffwechsel der Hornhaut, vor allem im Stoffwechsel des Hornhautepithels und Endothels diskutiert. Weiter wird die Bedeutung des Sehpurpurs für das Dunkelsehen erörtert in Hinsicht auf die Untersuchungen von Wald.

Im vierten Kapitel werden die eigenen Untersuchungen dargelegt. In Vorversuchen wurde mit der Verseifungsmethode der Vitamin A-Gehalt der verschiedenen Gewebe bei Rinderaugen untersucht. Wie die Tabelle S. 55 zeigt, haben Netzhaut und Aderhaut den grössten Vitamin A-Gehalt. Im Ciliarkörper wurde zwar mit Antimonchlorid eine blaue Färbung erhalten, doch konnte diese im Lovibond-Tintometer nicht näher bestimmt werden. Ob diese blaue Farbe durch Vitamin A oder andere Stoffe verursacht ist, war nicht festzustellen. Die Hornhaut, Lederhaut, Linse und Glaskörper waren bei der gefolgten Untersuchungsmethode frei von Vitamin A. Es wird ausgeführt, dass dieses Ergebnis nicht dahin interpretiert werden darf, diese Gewebe hätten kein Vitamin A. Zu einer solchen Feststellung ist die gefolgte Methode nicht geeignet, da sie sehr kleine Mengen Vitamin A nicht erfasst.

Hierauf wurden die eigenen Untersuchungen ausgeführt, in welchen nachgegangen wurde, ob ein Zusammenhang bestände zwischen dem Vitamin A und dem Auftreten oberflächlicher Hornhauterkrankungen.

kungen. Keratomalacie und Xerosis conjunctivae konnten nicht untersucht werden.

Es wurde versucht folgende drei Fragen zu beantworten:

1. Kann eine oberflächliche Hornhauterkrankung angesehen werden als eine A-Avitaminose und welche?
2. Begünstigt Vitamin A-Mangel das Auftreten oberflächlicher Hornhauterkrankungen, die durch andere Ursachen hervorgerufen werden?
3. Beeinflusst eine lokale und allgemeine Vitamin A-Therapie die Heilung solcher Erkrankungen?

Um diese Fragen beantworten zu können, wurde zuerst untersucht, wie Vitamin A-Mangel des Körpers nachgewiesen werden konnte. Es wird aufgeführt, dass zu diesem Behufe die Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes die Methode der Wahl sei, wiewohl diese Bestimmung nur zeigt, wieviel Vitamin A durch das Blut den Geweben zugeführt werden kann.

Es wurde eine vergleichende Untersuchung angestellt zwischen dem Vitamin A-Gehalt von Gesunden (die die Poliklinik aufsuchten zur Bestimmung ihrer Refraktion) und Hornhautkranken. Diese beiden Gruppen lassen sich leicht vergleichen, da sie derselben Bevölkerungsklasse angehören. 72 Normale hatten im Mittel einen Vitamin A-Gehalt von 2,7 L.E.B. pro 10 cc Serum. 64 Hornhautkranke mit oberflächlichen Hornhauterkrankungen verschiedener Art hatten im Mittel 3 L.E.B. pro 10 cc Serum. Zwischen beiden Gruppen bestand also bezüglich des Vitamin A-Gehaltes des Blutes kein Unterschied. Es konnte auch nicht angezeigt werden, dass eine bestimmte Gruppe von Hornhautkranken im Mittel einen geringeren Vitamin A-Gehalt des Blutes hatte. Nur ein einziger Fall, welcher eine Epitheldegeneration hatte, die in keines der bisher beschriebenen Bilder eingeordnet werden konnte, konnte als eine A-Avitaminose angesehen werden.

Was die zweite Frage betrifft, so spricht der klinische Verlauf dafür, dass das Auftreten von Ulcera bei Blenorhoe neonatorum schlecht ernährter Säuglinge, das starke Zurückgehen schwerer Fälle von scrophulösen Augenerkrankungen, der Erfolg der lokalen und allgemeinen Vitamin A-Therapie vielleicht mit Vitamin A-Mangel in Zusammenhang gebracht werden können.

Um den Einfluss einer Vitamin A-Therapie studieren zu können, wurden vergleichende Untersuchungen angestellt über die Heilungsdauer von Fällen mit oberflächlichen Hornhauterkrankungen mit und ohne Vitamin A-Therapie. Die mittlere Heilungsdauer von 48 Fällen, die mit allgemeiner und lokaler Vitamin A-Therapie behandelt wurden, betrug 7 Tage, die mittlere Heilungsdauer von 38 Fällen, die nicht mit Vitamin A behandelt wurden, 18 Tage. Statistisch konnte dies günstige Resultat erfasst werden bei Herpes corneae und bei Keratitis punctata non herpetiformis, weil für eine statistische Untersuchung das Material dieser Erkrankungen gross genug war. Fälle mit Ulcus catharrale, Keratitis exematosa, Ulcus rodens Mooren, Ulcus gonorrhoeicum und Degeneratio epithelialis kamen nur in so geringer Anzahl, dass sie statistisch nicht bearbeitet werden konnten. Der klinische Verlauf dieser Fälle zeigte aber, dass bei diesen Erkrankungen die Kombination der gebräuchlichen Therapie mit Vitamin A ein sehr günstiges Ergebnis lieferte. Ob die lokale der allgemeinen Therapie überlegen sei oder umgekehrt oder ob sie kombiniert werden müssen, konnte aus gleichen Gründen nicht näher bearbeitet werden.

Weiter wurden Untersuchungen ausgeführt über den Zusammenhang des Vitamin A-Gehaltes des Blutes und der Dunkeladaptation. Um die Zunahme der Empfindlichkeit bei herabgesetzter Beleuchtung zu messen, wurde ein Adaptometer konstruiert welches gestattete, die Lichtempfindlichkeit in absoluten Werten und zwar in Millilux oder Lamberteinheiten auszudrücken. Als normale Adaptationkurven wurden solche angesehen, die niedriger lagen als die Kurve von G. Matthey. Bei 24 Normalen wurde eine Adaptationsuntersuchung und gleichzeitig eine Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes ausgeführt. 12 hiervon zeigten eine normale Dunkeladaptation und 12 eine erniedrigte. Kein Fall hatte hemeralopische Klagen. Die Herabsetzung des Lichtsinns war auch in diesen Fällen relativ gering. Nimmt man an, dass ein Vitamin A-Gehalt des Blutes, der kleiner ist als 4 L.E.B. (Wolff) als herabgesetzter Wert anzusehen ist und ein Vitamin A-Gehalt des Blutes, der höher liegt als 4 L.E.B. (Wolff) als ein normaler, dann zeigte sich, dass von 12 Personen mit einer normalen Adaptation 9 einen normalen Vitamin A-Gehalt hatten und 3 einen niedrigen, während von 12 Personen mit einer niedrigen Adaptation 4 einen normalen und 8 einen herabgesetzten Vitamin

A-Gehalt des Blutes hatten. Hieraus wurden geschlossen, dass die Chance, einen normalen Vitamin A-Gehalt des Blutes zu haben, gross ist bei normaler Adaptation und die Chance, einen herabgesetzten Vitamin A-Gehalt des Blutes zu haben, gross ist bei herabgesetzter Adaptation. Man kann aber nicht aus dem Verhalten der Adaptation den Vitamin A-Gehalt des Blutes vorhersagen. Ein Parallell-gehen vom Vitamin A-Gehalt des Blutes und dem Verhalten der Dunkel-adaptation konnte nicht festgestellt werden.

8 Versuchspersonen mit herabgesetzter Adaptation erhielten eine Woche lang einen Esslöffel Lebertran pro die. 5 von ihnen bekamen eine normale Adaptation und eine Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes. Bei einer Versuchsperson wurde die Adaptation besser (aber nicht normal), während der Vitamin A-Gehalt des Blutes stieg, bei 2 Versuchspersonen blieb die Adaptation herabgesetzt, trotz starker Erhöhung des Vitamin A-Gehalts im Blute bei der einen, bei der anderen blieb der Vitamin A-Wert des Blutes unverändert. Diese Fälle wurden interpretiert als solche, bei denen besondere Faktoren im Spiel waren, wodurch der normale Vitamin A-Gehalt des Blutes ungenügend war, um eine normale Adaptation zu ermöglichen.

Gleichartige Untersuchungen wurden ausgeführt bei 19 normalen Schwangeren. 9 von ihnen hatten eine normale Adaptation, 10 eine herabgesetzte. Die 9 Schwangeren mit normaler Adaptation verteilten sich in 5 mit normalem Vitamin A-Gehalt des Blutes und 4 mit herabgesetztem. Bei den 10 Schwangeren mit herabgesetzter Adaptation wurde nur zweimal ein normaler Vitamin A-Wert im Blut gefunden und achtmal ein herabgesetzter. Bei den Schwangeren war also die Chance auf einen herabgesetzter Vitamin A-Gehalt des Blutes grösser bei herabgesetzter Adaptation, während bei normaler Adaptation die Chance auf einen normalen Vitamin A-Gehalt des Blutes ebenso gross war wie auf einen herabgesetzten. Bei Schwangeren wurde häufiger ein herabgesetzter Vitamin A-Gehalt des Blutes angetroffen als bei nicht-Schwangeren.

6 Frauen konnten nach der Geburt nochmals untersucht werden und zwar hatten 5 von ihnen von der Geburt eine niedrige Adaptation und nur eine eine normale. Nach der Geburt wurden bei einer Frau die Adaptation spontan besser. Bei dieser Frau trat auch eine spontane Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes auf. In einem Fall

nahm die Herabsetzung der Adaptation zu und gleichzeitig sank auch der Vitamin A-Gehalt des Blutes. Weil bei einer anderen Frau der Vitamin A-Gehalt des Blutes sich erniedrigte, die Adaptation aber unverändert blieb, kann nicht ohne weiteres geschlossen werden, dass eine Veränderung der Adaptation nach der Geburt abhängig sei von einer Veränderung des Vitamin A-Gehaltes im Blut. Zu so weit gehenden Schlussfolgerungen war auch die durchgeführte Untersuchreihe zu klein.

6 Frauen wurden mit Vitamin A behandelt. Aus dem Vergleich zwischen der Adaptation vor der Geburt und nach der Geburt und der Vitamin A-Zufuhr erhellt, dass die Adaptation bei 4 von den 6 Frauen durch die Vitamin A-Zufuhr verbesserte. Diese Frauen zeigten auch eine Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes. Bei den übrigen 2, bei welchen die Adaptation unverändert blieb, wurde einmal eine Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes des Blutes gefunden, einmal blieb diesen unverändert.

Da die normale Schwangerschaft höchst wahrscheinlich an sich keinen Einfluss hat auf die Adaptation, konnte man die Versuchsergebnisse der Normalen und der normalen Schwangeren als Teile einer einheitlichen Versuchsreihe ansehen. Dies führte zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. Aus dem Verhalten der Adaptation ist nicht mit Sicherheit vorherzusagen, ob der Vitamin A-Gehalt des Blutes normal ist; freilich ist die Chance auf einen normalen Vitamin A-Wert des Blutes grösser bei normaler Adaptation und umgekehrt auf einen erniedrigten grösser bei einer herabgesetzten Adaptation.
2. Die Lage der Adaptationskurve geht nicht parallel mit dem Vitamin A-Gehalt des Blutes. Ein direkter Zusammenhang dieser beiden besteht nicht.
3. Vitamin A-Zufuhr verbessert oft die Dunkel-adaptation.
4. Der Erfolg der Vitamin A-Therapie wird nicht verursacht durch Erhöhung eines herabgesetzten Vitamin A-Gehaltes des Blutes, denn er wird auch beobachtet, wenn schon vor der Behandlung ein normaler Vitamin A-Gehalt des Blutes bestand.

Da Fälle ausgesprochener A-Avitaminose nicht gefunden werden konnten, haben diese Schlussfolgerungen nur bis zu einem geringen Grade für A-Hypovitaminose Geltung. Das Zutreffen dieser Schluss-

folgerungen wird an einem grösseren Material überprüft werden müssen.

Endlich wird darauf hingewiesen, dass die Untersuchungen noch ein weiteres Resultat erbrachten. Von den 22 Personen mit einer herabgesetzten Dunkel-adaptation klagte keine über Schlechtsehen im Dunkeln. Für sie war der geringgradig herabgesetzte Adaptationszustand vollauf genügend, um sich, soals normale Menschen, mit Leichtigkeit im Dunkeln zu orientieren. Vergleicht man den Vitamin A-Gehalt des Blutes, der gefunden wurde bei 72 normalen, aber nicht reichlich ernährten Personen und bei 64 Hornhautkranken mit oberflächlichen Hornhauterkrankungen mit dem Vitamin A-Gehalt des Blutes der 22 Menschen mit herabgesetzter Adaptation, dann findet man keinen Unterschied. Meiner Meinung nach bedeutet dies, dass die Gefahr für das Auftreten ernstlicher Adaptationsstörungen unter der gesunden niederländischen Bevölkerung infolge Vitamin A-Mangels äusserts gering ist. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht nicht allein der mittlere Vitamin A-Gehalt des Blutes meiner Versuchspersonen, sondern vor allem die Tatsache, dass unter den ungefähr 20.000 Personen, die in den letzten 2 Jahren unsere Poliklinik besuchten, kein einziger Fall von klinisch manifester essentieller Hemeralopie gefunden werden konnte.

Im fünften Kapitel wird die Therapie besprochen, die bei den Hornhauterkrankungen zur Anwendung kam. Zur allgemeinen Therapie wurde Lebertran gebraucht, zur lokalen Therapie eine Salbe, zusammengestellt aus 2 cc Davitamon A-Oel emulgiert in 25 g. *Oleum arachys hydrogenatum*. Wurde diese Salbe lichtdicht abgeschlossen bewahrt, dann konnte nach 5 Monaten noch 80 % der eingebrachten Vitamin A-Menge zurückgefunden werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung dieser Salbe an Stelle von Lebertraninstillation in den Bindehautsack vorzuziehen ist, weil die Salbe nicht reizt, wovor man bei Lebertran kaum je verschont bleibt und sie die Sicherheit bietet bei sachgemässigem Gebrauch immer die zureichende Menge Vitamin A zu befassen.

SUMMARY.

In Chapter I was given a short historical review of our knowledge about essential hemeralopie, keratomalacy, xerosis conjunctivae and the relation between these anomalies and the vitamin A. It was also related, how several investigators found a treatment with vitamin A to have been succesful in other cases of superficial lesions of the cornea.

Chapter II made some annotations about the chemistry of vitamin A, its being found in different nutriments and the vitamin A-content. Furthermore the possibility of determining vitamin A in different materials qualitatively and quantitatively was pointed out.

Chapter III discussed the possibility of vitamin A playing a part in the metabolism of the epithelium and the endothelium of the cornea. In the same chapter was mentioned the visual purple.

We referred extensively to the explorations of G. Wald, who was able to prove the nescesity of vitamin A in the synthesis of visual purple and to determine the amount of vitamin A in retina, pigment-layer and chorioidea.

In Chapter IV we mentioned our own researches. First the amount of vitamin A in different tissues of the oxen eye was determined by alkali digestion. Table on p. 55 shows us, that the retina and also the chorioidea contains a large quantity of vitamin A. A blue colour, obtained in the corpus ciliare with the aid of antimony-chloride, could not be read upon the Lovibond tintometer. It was not possible to ascertain, that this blue colour was only and exclusively due to vitamin A. With the aid of the superrelated alkali digestion no vitamin A was found in the cornea, sclera, lens, vitreous body and iris, wich does not prove the total absence of this material, because the quantity of tissue, used for determination, was relatively small, nor could the method in use show therein very little quantities of vitamin A. Thereupon a research was made about the relation between vitamin A and the appearance of superficial corneal lesions, except the keratomalacy and the xerosis conjunctivae.

A reply on three questions was to be given:

1. Are one or several forms of superficial corneal lesions to be seen as an A-avitaminose?
2. Is it, that superficial lesions of the cornea are favored by a deficiency of vitamin A?
3. Is the healing of these lesions influenced by local or general treatment with vitamin A?

In answer to these questions the possibility of showing a deficit of vitamin A in the body should be explored. For that purpose we chose the determination of the amount of vitamin A in the blood. Although only partially valuable, it demonstrates the amount of vitamin A that can be offered to the tissues. In default of an other method to get an understanding about the normality or abnormality of the vitamin A-position in the body of those, who suffer from superficial corneal lesions, the amount of vitamin A in the blood of these patients was compared to that of normal out-patients. Such a comparison is justified by the fact, that both groups of patients derived from the same social class of population. 72 normal out-patients showed an average of vitamin A of 2,7 L.B.U. in 10 cc serum. 64 sufferers from different superficial corneal lesions showed an average of 3 L.B.U. in 10 cc serum. The amount of vitamin A in the blood of both groups showed no difference. Neither could it be proved, that a certain group of sufferers from a special form of superficial corneal lesions showed a lower average of vitamin A. Only one, single case of degeneratio epithelialis of an unknown cause could possibly have been a case of A-avitaminose.

Several clinical observations about the appearance of the ulcus gonorrhoeicum among badly fed new-born children, about the decrease of bad cases of scrophulous ophthalmia, about the success of a general and local vitamin A-treatment, are apt to plead for an affirmative answer to the second question.

To control the success of a vitamin A-treatment a comparison was made between the time, required for the healing of a number of superficial corneal lesions, partly treated with, partly without vitamin A. (supporting treatment).

The average time for healing in 48 cases — in wich not only the

usual treatment, but also a local and general treatment with vitamin A was practised, amounted to 7 days.

On the other hand without vitamin A-treatment the average time amounted in 38 cases to 18 days.

This remarkable success pronounced itself in statistics especially related to herpes corneae and keratitis punctata non herpetiformis, because a sufficient number of those lesions could be examined.

In a clinical way a vitamin A-treatment of *ulcus catarrhale*, *keratitis eczematosa*, *ulcus rodens* of Mooren, *ulcus gonorrhoeicum* and of a single case of *degeneratio epithelialis*, combined with the usual therapeutics turned out to have an exceedingly good result.

Because of the few available material facts it was not possible to establish, whether the local or the general treatment plays the leading-parts. On the third place a research was made about the connection between the amount of vitamin A in the blood and the dark adaptation.

For measuring objectively the sensibility for light in the dark an adaptometer was constructed, enabling us to express that sensibility in Millilux- or Lambert-units. Curves lower than the adaptation-curve, described by G. Matthey, were looked at as normal adaptation-curves.

Immediately after measuring the adaptation-curves of 24 normal out-patients, the amount of vitamin A in their blood was determined. 12 of them showed a normal dark adaptation and 12 a more or less diminished one. None of them complained of hemeralopy. In conjunction with this, the reduction of the sensibility for light was relatively small. Suppose that an amount of vitamin A in the blood less than 4 L.B.U. (Wolff) is low and that such an amount greater than 4 L.B.U. is normal, 9 of 12 persons with a normal adaptation-curve proved to have a normal vitamin A-amount in their blood, and 3 a reduced one.

Of 12 persons with a low adaptation, 4 had a normal and 8 a too little amount of vitamin A in their blood.

So we reached the conclusion, that in cases of normal adaptation there is much chance of having a normal amount of vitamin A, in cases of diminished adaptation there is much chance of having a little amount of vitamin A, but that there is no possibility of foreseeing the amount of vitamin A in the blood by the normality or abnormality of the adaptation-curve.

Between the amount of vitamin A in the blood and the position of the adaptation-curve no parallelism could be found.

8 persons with a low adaptation took codliveroil a spoonfull a day during a week. Of these, 5 got a normal adaptation and showed an increase of the amount of vitamin A in the blood.

The adaptation of one only was improved and the amount of vitamin A in his blood increased. Two of them kept their low adaptation, in one the amount of vitamin A in the blood was strongly raised, while with the other that amount remained the same as before.

We got the impression, that special factors were at work in the cases of these two last patients, that caused a normal amount of vitamin A to be inadaequate in obtaining a normal adaptation.

The same research was made among 19 normal gravidae. 9 had a normal, 10 a diminished adaptation.

Of the 9 normal gravidae, who had a normal adaptation-curve, 5 had a normal and 4 a low amount of vitamin A.

Also the chance for a low amount of vitamin A was great among the gravidae in cases of a low adaptation, while by normal adaptation the chances of a low and of a normal amount of vitamin A were equal.

Furthermore the gravidae were found to have more frequently a low amount of vitamin A than the non-gravidae.

6 of these women could be reexamined after childbirth; 5 of these had a low adaptation before the partus and one a normal adaptation. Only in a single case a spontaneous amelioration of the curve could be traced. This was also the only case, where in a spontaneous increase of the amount of vitamin A in the blood was found.

In a single case we observed a reduction of the yet diminished adaptation and also a spontaneous reduction of the amount of vitamin A in the blood. The conclusion cannot be drawn without further ado, that an alteration of the adaptation-curve post partum depends upon a variation in the amount of vitamin A in the blood, because in an other case was found also a reduction of the amount of vitamin A, although the adaptation remained the same. Also the number of observations was too restricted for that purpose. After this examination these 6 women were treated during a week with vitamin A. A comparison between adaptation-curve ante partum and after a vitamin A-treatment post partum showed 4 of the 6 women revealing

after the 3th examination an amelioration of dark adaptation. In these cases we found also a raising of the amount of vitamin A. Among two women, whose adaptation remained unchanged, in one case we found a rise of the amount of vitamin A, but in the other that amount remained just the same.

The normal pregnancy as such having no influence on the dark-adaptation, the researches among the normal out-patients and among the normal gravidae could be discussed together rather conveniently. Hence the next conclusions may be drawn:

1. It cannot be predicted with certainty, whether the amount of vitamin A in the blood is normal or not, but there is a big chance of a normal amount of vitamin A together with a normal adaptation and of a small amount together with a low adaptation.
2. The adaptation-curve shows no parallelism with the amount of vitamin A in the blood. There is no direct connection between the amount of vitamin A in the blood and the dark adaptation.
3. In a number of cases the dark adaptation is ameliorated by supplying vitamin A to the body.
4. The success of the vitamin A-treatment is not caused by the conversion of the amount of vitamin A in the blood from low to high, but is also observed, when there is already a normal amount of vitamin A before the treatment.

Serious cases of deficiency of vitamin A not being found, those supra-related conclusions are only concerning slight changes in the vitamin A-conditions of the body. It will be necessary to test a greater number of facts to correct these conclusions.

None of the 22 persons with a low adaptation proffered subjective complaints about seeing badly in the dark. The slightly diminished adaptation was sufficient for orientation in the dark as easily as normal men. Comparing the amount of vitamin A in the blood of 72 poor and by charity supported normal persons and of 64 sufferers from superficial lesions of the cornea with that of those 22 persons with a low adaptation, I think, there is no danger of serious adaptation-insufficiency, caused by a shortage of vitamin A in the body amidst the Dutch population.

Not only the average amount of vitamin A in the blood, but also the fact, that among 20.000 patients supported by charity there was

not a single case of clinically manifest essential hemeralopy, is a support for our thesis.

Chapter V dealt with the treatment applied to sufferers from superficial lesions of the cornea. This treatment consists of 2 parts:

1. A general vitamin A-treatment;
2. A local treatment.

Codliveroil is applied for general vitamin A-treatment. For local treatment we selected a mixture of 25 g oleum arachys hydrogenatum and 2 cc Davitamon A-Oil. It could be proved, that such an ointment, preserved in the darkness, contained still 80 % of the original vitamin-quantity after 6 months. There was given also a description about this ointment, that, in distinction from codliveroil, causes no irritation at all.

LITERATUUR.

1. G. Ebers, Hirschberg: Geschichte der Augenheilkunde.
2. C. Battum: Uitgever A. Caen Dordrecht 1597.
3. Herman Boerhave: 1751 Bibliotheek Nederl. Gasth. v. Ooglijders.
4. Petrus Camper: 1766 Bibliotheek Nederl. Gasth. v. Ooglijders.
5. Bergen, Hirschberg: Geschichte der Augenheilkunde.
6. Förster: Uitgever L. T. Maske 1857.
7. Vennemann: Arch. f. Augenh. Bd. 25, pag. 203, 1892.
8. Adamuk: Michel-Nagel Jahresber., pag. 384, 1894.
9. Roussanow: Wratsch Nr. 16 1885. Citaat in Michel-Nagel Jahresber., pag. 255, 1886.
10. Walter: Arch. f. Augenh. Bd. 27, pag. 71, 1893.
11. Veith: Münch. med. Wochenschr. pag. 97, 1894.
12. Schtschepotew: Arch. f. Augenh. Bd. 32, pag. 194, 1896.
13. Selitzky: Citaat in Michel-Nagel Jahresber. pag. 375, 1887.
14. Toporow: Citaat in Michel-Nagel Jahresber. pag. 373, 1887.
15. Ssaweljew: Citaat in Michel-Nagel Jahresber. pag. 385, 1894.
16. Kubli: Arch. f. Augenh. Bd. 17, pag. 409, 1887.
17. Mori: Jahrbuch f. Kinderheilkunde. Bd. 59 en Bd. 9, pag. 175, 1904.
18. Mori: Refer. Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 73, pag. 519, 1924.
19. Gonzalez: Refer. Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 66, pag. 763, 1921.
20. Hippel: Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 51, pag. 603, 1913.
21. Groszmann: Inaug. Diss. Marburg 1913.
22. Bitôt: Gazette Med. de Paris pag. 465, 1863.
23. Villemin: Gaz. hebdom. No. 21, 1863.
24. Netter: Gaz. med. de Paris No. 31, 1863.
25. Blessig: Ref. in Centralbl. f. d. med. Wissenschaft, pag. 44, 1867.
26. Krienes: Ueber Hemeralopie, spec. acute idiopathische Hemeralopie. Wiesbaden. Bergman. 1896.
27. Birch-Hirschfeld: Ber. über die 40. Versammlung der Ophthalm. Gesellschaft Heidelberg, pag. 197, 1916.
28. Wessely: Arch. f. Augenh. Bd. 81, pag. 53, 1916.
29. Blegvad: Acta ophthalm. I, pag. 176, 1923.
30. Edmund: Acta Ophthalm. II, pag. 225, 1924.
31. Fridericia en Holm: Amer. Journ. Physiol. vol. 73, pag. 63, 1925.
32. Tansley: Journ. Physiol. Bd. 71, pag. 442, 1931.
33. Tansley: Proc. Royal. Soc. London, Series B. 1933.
34. Sugita: Arch. f. Ophthalm. Bd. 115, pag. 260, 1925.
35. Holm: The Americ. Journ. of Physiol. Vol. LXXIII No. 1. 1925.
36. Holm: Acta Ophthalm. Vol. VII, pag. 146, 1929.
37. Penau en Simonnet: Bull. Soc. Chem. Biol. IV, 1922.
38. Stendel: Hoppe-Scyler's Zeitschr. f. Physiol. Bd. 170, 1927.
39. Loewenthal: Arch. of Derm. 1933.
40. Mackay: Arch. Dis. Childr. No. 9, 1934.
41. Frandsen: Diss. Kopenhagen 1935.
42. Aykroyd: Lancet No. 1, pag. 824, 1930.
43. Krawkow en Semenowskaja: Arch. f. Ophthalm. Bd. 132, pag. 370, 1934.

44. Krajewski: Lekarz. Wojskowy: Bd. 21, pag. 397, 1933.
45. Cavalcanti: Refer. Zentralbl. f. Augenh. Bd. 32, pag. 90, 1935.
46. Jeans en Zentmire: Journ. Amer. med. Assoc. Vol. 102, pag. 892, 1934.
Journ. Amer. med. Assoc. No. 106, pag. 996, 1936. Journ. Amer. med.
Assoc. No. 108, pag. 451, 1937.
47. Park: J. Oklahoma State Med. Assoc. Vol. 28, pag. 359, 1935.
Vol. 29, pag. 129, 1936.
Am. Journ. Digest. Dis. and Nutric. No. 3, pag. 193, 1936.
48. Jeghers: Am. Int. Med. Vol. 10, pag. 1304, 1937.
49. Maitra en Harris: The Lancet, pag. 1009, 1937.
50. Palmer en Blumberg: Public Health Reports U.S. pag. 1403, 1937.
51. Edmund en Clemmesen: On Deficiency of A vitamin and visual Dysap-
tation.
52. Voet-Mogendorff: Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde No. 11, pag.
217, 1937.
53. Friderichsen en Edmund: Americ. Journ. of Dis. of Childr. Vol. 53,
pag. 1179, 1937.
54. Sie: Arch. f. Augenh. Bd. 110, pag. 610, 1937.
55. Arit: Die Krankheiten der Binde- und Hornhaut. 1851.
56. v. Graefe: Arch. f. Ophthalm. Bd. 12, pag. 250, 1866.
57. Gama Lobo: Refer. Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd 4, pag. 65, 1866.
58. Cohn: Ueber Xerosis conjunctivae. Diss. Breslau 1868.
59. Förster: Graefe's Handbuch 1877.
60. Bezold: Berliner Klin. Wochenschr. No. 33, pag. 408, 1874.
61. Kuschbert en Neisser: Bresl. Arztl. Zeitschr. 1883.
62. Horner: Sitzungsber. d. Ophthalm. Ges. pag. 131, 1877.
63. Leber: Arch. f. Ophthalm. Bd. 29, 3 afd. pag. 225, 1883.
64. Gordon Norrie: Nordisk Ophthalmol. Tidsskrift Bd. 2, pag. 31, 1892.
65. Dötsch: Arch. f. Ophthalm. Bd. 59, 1900.
66. Edmund Jensen: Hosp. Nr. 29, pag. 749, 1903.
67. Schiele: Wochenschr. f. Therapie und Heilk. Bd. 11, pag. 101, 1907.
68. Pieper: Deutsche Med. Wochenschr. pag. 1347, 1910.
69. Finkelstein: Fehr's Lehrbuch der Kinderheilkunde, pag. 261.
70. Romahn: Dissertation Rostock 1911.
71. Ishihara: Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 15, pag. 596, 1913.
72. Lunin: Dissert. Dorpat, 1880.
73. Falta en Naeggerath: Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol. 1906.
74. Knapp: Zeitschr. f. experimentelle Pathologie und Therapie 1908.
75. Stepp: Bioch. Zeitschr. Bd. 22, pag. 452 en Zeitschr. f. Biol. Bd. 57,
pag. 135, 1909.
76. Hopkins: Journ. of Physiol. Vol. 49, pag. 425, 1912.
77. Osborne en Mendel: Journ. Biol. Chemie Vol. 15, pag. 311 en Vol. 16,
pag. 423, 1913.
78. Goldschmidt: Arch. f. Ophthalmol. Bd. 90, 1915.
79. Mc. Collum en Davis: Journ. of Biological Chemistry. Vol. 15, pag. 167,
1913 en vol. 21 en 23, 1915.
80. Funk: die Vitamine, Wiesbaden 1914.
81. Bloch: Ugeskrift for Laeger. Nr. 9 en 10, 1917.
82. Carr en Price: Bioch. Journ. Vol. 20, 497, 1926.
83. Wille: Geneesk. Tijdschrift v. Nederl. Indie, Deel 59, 1919.
84. Pillat: Arch. f. Ophthalm. Bd. 124, pag. 486, 1930.
85. Lugli: Rass. Ital. Ottalm., pag. 43, 1933.
86. Wright: Brit. Journ. of Ophthalmol. Vol. 6, pag. 164, 1922.
87. Genck: Monatschr. f. Kinderheilkunde No. 24, pag. 251, 1922.
88. Spence: Acta paediatr. Stockholm No. 11, pag. 541, 1930.
89. Ruthardt: Arch. Kinderheilkunde No. 90, pag. 252, 1930.
90. Thoenes: Jahrb. f. Kinderheilkunde No. 81, pag. 1, 1931.

91. Mori: Amer. Journ. Hyg. Vol. 3, pag. 99, 1923.
92. Mc. Collum, Simmonds en Becker: Journ. of biol. Chem. Vol. 64, pag. 161, 1925.
93. Davids: J. Americ. Med. Assoc. Vol. 98, pag. 1640, 1932.
94. Togby en Wilson: Bull. Ophthalm. Soc. Egypt. Ns. 26, pag. 69, 1933.
95. Kagoshima: Transact. Jap. path. soc. No. 12, pag. 164, 1922.
96. Yudkin: Arch. of Ophthalm. Bd. 53, pag. 416, 1924.
97. Bakker: Kurzes Handbuch Schieck und Brückner.
98. Pillat: Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 68, pag. 646, 1922.
99. Brugsch: Deutsch. med. Wochenschr. No. 9, pag. 325, 1933.
100. Blegvad: Acta Ophthalm. I, pag. 176, 1923.
101. Wagner: Wiener Med. Wochenschr. No. 74, pag. 1108, 1924.
102. Narog: Arch. d'ophthalm. No. 45, pag. 25, 1928.
103. de Haas: Mededeeling. dienst Volksgezondh. Ned. Ind., pag. 1, 1931.
104. Thijssen: Geneesk. Tijdschr. Ned. Indië, pag. 2891, 1936.
105. Popovic: Serb. Arch. ges. med. No. 29, pag. 832, 1927.
106. Hopkins: zie Wagner.
107. Poyales: Med. ibera No. 21, pag. 492, 1927.
108. Jaensch: Arch. f. Ophthalm. Bd. 119, pag. 198, 1927.
109. Kreiker: Arch. f. Ophthalm. Bd. 124, pag. 191, 1930.
110. Collins: Trans. ophthalm. Soc. U. Kingdom Vol. 50, pag. 201, 1930.
111. Arons en v. d. Rijst: Arch. Neerl. Physiol. No. 17, pag. 578, 1932.
112. Pillat: Arch. f. Ophthalm. Bd. 127, pag. 201, 361, 1932.
113. John: Arch. of Ophthalm. Vol. 5, pag. 374, 1931.
114. Archangelsky: refer. Zentr. Bl. pag. 635, 1936.
115. Mellanby: Journ. of Path. Vol. 38, pag. 391, 1934.
116. Mori: Journ. of Orient Med. Vol. 2, pag. 103, 1924.
117. Pillat: Arch. f. Ophthalm. Bd. 128, pag. 201 en 361, 1932, Arch. f. Ophthalm. Bd. 127, pag. 575, 1931.
118. Owen en Hennessey: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. London, Vol. 25, pag. 367, 1932.
119. Matsuoka: Acta Soc. Ophthalm. Japan. No. 36, pag. 131, 1932.
120. Mori: Nippon Gankakai, Zasshi, pag. 14, 1922, ref. Zentralbl.
121. Yudkin en Lambert: Journ. of exper. med. Vol. 38, pag. 17, 1923.
122. Findley: Brit. Journ. of exper. Path. Vol. 6, pag. 16, 1925.
123. Andersen: Acta paediatr. Stockholm. No. 14, pag. 81, 1932.
124. Frank: Monatschr. f. Kinderheilkunde, pag. 345, 1937.
125. v. Szily en Eckstein: Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde, Bd. 71, pag. 35, 1923.
126. Stepp en Friedenwald: Klin. Wochenschr. pag. 2325, 1925.
127. Jess: Klin. Monatsbl. f. Augenh. Bd. 74, pag. 49, 1924.
128. Schreiber: Heidelberg. Berichten: pag. 272, 1925.
129. Fede: Giorn. Ocul. No. 6, pag. 88, 1925. Giorn. Ocul. No. 7, pag. 8, 1926.
130. Levina: Refer. Zentralb. f. Ophthalm. Bd. 17, pag. 539, 1927.
131. Goldschmidt en Yoshimoto: Arch. f. Augenh. Bd. 99, pag. 160, 1928.
132. Kapziowska: Soc. Vestri. Ophthalm. pag. 242, 1934 (Refer. Zentralbl. 1935).
133. Racevsky: Klin. Wochenschr. pag. 918, 1934.
134. Racevsky en Balachowsky: Presse Med. 1934.
135. Diacono: These Paris 1936.
136. Stocker: Schweiz. Med. Wochenschr. No. 14, pag. 335, 1936.
137. Heinsius: Arch. f. Ophthalm. Bd. 136, pag. 103, 1936.
138. Mullock Houwer: Vergad. Nederl. Oogheelk. Gezelsch. 30 Jan. 1938
139. Drummond: Biochem Journ pag 81, 1919
140. Steenbock: Science, pag 352, 1929
141. Stephenson: Bioch. Journ., pag. 715, 1920.

142. Euler en Hellstrom: *Biochem. Zeitschr.* 1928.
 143. Mooren: *Biochem. Journ.* 1929.
 144. Wolff, Overhoff en v. Eekelen: *Deutsche Med. Wochenschr.* 1930.
 145. Wolff c.s.: *Chem. Weekblad* No. 10, 1935.
 146. Bomskov: *Methodik der Vitaminforschung* Verl. Thieme, Leipzig 1935.
 147. v. Eekelen en Wolff: *Acta Brev. Neerl.* Vol. VI, No. 1/2, 1936.
 148. Wolff: *Schweiz. Med. Wochenschr.* pag. 979, 1936.
 149. Simons: *Het ziekenhuiswezen*, No. 8, 1937.
 150. Menken: *Acta Brev. Neerl.* pag. 78, 1934.
 151. Wolff: *Acta Brev. Neerl.* No. 6, pag. 139, 1936.
 152. Hohlweg en Dohrn: *Zeitschr. f. exp. med.* No. 71, pag. 762, 1930.
 153. v. Eekelen, Wolff en Overhoff: *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, pag. 1662, 1931.
 154. Holm: *Acta Ophthalm.* Vol. VII, pag. 146, 1929.
 155. Yudkin, Kriss en Smith: *Amer. Journ. Physiol.* Vol. 97, pag. 611, 1931.
 156. Wald: *Nature*, Aug. 1933, *Nature* Juli 1934, *J. Gen. Physiol.*, pag. 904, 1935, pag. 351, pag. 781, pag. 45, 1936.
 157. Boynton en Bredford: *Journ. of Nutr.* Vol. 4, pag. 323, 1931.
 158. Morton en Heilbron: *Biochem. Journ.* Vol. 22, pag. 987, 1928.
 159. Josephy: *Acta Brev. Neerl.* pag. 133, 1933.
 160. Wolff en v. Eekelen: *Acta Brev. Neerl.* pag. 48, 1934.
 161. v. Eekelen en Emmerie: *Acta Brev. Neerl.* pag. 172, 1935.
 162. v. Eekelen, Emmerie, Wolff: *Zeitschr. f. Vitaminforschung*, pag. 150, 1937.
 163. Fischer: XIII Conc. ophth. Intern. Amsterdam 1929.
 164. Colesi: *Boll. di Zoolog.* pag. 113, 1932.
 165. Fischer: *Arch. f. Augenh.* pag. 146, 1929.
 166. Redsløb: *Ann. d'oculist.* pag. 415, 1933.
 167. Kohra: *Acta Soc. Ophthalm. Jap.* pag. 125, 1936 en pag. 123, 1936.
 168. Tagawa: *Arch. f. Augenh.* pag. 231, 1929.
 169. Fischer: *Ergebnisse der Physiol.* pag. 507, 1930.
 170. Maggio: *Arch. di Otthalm.* pag. 383, 1902.
 171. Angelucci: *Physiol. gener. de l'oeil. Extract de l'encyclopedie franc. d'Opht.* pag. 106, 1905.
 172. Dittler: *Pflügers Arch.* pag. 44, 1907.
 173. Lange en Simon: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* pag. 1, 1922.
 174. Kühne: *Heidelb. Untersuchungen.* 1878—1882.
 175. Rochat: *Arch. f. Ophthalm.* Bd. 59, pag. 171, 1904.
 176. Lodato: XVIII Congr. dell'Assoz. Otthalm. ital. 1905.
 177. Guglianetti: *Arch. f. Augenh.* pag. 114, 1910.
 178. Savarino: *Arch. di Otthalm.* pag. 17, 1910.
 179. Jolinea: *Arch. d'Ophthalm.* pag. 702, 1911.
 180. Birnbacher: *Arch. f. Ophthalm.* Bd. 40, pag. 5, 1894.
 181. Pergens: *Trav. de l'inst. Solvay*, pag. 1, 1896.
 182. v. Gendern Stort: *Arch. f. Ophthalm.* Bd. 33, pag. 229, 1887.
 183. Engelmann: *Koninkl. Acad. v. Wetensch.* pag. 186, 1884.
 184. Garten: *Graefe-Saemisch Handbuch d. ges. Augenh.*
 185. *Boll. Ber. Akad. Wissensch. Berlin* pag. 72, 1877.
 186. Welponer: *Wiener med. Wochenschr.* pag. 221, 1877.
 187. Schmidt-Rimpler: *Med. Zentr. Bl.* pag. 401, 1877.
 188. *Boll. Sitzungsab. Akad. f. Wissensch. Berlin*, pag. 11, 1876.
 189. *Boll. Arch. Anat. und Physiol.* pag. 4, 1877.
 190. Capranica: *Arch. Anat. und Physiol.* pag. 283, 1877.
 191. Chick en Martin: *Journ. of Physiol.* pag. 404, 1910.
 192. Ayres: *Heidelb. Unters.* pag. 444, 1878.
 193. Trendelenburg: *Engelmann's Arch.* pag. 228, 1904.

194. Köttgen en Abelsdorff: Z. psychol. u. physiol. d. Sinnesorg. pag. 161, 1896.
195. König: Sitz. ber. Akad. Wiss. Berlin, pag. 577, 1894.
196. Garten: Arch. f. Ophthalm. Bd. 63, pag. 112, 1906.
197. Andogsky: Arch. f. Ophthalm. Bd. 44, pag. 404, 1897.
198. Nagel en Himstedt: Festschr. d. Univ. Freiburg, pag. 257, 1902.
199. Trendelenburg: Zeitschr. f. psych. und physiol. d. Sinnesorg. 1904.
200. Weigert en Nakashima: Naturwissensch., pag. 840, 1929.
201. Hecht: Journ. gen. Physiol. pag. 285, 1921.
202. Holm: Acta Ophthalm. Vol. VII, 1929.
203. Oppenheimer: Handb. der Bioch. Deel II, pag. 358.
204. Sugita: Arch. f. Ophthalm. Bd. 115, pag. 261, 1925.
205. Majima: Arch. f. Ophthalm. Bd. 115, pag. 286, 1925.
206. Kuhn en Gundmann: Ber. Chem. Gesellsch. pag. 1746, 1933.
207. v. Euler en Adler: Arch. Kem. Miner. Geol. Ser. B. II, No. 20 en 21;
208. Brunner, Baroni en Klenau: Hoppe-Seyler's Z. pag. 257, 1935.
209. v. Euler, Hellström en Rydborn: Mikrochemie Festschr. f. Pregl 1929.
210. v. Euler, Karrer, Klusmann en Morf: Helv. Chim. Acta pag. 502, 1932.
211. Verrier en Pannier: Comptes Rend. Hebdo des Scances de la Soc. de Biol. pag. 600, 1936.
212. Hecht: Science Vol. 84, pag. 331, 1936.
213. Fischer en Jongbloed: Arch. f. Augenh. pag. 452, 1935.
214. Jongbloed en Noyons: Acta brev. Neerl. pag. 57, 1936.
215. Fischer: Arch. f. Augenh. pag. 527, 1934.
216. Kendall: Dissertatie Zürich 1880.
217. Fischer: Acta Ophthalm. pag. 73, 1937.
218. Trijve Gundersen: Arch. of Ophthalm. pag. 225, 1936.
219. Marchesani: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. pag. 338, 1929.
220. Walker: Amer. Journ. of Ophthalm. pag. 1146, 1934.
221. v. Eekelen en de Haas: Acta Brev. Neerl. pag. 52, 1934.
222. Hertel: Unters. des Lichtsinnes mit einem Kugeladaptometer ein Weg zu seiner Standardisierung. XIII. Ophthalm. Congres Amsterdam 1929.
223. Müller: Arch. f. Ophthalm. Bd. 125, pag. 614, 1930.
224. Trendelenburg en Drescher: Klin. Monatsbl. f. Augenh. pag. 776, 1926.
225. Matthey: Arch. für Ophthalm. Bd. 128, pag. 275, 1932.
226. Verhage: Dissertatie Leiden 1938.
227. Merz-Weygandt: Klin. Monatsbl. f. Augenh. pag. 362, 1923.
228. Bondi: Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1922.
229. Birnbacher: Die epidemische Mangelhemeralopie 1927.
230. Wolff: The Lancet, pag. 617, 1932.
231. Godske: Tijdschr. v. Noorw. Vereenig. v. Artsen, 1909.
232. Lystad: Tidsskr. f. Daen. n. Laegefir. 1909.
233. Wachs: Monatschr. f. Geburtskunde, Bd. 30, pag. 24.
234. Schiötz: Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1921, Beilageheft.
235. Klasten: Zeitschr. f. Geburtsk. und Gynaec. pag. 483, 1922.
236. Birnbacher en Klasten: Zeitschr. f. Augenh. pag. 309, 1923.

INHOUD.

Inleiding	9
----------------------------	---

HOOFDSTUK I.

Historisch overzicht	11
---------------------------------------	----

HOOFDSTUK II.

Eenige opmerkingen over het vitamine A.

a. Chemie van het vitamine A	30
b. Voorkomen van het vitamine A in de gebruikelijke voedingsmiddelen	31
c. Het vitamine A-budget	32
d. Bepaling van het vitamine A	33

HOOFDSTUK III.

Werking van het vitamine A op het oog.

a. Als beschermer van de cornea	36
b. Invloed op de lichtgevoeligheid	39

HOOFDSTUK IV.

Eigen onderzoek

a. Doelstelling	52
b. Het vitamine A-gehalte van Runderoogen	54

- c. Het vitamine A-gehalte van het bloed van normale polikliniekpatiënten 56
- d. Het vitamine A-gehalte van het bloed van lijdens aan oppervlakkige hoornvliesafwijkingen 58
- e. Donker-adaptatie en het vitamine A-gehalte van het bloed 92

HOOFDSTUK V.

Over vitamine A-therapie	115
Samenvatting	119
Résumé	124
Zusammenfassung	130
Summary	136
Literatuur	142

STELLINGEN

I.

Ter operatieve behandeling van de dacryostenose of -cystitis verrichte men bij voorkeur de dacryocysto-rhinostomia externa met verhechting der slijmvliezen.

II.

Voor de diagnose „latent vitamine A-gebrek van het lichaam” is het vitamine A-gehalte van het bloed van meer waarde dan een adaptatie-onderzoek.

III.

Bij gevallen van symptomatische schizofrenie verdient de cardiazol-behandeling de voorkeur boven de insuline-therapie.

IV.

De normale bevalling geschiede thuis.

V.

Voor het stellen van de prognose der long-tuberculose is het aantal reticulocyten een waardevol hulpmiddel.

VI.

Bij de behandeling van de blennorrhoea neonatorum zorg men voor een goede, vitamine A-houdende voeding.

VII.

De zeldzaam voorkomende ischaemische necrosen van de long zijn niet te vergelijken met die in andere organen.

VIII.

Voor de diagnose „mastoiditis” is het bloedbeeld waardeloos.

IX.

Voor de behandeling der tuberculeuze oogafwijkingen dient in Nederland een sanatorium opgericht te worden.

X.

Het onderzoek naar de refractie met behulp van optische middelen is een geneeskundige behandeling.

