



Onderzoek naar de betekenis van het vitamine E in de neurologie

<https://hdl.handle.net/1874/359629>

A. g. m. 192, 1942.

ONDERZOEK NAAR DE BETEKENIS
VAN HET VITAMINE E IN DE
NEUROLOGIE

J. COUPERUS

ht

2

100
12

Diss Utrecht 1942

ONDERZOEK NAAR DE BETEKENIS
VAN HET VITAMINE E IN DE
NEUROLOGIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN WAARMEMEN-
DEN RECTOR MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DE
SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 23 JUNI 1942, DES
NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JAN COUPERUS

ARTS

GEBOREN TE NIJHUIZUM



1942

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS — UTRECHT



Aan de nagedachtenis van G. J. C. Scriverius,
in leven boekhandelaar te Utrecht

Bij het voltooiën van dit proefschrift wil ik in de eerste plaats U, Bestuurderen der Scrineriusstichting, mijn oprechte dank betuigen voor het feit, dat Gij door de toekerning van een studietoelage een academische studie voor mij hebt mogelijk gemaakt. De belangstelling waarmede Gij mijn studie gevolgd hebt, en het vertrouwen dat Gij mij hierbij geschonken hebt, zijn mij een voortdurende steun geweest. De taak, die ik mij hierdoor voelde opgelegd, heb ik naar mijn beste weten gepoogd te volbrengen.

U, Zeergeleerde Hingst, dank ik in het bijzonder voor alles wat Gij in deze jaren voor mij geweest zijt. Niet alleen in Uw functie van secretaris-penningmeester, en later van voorzitter der Scrineriusstichting, maar ook in andere omstandigheden heb ik nimmer tevergeefs Uw raad gevraagd. In moeilijke en vreugdevolle tijden hebt Gij steeds blijk gegeven van Uw medeleven. Dankbaar gedenk ik de gastvrijheid, die ik in Uw huis genoten heb.

U, Hooggeleerden en Docenten van de Medische, Natuurphilosophische en Theologische faculteiten der Utrechtsche Universiteit, en van de Medische faculteit der Groningsche Universiteit betuig ik mijn dank voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde Sillevis Smit, Hooggeachte Promotor,

Dat Gij mij als assistent aan Uw kliniek hebt willen verbinden beschouw ik als een groot voorrecht. Voor het vele dat ik in deze hoedanigheid van U geleerd heb, betuig ik U mijn welgemeende dank. Niet minder ben ik U erkentelijk, dat ik onder Uw leiding dit proefschrift heb mogen bewerken. De wijze waarop Gij mij hierbij tegemoet zijt gekomen en het vertrouwen dat Gij mij geschonken hebt, worden door mij hoog gewaardeerd.

Hooggeleerde Julius,

Toen ik het plan van een onderzoek naar de beteekenis van het vitamine E in de Neurologie met U kwam bespreken, hebt Gij mij niet alleen gastvrijheid in Uw laboratorium verleend, doch mij tevens vele richtlijnen gegeven in het voor mij nieuwe gebied der vitamineleer. Het zij mij vergund U hiervoor mijn hartelijke dank te betuigen.

Zeergeleerde Emmerie,

Zonder Uw steun en medewerking zou dit onderzoek zeer veel moeilijkheden hebben opgeleverd. Ik dank U hartelijk voor de hulp waarmede Gij mij terzijde hebt gestaan, en voor de wijze waarop Gij mij Uw groote kennis ten dienste hebt gesteld. Aan de vele gesprekken, die ik met U gevoerd heb, bewaar ik de meest aangename herinneringen.

Hooggeleerde Boeke,

De twee jaar, die ik als student-assistent aan Uw laboratorium verbonden ben geweest, hebben in hooge mate aan mijn ontwikkeling bijgedragen.

Hooggeleerde Rümke,

Dat ik in Uw kliniek mijn psychiatrische opleiding zal mogen ontvangen stemt mij zeer erkentelijk.

Zeergeleerde van der Does de Willebois,

De hulpvaardigheid waarmede Gij mij terzijde hebt gestaan, wanneer ik Uw raad vroeg, is voor mij steeds een groote steun geweest. In het bijzonder dank ik U voor de wijze, waarop Gij mij in het neurologische onderzoek hebt ingeleid.

Zeergeleerde Lups,

Ik dank U niet alleen voor de hulp, die ik bij het klinische werk menigmaal van U ontvangen heb, maar ook voor de belangstelling die Gij voor mijn proefschrift getoond hebt.

U, Vader, ben ik dank verschuldigd, dat Gij mij de gelegenheid tot studie geboden hebt. De vrijheid, die ik van U genoten heb, stel ik op hooge prijs.

Mijn Verloofde dank ik voor de hulp en medewerking, die ik bij mijn studie van haar ontvangen heb. Evenals mijn geheele studie bevat ook dit proefschrift voor ons vele gemeenschappelijke herinneringen.

Ten slotte een woord van dank aan mijn mede-assistenten en aan de verpleegsters van de Psych. Neurol. kliniek, alsmede aan allen, die aan het totstandkomen van dit proefschrift hebben bijgedragen, voor de verleende medewerking.

In het bijzonder dank ik Mejuffrouw Volmer en den Heer Snoek voor hun waardevolle hulp.

INLEIDING.

Het ontstaan van verlammingen door een tekort aan vitamine E, zoowel bij jonge ratten (E v a n s en B u r r 1928) als bij volwassen ratten (R i n g s t e d 1935) en de overeenkomst van de pathologisch anatomische afwijkingen, die hierbij gevonden werden (E i n a r s o n en R i n g s t e d 1938), met neurologische aandoeningen bij de mensch, zooals spierdystrophieën en amyotrophische lateraalsclerose, was voor B i c k n e l l (1940) en W e c h s l e r (1940), onafhankelijk van elkaar, aanleiding het vitamine E therapeutisch bij deze ziekten toe te passen. De gunstige resultaten, die zij mededeelden, zijn door latere onderzoekers ten deele wel, doch grotendeels niet bevestigd.

Het is echter geenszins bekend of men in gevallen van deze ziekten te doen heeft met een, hetzij absolute, hetzij relatieve E-avitaminose. Bovendien is geen der onderzoekers in staat geweest, eenvoudig omdat de methode van onderzoek nog niet ten dienste stond, de opname in het bloed van toegediend tocopherol (d.i. het zuivere vitamine E) te controleren. Het was derhalve mogelijk, daar er bovendien verschillende praeparaten gebruikt waren, dat het verschil in verkregen resultaat toegeschreven moest worden aan een verschillend tocopherolgehalte van het praeparaat of aan een gestoorde resorptie.

Gezien de machteloosheid waarmede men tot nu toe tegenover deze ziekten stond, leek het ons van belang een onderzoek in te stellen naar de aetiologische en therapeutische beteekenis van het vitamine E bij deze ziekten, en wel door speciaal aandacht te schenken aan het tocopherolgehalte van het bloedserum. De door E m m e r i e en E n g e l (1939) medegedeelde en later nog door E m m e r i e (1941, 1942) nader uitgewerkte bepalingmethode van tocopherol in bloedserum stelde ons hiertoe in staat. Het kwam ons voor, dat hierdoor de mogelijkheid bestond een eventueele E-avitaminose op het spoor te komen, terwijl bovendien door de opname in het bloed te controleren, een doelmatige dosering kon worden toegepast. Op deze wijze kon ook het therapeutisch effect beter beoordeeld worden. Bij dit onderzoek hebben wij ons niet beperkt tot de spierdystrophieën en de amyotrophische lateraalsclerose, doch

hebben ook andere neurologische aandoeningen, waarbij het vitamine E met therapeutische bedoelingen was toegepast (zonder dat hiervoor overigens een theoretische grondslag bestond), hierin betrokken.

Tevens werd onderzocht of het tocopherol ook voorkomt in de liquor cerebros spinalis en zoo ja, of er ook een samenhang bestaat tusschen het eventueele tocopherolgehalte en bepaalde ziekten.

Bij de therapeutische toepassing konden wij beschikken, zoowel over een natuurlijk als over een synthetisch vitamine E-praeparaat. Op de beteekenis hiervan komen wij in hoofdstuk VII nader terug.

Daar het tocopherolgehalte van het bloedserum bij de mensch nog onvoldoende bekend is, was het noodzakelijk voor het trekken van conclusies bij patiënten, een onderzoek in te stellen bij gezonden, wat betreft het meest voorkomend tocopherolgehalte, de schommeling in dit gehalte, de resorptie en de eventueele uitscheiding.

Het lag in onze bedoeling een onderzoek in te stellen naar de beteekenis van het vitamine E in de Neurologie. Derhalve lieten wij de beteekenis van het vitamine E voor de voortplanting bij de mensch, behoudens enkele opmerkingen van algemeene aard, buiten beschouwing.

Aan de beschrijving van het onderzoek, hetwelk in hoofdstuk IV tot en met VII plaats vindt, gaat in de eerste drie hoofdstukken een overzicht over de literatuur vooraf.

HOOFDSTUK I.

HET VITAMINE E.

Van de uitgebreide literatuur, die er reeds over het vitamine E verschenen is, zullen wij uit de aard der zaak slechts de belangrijkste feiten vermelden. Voor een uitvoeriger overzicht zij verwezen naar de volgende publicaties: Evans en Burr (1927), Evans (1932), Verzár (1932), Juhász—Schäffer (1933), Mattill (1938), Bacharach (1938), Herschel (1938), Vogt—Möller (1939), Todd (1939), Emmerie (1941) en Engel (1941).

Geschiedenis.

Van Mattill en Conklin (1920) is de eerste waarneming afkomstig, dat vrouwelijke ratten op een bepaald dieet, niettegenstaande zij goed groeiden en in goede gezondheid verkeerden, meestal steriel waren.

Evans en Scott Bishop (1922) vonden dat deze steriliteit opgeheven kon worden door bepaalde voedingsmiddelen, zoals sla en tarwekiemen. Zij toonden aan (1922a, 1923, 1923a, 1923b) dat de factor, die de steriliteit genas, een in vet oplosbare stof was, die niet identiek was met een der toenmaals bekende vitamines.

Onafhankelijk van bovengenoemde onderzoekers kwam Sure (1923) tot dezelfde ontdekking. Hij noemde deze factor vitamine E.

In 1927 publiceerden Evans en Burr een belangrijke monographie over dit vitamine. Hierin beschreven zij behalve de E-avitaminose bij vrouwelijke ratten, ook die bij mannelijke ratten, alsmede talrijke eigenschappen van het vitamine E. In 1928 volgde daarop de waarneming van Evans en Burr, dat jongen van aan E-avitaminose lijdende ratten, gedurende de lactatie dikwijls verlammingen kregen. Enkele jaren later werden ook bij volwassen ratten, die lange tijd op een vitamine E-vrij dieet geleefd hadden, verlammingen waargenomen. (Ringsted 1935).

Nadat gedurende de voorafgaande jaren op chemisch gebied reeds veel werk was verricht, gelukte het in 1936 aan Evans, Emerson en Emerson twee stoffen met sterke vitamine E-werking uit tarwekiemolie te isoleren. Zij noemden deze stoffen α - en β -tocopherol (tocos = geboorte, phero = dragen, -ol wijst op de hydroxylgroep). Hierop volgde de constitutie bepaling door Fernholz (1938) en de synthetische bereiding door Karrer en medewerkers (1938).

In 1939 slaagden Emmerie en Engel er in, het vitamine E volgens een chemische methode in het bloed te bepalen. Met behulp van deze bepalingsmethode werd het mogelijk een onderzoek in te stellen naar een eventuele E-avitaminose bij de mensch.

Biologie.

De ziekteverschijnselen, die veroorzaakt worden door een tekort aan vitamine E, zijn bij de rat het duidelijkst waargenomen en het meest uitvoerig bestudeerd. Zij zijn voornamelijk van tweeërlei aard: stoornissen in de voortplanting en neurologische afwijkingen.

Het vitamine E en de voortplanting.

a. De vrouwelijke rat.

Het klassieke voorbeeld van E-avitaminose is de resorptie van de vrucht gedurende de zwangerschap bij de vrouwelijke rat. Dit verschijnsel wordt gewoonlijk resorptie-steriliteit genoemd. Evans en Burr (1927) gaven hiervan een nauwkeurige beschrijving.

De steriliteit treedt op wanneer de dieren 2 à 3 maanden op een vitamine E-vrij dieet geleefd hebben. Worden zij na het zoogen direct op een vitamine E-vrij dieet geplaatst, dan zijn zij in de regel reeds steriel vanaf het begin der geslachtsrijpheid. Uiterlijk bemerkt men aan de dieren niets bijzonders. Zij zijn volkomen gezond, de oestrus cyclus blijft voortgaan, en de bevruchting vindt normaal plaats. Het embryo ontwikkelt zich de eerste dagen op de gewone wijze. Het gewicht van het moederdier stijgt overeenkomstig deze ontwikkeling. Na de tiende dag treedt er echter plotseling een gewichtsdaling in, gepaard gaande met bloedingen. Intusschen is ook het embryo in ontwikkeling achter gebleven, terwijl er afwijkingen te zien zijn aan de kop en de allantois. Reeds op de dertiende dag zijn de meeste foeten dood. De vijftiende dag is er autolyse van de geheele foetus opgetreden en zijn de organen niet meer te herkennen. Na nog enkele dagen is van het embryo door

resorptie niets meer te vinden. Ook de placenta neemt aan het proces van autolyse en resorptie deel.

Het moederdier is spoedig hersteld, krijgt weer een normale oestrus en kan opnieuw bevrucht worden. Wanneer het dier echter op een vitamine E-vrij dieet blijft, eindigt elke daarop volgende zwangerschap in een resorptie. Na een aantal resorpties ontstaat er een blijvende steriliteit, waarbij ook geen implantatie meer plaats vindt.

Bij een lichtere vorm van E-avitaminose komen de jongen dood ter wereld, of worden niet geheel ontwikkelde jongen te vroeg geboren. In een nog lichtere vorm worden er normale jongen geboren, doch het moederdier voedt ze niet (Verzár 1932). Tenslotte kunnen normale jongen geboren worden, die ook door het moederdier gevoed worden, doch waarbij later verlammingen optreden (zie hoofdstuk II).

Terwijl men de resorptie-steriliteit, na een niet te groot aantal resorpties ten allen tijde kan genezen door prophylactisch vóór het begin der graviditeit vitamine E te geven, is een genezing tijdens de graviditeit alleen mogelijk wanneer deze nog niet te ver gevorderd is. Hiervoor kan men zoowel het natuurlijke vitamine E, in de vorm van tarwekiemolie, als het synthetische dl-*a*-tocopherol gebruiken. Van het laatste is een enkele dosis van 3 mg, prophylactisch gegeven, voldoende om bij een vitamine E-vrije rat de zwangerschap normaal te doen verlopen (Demole en Pfaltz 1939). Geeft men een grotere dosis vitamine E, dan verlopen bijvoorbeeld de twee daarop volgende zwangerschappen normaal, en eindigt de derde weer in een resorptie (Olcott en Mattill 1934). Het dier bezit dus het vermogen om het vitamine E in het lichaam op te stapelen en het daarna langzaam weer uit de depôts te verbruiken.

Normale ratten hebben in hun bloed $\pm 20 \gamma$ tocopherol per 10 cc serum. Bij een vitamine E-vrije rat is het tocopherol geheel uit het serum verdwenen. Na vitamine E-toediening is het direct weer in het serum aanwezig. Tusschen 10 en 5 γ tocopherol ligt het niveau waar de deficiëntie verschijnselen beginnen op te treden (Engel 1941).

Zoals reeds besproken werd blijft bij een rat met resorptie-steriliteit de oestrus cyclus normaal voortgaan. Aan de ovaria zijn geen afwijkingen gevonden. Na een resorptie ontstaat een bruine pigmentatie van de uterus, waarvan de aard onbekend is (Moore, Martin en Rajagopal 1939).

In het lichaam van pasgeboren ratten van aan E-hypovitaminose lijdende moeders komt geen vitamine E voor, terwijl het in het lichaam van normale pasgeboren ratten steeds aanwezig is (Evans en Burr

1927). Krijgen de eerstgenoemde ratten vitamine E, dan groeien zij voorspoedig op.

b. De mannelijke rat.

Terwijl het vitamine E-gebrek bij de vrouwelijke rat zich uit in een gestoorde ontwikkeling van de foetus, uit het zich bij de mannelijke rat in een beschadiging van de geslachtsorganen zelf (Mason 1926, Evans en Burr 1927, Juhász—Schäffer 1931). In de eerste plaats is de spermatogenese gestoord. De spermatozoïden verliezen hun beweeglijkheid en zijn daardoor niet meer in staat een bevruchting tot stand te brengen. In een later stadium ontbreken ook de geesels en zijn de kernen vergroot en abnormaal van vorm. In de testes treden degeneratieve veranderingen op. De spermatidenkernen klonteren samen en vormen reuzencellen. De zaadkanaaltjes met spermatogoniën en spermatocyten atrophieeren, doch het interstitieele weefsel blijft intact. Macroscopisch treedt er een verschrompeling en gewichtsverlies van de testis op.

In tegenstelling tot de vrouwelijke rat, zijn de verschijnselen bij de mannelijke rat reeds spoedig niet meer te genezen. Zelfs een zeer langdurige vitamine E-therapie is hiertoe niet in staat (Mason 1926). Het voortschrijden der degeneratie wordt echter wel belet (Engel 1941). Slechts in het begin, als de degeneratie de geheele testis nog niet heeft aangetast en de spermatogenese in sommige gedeelten nog normaal is, kan door vitamine E-toediening de fertiliteit behouden blijven.

De testisveranderingen ontstaan op een vitamine E-vrij dieet eerder dan de resorptie-steriliteit (Mason en Bryan 1938). Blijkbaar verbruiken de mannetjes hun vitamine E-voorraad sneller dan de wijfjes, of hebben zij meer nodig. Bij toediening van een bepaalde dosis dl-a-tocopherol bestaat er echter geen verschil tusschen mannelijke en vrouwelijke rat in de stijging van het tocopherolgehalte van het bloedserum (Engel 1941).

Over het algemeen neemt men aan, dat de voedingsfactor, die de steriliteit voorkomt, voor de mannelijke en de vrouwelijke rat dezelfde is. Grijns (1938) is daarentegen van meening, dat deze factoren niet identiek zijn.

c. Andere dieren.

Behalve toepassing op veterinair gebied (zie pag. 13), zijn er weinig publicaties over voortplantingsstoornissen door E-avitaminose bij andere dieren dan de rat verschenen. De redenen hiervan zal wel gelegen zijn in

het feit, dat deze avitaminose het eerst bij ratten ontdekt is, terwijl dit dier bovendien een gemakkelijk proefobject is. Wat de voortplanting betreft, is alleen bij de muis een duidelijke waarneming van deficiëntieverschijnselen beschreven (Beard 1926). Deze komen overeen met die bij de rat.

d. Veterinaire toepassingen.

Vanaf 1931 zijn publicaties verschenen over toepassing van het vitamine E bij steriliteit van huisdieren. Vogt—Möller en Bay (1931) waren de eersten die getracht hebben steriliteit bij runderen met vitamine E te genezen. Sedertdien zijn over dit onderwerp o.a. nog publicaties verschenen van Tutt (1933), Moussu (1935), Grandel (1939) en Vogt—Möller (1939).

Herschel (1938) verrichtte een onderzoek over het voorkomen van het vitamine E in veevoeders. Hierbij vond hij o.a. dat bij snelle droging van het gras veel minder vitamine E verloren ging dan bij de gewone hooiwinning. Tevens paste hij het vitamine E therapeutisch toe bij steriliteit van runderen en paarden. Van de dieren, die met tarwekiemolie intramusculair werden ingespoten, werd er ongeveer 70% drachtig. Rekening houdende met het feit, dat van een belangrijk deel van deze dieren de prognose normaliter ongunstig zou luiden, meent deze onderzoeker te mogen concluderen, dat de tarwekiemolie-therapie bij onvruchtbaarheid dezer huisdieren, waarbij andere bekende oorzaken zijn uit te sluiten, aanbeveling verdient.

Door Lange (1938) werd het vitamine E toegediend bij de Abortus Bang bij runderen. Hij meende waar te nemen dat de dieren hierdoor meer weerstand tegen de infectie kregen.

Barnum (1935), Ender (1935) en Barbas (1936) beschrijven een gunstige invloed van het vitamine E op de eierleg en de broeduitkomsten bij kippen. Daarentegen komt Dols (1937) na statistische bewerking van het materiaal tot de conclusie, dat geen invloed kan worden vastgesteld.

e. Toepassing bij de mensch.

Daar wij de betekenis van het vitamine E voor de voortplanting bij de mensch bij ons onderzoek geheel buiten beschouwing laten, volstaan wij op dit punt met het noemen van slechts enkele onderzoekingen. Vogt—Möller (1931) was de eerste, die het vitamine E therapeutisch toepaste bij habituele abortus, waar geen oorzaak voor te vinden was. Na hem hebben ook andere onderzoekers zich met dit

probleem bezig gehouden. Ter oriëntatie zij verwezen naar de artikelen van Herbrand (1934), Watson en Tew (1936), Gierhake (1936), Vogt—Möller (1939), Müller (1939), Currie (1939), MacDonald (1939) en Plate (1940).

Ook bij dreigende abortus (Shute 1939), vroegtijdige loslating der placenta (Shute 1937) en lactatiestoornissen (Shute 1938) heeft men het vitamine E als therapeuticum gebruikt.

Widenbauer (1939) onderzocht de invloed van vitamine E op de groei van praemature kinderen.

Het vitamine E werd meest in de vorm van tarwekiemolie gegeven in een dosis van 2—4 cc per dag. Plate (1940) gaf ook dl-*a*-tocopherol-acetaat in een dosis van 3 mg per dag. Omtrent de resultaten heerscht geen eenstemmigheid (Brown e 1939).

Invloed van het vitamine E op ander gebied.

Naast voortplantingsstoornissen en neurologische afwijkingen heeft men bij de rat ook stoornissen in de groei, de lactatie en het haarkleed waargenomen, die men meende te moeten toeschrijven aan een vitamine E-tekort: Sure (1928), Evans (1928/29), Verzár en Kokas (1931), Grijs (1938), en Evans, Emerson en Emerson (1938, 1939).

Vooral de z.g. „latere groei“ bij de jonge rat is in verband gebracht met het vitamine E. Mason (1929) en Blumberg (1935) beschrijven echter ook invloed van het vitamine E op de jeugdgroei. Deze waarnemingen zijn intusschen weer tegengesproken (Herschel 1938). Deze onderzoeker is van meening, dat bovengenoemde stoornissen voornamelijk zijn toe te schrijven aan het ontbreken van enkele belangrijke aminozuren, zooals het isoleucine en het cystine.

Ook met de celgroei in weefselculturen en de groei van tumoren heeft men het vitamine E in verband willen brengen (Juhász—Schäffer 1931a). Hier is de tegenspraak echter nog veel grooter. Demole (1939a) heeft aangetoond, dat het dl-*a*-tocopherol geen enkele invloed heeft op de tumorvorming.

Demole en Knapp (1941) beschrijven oogaandoeningen bij vitamine E-vrije ratten, in de vorm van keratoconjunctivitis, progressieve exophthalmus, iridocyclitis en cataract.

Biologische ijking.

De E-avitaminose is niet door uitwendige symptomen gekenmerkt, die

in aanmerking komen als testreactie. Slechts twee criteria komen als zoodanig in aanmerking, de resorptie-steriliteit bij vrouwelijke ratten en de testisdegeneratie bij mannelijke ratten. Wordt de resorptie-steriliteit als criterium gebruikt, dan kan zoowel een curatieve als een prophylactische ijking uitgevoerd worden. Bij de laatste geeft men het te onderzoeken praeparaat aan ratten, die op een vitamine E-vrij dieet leven, doch die nog geen resorptie hebben doorgemaakt, terwijl men bij de curatieve ijking dit praeparaat toedient bij de eerste graviditeit die volgt op een resorptie.

Daar bij de testisdegeneratie onherstelbare veranderingen optreden is hier alleen een prophylactische ijking mogelijk. Het meest wordt de curatieve ijkingsmethode met vrouwelijke ratten gebruikt. Evans en Burr (1927) hebben hiermede talrijke biologische bepalingen verricht. Later heeft men getracht deze methode tot een quantitative bepalingmethode uit te werken (Bomskov 1938, Bacharach 1939, Mason 1939 en Engel 1941).

Laatstgenoemde onderzoeker construeerde een werkingskromme van een standaardpraeparaat en van een te onderzoeken praeparaat, na toediening van verschillende doses aan groepen van vitamine E-vrije ratten. Het dl-a-tocopherol werd als standaardpraeparaat gebruikt. Als vergelijkingspunt nam hij de dosis, waarbij in beide krommen 50 % der ratten bij welke een implantatie was vastgesteld, de zwangerschap tot een goed einde bracht. Op deze manier kon het tocopherolgehalte van het onbekende praeparaat berekend worden.

Toxicologie.

Geen der onderzoekers, die proeven met het vitamine E namen, of die het therapeutisch toepasten, hebben ooit toxische verschijnselen waargenomen.

Demole (1939) heeft hierover een systematisch onderzoek verricht bij ratten, muizen, kikvorschen, konijnen, duiven, katten, honden en apen. Hij gaf zoowel een enkele hoge dosis, als een hoge dosis over lange tijd. Een muis van 20 g verdroeg zonder bezwaar 1 g dl-a-tocopherol. Een rat van 200 g verdroeg 1 g dl-a-tocopherol eveneens zonder bezwaar. Deze dosis is ongeveer $500 \times$ zoo groot als de bij E-avitaminose curatief werkende dosis van 2—3 mg.

Ook histologisch werden er in de organen geen veranderingen gevonden. De vruchtbaarheid bij de rat bleef normaal, en de graviditeit werd niet beïnvloed. Toename van de vruchtbaarheid was niet waar te nemen.

Verband met endocrine organen en werkingsmechanisme.

Over het verband van het vitamine E met de endocrine organen en over het werkingsmechanisme zijn talrijke theorieën en hypothesen opgesteld. Geen dezer theorieën en hypothesen heeft het echter tot een algemeene erkenning kunnen brengen.

Verzár (1931) is van meening dat het vitamine E in nauw verband staat met de hypophyse. Hij verkreeg uterus hypertrophie bij infantiele ratten na intraperitoneale injectie van vitamine E. Bij gecasteerde dieren bleef deze hypertrophie achterwege. Daar het hypophyse-voorkwabhormoon eveneens bij infantiele ratten hypertrophie veroorzaakt, terwijl het bij gecasteerde dieren niet werkzaam is, meende hij te mogen concluderen, dat de werking van het vitamine E overeenkwam met die van het hypophyse-voorkwabhormoon. De zijdeachtige pels van de rat, die hij bij E-avitaminose zag ontstaan, en die ook na hypophysectomie ontstaat, kon hij in beide gevallen door vitamine E-toediening veranderen in een normale pels (Verzár en Kokas 1931). Deze onderzoekingen zijn echter herhaaldelijk tegengesproken (Juhász—Schäffer 1933, Saphir 1936 en Herschel 1938).

Het histologische beeld van de hypophyse-voorkwab van aan E-avitaminose lijdende mannelijke ratten vertoont een verandering van de basophile cellen, die veel gelijk op veranderingen bij cryptorchisme en castratie (van Wageningen 1925, Nelson 1933).

De laatste onderzoeker is van meening dat deze veranderingen secundair zijn, en veroorzaakt worden door degeneratie van de kiemcellen van de testis. Bij vrouwelijke ratten worden geen veranderingen in de hypophyse gevonden, hetgeen eveneens pleit voor het secundaire der verschijnselen bij het mannetje (Stein 1935).

Ook bij de hormonen heeft men aanknoopingspunten gezocht. Volgens Szarka (1929) veroorzaakt het vitamine E bij infantiele ratten een vroegtijdige oestrus. Dingemans (1929) en Adler—Böltink (1930) zagen door vitamine E-toediening bij de muis de oestrus in frequentie toenemen. In verband met deze onderzoekingen heeft men getracht met follikelhormoon, hypophyse-extract, zwangeren-urine en placenta-extract de resorptie-steriliteit bij vrouwelijke ratten te voorkomen of te genezen. Nelson (1931) heeft echter aangetoond, dat deze hormonen en extracten onwerkzaam zijn.

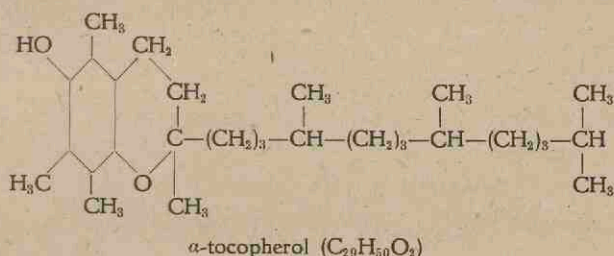
Voor een uitvoeriger overzicht over bovengenoemde theorieën en hypothesen zij verwezen naar de publicaties van Drummond (1939), Underhill (1939) en Engel (1941).

Chemie.

Constitutiebepaling en synthese.

Evans, Emerson en Emerson (1936) slaagden er in uit tarwekiemolie twee kristallijne esters (allophanaten) te bereiden, die na verzeeping stoffen met sterke vitamine E-activiteit leverden, en waaraan zij de naam α - en β -tocopherol gaven. Voor het α -tocopherol werd de formule $C_{29}H_{50}O_2$ opgesteld. Een derde biologisch werkzame vitamine E-factor, het γ -tocopherol werd uit katoenzaadolie bereid (Emerson, Emerson en Evans 1936, Olcott en Emerson 1937).

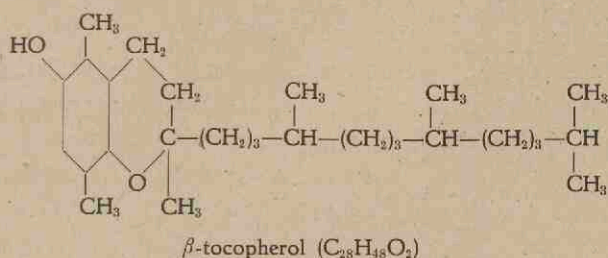
Door Fernholz (1938) werd de volgende structuurformule voor het α -tocopherol opgesteld

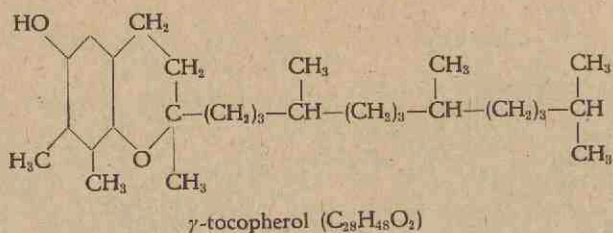


Kort na het vaststellen van deze structuurformule gelukte het aan Karrer, Fritzsche, Ringier en Salomon (1938) het α -tocopherol synthetisch te bereiden.

Hierbij werd een optisch inactieve stof verkregen, die zij dl- α -tocopherol noemden.

Twee van de drie mogelijke β -isomeren, die een methylgroep minder hebben dan het α -tocopherol, bleken overeen te komen met het natuurlijke β -tocopherol en γ -tocopherol. De volgende structuurformules werden hiervoor vastgesteld (Karrer en Fritzsche 1939, Emerson en Smith 1940)





Eigenschappen.

Zowel het natuurlijke vitamine E, als de later bereide synthetische tocopherolen zijn oplosbaar in organische oplosmiddelen en vetten, daarentegen onoplosbaar in water, verdunde alkaliën en zuren. Het is labiel tegenover alkali, terwijl de stabiliteit tegenover zuren veel grooter is. Oxydantia zooals ferrichloride, goudchloride, zilvernitraat en kaliumpermanganaat maken het inactief. Bij proeven met zuiver dl- α -tocopherol toonde *I s l e r* (1938) aan, dat dit door zuurstof wordt geoxydeerd, doch dat de esters stabiel zijn.

Bij oxydatie van α -tocopherol met ferrichloride of goudchloride ontstaat het α -tocopherolchinon (*J o h n* en medewerkers 1939).

Voorkomen van het vitamine E.

Het vitamine E komt zeer verspreid in kleine hoeveelheden in de natuur voor. Het rijkst aan vitamine E zijn zaden en kiemen van granen, waarbij tarwekiemen in de eerste plaats genoemd moeten worden, en groene planten, zooals sla.

Tarwekiemen, en vooral de tarwekiemolie hebben bij het vitamine E-onderzoek een belangrijke rol gespeeld. Ook andere plantaardige oliën bevatten naar verhouding vrij veel vitamine E. In melk en eieren komt het in zeer geringe hoeveelheid voor, in levertraan ontbreekt het geheel.

E v a n s en *B u r r* (1927) hebben reeds uitvoerige biologische onderzoekingen over het voorkomen van het vitamine E verricht. Zij onderzochten niet alleen planten, zaden, kiemen, oliën en voedingsmiddelen, maar ook dierlijke organen en weefsels. Deze laatste zijn over het algemeen zeer arm aan vitamine E, doch vertoonen onderling nogal eenig verschil. Spierweefsel, hypophyse en placenta bevatten veel meer dan andere organen b.v. hersenen, ingewanden en nieren. In testisweefsel kon het niet worden aangetoond.

Latere onderzoekers o.a. *J o h n* (1938) hebben getracht het volgens

biologische methode bepaalde vitamine E-gehalte in een verhouding uit te drukken.

Tabel 1 geeft een overzicht van enkele door hem onderzochte voedingsmiddelen.

Tabel 1.
Vitamine E-gehalte, biologisch bepaald.

Product	Eenheden vit. E per 100 g	Auteur
Tarwekiemolie	1350	} John (1938)
Droge Tarwekiemen	400	
Aardnoten	100	
Katoenzaad	100	
Palm-, Lijn- en Soyaolie	50-100	
Sla	40	
Varkensvet	20-30	
Rundvleesch	20-30	
Runderlever	10-20	
Rundernier	10-20	
Bananen, sinaasappels	3-5	

In de laatste jaren zijn ook chemische bepalingen uitgevoerd. Tabel 2 vermeldt enkele gevonden waarden.

Tabel 2.
Voorkomen van vitamine E volgens chemische bepaling.

Product	mg tocopherol per g substantie	Auteurs
Tarwekiemolie	5.2	Karrer en Keller (1938)
Idem	2.6-0.9	Lester Smith en Bailey (1939)
Idem	2.8-0.2	Emmerie (1941)
Katoenzaadolie	1.5	Idem
Soyaolie	1.2	Idem
Tarwekiemen	0.29	Karrer en Keller (1938)
Lijnolie	0.23	Idem
Olijfolie	0.08	Idem
Olijfolie	0.03	Emmerie (1941)
Cocosolie	0.03	Karrer en Keller (1938)
Sesamolje	0.05	Idem
Boter	0.026	Emmerie (1941a)
Spierweefsel (paard)	0.005	Karrer, Jaeger en Keller (1940)
Hart (id.)	0.004	Idem
Lever (id.)	0.013	Idem
Nier (id.)	0.006	Idem
Spierweefsel (rond)	0.005	Idem
Lever (id.)	0.009	Idem
Varkensvet	0.002	Idem

Er zijn nog te weinig chemische bepalingen verricht om te kunnen berekenen hoeveel vitamine E de mensch per dag met het voedsel opneemt. Bovendien is ook niet bekend hoeveel er met het koken en met de verdere toebereiding verloren gaat. Het is gebleken, dat het vitamine E bij de gebruikelijke conserveeringsmethoden behouden blijft (Lund 1940).

Bepalingsmethoden.

De reduceerende eigenschappen van tocopherol ten opzichte van goudchloride en ferrichloride zijn door Karrer en Keller (1938) en door Emmerie en Engel (1938, 1938a, 1939a) gebruikt om quantitative bepalingmethoden te ontwikkelen.

Karrer en Keller voeren een potentiometrische titratie uit. Hierbij dient goudchloride als oxydans, dat door tocopherol wordt gereduceerd tot goud. Uit een buret worden telkens kleine hoeveelheden goudchloride-oplossing van bekende sterkte toegevoegd aan de tocopherol-oplossing in warme verdunde alcohol, waarin zich tevens een indifferente electrode bevindt. Na iedere toevoeging bepaalt men na instelling van het evenwicht de potentiaal der oplossing. Pas wanneer een blijvende overmaat goudchloride aanwezig is, ontstaat een potentiaalsprong. Uit het gemiddelde hiervan wordt de hoeveelheid gebruikte goudchloride graphisch afgeleid, waarna men de corresponderende hoeveelheid tocopherol kan berekenen.

De methode van Emmerie en Engel berust op de oxydatie van tocopherol door ferrichloride. Het hierbij gevormde ferro-zout wordt met behulp van α : α' -dipyridyl als rood gekleurde complexe verbinding colorimetrisch bepaald.

Een derde bepalingmethode is die van Furter en Meyer (1939). Deze berust op de reactie van tocopherol met alcoholisch salpeterzuur, waarbij een roode kleurstof ontstaat, het tocopherolrood, dat eveneens colorimetrisch wordt bepaald.

De methoden van Karrer en Keller en die van Emmerie en Engel werden door Engel (1941) zoowel chemisch als biologisch vergeleken. Hij vond dat deze beide methoden in uitkomsten vrijwel overeenkwamen. Ook de biologische ijkingen weken niet veel af. Tot dezelfde conclusies kwamen Lester Smith en Bailey (1939). De methoden van Karrer en Keller en die van Furter en Meyer komen niet in aanmerking voor vitamine E-bepaling in bloedserum daar zij betrekkelijk ongevoelig zijn (Emmerie 1941).

Structuur en biologische activiteit.

a. Synthetisch dl-*a*-tocopherol en natuurlijk d-*a*-tocopherol.

Door verschillende onderzoekers werd de activiteit van beide praeparaten afzonderlijk bepaald. Engel (1941) voerde een biologische ijking van beide praeparaten naast elkaar uit. Hij vond hierbij een gelijke werkzaamheid (zie ook Engel en Emmerie 1939).

Julius en Engel (1939) vergeleken de biologische activiteit van dl-*a*-tocopherol en tarwekiemolie ten opzichte van mannelijke ratten. Berekend op eenzelfde hoeveelheid tocopherol bleek het synthetisch praeparaat prophylactisch even werkzaam te zijn als tarwekiemolie.

b. Esters van de tocopherolen.

Reeds spoedig is gezocht naar een tegen oxydatie bestendig, biologisch actief praeparaat. Het voordeel hiervan is duidelijk.

De allophaanzure ester van tocopherol is wel bestendig, doch biologisch inactief. Door Olcott (1935) werd aangetoond dat acetylering van tocopherol een biologisch actief product gaf. Isler (1938) vond dat dit tocopherolacetaat bestendig was tegen luchtzuurstof. Het is gebleken dat het dl-*a*-tocopherol en het dl-*a*-tocopherolacetaat ongeveer gelijke biologische werkzaamheid bezitten (Wright en Drummond 1940, Engel 1941).

c. Oxydatieproducten van tocopherol.

Reeds Waddell en Steenbock (1931) konden ratten een E-avitaminose bezorgen met een dieet dat behandeld was met terri-chloride in aether. Dit wees er reeds op dat oxydatieproducten, waarvan als voornaamste genoemd moet worden het dl-*a*-tocopherolchinon, onwerkzaam zijn. Des te merkwaardiger was het resultaat van Emerson, Emerson en Evans (1939), die het chinon even werkzaam vonden als het tocopherol. Door Karrer en Geiger (1940) werd echter aangetoond dat bij de bereidingswijze van het chinon volgens Emerson en medewerkers er slechts een gedeeltelijke oxydatie van het dl-*a*-tocopherol plaats vond. Dat de oxydatieproducten inderdaad onwerkzaam zijn is ook door John en medewerkers (1939) en door Engel (1941) aangetoond.

De vraag omtrent de werkzaamheid van de oxydatieproducten was daarom ook van groot belang, omdat zowel de chemische bepalingmethode van Karrer en Keller (1938), als die van Emmerie

en Engel (1938, 1938a) berusten op de reduceerende eigenschappen van tocopherol.

d. β - en γ -tocopherol en verwante verbindingen.

Vergeleken met β - en γ -tocopherol is α -tocopherol het werkzaamst. De verhouding der werkzaamheden van de drie tocopherolen is nog niet nauwkeurig vastgesteld.

Men heeft ook een groot aantal verbindingen gesynthetiseerd die verwant zijn met de tocopherolen. Vergeleken met α - en β -tocopherol bezitten deze stoffen weinig of geen biologische werkzaamheid (W e r d e r en M o l l 1938).

Bepaling in het Bloedserum.

In 1939 publiceerden E m m e r i e en E n g e l een chemische methode voor de bepaling van tocopherol in bloedserum. Deze berust op dezelfde principes als hun reeds in 1938 uitgewerkte bepalingsmethode. Carotinoïden en vitamine A, die de reactie storen, worden verwijderd door adsorptie met Floridin XS-aarde.

Contrôleproeven.

Dat met deze methode werkelijk het tocopherol bepaald werd, is zeer waarschijnlijk gemaakt door het feit, dat bij vitamine E-vrije ratten geen, en na toediening van tarwekiemolie wel tocopherol in het serum kon worden aangetoond.

In een latere publicatie (1941) heeft E n g e l geprobeerd nog meer bewijzen hiervoor aan te voeren.

a. Afscheiding van tocopherol uit het serum en biologische proef.

Wegens geringe concentratie en groote hoeveelheid andere stoffen was isoleering van het zuivere tocopherol onmogelijk.

b. Vergelijking met de bepalingsmethode van F u r t e r en M e y e r (1939).

Voor bepaling in serum is deze reactie ongeschikt, daar eenerzijds ook oxydatieproducten, die biologisch onwerkzaam zijn, de reactie vertoonen en anderzijds de methode te ongevoelig is. Voor vergelijking kwam deze reactie echter wel in aanmerking, omdat zij op een andere grondslag berust dan de methode van K a r r e r en K e l l e r (1938) en die van

Emmerie en Engel (1938, 1938a). Uit de resultaten van Engel bleek een vrij goede overeenstemming te bestaan tusschen beide methoden.

c. Vergelijking met langs spectographische weg aantoonen van tocopherol.

Door Moore en Rajagopal (1940) werd op deze wijze tocopherol in het peritoneale vet van ratten aangetoond. Een poging van Engel om met behulp van spectographische opname tocopherol in serum extracten aan te toonen, gaf door de aanwezigheid van vele storende stoffen geen overtuigend bewijs.

Een ander bewijs dat de stof, die met behulp van ferrichloride en $\alpha : \alpha'$ dipyridyl in serum bepaald wordt, werkelijk tocopherol is, werd door Emmerie (1942) geleverd door acetyleren van deze stof. Na dit proces behoort tocopherol niet meer te reageeren met het reagens. Dit bleek in serum inderdaad het geval te zijn.

De vorm van voorkomen van tocopherol in serum.

Bij de methode van Emmerie en Engel wordt alleen het vrije tocopherol door ferrichloride geoxydeerd; het veresterde tocopherol reageert hier niet mee.

Indien het vitamine E dus veresterd in het serum voorkwam, zou men het niet zonder verzeeping kunnen aantoonen. Als beide vormen naast elkaar voorkwamen zou na verzeeping meer tocopherol gevonden worden.

Engel (1941) bepaalde het tocopherolgehalte in serum van vitamine E-deficiente ratten na toediening van 5 mg dl- α -tocopherolacetaat, zowel zonder verzeeping als na verzeeping. Hij vond hierbij na verzeeping een iets lagere waarde dan zonder verzeeping. Hierdoor bleek, dat het tocopherol als zoodanig in serum aanwezig is, ook al wordt het in veresterde vorm gegeven. Het kleine verschil in de gevonden waarden werd toegeschreven aan verliezen bij de verzeeping (Emmerie 1940).

Opname in het bloed.

Biologisch onderzoek leerde, dat dl- α -tocopherol, dl- α -tocopherolacetaat en tarwekiemolie bij gelijk tocopherolgehalte ongeveer gelijke werkzaamheid vertoonen (zie pag. 21).

Engel (1941) onderzocht de opname in het bloed van deze praeparaten. Hij vond, dat het vrije tocopherol iets sneller geresorbeerd

werd dan de ester, doch het uiteindelijk tocopherolgehalte van het serum is bij alle praeparaten ongeveer gelijk.

Uitvoering der bepaling.

Aanvankelijk hebben wij onze bepalingen uitgevoerd volgens de in 1941 door Emmerie beschreven methode. Later (1942) heeft Emmerie deze methode iets gewijzigd. Hiervan hebben wij bij onze latere bepalingen gebruik gemaakt.

De bepaling wordt volgens deze laatste methode als volgt uitgevoerd:

In een scheidrecter van 250 cc worden bij 10 cc serum achtereenvolgens onder menging toegevoegd: 5 cc 0.2 n KOH, 15 cc H₂O en 30 cc aethylalcohol.

Daarna wordt 3 × geëxtraheerd met 50 cc peroxydevrije aether. Voor de 2e en 3e aetherextractie voegt men 10 cc aethylalcohol aan de serumoplossing toe. De gecombineerde aetherextracten worden gewasschen eerst voorzichtig met 50 cc water, daarna met 25 cc 0.2 n KOH en 25 cc 0.2 n H₂SO₄ en vervolgens 2 × met 50 cc 10 % KCl en 1 × met 50 cc 2 % KCl tot zuur-vrij.

Het aetherextract wordt op watervrij Na₂SO₄ gedroogd en in vacuo onder CO₂ ingedampt. Daarna voegt men aan het residu 10 cc benzol toe en dampt opnieuw in. Het residu wordt in 5 cc benzol opgenomen en door een kolom (30 × 12 mm) Floridin XS-aarde gefiltreerd. De aarde wordt nagewasschen met porties van 5 cc benzol (totaal 25 cc) en het filtraat in vacuo ingedampt (in destilleerkolfje van 100 cc).

Hierna wordt van een blanco-reagentia-oplossing (1 cc ferrichloride-oplossing, 1 cc dipyridylopplossing, 5 cc benzol en met aethylalcohol tot 25 cc aangevuld) 10 cc toegevoegd aan het zeer geringe residu in het destilleerkolfje. Dit wordt afgesloten, en onder af- en toe zwenken (terwijl het kolfje in donker wordt bewaard) wordt na 10 minuten de colorimetrische bepaling met den Zeiss-Pulfrich photometer uitgevoerd.

Voor de reactie van dl-*α*-tocopherol met ferrichloride en dipyridyl werd door Emmerie (1941) de extinctie berekend. Deze bedraagt met de Zeiss-Pulfrich photometer, de 1 cm cuvette en de filter S 50, voor 100 γ tocopherol in 25 cc reactievolume: 0.146. Hieruit kan men een tabel afleiden voor de bepalingen.

Gebleken is dat zonlicht en sterk daglicht invloed hebben op de reactie (Emmerie 1941). Daarom wordt de reactie in sterk gedempt daglicht of in zwak kunstlicht uitgevoerd, en de kolfjes met de reactiemengsels in het donker bewaard tot de meting aanvangt.

HOOFDSTUK II.

NEUROLOGISCHE AFWIJKINGEN BIJ DIEREN TEN GEVOLGE VAN E-AVITAMINOSE.

De neurologische afwijkingen, die door een tekort aan vitamine E kunnen ontstaan, zijn bij de rat het best bestudeerd. Behalve bij de rat zijn ziekteverschijnselen waargenomen bij konijnen, cavia's en enkele andere dieren, die waarschijnlijk ook door een vitamine E-tekort veroorzaakt worden. In de literatuur bestaat er echter geen eenstemmigheid over, of het vitamine E hierbij de eenige deficientiefactor is.

Voor een goed begrip van de neuropathologische veranderingen moeten hier enkele opmerkingen over de anatomie en de physiologie van het zenuwstelsel van de rat voorafgaan.

Een der meest opvallende verschillen met het zenuwstelsel van de mensch is de localisatie van de pyramidebaan in het ruggemerg (Ranson 1913). Deze verloopt niet zooals bij de mensch in de zijstrengen, doch in de achterstrengen. Hier liggen de beide banen naast elkaar aan weerszijden van de mediaanlijn, waar zij het ventrale gedeelte van de achterstrengen geheel in beslag nemen. Dorsaal van de pyramidebaan liggen evenals bij de mensch de funiculus gracilis en de funiculus cuneatus.

De myelinescheeden van de pyramidebaan zijn weinig ontwikkeld. Phylogenetisch is het een jong systeem. Dieren, zooals de rat, gebruiken voornamelijk nog het extrapyramidale systeem voor hun bewegingen. Van dit laatste is de tractus rubro-spinalis de belangrijkste, die evenals bij de mensch gelegen is in de zijstrengen.

Het ziektebeeld zoowel als de pathologisch anatomische veranderingen bij jonge ratten verschillen geheel van die bij volwassen ratten, vandaar dat deze afzonderlijk besproken zullen worden.

Bij de contrôleproeven die men nam om aan te toonen, dat de ziekteverschijnselen alleen het gevolg waren van vitamine E-deficientie, was men aanvankelijk aangewezen op natuurlijke vitamine E-praeparaten, die

naast het vitamine E nog talrijke andere bestanddeelen bevatten. Als zoodanig werd tarwekiemolie het meest gebruikt. Ofschoon talrijke argumenten er voor pleitten, dat het vitamine E in de tarwekiemolie de factor was, die de ziekteverschijnselen kon voorkomen, verkreeg men hieromtrent pas zekerheid, toen ook synthetische praeparaten gebruikt konden worden. De contrôleproeven met dit synthetische tocopherol hebben de oorspronkelijke proeven met tarwekiemolie volkomen bevestigd. Om deze reden wordt bij de bespreking van de prophylactische en curatieve proeven het gebruik van natuurlijk of synthetisch praeparaat niet nadrukkelijk vermeld.

Jonge ratten.

Ziekteverschijnselen.

Deze zijn het eerst door Evans en Burr (1928) waargenomen. Zij vonden dat jongen van aan E-hypovitaminose lijdende moederdieren, bij wie de lactatie voldoende was, aanvankelijk voorspoedig opgroeiden. Des te meer valt het op, dat plotseling ongeveer de 20e levensdag de jongen moeite krijgen om zich uit de rugligging op te richten. Een dag later blijkt, dat reeds driekwart van het nest verlamd is aan de achterste extremiteiten en aan de romp. De ziekte neemt in ernst toe, en op de 25e levensdag is het geheele nest aangetast. Onderling bestaat er in het ziekteverloop een groot verschil: 35 % sterft, 17 % geneest volkomen, terwijl bij 48 % een verlamming van een spiergroep van romp of ledematen blijft bestaan. Het plotselinge begin is opvallend. Soms ontwikkelt de afwijking zich zoo snel, dat de dieren sterven, voordat er gewichtsverlies is opgetreden. In de regel treedt echter tevens cachexie op. Wanneer de dieren in het begin der ziekte zich niet meer uit de rugligging kunnen oprichten, blijken zij tevens spastische verschijnselen aan de achterste extremiteiten te hebben, met sterke spasmen van de teenen. Een klein percentage vertoont eerst een slappe parese, die later overgaat in een spastische. Voor zoover na te gaan is de sensibiliteit niet gestoord, terwijl de huidreflexen gemakkelijk zijn op te wekken en ataxie niet wordt waargenomen.

Slechts die dieren kunnen spontaan genezen, die de ziekte in een lichte vorm gehad hebben. Deze dieren ontwikkelen zich verder ongestoord, ook al blijven zij op een vitamine E-vrij dieet. De dieren, waarbij een parese blijft bestaan krijgen veelvuldig na 2—3 maanden een atrophische huid met haaruitval op het sacrum en de dijbeenen. Overigens groeien zij normaal op. Zij kunnen zelfs bevrucht worden, en wanneer hun ge-

urende de zwangerschap een volwaardig dieet wordt gegeven, kunnen zij levende jongen ter wereld brengen.

Met het oog op de spasmen werd door Evans en Burr nog gedacht aan tetanie. Zij vonden echter, dat het calciumgehalte van het bloed normaal was, en dat ook door extra toediening van calcium de ziekte niet te voorkomen was.

Deze waarneming van Evans en Burr is later bevestigd, o.a. door Morelle en Maisin (1931), Olcott en Mattill (1934), Barrie (1937, 1938) en Demole en Pfaltz (1939, 1940).

Aan de oorspronkelijke beschrijving zijn slechts enkele nieuwe symptomen toegevoegd. Zoo beschrijven Demole en Pfaltz ataxie en epileptiforme krampen, terwijl zij in sommige gevallen diarrhée en parese van de M. sphincter ani waarnamen. Telford, Emerson en Evans (1939a) en Goettsch en Ritzmann (1939) vonden het creatinegehalte van de atrophische spieren duidelijk verminderd. Wanneer de dieren herstelden konden zij een stijging van het creatinegehalte van de spieren waarnemen. Demole en Knapp (1941) namen een keratoconjunctivitis waar, die zij toeschrijven aan een weinig frequente lidsdag tengevolge van een parese van de M. orbicularis oculi.

Pathologische anatomie.

Lipshutz (1936) onderzocht het centrale zenuwstelsel van jonge ratten, die de bovenbeschreven ziekteverschijnselen vertoonden. Hij vindt vooral de vestibulo-spinale en vestibulo-mesencephale banen aangedaan. De tractus tecto-spinalis bevat soms gedegeneerde vezels, evenals de strengen van Goll en Burdach, terwijl in vele gevallen ook de tractus rubro-spinalis is aangetast. De zenuwcellen zijn veranderd in de zin van degeneratie en vacuolisatie. Deze veranderingen komen zoowel in de voorhoorncellen voor, als in de achterhoorncellen en in de cellen van de zuil van Clarke, terwijl ook de kernen van Deiters en Bechterew vaak afwijkingen vertoonen. De spieren werden door Lipshutz niet onderzocht. Een bezwaar van het onderzoek van Lipshutz is, dat hij alleen gebruik maakt van de Marchi-kleuring.

Olcott (1938) onderzocht zoowel het zenuwstelsel als het spierweefsel. In het zenuwstelsel en in de perifere zenuwen kon hij geen enkele pathologische verandering waarnemen. De gebruikte kleurmethode vermeldt hij niet, zoodat een vergelijking met het onderzoek van Lipshutz onmogelijk is. In het spierweefsel vond Olcott een proliferatie van de kernen, en hyaliene necrose van de spiervezels.

Alle skeletspieren vertoonden dezelfde veranderingen, daarentegen was de hartspier normaal.

Telford, Emerson en Evans (1939) vinden in de spieren ongeveer dezelfde veranderingen als Olcott. Naast hyaliene degeneratie en vermeerdering van de spierkernen beschrijven zij bindweefselvorming en ophooping van witte bloedcellen. In de spieren van dieren die de ziekte overleefd hadden, zagen zij een fraaie regeneratie optreden. Demole (1939 b) en Demole en Pfaltz (1940) hebben eveneens een onderzoek van het spierweefsel verricht. Zij vinden dezelfde afwijkingen als Olcott en Telford, Emerson en Evans. Evenmin als laatstgenoemde schrijvers vermelden zij een onderzoek van het zenuwstelsel, zodat het meningsverschil hierover nog niet is opgehelderd. Ook de spastische verlamming kan men niet zonder meer verklaren met de gevonden afwijkingen in de spieren.

Het pathologisch anatomische beeld van het zenuwstelsel bij deze ziekte is derhalve nog onduidelijk.

Prophylactische en curatieve proeven.

In een reeks contrôleproeven konden Evans en Burr (1928) aantonen, dat de deficientie van het vitamine E de oorzaak was van de ziekteverschijnselen. Zij vonden hierbij het volgende. Worden de moederdieren na de geboorte van de jongen van een vitamine E-arm op een volwaardig dieet geplaatst, dan blijven de verlammingen achterwege. Eveneens treedt de ziekte niet op, wanneer de moeder op een vitamine E-arm dieet blijft, doch kunstmatig tarwekiemolie aan de jongen wordt toegediend. Laat men moederdieren, die aan E-hypovitaminose lijden, jongen adopteeren van normale moederdieren, dan ontstaan ook bij deze jongen verlammingen.

Het schijnt dus, dat een tekort aan vitamine E gedurende de lactatie een veel grooter invloed heeft op het ontstaan van de verlammingen, dan een tekort gedurende het intrauteriene leven. Wel blijkt echter dat de jongen van aan E-hypovitaminose lijdende moederdieren een grootere praedispositie hebben dan jongen van normale moederdieren.

Morelle en Maisin (1931) waren in staat de verlammingen te voorkomen door aan de moederdieren vóór de geboorte en gedurende de lactatie tarwekiemolie toe te dienen. Wanneer men 5 dagen na de geboorte met deze toediening begon, gelukte het ook nog. Begon men 14 dagen na de geboorte dan ontstond een lichte parese, die spoedig weer verdween. Volgens hen is prophylactische toediening van vitamine E

nog van nut, wanneer een periode van twee weken niet overschreden wordt.

Demole en Pfaltz (1939) vonden dat 2 mg dl-*a*-tocopherol, in een enkele dosis tijdens de graviditeit gegeven, voldoende was, om de zwangerschap ongestoord te doen verlopen, doch het optreden van verlammingen bij de jongen gedurende de lactatie niet kon verhinderen. Een hogere dosis van 10—20 mg was wel voor twee of drie zwangerschappen voldoende, doch voorkwam evenmin het optreden van verlammingen. Het moederdier is in die gevallen waarschijnlijk dus niet in staat, haar vitamine E-reserve in voldoende hoeveelheid te mobiliseeren, om het via de melk aan de jongen af te staan, tenzij er opnieuw gedurende de lactatie tocopherol wordt toegediend. Toediening van dl-*a*-tocopherol of dl-*a*-tocopherolacetaat gedurende de eerste helft der lactatie voorkomt zonder uitzondering de verlammingen. Wordt het in de tweede helft der lactatie toegediend, dan is het wel in staat een lichte parese te genezen, doch op het volledig ontwikkelde ziektebeeld heeft het geen invloed.

Dat het tocopherol in staat was de ziekteverschijnselen te voorkomen, was ook door Barrie (1938a) en door Goettsch en Ritzmann (1939) reeds aangetoond.

Alle pogingen om het volledig ontwikkelde ziektebeeld te genezen zijn mislukt (Evans en Burr 1928, Morelle en Maisin 1931, Olcott en Mattill 1934).

Volwassen ratten.

Ofschoon Evans (1932) in een korte opmerking het voorkomen van spieratrofie bij volwassen ratten reeds vermeldt, danken wij toch de eerste nauwkeurige waarneming aan Ringsted (1935). Na deze eerste publicatie heeft laatstgenoemde zijn onderzoek voortgezet met Einarson. Van hun hand (Einarson en Ringsted 1938) verscheen een uitvoerige beschrijving zoowel van de ziekteverschijnselen als van de pathologisch anatomische afwijkingen bij volwassen ratten, die lange tijd op een vitamine E-vrij dieet geleefd hadden. In tegenstelling met de voortplantingsstoornissen door E-avitaminose zijn hier de ziekteverschijnselen van mannelijke en vrouwelijke ratten dezelfde.

Ziekteverschijnselen.

Einarson en Ringsted (1938) onderscheiden vier stadia. 1e stadium.

Het eerste symptoom van de ziekte is sleepen van de achterste

extremiten met een lichte ataxie, terwijl de gang langzamer is en het gangspoor breder. Krachtsvermindering wordt niet waargenomen. In sommige gevallen valt het haar uit van het achterste deel van het lichaam en van de achterste extremiten. Het dier is levendig en eet goed.

2e stadium.

In dit stadium loopen de dieren met uitgespreide achterpooten. De kracht van de adductoren is aanzienlijk verminderd, de teenen zijn sterk geflecteerd, terwijl in de kniegewrichten de extensie overweegt. Er bestaat een duidelijke ataxie. De dieren loopen vaak op de laterale voetrand. Er treedt een beginnende atrophie op van de spieren van het achterste deel van de romp en van de achterste extremiten, daarentegen blijven de voorste extremiten normaal. Het dier beweegt zich langzaam, maar is overigens levendig.

3e stadium.

Thans bestaat er een karakteristieke gang, waarbij de achterste extremiten sterk geabduceerd zijn, en het achterste deel van het lichaam langs de grond sleept. De ataxie is nog meer toegenomen. Aan de staart en de achterste extremiten bestaat een duidelijke hypaesthesie en hypalgesie, terwijl het haar over een groot deel van de achterste lichaamshelft uitgevallen is, meestal symmetrisch. De dieren zijn minder levendig, de eetlust is gering, en het gewicht neemt af.

4e stadium.

De dieren kunnen thans in het geheel niet meer loopen. Zij liggen de geheele dag op hun zijde met de extremiten en de staart in een abnormale houding. Wanneer zij pogen zich voort te bewegen sleept de achterste lichaamshelft mee. De teenen zijn nog sterker geflecteerd dan in het tweede stadium, de ataxie en dysmetrie hebben een extreme graad bereikt. De sensibiliteit van de staart is blijkbaar gestoord, want het dier ligt er soms uren op, iets wat in normale omstandigheden nooit gebeurt. Alle spieren van de achterste lichaamshelft zijn atrophisch. Ge-regeld ontstaan er trophische stoornissen in de vorm van decubitus en ulcera. Soms wordt er incontinentia urinae waargenomen.

Samenvattend worden dus de volgende symptomen gevonden.

a. Ataxie.

Dit symptoom treedt het eerst op en bereikt meestal een extreme graad.

b. Parese.

De aard hiervan is slap. Alleen in het tweede stadium wordt soms een voorbijgaande spasticiteit waargenomen.

c. Atrophie.

Deze is het eerst zichtbaar aan de bilspieren, terwijl later ook de spieren van de dijbeenen en de buik atrophisch worden.

d. Sensibiliteitsstoornissen.

Hoewel dit geen constant symptoom is, wat betreft de tastzin en de pijnzin, is het diepe gevoel steeds gestoord.

e. Trophische stoornissen.

Deze treden vrij regelmatig op aan het achterste deel van de romp, de achterste extremiteiten en de staart. Met name aan de laatste ontstaan vaak ulceraties, de temperatuur is meestal lager dan gewoonlijk en de kleur licht cyanotisch. Ook de haaruitval, die gepaard gaat met een atrophie van de huid, moet waarschijnlijk als een trophische stoornis worden opgevat.

De ziekte beperkt zich meestal tot de achterste lichaamshelft, terwijl de voorste lichaamshelft en de voorste extremiteiten in de regel geen afwijkingen vertoonen. Slechts bij twee dieren werd door *Einarson* en *Ringsted* een verlamming van de voorste extremiteiten waargenomen, en dat slechts in lichte mate.

Alle vrouwelijke ratten vertoonen een typische resorptie-steriliteit (*Ringsted* 1935). Wanneer zij therapeutisch vitamine E krijgen, kunnen zij in het eerste en tweede ziektestadium nog levende jongen ter wereld brengen.

De tijd waarin de paresen ontstaan hangt van het dieet af. Bij een zeer streng vitamine E-vrij dieet worden de eerste ziekteverschijnselen reeds waargenomen na 15—26 weken. Bij een minder streng dieet treden zij pas na ongeveer 22 maanden op. De overgang van het eerste in het tweede stadium is eveneens van het dieet afhankelijk, en bedraagt ongeveer 3—15 maanden. Het geheele ziekteproces speelt zich af in ongeveer 2—3 jaar.

Burr, Brown en Moseley (1937), *Evans, Emerson en Telford* (1938), *Demole en Pfaltz* (1940) en *Monnier* (1941) geven een overeenkomstige beschrijving van de ziekteverschijnselen.

Knowlton en Hines (1938) vonden een verminderde contractiliteit van de atrophische spieren bij elektrische prikkeling. Tevens stelden zij vast, dat het creatinegehalte van deze spieren verminderd was, terwijl

het chloridegehalte vermeerderd was. Zij meenden eveneens waargenomen te hebben, dat mannelijke ratten ernstiger door de ziekte worden aangetast dan vrouwelijke ratten.

Verzár (1939) constateerde dat de creatine uitscheiding met de urine bij ratten, die verlammingen hadden, duidelijk verhoogd was, terwijl de creatinine uitscheiding verminderd was. Hij was in staat met dl-*a*-tocopherol de creatinurie weer tot het normale peil terug te brengen, doch de creatinine uitscheiding bleef verminderd. Na het staken van de tocopherol behandeling steeg de creatinurie weer onmiddellijk.

Terwijl bij normale ratten na subcutane injectie van 10 mg creatine een duidelijk verhoogde creatinurie optrad, bleef bij vitamine E-vrije ratten, die met tocopherol behandeld werden, een stijging van de creatinurie achterwege.

Op grond van deze proeven meent Verzár dat het tocopherol de fixatie van het creatine in de spier bevordert.

Demole en Knapp (1941) beschrijven een progressieve exophthalmus, die soms reeds na drie maanden optreedt. Of deze ontstaat door een parese van de oogmusculatuur, dan wel door een retrobulbair oedeem is nog niet opgehelderd.

Pathologische anatomie.

Een speciale studie hebben Einarson en Ringsted (1938) gewijd aan de pathologisch anatomische afwijkingen. Behalve een lichte pneumonie werden aan de inwendige organen geen ziekelijke veranderingen waargenomen. Daarentegen vertoonden het ruggemerg, de perifere zenuwen en de spieren duidelijke afwijkingen.

a. R u g g e m e r g.

Op drie plaatsen komen pathologische veranderingen voor: 1e in de funiculus gracilis en cuneatus, 2e in de motorische voorhoorncellen en 3e in de pyramidebaan. Deze verschillen al naar het ziektestadium waarin het dier verkeert. Bij dieren, die klinisch de verschijnselen van het eerste stadium vertoonen, zijn meestal alleen de strengen van Goll en Burdach aangedaan. In het tweede stadium, waarin een parese van de adductoren optreedt, worden behalve de afwijkingen in de strengen van Goll en Burdach, ook degeneratieve veranderingen in de motorische voorhoorncellen gevonden. Tenslotte vertoonen dieren, die in het derde en vierde stadium verkeerden, naast de aandoening van de funiculus gracilis en cuneatus, en van de motorische voorhoorncellen, een degeneratie van de pyramidebaan.

Dat er steeds een slappe en nooit een spastische parese wordt waargenomen laat zich verklaren door het feit, dat de degeneratie van de voorhoorncel steeds voorafgaat aan die van de pyramidebaan. In de zijstrengen, evenals in de tractus rubro-spinalis en vestibulo-spinalis, worden nooit afwijkingen gevonden. De voorbijgaande spasticiteit die soms in het tweede stadium voorkomt, willen Einarson en Ringsted veel meer beschouwen als een overheerschen van de antagonist, dan als een extrapyramidale rigor. Hiermee is in overeenstemming dat de kernen van de medulla oblongata en het mesencephalon, met name de nucleus ruber en de kern van Deiters, steeds normaal zijn. Ook in de pyramidecellen van de groote hersenen en in de cellen van de kleine hersenen worden nooit afwijkingen gevonden.

Het ziekteproces begint in de regel lumbosacraal. Van hier gaat het proces naar boven en stijgt soms op tot in het vijfde thoracaalsegment. De meest uitgebreide afwijkingen worden echter steeds lumbosacraal gevonden. Soms vindt men een sterke demyelinisatie in de strengen van Goll en Burdach van het vijfde cervicaal- tot het eerste thoracaalsegment, en van het derde lumbaal- tot het tweede sacraalsegment, terwijl het thoracale gedeelte vrijwel geheel intact is. De degeneratie van de motorische voorhoorncellen beperkt zich bijna steeds tot het lumbosacrale gedeelte, en stijgt zelden hooger dan tot het negende thoracaalsegment. Terwijl de strengen van Goll en Burdach vaak zwaar zijn beschadigd, zijn de spinaal gangliën steeds intact.

Voor het vaststellen van bovengenoemde afwijkingen maakten Einarson en Ringsted gebruik van verschillende kleurmethode. Het meest werd gebruikt de kleurmethode van Weigert en de gallocyanine methode (Einarson 1932). Met de Marchi-kleuring vonden zij meestal geen afwijkingen.

Histologisch bestaat het ziekteproces uit een typische parenchymateuze degeneratie, met verdwijnen van cellen, mergscheeden en ascylinders. Vaak treedt er eenige gliawoekering voor in de plaats, doch deze is meestal matig. Perivasculaire of meningeale infiltratie wordt niet opgemerkt. De eerste pathologische verandering in de motorische voorhoorncellen is het optreden van chromophilie. Daarna ontstaat er een irreversibele sclerose.

b. Periphere zenuwen.

Afwijkingen treden meest op in het derde en vierde ziektestadium en zijn voornamelijk gelocaliseerd in de plexus lumbosacralis. Wanneer de periphere zenuw wordt aangedaan, ontstaat er eerst een parenchyma-

teuze degeneratie. De mergscheeden zijn gezwollen en kleuren minder intensief. Zilverimpregnatie brengt een beginnende zwelling van de ascylinders aan het licht. Later ziet men fragmentatie van de mergscheede optreden met een tamelijk intensieve demyelinisatie. Met scharlakenrood is er een aanzienlijke hoeveelheid vet zoowel in de cellen van de scheede van Schwann, als in het mesodermale weefsel aan te toonen.

c. Spieren.

In het derde en vierde ziektestadium worden in de atrophische spieren karakteristieke veranderingen gevonden. Tusschen velden van normale spiervezels, bevindt zich vaak een veld van atrophische vezels. Op lengtedoorsnede ziet men dikwijls een lange rij van cellen axiaal in de spiervezels. Hier en daar treedt er een lengtesplijting van de vezel op, de hypolemmale kernen zijn in aantal sterk toegenomen, terwijl het sarcoplasma rond deze kernen sterk vermeerderd is. Een enkele maal ziet men vacuolevorming in een spiervezel, de dwarsstreeping blijft daarentegen behouden. Soms zijn de atrophische spiervezels gelegen tusschen normale vezels, en niet gerangschikt in aparte velden. Dit laatste wordt vooral gevonden bij dieren, die nog in het eerste of tweede ziektestadium verkeerden. Temidden van deze onregelmatig gerangschikte atrophische vezels wordt wel eens een hypertrophische vezel waargenomen.

Na Einarson en Ringsted hebben ook Evans, Emerson en Telford (1938), Knowlton, Hines en Brinkhous (1939 a), Demole en Pfaltz (1940) en Monnier (1941) pathologisch anatomische onderzoekingen verricht. Hun resultaten komen vrijwel geheel overeen met die van eerstgenoemde onderzoekers. Slechts op enkele punten vermelden zij een afwijkende bevinding. Zoo beschrijven Evans, Emerson en Telford ophooping van leucocyten in de spieren, met daarnaast bindweefselvermeerdering. Knowlton, Hines en Brinkhous vinden vaak een hyaline degeneratie. Bij ratten, die naast het vitamine E-vrij dieet therapeutisch dl-a-tocopherol krijgen blijft het spierweefsel volkomen normaal. Volgens Monnier zijn er reeds vóór het optreden der paresen veranderingen in de spieren waar te nemen. Hij vindt een veel sterkere gliareactie in het ruggemerg dan Einarson en Ringsted, terwijl volgens hem ook de cellen van de columna intermedio-lateralis niet geheel normaal zijn.

Bij ratten met progressieve exophthalmus konden Demole en Knapp (1941) een duidelijke degeneratie in de oogspieren constateren, bestaande uit toename van de spier- en sarcolemmakernen en verdwijnen van de dwarse streeping.

Therapeutische proeven.

In de experimenten van bovengenoemde onderzoekers was het vitamine E de eenigste voedingsfactor, die in het dieet ontbrak. Alle andere bekende vitamines waren in voldoende hoeveelheid aanwezig. Toevoeging van een vitamine E-paraat aan het dieet beschermde de dieren volkomen tegen het optreden der ziekteverschijnselen. Alle onderzoekers zijn dan ook van oordeel, dat deze ziekte als een uiting van E-avitaminose moet worden opgevat.

Pogingen om de ziekte therapeutisch met vitamine E te beïnvloeden hebben weinig succes gehad.

Volgens Einarson en Ringsted (1938) mogen de dieren niet langer dan anderhalve maand op een vitamine E-vrij dieet geleefd hebben, om door toediening van vitamine E het optreden der ziekteverschijnselen met zekerheid te voorkomen. Wanneer de ziekte eenmaal manifest is geworden, is genezing niet meer mogelijk. Wel is het gelukt om het voortschrijden der ziekte te beperken, door vanaf het eerste stadium het vitamine E rijkelijk toe te dienen. Begint men in een later stadium, dan is er geen invloed op het ziekteverloop waar te nemen.

Burr, Brown en Moseley (1937), Knowlton en Hines (1938), Mackenzie, Mackenzie en McCollum (1939), Demole en Verzár (1939) en Demole en Pfaltz (1940) komen tot dezelfde conclusies.

Knowlton, Hines en Brinkhous (1939, 1939a) konden bij ratten, die van het begin der proef af therapeutisch vitamine E kregen, geen afwijkingen vinden bij microscopisch onderzoek van het spierweefsel.

Einarson en Ringsted (1938) hebben de vraag gesteld of het vitamine E, waarvan de deficiëntie bij de rat neurologische afwijkingen veroorzaakt, identiek is met het vitamine E dat noodig is voor de voortplanting bij de rat, of dat een neurotrope en gonadotrope vitamine E-factor onderscheiden moeten worden.

Het blijkt dat de neurotrope factor — zooals zij gemakshalve genoemd zal worden — evenals de gonadotrope factor in de organen kan worden

opgestapeld, en er eveneens langzaam uit kan verdwijnen. Echter blijkt, dat er bij deficientie veel eerder voortplantingsstoornissen optreden dan neurologische afwijkingen. Volgens Einarson en Ringsted kan dit op twee wijzen geïnterpreteerd worden:

- a. de neurotrophe en gonadotrope factor is dezelfde, maar de manifestatie is verschillend;
- b. het zijn twee verschillende factoren, waarvan de deficientie symptomen eveneens verschillend zijn.

In therapeutisch opzicht bestaat er een duidelijke overeenkomst. Ook de neurologische afwijkingen zijn te voorkomen door prophylactische toediening van vitamine E. Is de ziekte eenmaal manifest geworden, dan kan zij evenals de testisdegeneratie bij de mannelijke rat, niet meer genezen worden (zie pag. 12).

Konijnen en cavia's.

Bij hun onderzoek over de invloed van het vitamine E op de vruchtbaarheid van konijnen en cavia's namen Goettsch en Pappenheimer (1931) waar, dat deze dieren op een dieet, waarin het vitamine E door ferrichloride vernietigd was, niet lang genoeg in leven bleven om de vruchtbaarheid te bestudeeren, daar zij verlammingen kregen van de willekeurige spieren, en spoedig daarna stierven.

Deze waarneming is bevestigd door Morgulis en Spencer (1936), Morgulis, Wilder en Eppstein (1938), Morgulis (1938, 1938a), Shimotori, Emerson en Evans (1939), Mackenzie en McCollum (1939, 1940) en Morris (1939).

Over de oorzaak van deze ziekte verschilt men van meening. Daarentegen komt de beschrijving der ziekteverschijnselen bij alle onderzoekers vrijwel overeen.

Ziekteverschijnselen.

Mackenzie en McCollum (1940) geven hiervan de duidelijkste beschrijving. Zij onderscheiden drie stadia. In het eerste stadium wordt verhoogde creatinurie, verminderd voedselgebruik en gewichtsverlies waargenomen. De creatinurie, die normaal per dag bij het konijn en de cavia 10 mg bedraagt, kan tot 40, 60 of 80 mg per dag stijgen. Deze verschijnselen ontstaan gewoonlijk al na een week. Het tweede stadium is gekenmerkt door het optreden van paresen. De dieren vallen gemakkelijk op hun zijde en komen pas met veel moeite weer

uit deze positie overeind. In het derde stadium treedt acuut een slappe verlamming van de spieren op. Meestal sterven de dieren 1—4 dagen na het ontstaan van deze acute spierdystrophie, doch soms blijven zij nog eenige tijd in leven. Herstel wordt nooit waargenomen. In de regel gaat de parese vooraf aan de atrophie. Morgulis en Spencer (1936) namen waar, dat in sommige gevallen de atrophie eerst optrad, en dat pas daarna de pasesen ontstonden. Zij meenden te kunnen vaststellen, dat er bij dieren van een bepaald nest een grootere praedispositie voor de ziekte bestond dan bij dieren van een ander nest. Goettsch en Brown (1932) vonden, dat het creatinegehalte van de spieren zoowel absoluut als relatief te laag was. Victor (1934) stelde vast, dat de elektrische prikkelbaarheid van de zieke spieren sterk verminderd was, terwijl het zuurstofverbruik aanmerkelijk verhoogd was. Dit laatste is echter tegengesproken door Wood en Hines (1937), die een normaal zuurstofverbruik vonden. Tijdens de korte observatiemogelijkheden konden Goettsch en Pappenheimer (1931) geen stoornis in de oestrus cyclus waarnemen. Bij konijnen ontwikkelde de dystrophie zich iets sneller dan bij cavia's, doch overigens werden er geen verschillen gevonden.

Voor het constateeren van het begin der ziekte moeten volgens Mackenzie en McCollum (1940) de drie volgende symptomen aanwezig zijn: creatinurie, verminderd voedselgebruik en gewichtsverlies. Eén dezer verschijnselen is niet voldoende. Blijkbaar veroorzaakt het vitamine E-tekort een verminderde voedselopname, die op haar beurt verantwoordelijk is voor het gewichtsverlies.

Het is waarschijnlijk, dat de verhoogde creatinurie verband houdt met het verminderde creatinegehalte van de spieren (Mackenzie en McCollum 1940).

Mackenzie, Levine en McCollum (1940) beschrijven naast de acute ook een chronische vorm van spierdystrophie, die zij verkregen door hun proefdieren een minimale dosis tocopherol ($\frac{1}{2}$ mg per dag) toe te dienen. Deze dieren krijgen een creatinurie, en bij obductie worden er microscopische veranderingen in de spieren gevonden, die overeenkomen met die bij de acute vorm. Behalve de creatinurie vertoonen deze dieren klinisch geen afwijkingen, met name is er van atrophie of pasesen geen sprake.

Pathologische anatomie.

Bij de obductie blijken macroscopisch bijna alle willekeurige spieren

aangedaan, doch de buikspieren en de bovenbeenspieren in het bijzonder (Goettsch en Pappenheimer 1931, Chor en Dolkart 1939). De spieren zijn atrophisch en geelbruin van kleur. Aan de inwendige organen worden in de regel geen afwijkingen gevonden. Microscopisch vertoonen de spieren van romp en extremiteiten de grootste veranderingen. De spiervezels zijn wasachtig en hyaliene gedegeneerd, terwijl een groot aantal vervangen is door vet en bindweefsel. De degeneratie is niet egaal, sommige vezels zijn slechts weinig aangedaan, terwijl andere geheel gedegeneerd zijn. In de laatste vallen de spierkernen uiteen en verdwijnen op enkele plaatsen geheel. Een enkele maal wordt celvermeerdering gevonden, met een poging tot regeneratie. In een vergevorderd stadium zijn er nog slechts enkele atrophische spiervezels tusschen groote velden van vet en bindweefsel.

Aan het myocard en de gladde spiervezels worden geen afwijkingen gevonden, terwijl ook de kauw- en tongspieren, zelden zijn aangedaan.

Het ruggemerg en de periphere zenuwen zijn volkomen intact, evenals de motorische eindplaat (Rogers, Pappenheimer en Goettsch 1931).

De chronische vorm van spierdystrophie vertoont dezelfde afwijkingen, doch veel minder uitgebreid.

In tegenstelling tot bovengenoemde schrijvers komen Ekblad en Wohlfart (1940) tot andere pathologisch anatomische bevindingen. In het ruggemerg vinden zij veel grootere afwijkingen dan in de spieren. Terwijl de witte stof van het ruggemerg normaal is, vertoont de grijze stof duidelijke pathologische veranderingen, in de zin van degeneratie van de zenuwcellen. Alle cellen, ook die van de spinalganglien schijnen aangetast, doch de motorische voorhoornzellen zijn het meest beschadigd. Nergens is retrograde degeneratie aanwezig. Volgens deze onderzoekers wijst dit er op, dat het ziekteproces primair in het ruggemerg gelocaliseerd moet worden en niet in de periphere zenuw of in de spier. In de periphere zenuwen zijn slechts geringe veranderingen waar te nemen. De spieren vertoonen een in regelmatige velden optredende secundaire atrophie, die beschouwd moet worden als een gevolg van de degeneratie van de motorische voorhoornzellen. Een enkele maal worden veranderingen waargenomen, die lijken op primaire spieratrophie, zoals deze gevonden wordt bij de dystrophia musculorum progressiva.

Een wasachtige degeneratie van de spieren werd door Ekblad en Wohlfart nooit waargenomen. Zij beschouwen de door Goettsch en Pappenheimer (1931) beschreven degeneratie als een kunstproduct, ontstaan door een te snelle fixatie na de dood,

waardoor partieele contracties kunnen optreden, die precies het beeld kunnen geven van wasachtige degeneratie.

Gezien de tegenspraak in de literatuur is het pathologisch anatomisch beeld van deze ziekteverschijnselen nog niet duidelijk.

Prophylactische en curatieve proeven. Aetiologie.

Reeds Goettsch en Pappenheimer (1931) namen proeven, om na te gaan wat de oorzaak van deze spieraandoening was. In hun dieet was het vitamine E de eenige factor die ontbrak. Werden ratten op dit dieet geplaatst, dan vertoonden zij na verloop van tijd een typische steriliteit, doch zij kregen geen verlammingen.

Toevoeging van tarwekiemolie aan het dieet kon bij konijnen en cavia's de dystrophie noch genezen, noch voorkomen. Wanneer het dieet niet met ferrichloride behandeld werd, trad de dystrophie eveneens op. Of een tekort aan vitamine E voor de ziekteverschijnselen aansprakelijk moest worden gesteld kon door deze schrijvers derhalve niet met zekerheid worden aangetoond. Morgulis en Spencer (1936) komen tot de conclusie, dat de ziekteverschijnselen veroorzaakt worden door het ontbreken van twee factoren. Beide zijn zij aanwezig in tarwekiemen. In latere publicaties (Morgulis, Wilder en Eppstein 1938, Morgulis 1938, 1938 a) bevestigen zij dit, en zijn zij van oordeel, dat de eene factor een in vet oplosbare stof is, die identiek is met het vitamine E, terwijl de andere factor in water oplosbaar is en waarschijnlijk tot het vitamine B-complex behoort.

Mackenzie en McCollum (1939) verkregen daarentegen positiever resultaten. Het gelukte hun met het synthetische tocopherol de ziekteverschijnselen te voorkomen. Morris (1939) en Shimotori, Emerson en Evans (1939) hebben dit onderzoek bevestigd. In een latere publicatie hebben Mackenzie en McCollum (1940) hun resultaten nog nader uitgewerkt. Volgens hen is de spierdystrophie niet alleen te voorkomen maar ook te genezen. Dit laatste is zelfs mogelijk bij dieren, die in het tweede of derde stadium van de ziekte verkeerden. Wordt bij deze dieren later sectie verricht, dan blijken de spieren normaal. Het eerste teken van genezing na toediening van tocopherol is de snelle afname van de creatinurie. Van 80 mg per dag daalt dit de volgende dag reeds tot 40 mg en na 2—3 dagen meestal tot 10 mg. Na 1—2 dagen wordt ook het voedselgebruik grooter en begint het gewicht te stijgen. Twee tot vier dagen later wordt een verbetering in de motoriek bemerkt en na een week zijn de bewegingen

weer normaal. De dosis, die voor genezing noodig is, bedraagt 3 mg per dag.

De chronische vorm van spierdystrophie geneest nog gemakkelijker dan de acute vorm (Mackenzie, Levine en McCollum 1940). Uit hun proeven meenen Mackenzie en McCollum (1940) te kunnen berekenen, dat het normale verbruik dagelijks ongeveer 0.7—1 mg tocopherol per kilogram lichaamsgewicht bedraagt.

Bovengenoemde onderzoekers (Mackenzie, Levine en McCollum 1940) hebben ook getracht de tegenspraak te verklaren, die er bestaat tusschen hun uitkomsten en die van Goettsch en Pappenheimer en van Morgulis en medewerkers. Zij meenen, dat de afwijkende uitkomsten van deze onderzoekers veroorzaakt worden doordat zij het vitamine E-praeparaat met het voedsel mengen. In tegenstelling hiermee geven Mackenzie en medewerkers het tocopherol steeds apart. Waarschijnlijk is het onbestendige vitamine E door menging met het dieet inactief gemaakt.

Op grond van het nauwkeurige onderzoek van Mackenzie en medewerkers, kan wel aangenomen worden, dat deze spierdystrophie bij konijnen en cavia's veroorzaakt wordt door E-avitaminose.

Andere dieren.

Behalve bij ratten, konijnen en cavia's zijn bij enkele andere dieren neurologische afwijkingen beschreven, die mogelijkerwijs veroorzaakt worden door een tekort aan vitamine E. De publicaties hierover zijn schaarsch, terwijl bovendien weinig contrôleproeven genomen zijn, zoodat men er zich op grond van de literatuur moeilijk een oordeel over kan vormen, of deze ziekteverschijnselen inderdaad door een E-avitaminose veroorzaakt worden. Om deze reden zullen wij volstaan met een korte vermelding van deze publicaties.

Pappenheimer en Goettsch (1931) beschrijven bij kuikens, die op een vitamine E-arm dieet geplaatst waren, ataxie, tremores en clonische krampen. Deze symptomen ontstaan plotseling, gewoonlijk tusschen de 18e en 25e levensdag en eindigen meestal met de dood. Bij pathologisch anatomisch onderzoek vinden zij oedeem, necrose en haemorrhagieën in het cerebellum.

Dezelfde onderzoekers (Pappenheimer en Goettsch 1934) beschrijven neurologische afwijkingen bij jonge eenden, in de zin van een ernstige en progressieve myasthenie, die binnen enkele dagen met de dood eindigt. Hier is het centraal zenuwstelsel intact, doch de spieren

vertoonen een uitgebreide hyaliene necrose. Het creatinegehalte van de spieren is verminderd. Voor deze jonge eenden gebruikten zij hetzelfde dieet als voor de bovenbeschreven kuikens.

Anderson, Elvehjem en Goncè (1939) namen waar, dat jonge honden, waarvan de moeder lange tijd op een vitamine E-arm dieet geleefd had, gedurende de lactatie een acute spierzwakte vertoonden. De tonus van de spieren was laag, terwijl de dieren buitengewoon gevoelig waren voor pijnprikkels. Ook bij de moederdieren ontwikkelden zich deficiëntieverschijnselen, zooals gewichtsverlies, haaruitval en cachexie. Met dl-a-tocopherol waren de ziekteverschijnselen bij de jonge dieren geheel te voorkomen. Wanneer de ziekte reeds manifest was geworden, was zoowel bij jonge als bij oude dieren nog een aanzienlijke verbetering te verkrijgen.

Madsen, McCay en Maynard (1933) beschrijven verlammingen bij geiten, die op een synthetisch dieet leefden. Microscopisch vertoonen de spieren een hyaliene en wasachtige degeneratie. Het is niet duidelijk, of hier een E-avitaminose in het spel is, dan wel of deze verschijnselen aan een andere oorzaak moeten worden toegeschreven.

Vergelijking met neurologische aandoeningen bij de mensch.

Einarson en Ringsted (1938) hebben de door hen beschreven afwijkingen vergeleken met neurologische aandoeningen bij de mensch. Zij zijn van oordeel, dat de pathologisch anatomische veranderingen in het ruggemerg bij volwassen ratten opgevat moeten worden als een combinatie van tabes en amyotrophische lateraalsclerose. De afwijkingen in de spieren vertoonen overeenkomst zoowel met die bij dystrophia musculorum progressiva als met die bij amyotrophische lateraalsclerose.

Karakteristiek voor de tabes is de degeneratie van de achterstrengen van het ruggemerg (Richter 1935, Hallervorden 1936), terwijl de amyotrophische lateraalsclerose gekenmerkt is door een degeneratie van de pyramidebanen en de motorische voorhoorncellen (Schaffer 1936). In de atrophische spieren bij amyotrophische lateraalsclerose vindt men regelmatig gerangschikte velden van atrophische vezels (Slauck 1936, Wohlfahrt en Wohlfahrt 1935). Daarentegen zijn de atrophische spiervezels bij de dystrophia musculorum progressiva zeer onregelmatig gerangschikt tusschen normale en hypertrophische vezels (Curschmann 1936).

In het begin der ziekte gelijken de pathologisch anatomische veran-

deringen in de spieren bij volwassen ratten op de afwijkingen bij de dystrophia musculorum progressiva bij de mensch, terwijl in de latere stadia er meer overeenkomst bestaat met de spieratrofie bij amyotrophische lateraalsclerose.

Voortbouwend op de theorie van Ken Kuré (1931), die de dystrophia musculorum progressiva opvat als een degeneratie van het autonome zenuwstelsel, achten Einarson en Ringsted het mogelijk, dat de pathologisch anatomische veranderingen bij volwassen ratten op de volgende wijze ontstaan: Door deficientie van het vitamine E wordt primair het sympathische systeem beschadigd. Bij voortschrijden van de ziekte ontstaat een stoornis in de autonome innervatie, die veranderingen tengevolge heeft, welke gelijken op die bij dystrophia musculorum progressiva. Wanneer de E-avitaminose lange tijd bestaan heeft, wordt ook het spinale systeem aangetast, waardoor een systeemdegeneratie ontstaat, die overeenkomt met een combinatie van tabes en amyotrophische lateraalsclerose. Hierdoor krijgen de spieren tenslotte het beeld van een neurogene degeneratie. Met nadruk wijzen Einarson en Ringsted erop, dat hun theorie voorloopig slechts als een werkhypothese moet worden opgevat.

Ekblad en Wohlfart (1940), Chor en Dolkart (1939) en Monnier (1941) hebben eveneens een vergelijking gemaakt met neurologische aandoeningen bij de mensch.

Ekblad en Wohlfart zijn van oordeel, dat de afwijkingen, die zij bij konijnen en cavia's vonden, niet met een bepaalde aandoening bij de mensch gelijk kunnen worden gesteld. Wel meenen zij, dat sommige van hun waarnemingen steun geven aan de theorie van Ken Kuré (1931) omtrent de pathogenese van de spierdystrophie.

Volgens Chor en Dolkart vertoonen de pathologisch anatomische afwijkingen in de spieren bij konijnen en cavia's veel overeenkomst met de wasachtige degeneratie, die soms bij pneumonie en typhus gevonden wordt.

Monnier is van meening dat het acute neuromusculaire syndroom bij jonge ratten totaal verschilt van de chronische afwijkingen bij de mensch. Daarentegen vindt hij, dat er wel punten van overeenkomst bestaan tusschen de afwijkingen bij de mensch en de afwijkingen bij volwassen ratten. Evenals Einarson en Ringsted denkt hij hierbij aan amyotrophische lateraalsclerose, tabes en dystrophia musculorum progressiva.

HOOFDSTUK III.

VITAMINE E-THERAPIE IN DE NEUROLOGIE.

De vergelijking, die door Einarson en Ringsted (1938) gemaakt werd van de pathologisch anatomische afwijkingen bij ratten en neurologische aandoeningen bij de mensch, zooals de amyotrophische lateraalsclerose en de spierdystrophieën, is voor Wechsler (1940) en Bicknell (1940) onafhankelijk van elkaar, aanleiding geweest het vitamine E therapeutisch bij deze ziekten toe te passen. Tevens is men ertoe overgegaan het vitamine E bij andere neurologische aandoeningen toe te passen en het in combinatie te geven met het vitamine B-complex.

De gunstige resultaten, die Wechsler en Bicknell meenden waar te nemen, zijn door latere onderzoekers ten deele wel, doch grootendeels niet bevestigd.

Amyotrophische lateraalsclerose.

Wechsler (1940) beschrijft twee patiënten, waarvan één door behandeling met vitamine E geheel genezen werd, terwijl de andere aanzienlijk verbeterde. Daar deze eerste patiënt, een man van 52 jaar, het eenige geval in de literatuur is van volkomen genezing, zullen wij hier iets langer bij stilstaan. Sedert drie maanden klaagde hij over krachtsvermindering in de linker hand en moeheid in de beenen. Bij neurologisch onderzoek werd gevonden, dat de armreflexen positief waren, links hooger dan rechts, de buikreflexen links lager dan rechts, de kniepeesreflexen links hooger dan rechts, terwijl de Achillespeesreflexen rechts en links gelijk waren. Pathologische reflexen ontbraken. Aan de linker arm bestond een slappe parese met atrophie van de Mm. interossei, de thenar en de hypothenar. Af en toe waren fibrillaire contracties in de linker arm en de linker schouderspieren waar te nemen, doch de electriche reacties waren niet duidelijk veranderd. De sensibiliteit was voor alle qualiteiten intact. Het bloed-, liquor-, röntgen- en lipiodolonderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht. Vitamine B₁-therapie had geen resultaat. Na behandeling met 3 × daags 3 mg Ephyнал (dl-a-tocopherol-

acetaat) trad vrijwel onmiddellijk verbetering op. Enkele weken later kon patiënt zijn jasknoopen weer vastmaken en zijn hand bij het eten gebruiken. Door toevallige omstandigheden werden de medicijnen drie dagen weggelaten. De krachteloosheid keerde terug, doch er trad weer onmiddellijk herstel in na hervatting van de behandeling. Vier weken later werden de medicijnen doelbewust weggelaten met hetzelfde gevolg. Bij ontslag uit de kliniek was de kracht in de linker arm weer normaal en de atrophie van de kleine handspieren begon te verdwijnen.

Hoewel het verkregen resultaat bepaald gunstig genoemd moet worden, is naar onze meening de diagnose aanvechtbaar. Ook op de Neurologenvergadering te New York, waar Wechsler deze patiënt besprak, is hierop gewezen (Wechsler 1940 a). Differentiaaldiagnostisch komen ook neuritis en arachnoïditis in aanmerking, waarbij prognose en ziektebeloop geheel anders zijn.

De tweede patiënt van Wechsler, een typisch geval, was een vrouw van 36 jaar met atrophie aan de handen, parese van de beenen met knieclonus, bulbaire verschijnselen met slikklachten, tongatrophie en fibrillaire contracties van de tong. Nadat patiënte 3 maanden met 3 × daags 3 mg Ephynal behandeld was, waren de slikklachten afgenomen en de fibrillaire contracties van de tong verdwenen, terwijl de tong minder atrophisch was en ook het lopen iets beter was geworden. Bij deze patiënte werd dus wel verbetering, doch geen genezing verkregen.

In tegenstelling met Wechsler gebruikt Bicknell (1940) geen synthetisch praeparaat, doch versche tarwekiemen. Hiermede behandelde hij vier typische gevallen van amyotrophische lateraalsclerose. Bij één patiënt verkreeg hij een aanzienlijke verbetering, een andere patiënt bleef gedurende drie maanden stationair, terwijl bij de twee overigen de behandeling in het laatste stadium van bulbaire paralyse gestaakt moest worden.

In een latere publicatie heeft Wechsler (1940 b) de behandeling van een grooter aantal patiënten beschreven. Van een groep van twintig patiënten, die nauwkeurig geobserveerd konden worden, schenen twee genezen, vier vertoonden een aanzienlijke verbetering, bij vijf was er sprake van een geringe verbetering, terwijl bij de overige negen de toestand gelijk bleef of achteruitging. De doseering bedroeg dagelijks 30—50 mg Ephynal per os. Bovendien kreeg een deel der patiënten dagelijks een intramusculaire injectie van een vitamine E-paeparaat, overeenkomend met 50 mg tocopherol.

Denker en Scheinmann (1941) behandelden 11 patiënten, bij wie de diagnose vaststond, met *a*-tocopherol, dat zij zoowel oraal

als parenteraal toedienden in een dagelijksche dosis van ongeveer 100 mg. Eén ervan stierf binnen drie weken, de overigen werden minstens gedurende een maand behandeld, terwijl de langste behandelingsduur drie maanden bedroeg. Toxische verschijnselen werden niet waargenomen. Ofschoon zij veel hoger doseerden dan Wechsler en Bicknell, zagen zij geen enkel therapeutisch effect. Van deze patiënten kregen twee bulbaire verschijnselen en stierven, twee gingen achteruit, terwijl bij zeven geen objectieve of subjectieve verbetering was waar te nemen.

Tot dezelfde negatieve resultaten komen Ferrebee, Klingman en Frantz (1941). Zij behandelden zes patiënten tegelijk met verschillende vitamine E-praeparaten, zowel natuurlijke als synthetische, in de volgende hoge doseering: 2 dd 5 g tarwekiemen, 3 dd 1 tablet van 10 mg dl-*a*-tocopherolacetaat, 2 dd 1 of 2 capsules tocopherex van 40 mg dl-*a*-tocopherol, en 1—2 \times per week één intramusculaire injectie van 100—200 mg dl-*a*-tocopherol in steriele olie. Bovendien gaven zij 1 \times daags 10—30 mg pyridoxine hydrochloride (vitamine B₆) opgelost in water. De behandelingsduur varieerde van 1½—3 maanden. Verbetering kon niet geconstateerd worden, verschillende patiënten gingen zelfs achteruit. Vergeleken met vroegere patiënten scheen het voortschrijden der ziekte niet vertraagd.

Atzert (1941) beschrijft bij twee patiënten een aanzienlijke verbetering van de bulbaire verschijnselen door herhaalde kuren van 18 mg Ephynal per dag gedurende drie weken met telkens een interval van 4—5 weken. Bij beide patiënten was de ziekte kort tevoren ontstaan. De behandelingsduur bedroeg een jaar en een half jaar.

Van een reeks van zes patiënten verkreeg Vogt—Möller (1942) door behandeling met 3 dd 2 g tarwekiemolie bij drie patiënten verbetering, één bleef stationair, terwijl de beide anderen, niettegenstaande de behandeling, bulbaire verschijnselen kregen. De observatietijd, gedurende welke de behandeling steeds werd voortgezet, bedroeg anderhalf tot drie jaar.

Rosenberger (1941) bereikte verbetering bij acht van de negen patiënten die hij met dl-*a*-tocopherol en vitamine B₁ behandelde, daarentegen konden Alpers, Gaskill, Cantarow en Yaskin (1941) bij een groep van zes patiënten met dezelfde therapie geen verbetering waarnemen.

Door Monnier (1941a) werd bij een geval van amyotrophische lateraalsclerose, na behandeling met 3 dd 10 mg tocopherol gedurende verscheidene weken, een verbetering van de kracht in de handen beschreven.

Ravina en Plichet (1940) en Demole (1940) wijdden een algemeene bespreking aan de vitamine E-therapie bij amyotrophische lateraalsclerose en spierdystrophieën, doch behandelden zelf geen patiënten.

Spierdystrophieën.

Bicknell (1940) behandelde een serie van 18 patiënten, lijdende aan de myopathische vorm van spierdystrophie (Erb) met tarwekiemen. Dit waren alle klassieke gevallen, waarbij de behandeling varieerde van 1—8 maanden. Bij 12 patiënten meende hij eenige verbetering te kunnen vaststellen, terwijl 6 patiënten niet verbeterden of zelfs achteruit gingen. De verbetering bestond voornamelijk in het iets krachtiger worden van de armen, iets beter kunnen lopen, of iets beter rechtop kunnen zitten. Van genezing was geen sprake. Bij een patiënt met neurale spierdystrophie (Charcot—Marie) had twee maanden behandeling geen effect.

Evenals bij de patiënten met amyotrophische lateraalsclerose boekten Ferrebee, Klingman en Frantz (1941) bij behandeling van 20 patiënten met spierdystrophie geen enkel succes, ofschoon zij dezelfde hoge doseering met verschillende praeparaten toepasten, en enkele patiënten zelfs een jaar lang behandelden.

Betere resultaten beschrijft Stone (1940), die bij vijf patiënten door toediening van 3 dd 0.6 cc tarwekiemolie en van het vitamine B-complex gedurende drie maanden, eenige verbetering meende waar te nemen. Neemt men aan, dat elke cc tarwekiemolie 2 mg tocopherol bevat, dan blijft deze doseering ver beneden die van Ferrebee, Klingman en Frantz, terwijl laatstgenoemden ook de combinatie met het vitamine B₆ toepasten. Het is derhalve niet duidelijk hoe men dit verschil in resultaat moet interpreteren. Men kan het therapeutisch effect moeilijk aan de tarwekiemolie toeschrijven, want Vogt—Möller (1942) verkreeg met 3 dd 2 g tarwekiemolie gedurende 12—18 maanden bij één patiënt een stationair blijven van de toestand, terwijl bij de beide anderen, die hij behandelde, een duidelijke achteruitgang was te constateeren.

Van zes patiënten, die Alpers, Gaskill, Cantarow en Yaskin (1941) met *α*-tocopherol en het vitamine B-complex gedurende 6—23 maanden behandelden voelden twee zich subjectief verbeterd, terwijl bij géén van hen een verandering in de neurologische toestand was waar te nemen.

Schwarz, Gammon en Masland (1941) zagen bij 18 patiënten na toediening van 50 mg tocopherol per dag gedurende 4 maanden geen verbetering.

Fleischmann (1941) behandelde twee patiënten met 100—220 mg tocopherol per dag gedurende 6—19 dagen, zonder een verandering in het klinische beeld te kunnen bespeuren. De uitscheiding van creatine en creatinine met de urine bleef tijdens de vitamine E-toediening onveranderd. Door Sheldon, Butt en Woltmann (1941) werden acht patiënten met tocopherol behandeld, alle met negatief resultaat.

Hottinger (1941) verrichtte een onderzoek over de invloed van het vitamine E op de creatinestofwisseling, het basale metabolisme en de suikerstofwisseling bij spierdystrophieën. Het bleek dat het vitamine E de physiologische creatinurie bij kinderen sterk deed dalen. Op het per os toegediende creatine had het vitamine E geen invloed, daar dit in even groote hoeveelheid met de urine werd uitgescheiden. De specifiek dynamische werking van glycocoll op het basale metabolisme werd door vitamine E verminderd. Na een dosis van 90 mg tocopherol zag hij de bloedsuikercurve sneller en hooger stijgen, dan het geval was wanneer geen tocopherol werd toegediend. Bij drie patiënten, die behandeld werden met 30 mg Ephynal en 15 mg glycocoll per dag, kon na drie maanden nog geen verbetering worden vastgesteld.

Slooff (1942) zag in een gezin drie kinderen met progressieve spieratrofie, die alle doodelijk verlieten. Bij een nieuwe zwangerschap gaf hij groote hoeveelheden vitamine E aan de moeder, echter zonder resultaat. Het kind, dat aanvankelijk normaal leek, overleed, 8 maanden oud, onder hetzelfde beeld als zijn voorgangers.

Andere neurologische aandoeningen.

Bicknell (1940) kon bij twee patiënten met tabes dorsalis, die gedurende 8 weken met tarwekiemen behandeld werden, geen verbetering constateeren. Met dezelfde behandeling trad bij een meisje van 2½ jaar, lijdende aan myatonia congenita, na drie maanden eenige verbetering op. Toen de behandeling gestaakt werd, scheen de verbetering langzamer te gaan.

Monnier (1941 a) verkreeg bij een patiënt, die de klassieke symptomen vertoonde van de tabes van Friedreich een verbetering van de ataxie met 6 dd 10 mg dl-*a*-tocopherolacetaat gedurende twee maanden.

Vilter, Aring en Spies (1940) beschrijven een aanzienlijke

verbetering van een zware polyneuritis door arseenintoxicatie, na een gecombineerde behandeling van 50 mg α -tocopherol en 20 mg vitamine B₆ per dag.

Tummers (1942) behandelde een kind van 7 maanden lijdende aan myotonia congenita, gedurende vier weken met 4 capsules vitamine E per dag (overeenkomende met ongeveer 0.1 mg tocopherol per capsule). De motiliteit nam toe, de eetlust verbeterde, en het kind dat eerst niet groeide, nam in gewicht toe. Na een maand kon het weer zitten, en deed niets meer herinneren aan de toestand waarin het werd opgenomen.

Door Ramsey (1941) wordt eenige verbetering beschreven bij een patiënt met multiple sclerose, die gedurende acht maanden dagelijks met 45 mg Ephynal en met nicotinezuur behandeld werd.

Samenvatting.

Tegenover de gunstige resultaten van Wechsler (1940, 1940 b), Bicknell (1940) en Stone (1940) staan de mededeelingen van Denker en Scheinmann (1941) en van Ferrebee, Klingman en Frantz (1941), die geen therapeutisch effect zagen, niettegenstaande zij zowel synthetische als natuurlijke praeparaten gaven gedurende een langere tijd en in een veel hogere dosis dan eerstgenoemde onderzoekers.

Alpers, Gaskill, Cantarow en Yaskin (1941), Schwarz, Gammon en Masland (1941), Fleischmann (1941) en Sheldon, Butt en Woltman (1941) komen eveneens allen tot negatieve resultaten, terwijl Vogt—Möller (1942) en Rosenberger (1941) bij sommige patiënten verbetering, bij andere achteruitgang waarnamen.

Deze tegenspraak kan niet verklaard worden door een verschillende doseering of door verschil van synthetische en natuurlijke praeparaten. Ook de combinatie met het vitamine B-complex en de behandelingsduur spelen geen rol van betekenis.

Daar niemand de opname van het vitamine E in het bloed heeft kunnen controleren, blijft als mogelijkheid, dat de resorptie bij de patiënten, die met negatief resultaat behandeld werden, gestoord is geweest. Deze overweging is één van de redenen geweest voor ons onderzoek. In hoofdstuk VII zullen wij hier nog nader op terugkomen.

HOOFDSTUK IV.

HET TOCOPHEROLGEHALTE VAN HET BLOEDSERUM BIJ DE GEZONDE MENSCH.

Omtrent het tocopherolgehalte van het bloedserum bij de mensch is slechts weinig bekend. In de literatuur worden alleen enkele bepalingen door Emmerie (1941) beschreven. Tabel 3 vermeldt de waarden die hij bij 8 gezonde personen vond. Daar dit aantal uit de aard der zaak te klein is om als vergelijking te dienen bij de beoordeeling van het tocopherolgehalte bij neurologische patiënten, hebben wij bij een vijftigtal gezonde personen eveneens het tocopherolgehalte bepaald.

Tabel 3.

Het tocopherolgehalte bij 8 gezonde personen, volgens Emmerie (1941).

Individu	γ tocopherol per 10 cc serum
1 (v.)	103
2 (v.)	95
3 (v.)	90
4 (v.)	74
5 (m.)	98
6 (m.)	83
7 (m.)	66
8 (m.)	58

Bij al onze bepalingen werd de volgende gedragslijn gevolgd. Het bloed werd steeds in nuchtere toestand of in de loop van de ochtend afgenomen. Daarna werd het tot het uitvoeren der bepaling in het donker bewaard, eerst twee uur op kamertemperatuur en vervolgens in de ijskast. Over het algemeen werd na 24 uur of na 48 uur de bepaling uitgevoerd.

Dit is geoorloofd, immers Engel (1941) toonde aan, dat onder de genoemde voorzorgen het tocopherolgehalte gedurende 48 uur constant blijft.

Tabel 4.
Het tocopherolgehalte bij 50 gezonde personen.

No.	Persoon	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Beroep
1	♀ 42 jaar	5-11-'41	53	huisvrouw
2	♀ 17 "	5-11-'41	46	fabrieksmeisje
3	♂ 58 "	18-11-'41	61	grondwerker
4	♂ 24 "	20-11-'41	78	student
5	♂ 19 "	24-11-'41	59	kantoorbediende
6	♂ 23 "	25-11-'41	48	student
7	♂ 40 "	25-11-'41	69	sigarenmaker
8	♀ 24 "	9-12-'41	100	analyste
9	♀ 25 "	9-12-'41	42	onderwijzeres
10	♀ 23 "	17-12-'41	90	studente
11	♂ 27 "	23-12-'41	73	student
12	♂ 46 "	1- 1-'42	53	fabrieksarbeider
13	♂ 18 "	1- 1-'42	33	fabrieksarbeider
14	♀ 36 "	6- 1-'42	59	huisvrouw
15	♀ 29 "	6- 1-'42	82	verpleegster
16	♀ 47 "	6- 1-'42	70	verpleegster
17	♀ 37 "	13- 1-'42	44	verpleegster
18	♀ 24 "	13- 1-'42	82	verpleegster
19	♀ 27 "	14- 1-'42	42	verpleegster
20	♀ 26 "	14- 1-'42	51	verpleegster
21	♀ 24 "	14- 1-'42	88	verpleegster
22	♀ 24 "	15- 1-'42	47	verpleegster
23	♂ 24 "	15- 1-'42	33	los werkman
24	♀ 34 "	17- 1-'42	90	verpleegster
25	♀ 32 "	19- 1-'42	38	verpleegster
26	♂ 41 "	20- 1-'42	75	arts
27	♂ 34 "	20- 1-'42	53	arts
28	♂ 47 "	27- 1-'42	78	schipper
29	♂ 10 "	8- 2-'42	85	scholier
30	♂ 14 "	8- 2-'42	82	scholier
31	♂ 16 "	8- 2-'42	90	bankwerker
32	♂ 42 "	8- 2-'42	110	bakker
33	♀ 30 "	11- 2-'42	103	verpleegster
34	♀ 29 "	11- 2-'42	82	verpleegster
35	♂ 19 "	11- 2-'42	62	timmerman
36	♂ 28 "	15- 2-'42	78	arts
37	♂ 35 "	4- 3-'42	110	arts
38	♂ 41 "	4- 3-'42	90	arts
39	♂ 40 "	4- 3-'42	112	bankwerker
40	♀ 26 "	5- 3-'42	103	studente
41	♂ 29 "	6- 3-'42	85	chauffeur
42	♂ 25 "	14- 3-'42	78	student
43	♀ 19 "	15- 3-'42	73	typiste
44	♀ 26 "	21- 3-'42	95	studente
45	♀ 25 "	30- 3-'42	98	analyste
46	♀ 22 "	31- 3-'42	85	verpleegster
47	♂ 24 "	31- 3-'42	95	student
48	♀ 21 "	8- 4-'42	57	verpleegster
49	♂ 16 "	9- 4-'42	53	electricien
50	♀ 18 "	15- 4-'42	50	dienstbode

Wanneer bij proefpersonen en patiënten het tocopherolgehalte op achtereenvolgende tijden werd bepaald, werden de gevonden waarden zooveel mogelijk in curve gebracht. Voor een goed overzicht hebben wij in deze curven de ordinaat steeds gelijk genomen, doch de abscis laten wisselen al naar gelang van de tijdsduur.

Het tocopherolgehalte bij 50 gezonde personen.

Tabel 4 geeft een overzicht van de waarden, die bij 50 gezonde personen gevonden werden.

Beschouwen wij deze tabel nader, dan blijkt dat het tocopherolgehalte varieert tusschen 33 γ en 112 γ per 10 cc serum. Rangschikt men de waarden in groepen van 30 γ —50 γ , 50 γ —70 γ , enz. (zie fig. 1), dan vindt men een maximum bij 50 γ tot 90 γ . De waarden tusschen 50 γ en 90 γ zijn dus het meest frequent vertegenwoordigd. Het arithmetisch gemiddelde bedraagt 72 γ (bij de 25 mannen 73 γ en bij de 25 vrouwen 71 γ). De deviatie is, zooals uit fig. 1 dadelijk reeds blijkt, veel te groot om aan dit gemiddelde beteekenis toe te kennen.

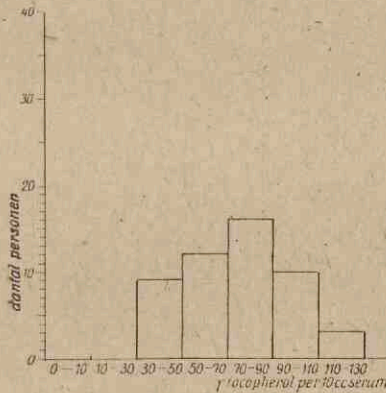


Fig. 1.

Rangschikking van de 50 personen naar het tocopherolgehalte.

Het wil ons daarom voorkomen, dat het resultaat van dit onderzoek bij gezonde personen het best aldus geformuleerd kan worden, dat het tocopherolgehalte varieert tusschen 30 γ en 115 γ , waarbij de waarden tusschen 50 γ en 90 γ het meest frequent vertegenwoordigd zijn.

Om na te gaan of het seizoen ook invloed heeft op het tocopherolgehalte hebben wij het gemiddelde tocopherolgehalte berekend van de personen, die in dezelfde maand gepuncteerd waren, en dit in fig. 2 in beeld gebracht.

De waarden die men op deze wijze verkrijgt lopen nogal uiteen. Een bepaalde aanwijzing schuilt hier niet in. Of men door onderzoek van een grooter aantal gezonde personen, over het geheele jaar verdeeld, wel een invloed van het seizoen zou waarnemen moet in het midden worden gelaten.

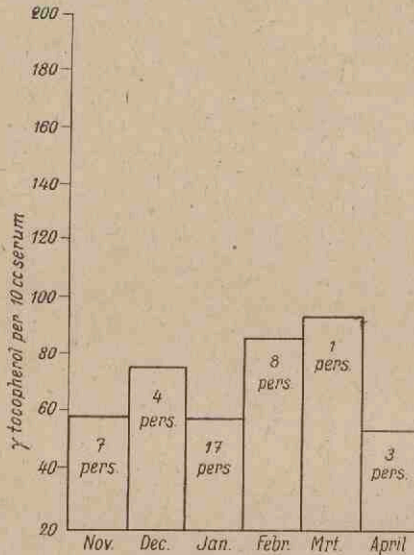


Fig. 2.

Gemiddeld tocopherolgehalte per maand.

Tabel 5.

Het tocopherolgehalte bij 4 personen uit een arbeidersgezin.

No.	Persoon	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum
1	♀ 42 jaar	5-11-'41	53
2	♀ 17 "	5-11-'41	46
12	♂ 46 "	1- 1-'42	53
13	♂ 18 "	1- 1-'42	33

Tabel 5 en 6 wijzen er op dat de voeding waarschijnlijk invloed heeft op het tocopherolgehalte. De 4 personen uit het arbeidersgezin hebben alle lage waarden, terwijl de 4 personen uit het bakkersgezin alle een veel hogere waarde hebben.

Tabel 6.

Het tocopherolgehalte bij 4 personen uit een bakkersgezin.

No.	Persoon	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum
29	♂ 10 jaar	8-2-'42	85
30	♂ 14 "	8-2-'42	82
31	♂ 16 "	8-2-'42	90
32	♂ 42 "	8-2-'42	110

Dat behalve het milieu ook andere factoren een rol spelen blijkt uit tabel 7, die een groep van 9 verpleegsters weergeeft, alle onder dezelfde voedingsvoorwaarden. Hier bestaat een groote variatie. De puncties werden verricht binnen het bestek van veertien dagen, waarin de voeding dezelfde bleef. Ook een eventueele invloed van de menstruatie is uitgesloten, daar de punctie niet gedurende deze dagen verricht werd.

Tabel 7.

Het tocopherolgehalte bij 9 verpleegsters met dezelfde voeding.

No.	Persoon	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum
15	♀ 29 jaar	6-1-'42	82
17	♀ 37 "	13-1-'42	44
18	♀ 23 "	13-1-'42	82
19	♀ 27 "	14-1-'42	42
20	♀ 26 "	14-1-'42	51
21	♀ 24 "	14-1-'42	88
22	♀ 24 "	15-1-'42	47
24	♀ 34 "	17-1-'42	90
25	♀ 32 "	19-1-'42	38

Schommeling in het tocopherolgehalte.

Om een inzicht te verkrijgen in de beteekenis van één enkele bepaling, werd bij een deel van deze 50 personen de bepaling met regelmatige tusschenpoozen herhaald.

Schommeling gedurende de dag.

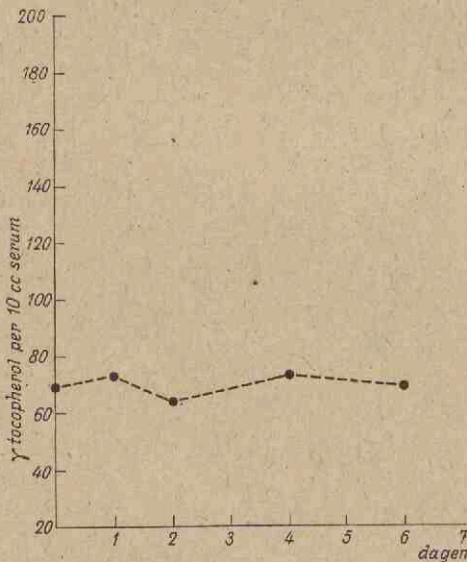
Bij de personen no. 41, 43, 49 en 50 bepaalden wij het tocopherolgehalte op dezelfde dag om 9 uur (nuchter), om 15.30 uur en om 22 uur. Tabel 8 geeft hiervan een overzicht, waaruit valt af te lezen, dat het gehalte gedurende de dag vrijwel constant blijft.

Tabel 8.
Schommeling van het tocopherolgehalte gedurende de dag.

No.	Persoon	Datum	Uur	γ tocopherol per 10 cc serum
41	♂ 29 jaar	6-3-'42	9.— nuchter	85
			15.30	92
			22.—	100
43	♀ 19 ..	15-3-'42	9.—	73
			15.30 nuchter	75
			22.—	75
49	♂ 16 ..	9-4-'42	9.— nuchter	53
			15.30	55
			22.—	55
50	♀ 18 ..	15-4-'42	9.— nuchter	50
			15.30	42
			22.—	41

Schommeling gedurende een week.

Bij twee personen (no. 7 en 9) werd in een week vijf maal een bepaling verricht.

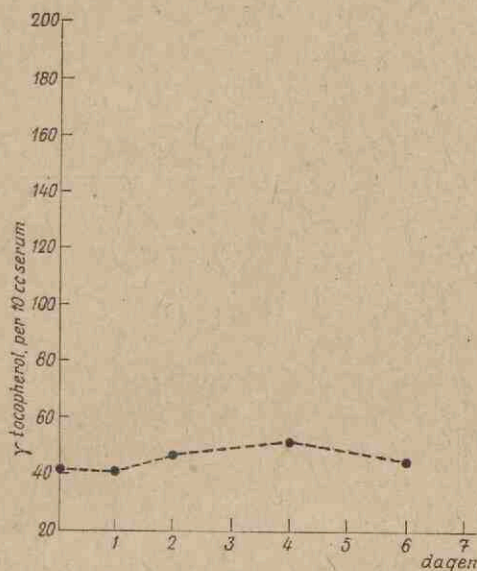


Tabel 9.
Waarden fig. 3.

25-11-'41	69 γ
26-11-'41	73 ..
27-11-'41	64 ..
29-11-'41	73 ..
1-12-'41	69 ..

Fig. 3, persoon no. 7, ♂ 40 jaar.

Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende een week.



Tabel 10.
Waarden fig. 4.

9-12-'41	42 γ
10-12-'41	41 "
11-12-'41	47 "
13-12-'41	51 "
15-12-'41	44 "

Fig. 4, persoon no. 9, ♀ 25 jaar.

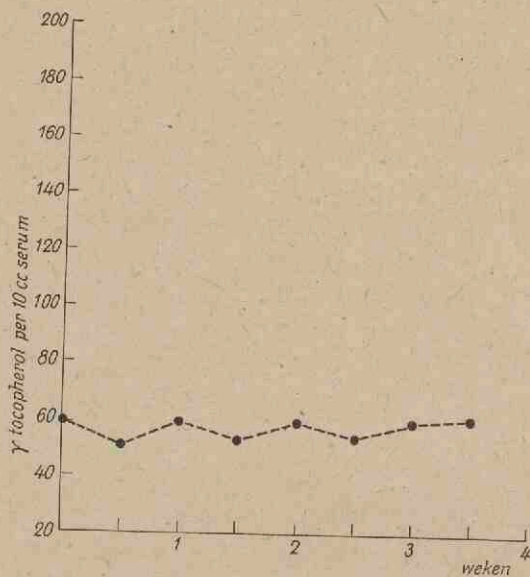
Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende een week.

Uit fig. 3 en 4 en de daarbij behorende tabellen blijkt, dat het tocopherolgehalte gedurende deze tijd vrijwel constant was.

Schommeling gedurende een maand.

Bij de personen no. 5, 14 en 40 hebben wij een maand lang het tocopherolgehalte gevolgd. Hiertoe werd persoon no. 5 tweemaal per week gepuncteerd, terwijl bij de beide andere personen eenmaal per week een venapunctie werd verricht.

Uit fig. 5, 6 en 7 en de daarbij behorende tabellen 11, 12 en 13 blijkt, dat het gehalte van persoon no. 5 gedurende de geheele maand constant bleef, terwijl het bij de personen no. 14 en 40 eenige schommeling vertoonde. Bij navraag waren er twee factoren, die de stijging in de vierde week bij persoon no. 14 misschien konden veroorzaken: in de eerste plaats menstrueerde zij en in de tweede plaats was de voeding veranderd, in die zin, dat haar meer brood ter beschikking had gestaan. Een week later bleek het gehalte nog even hoog. Bij persoon no. 40 bestaat gedurende de geheele maand een lichte schommeling in het tocopherolgehalte. Een duidelijke invloed van de menstruatie, die optrad van 8—12 Maart, is niet waar te nemen.

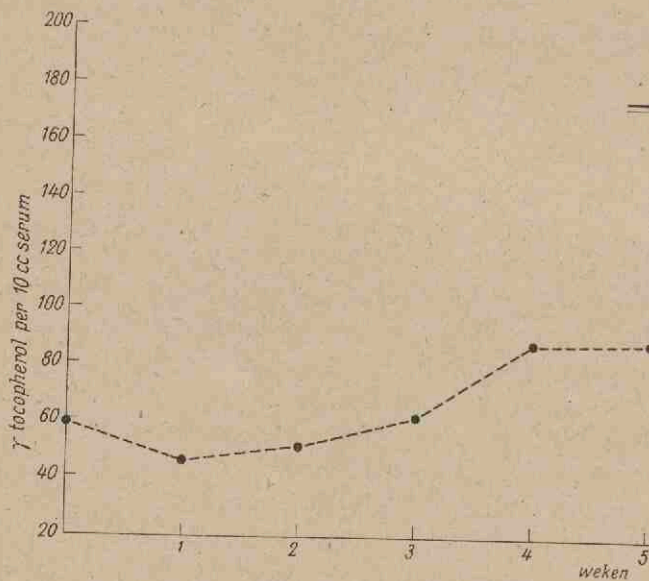


Tabel 11.
Waarden fig. 5.

24-11-'41	59 γ
27-11-'41	51 "
1-12-'41	59 "
4-12-'41	53 "
8-12-'41	59 "
11-12-'41	54 "
15-12-'41	59 "
18-12-'41	61 "

Fig. 5, persoon no. 5, ♂ 19 jaar.

Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende een maand.

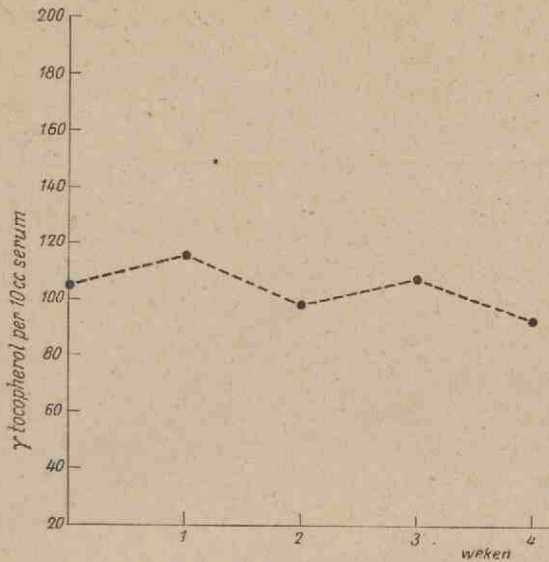


Tabel 12.
Waarden fig. 6.

6-1-'42	59 γ
13-1-'42	46 "
20-1-'42	51 "
27-1-'42	61 "
3-2-'42	87 "
10-2-'42	87 "

Fig. 6, persoon no. 14, ♀ 36 jaar.

Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende een maand.



Tabel 13.
Waarden fig. 7.

5-3-'42	103 γ
12-3-'42	115 "
19-3-'42	98 "
26-3-'42	107 "
2-4-'42	92 "

Fig. 7, persoon no. 40, ♀ 26 jaar.

Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende een maand.

Schommeling gedurende enkele maanden.

Bij een negental personen werd met nog grootere tusschenpoozen het tocopherolgehalte bepaald. Om redenen van technische aard was het niet mogelijk dit systematisch te doen, zoodat de tusschenpoozen telkens verschillend zijn, en meestal 2—3 maanden bedragen.

Tabel 14 geeft hiervan een overzicht. Terwijl het gehalte bij sommige personen constant blijft, treedt er in het gehalte bij anderen een nogal sterke schommeling op. De voeding was in de regel in principe gelijk gebleven.

Bij de beoordeeling van de schommeling in het tocopherolgehalte moet rekening worden gehouden met de tegenwoordige distributie van levensmiddelen, die betrekkelijke eenvormigheid medebrengt. Wij achten het niet ondenkbaar, dat in normale tijden de schommeling groter zou zijn geweest.

Tabel 14.

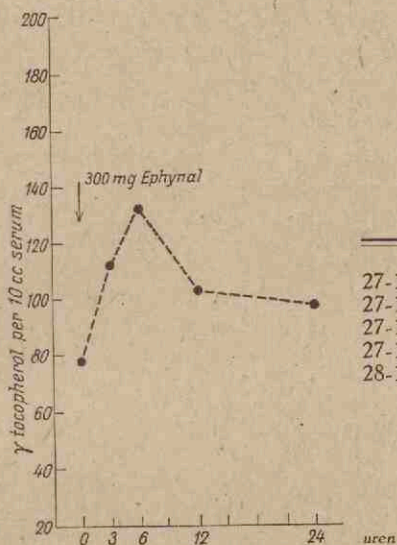
Schommeling in het tocopherolgehalte gedurende enkele maanden.

No.	Persoon	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum
6	♂ 23 jaar	25-11-'41	48
		22-12-'41	71
		6- 3-'42	106
		29- 4-'42	55
4	♂ 24 ..	20-11-'41	78
		22-12-'41	62
		22- 4-'42	87
9	♀ 25 ..	9-12-'41	42
		20- 2-'42	95
		25- 4-'42	61
8	♀ 24 ..	9-12-'41	100
		25- 2-'42	109
		16- 4-'42	95
23	♂ 24 ..	15- 1-'41	33
		26- 2-'42	79
		29- 4-'42	39
19	♀ 27 ..	14- 1-'42	42
		4- 3-'42	59
		27- 4-'42	50
17	♀ 37 ..	13- 1-'42	44
		17- 3-'42	66
		29- 4-'42	42
21	♀ 24 ..	14- 1-'42	88
		10- 3-'42	92
		28- 4-'42	94
36	♂ 28 ..	15- 2-'42	78
		18- 3-'42	62
		28- 4-'42	62

Resorptie.

Om een indruk te krijgen, hoe snel het tocopherol geresorbeerd wordt en hoe lang het in de bloedbaan blijft, werd bij twee proefpersonen (no. 28 en 36) na een dosis van 300 mg Ephyнал (dl- α -tocopherol-acetaat) per os, het tocopherolgehalte van het serum bepaald, respectievelijk na 3, 6, 12 en 24 uur. Fig. 8 en 9 met de daarbij behorende tabellen 15 en 16 geven een beeld van het verloop van het tocopherolgehalte. Terwijl het gehalte na 3 uur reeds gestegen is, wordt na 6 uur een maximum bereikt. Bij proefpersoon no. 28 is het na 12 uur

reeds gedaald. Na 24 uur is het bij beide proefpersonen weer gedaald tot het oorspronkelijke niveau. Bij proefpersoon no. 36 hebben wij na 72 uur nog eens een bepaling verricht, waarbij gevonden werd, dat het tocopherolgehalte zich nog op hetzelfde niveau bevond als na 24 uur.

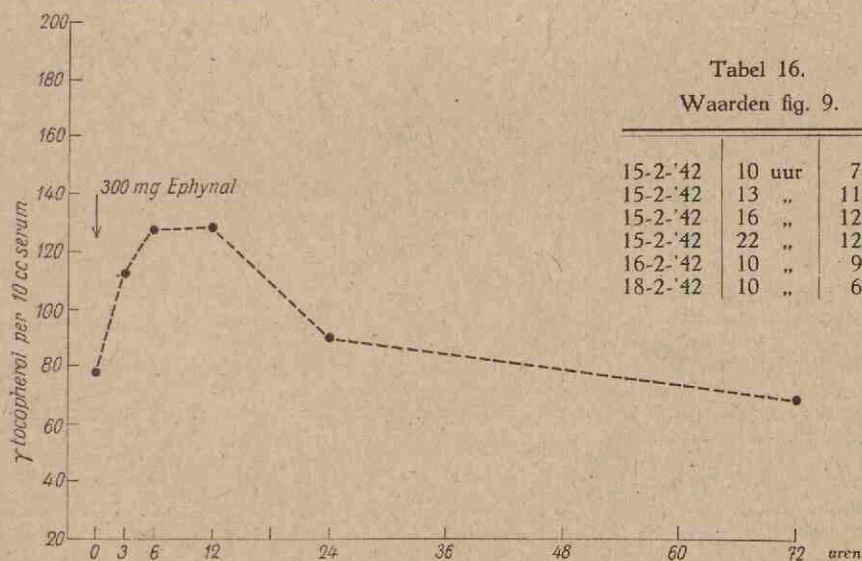


Tabel 15.
Waarden fig. 8.

27-1-'42	10 uur	78 γ
27-1-'42	13 "	112 "
27-1-'42	16 "	132 "
27-1-'42	22 "	103 "
28-1-'42	10 "	98 "

Fig. 8, proefpersoon no. 28, ♂ 47 jaar.

Stijging van het tocopherolgehalte na een dosis van 300 mg Ephynal.



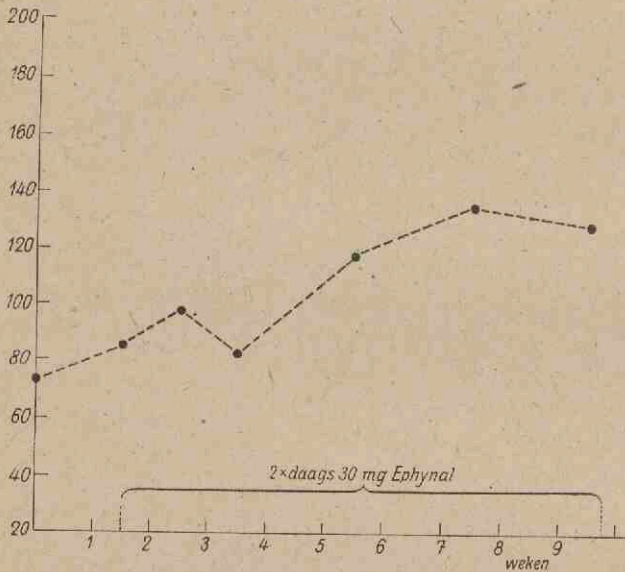
Tabel 16.
Waarden fig. 9.

15-2-'42	10 uur	78 γ
15-2-'42	13 "	112 "
15-2-'42	16 "	128 "
15-2-'42	22 "	128 "
16-2-'42	10 "	90 "
18-2-'42	10 "	69 "

Fig. 9, proefpersoon no. 36, ♂ 28 jaar.

Stijging van het tocopherolgehalte na een dosis van 300 mg Ephynal.

Het tocopherol blijft dus na resorptie slechts tijdelijk in de bloedbaan. Omtrent het verdere lot van het tocopherol in het lichaam is niets bekend. Men weet niet of het dadelijk verbruikt wordt, of het in de reserve-depôts wordt opgestapeld, dan wel of het afgebroken of uitgescheiden wordt. Cuthbertson, Ridgeway en Drummond (1940) zijn de eenigen, die hierover onderzoekingen hebben verricht. Door middel van spectroscopisch onderzoek konden zij bij ratten, die gedurende een week 3—5 mg tocopherol per dag hadden gehad, geen opstapeling van het tocopherol in de organen vaststellen. Daarentegen bleek wel dat bij ratten, die een jaar lang op een zeer vitamine E-rijk dieet geleefd hadden, het tocopherolgehalte van het vetweefsel was toegenomen.



Tabel 17.
Waarden fig. 10.

23-12-'41	73 γ
2- 1-'42	82 "
9- 1-'42	98 "
16- 1-'42	82 "
30- 1-'42	118 "
13- 2-'42	135 "
27- 2-'42	128 "

Fig. 10, proefpersoon no. 11, ♂ 27 jaar.

Het tocopherolgehalte bij een dagelijksche dosis van 60 mg Ephynal gedurende 8 weken.

Voor vergelijking met de resorptie bij de patiënten, die door ons met vitamine E werden behandeld, hebben wij twee gezonde proefpersonen, gedurende 8 weken respectievelijk 60 en 120 mg Ephynal per dag gegeven, en het tocopherolgehalte van hun bloedserum regelmatig gecontroleerd.

Proefpersoon no. 11 (zie fig. 10 en tabel 17) kreeg 2 dd 30 mg Ephynal. Na toediening van Ephynal blijft het tocopherolgehalte eerst nog 2 weken

gelijk, en vervolgens ziet men het stijgen tot een niveau, dat boven het gehalte ligt, dat bij gezonde personen wordt gevonden.

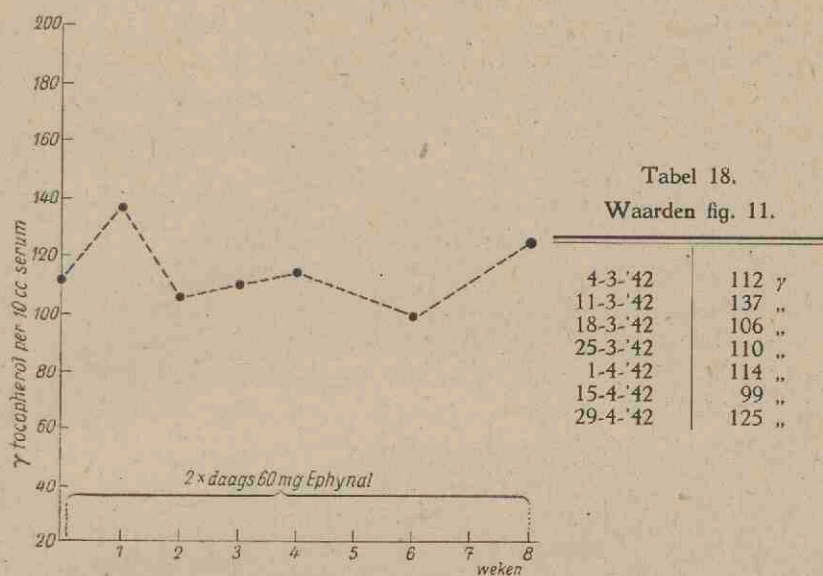


Fig. 11, proefpersoon no. 39, ♂ 40 jaar.

Het tocopherolgehalte bij een dagelijksche dosis van 120 mg Ephynal gedurende 8 weken.

Proefpersoon no. 39 (zie fig. 11 en tabel 18), die reeds vóór de proef een hoog tocopherolgehalte had, kreeg 2 dd 60 mg Ephynal. Na een week is het gehalte duidelijk gestegen, terwijl er daarna een daling optreedt tot zelfs iets onder het oorspronkelijke niveau, ondanks de hoge dosis tocopherol. Bij de laatste bepaling bestaat er weer een neiging tot stijgen.

Vergelijkt men fig. 10 en fig. 11, dan blijkt dus, dat een hogere dosis tocopherol niet altijd door een evenredige stijging van het tocopherolgehalte behoeft te worden gevolgd.

Onderzoek van de urine op tocopherol.

Daar in de literatuur niets bekend was omtrent het antwoord op de vraag, of het tocopherol ook door het lichaam met de urine wordt uitgescheiden, hebben wij hierover een oriënterend onderzoek verricht. Cuthbertson, Ridgeway en Drummond (1940) konden bij ratten na toediening van vitamine E geen tocopherol in de urine

aantoonen. Wij onderzochten de urines van drie gezonde mannelijke personen, en van één vrouwelijke patiënt. Van één dezer mannelijke personen was het tocopherolgehalte van het bloedserum bekend, en bedroeg 79 γ tocopherol per 10 cc serum (persoon no. 23 op 26-2-'42). De patiënte (zie no. 16, hoofdstuk VII) was lijdende aan een resttoestand van polyneuritis, en kreeg reeds gedurende 5 weken 3 dd 30 mg Ephynal waardoor het tocopherolgehalte gestegen was tot 169 γ per 10 cc serum (2-3-'42).

Het chemisch onderzoek van deze vier urines, wat betreft glucose, eiwit, urobiline enz., bracht geen afwijkingen aan het licht.

Voor het onderzoek op tocopherol werd 100 cc urine na aanzuren, 3 \times geëxtraheerd met 50 cc aether, en verder als aangegeven bij serum behandeld (zie pag. 24). Bij de urines van twee der gezonde personen en van de patiënte kon geen reactie met ferrichloride-dipyridyl geconstateerd worden. Bij de urine van de derde gezonde persoon werd wel een reactie gevonden; hiervan echter nam de kleurintensiteit met de tijd toe. Dit wees er reeds op dat hier een reduceerende stof aanwezig was, die verschilde van tocopherol. Dat dit inderdaad het geval was, bleek toen wij een acetylering uitvoerden (Emmerie 1942). Na acetylering bleek de kleurintensiteit dezelfde waarde te hebben als vóór de behandeling, en eveneens met de tijd toe te nemen, terwijl, indien de stof tocopherol geweest was, geen reductie van het reagens meer had mogen optreden.

Noch in de urine van de drie gezonde personen, aan wie nooit vitamine E was toegediend, noch in die van de patiënte, die reeds gedurende 5 weken 90 mg Ephynal per dag kreeg, kon derhalve tocopherol worden aangetoond.

HOOFDSTUK V

HET TOCOPHEROLGEHALTE VAN HET BLOEDSERUM BIJ NEUROLOGISCHE PATIËNTEN

Eén der vragen, die wij bij ons onderzoek gesteld hebben was, of er bij spierdystrophieën en amyotrophische lateraalsclerose een E-avitaminose bestaat, die zich zou kunnen uiten in een laag tocopherolgehalte van het bloedserum. Aanvankelijk was het onze bedoeling deze vraag aan de hand van een aanzienlijk aantal patiënten te beantwoorden. Door twee factoren is dit aantal echter bescheiden gebleven. Eenerzijds bleek een groot deel van de patiënten, die de laatste jaren in de Neurol. kliniek opgenomen waren geweest of op de polikliniek bekend waren, te zijn overleden, terwijl anderzijds enkelen reeds met vitamine E behandeld waren, zoodat wij ons bij laatstgenoemde patiënten niet meer op de hoogte konden stellen van het oorspronkelijke tocopherolgehalte, redenen waarom wij hen in dit hoofdstuk buiten beschouwing hebben gelaten.

Behalve bij de patiënten, die leden aan spierdystrophie of amyotrophische lateraalsclerose, werd ook bij een aantal patiënten met andere neurologische aandoeningen het tocopherolgehalte bepaald.

In de literatuur is omtrent het tocopherolgehalte bij neurologische patiënten alleen de mededeeling van Engel (1941) bekend, die bij twee patiënten met spierdystrophie een waarde vond respectievelijk van 78 γ en 68 γ per 10 cc serum.

De bepalingen werden volgens dezelfde gedragslijn uitgevoerd als op pag. 49 werd aangegeven.

Spierdystrophieën.

Tabel 19 geeft een overzicht van het tocopherolgehalte bij een aantal patiënten met spierdystrophie. Van de 20 patiënten, die nog nooit met vitamine E behandeld zijn, hebben 6 een tocopherolgehalte dat beneden 50 γ per 10 cc serum ligt, 11 hebben een tocopherolgehalte dat tusschen 50 γ en 90 γ ligt, terwijl bij 3 het tocopherolgehalte meer dan 90 γ bedraagt.

Evenals bij gezonden, zijn de waarden tusschen 50 γ en 90 γ dus ook hier het meest frequent vertegenwoordigd. De hoogste waarde bedraagt 100 γ , de laagste 22 γ en het gemiddelde 63 γ .

De laagste waarde vertoont eenig verschil met die bij gezonden, waar deze 33 γ bedroeg, doch overigens onderscheidt het tocopherolgehalte bij deze patiënten zich in niets van dat bij gezonden. Het bestaan van E-avitaminose bij deze ziekte is derhalve niet waarschijnlijk. Zoo zij al bestaat, dan vindt zij tenminste geen afspiegeling in het tocopherolgehalte van het bloedserum.

Tabel 19.
Het tocopherolgehalte bij patiënten met spierdystrophie.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Vorm van spierdystrophie
1	♂ 16 jaar	12-11-'41	41	Erb
2	♂ 13 "	12- 1-'42	36	"
3	♂ 34 "	17- 3-'42	100	"
4	♀ 13 "	7- 4-'42	82	"
5	♀ 16 "	8- 4-'42	69	"
6	♂ 16 "	13- 4-'42	41	"
7	♂ 16 "	18- 4-'42	57	"
8	♀ 29 "	18- 4-'42	85	"
9	♂ 17 "	20- 4-'42	48	"
10	♂ 38 "	20- 4-'42	57	"
11	♀ 39 "	20- 4-'42	100	"
12	♀ 27 "	20- 4-'42	92	"
13	♂ 17 "	20- 4-'42	22	"
14	♂ 57 "	22- 4-'42	66	"
15	♂ 12 "	27- 4-'42	48	"
16	♀ 37 "	6- 5-'42	69	"
17	♂ 61 "	18-11-'41	75	Charcot-Marie
18	♂ 44 "	1- 5-'42	53	"
19	♂ 56 "	2- 5-'42	69	"
20	♂ 51 "	10- 4-'42	53	Aran-Duchenne

Amyotrophische lateraalsclerose.

Bij 8 patiënten met amyotrophische lateraalsclerose kon het tocopherolgehalte onderzocht worden.

Zoals uit tabel 20 blijkt, hebben zes van deze patiënten een tocopherolgehalte dat ligt tusschen 50 γ en 90 γ , terwijl één patiënt een lager en een ander een hooger gehalte heeft. Ook hier worden dus, evenals bij de spierdystrophieën, dezelfde waarden gevonden als bij

gezonden, wat vooralsnog niet wijst in de richting van het bestaan van een E-avitaminose bij deze ziekte.

Tabel 20.
Het tocopherolgehalte bij patiënten met amyotrophische lateraalsclerose.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum
1	♀ 36 jaar	11-11-'41	80
2	♀ 35 "	23-12-'41	65
3	♂ 57 "	27- 1-'42	57
4	♂ 28 "	17- 4-'42	22
5	♀ 32 "	17- 4-'42	64
6	♂ 45 "	20- 4-'42	59
7	♀ 53 "	6- 5-'42	69
8	♂ 58 "	6- 5-'42	92

Myotonia dystrophica, myatonia congenita, myasthenia gravis pseudo-paralytica en poliomyelitis anterior chronica.

Bij één dezer patiënten deden wij een interessante waarneming. Pat. no. 4 (zie tabel 21) heeft het laagste tocopherolgehalte dat wij ooit vonden. Deze patiënt, die indertijd door Lups (1941) uitvoerig werd beschreven, heeft behalve myotonia dystrophica, tevens vetdiarrhee. Waarschijnlijk zal dit lage gehalte van het in vet oplosbare tocopherol in verband staan met deze vetdiarrhee. Door een samenloop van omstandigheden was het helaas niet mogelijk, de resorptie van het vitamine E bij deze patiënt te onderzoeken.

Van de overige patiënten met myotonia dystrophica, en die met myatonia congenita, myasthenia gravis pseudoparalytica, of poliomyelitis anterior chronica, heeft pat. no. 3 een hoog gehalte. Voor de volledigheid zij vermeld dat deze patiënte gravida was (zeven maand).

Tabel 21.

Het tocopherolgehalte bij patiënten met myotonia dystrophica, myotonia congenita, myasthenia gravis pseudoparalytica en poliomyelitis anterior chronica.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 45 jaar	28-1-'42	55	myotonia dystrophica
2	♂ 47 "	28-3-'42	57	" "
3	♀ 32 "	29-4-'42	123	" "
4	♂ 33 "	2-5-'42	8	" "
5	♂ 35 "	2-5-'42	48	" "
6	♂ 2 "	31-3-'42	75	myotonia congenita
7	♀ 25 "	5-2-'42	82	myasthenia gravis pseudoparalytica
8	♀ 54 "	8-1-'42	39	poliomyelitis anterior chronica

Multiple sclerose, syringomyelie en tabes van Friedrich.

Uit tabel 22, waarin deze patiënten zijn opgenomen, kan men aflezen, dat van de 18 patiënten, er 16 een tocopherolgehalte hebben, dat ligt tusschen 50 γ en 90 γ per 10 cc serum, dezelfde waarden dus die bij gezonden werden gevonden.

Tabel 22.

Het tocopherolgehalte bij patiënten met multiple sclerose, syringomyelie en tabes van Friedrich.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 41 jaar	11-11-'41	64	multiple sclerose
2	♂ 38 "	3-12-'41	62	" "
3	♂ 39 "	17-12-'41	46	" "
4	♂ 27 "	7-1-'42	53	" "
5	♂ 20 "	2-2-'42	64	" "
6	♂ 22 "	10-2-'42	69	" "
7	♀ 34 "	24-2-'42	95	" "
8	♂ 36 "	28-2-'42	73	" "
9	♂ 37 "	2-3-'42	55	" "
10	♀ 33 "	10-11-'41	69	syringomyelie
11	♀ 33 "	10-11-'41	55	"
12	♂ 36 "	24-11-'41	59	"
13	♀ 34 "	19-1-'42	33	"
14	♂ 9 "	16-2-'42	80	tabes van Friedrich
15	♂ 25 "	18-2-'42	98	" " "
16	♂ 18 "	19-2-'42	85	" " "
17	♂ 23 "	21-2-'42	90	" " "
18	♂ 25 "	19-3-'42	73	" " "

Polyneuritis.

Tabel 23 vermeldt een zevental patiënten, die lijden aan verschillende vormen van polyneuritis. Ook bij deze patiënten worden geen afwijkende waarden waargenomen.

Tabel 23.

Het tocopherolgehalte bij patiënten met verschillende vormen van polyneuritis.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 61 jaar	10-11-'41	62	atypische polyneuritis
2	♀ 55 "	25- 1-'42	64	resttoestand van polyneuritis
3	♂ 9 "	7- 1-'42	53	polyneuritis
4	♂ 34 "	3- 2-'42	80	neuro-radiculitis
5	♂ 27 "	5- 2-'42	96	neuro-myelitis
6	♂ 57 "	18- 4-'42	80	polyneuritis
7	♂ 36 "	6- 5-'42	41	neuro-radiculo-myelitis

Luetische aandoeningen.

Tabel 24 vermeldt een negental patiënten respectievelijk met tabes dorsalis, taboparalyse, lues cerebrospinalis en lues congenita. Zeven hebben een tocopherolgehalte tusschen 50 γ en 90 γ , terwijl één patiënt een lager en de ander een hooger gehalte heeft.

Tabel 24.

Het tocopherolgehalte bij patiënten met luetische aandoeningen.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 58 jaar	3-11-'41	62	tabes dorsalis
2	♂ 45 "	18-12-'41	73	"
3	♂ 49 "	19- 1-'42	38	"
4	♂ 55 "	2- 2-'42	80	"
5	♂ 36 "	3- 2-'42	90	taboparalyse
6	♂ 60 "	2-12-'41	75	lues cerebrospinalis
7	♀ 47 "	8- 4-'42	92	"
8	♂ 19 "	26- 1-'42	46	lues congenita
9	♂ 30 "	17- 4-'42	53	"

Parkinsonisme, epilepsie en tumor cerebri.

In tabel 25 zijn een aantal patiënten weergegeven lijdende aan parkin-

sonisme, epilepsie of tumor cerebri. Ook hier vindt men weer dezelfde waarden als bij gezonden.

Tabel 25.

Het tocopherolgehalte bij patienten met parkinsonisme, epilepsie en tumor cerebri.

No.	Patient	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 56 jaar	16-12-'41	51	parkinsonisme
2	♀ 41 "	26- 1-'42	64	"
3	♂ 53 "	16- 3-'42	95	"
4	♂ 26 "	18- 3-'42	57	"
5	♂ 41 "	23- 3-'42	82	epilepsie
6	♂ 13 "	26- 3-'42	80	"
7	♀ 38 "	28- 3-'42	85	"
8	♂ 44 "	10-11-'41	55	hypophysetumor
9	♂ 52 "	16-12-'41	81	"
10	♂ 49 "	7- 4-'42	80	"
11	♂ 14 "	20-11-'41	40	tumor cerebelli
12	♂ 27 "	11- 3-'42	92	glioma cerebri
13	♂ 44 "	23- 3-'42	78	"

Verschillende neurologische aandoeningen.

Tabel 26 vermeldt het tocopherolgehalte van een aantal patiënten met de meest uiteenlopende neurologische aandoeningen. Het gros van deze patiënten heeft eveneens een gehalte dat ligt tusschen 50 γ en 90 γ tocopherol per 10 cc serum.

Overzicht.

Bij de beschouwing van de voorafgaande tabellen kwamen wij tot de conclusie, dat het tocopherolgehalte bij de betrokken ziekten niet afwijkt van het gehalte bij gezonden. Dit blijkt eveneens, wanneer men alle gegevens vereenigt en de patiënten rangschikt naar het tocopherolgehalte. Uit tabel 27 en fig. 12, waar dit geschied is, kan men aflezen dat bij deze 110 patiënten de waarden tusschen 50 γ en 90 γ het meest frequent voorkomen, zooals dit ook bij gezonden het geval is (zie fig. 1, pag. 51). Aan de lage waarde van 22 γ , die bij een patiënt met spierdystrophie en bij een patiënt met amyotrophische lateraalsclerose werd gevonden, kan naar onze meening geen bijzondere beteekenis worden toegekend, daar bij deze ziekten eveneens hooge waarden voorkomen.

Tabel 26.

Het tocopherolgehalte bij patiënten met verschillende neurologische aandoeningen.

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	Diagnose
1	♂ 62 jaar	12-11-'41	100	cerebellaire ataxie
2	♂ 21 "	17-11-'41	53	encephalitis
3	♂ 15 "	22-11-'41	85	arachnoiditis optochiasmatica
4	♀ 15 "	27- 1-'42	46	myelodysplasie
5	♂ 12 "	10- 2-'42	75	spina bifida
6	♂ 13 "	18- 2-'42	87	chorea minor
7	♂ 45 "	19- 2-'42	98	chorea Huntington
8	♀ 16 "	23- 2-'42	90	dwerggroei
9	♂ 54 "	24- 2-'42	107	achondroplasie
10	♀ 33 "	24- 2-'42	112	subarachnoidale bloeding
11	♀ 12 "	26- 2-'42	71	reuzengroei
12	♂ 15 "	3- 3-'42	61	tetanie
13	♀ 27 "	10- 3-'42	90	syndroom van Adie
14	♂ 55 "	10- 3-'42	106	syndroom van Menière
15	♀ 42 "	18- 3-'42	62	trigeminusneuralgie
16	♂ 48 "	17- 4-'42	53	"
17	♂ 24 "	23- 3-'42	75	tumor medullae
18	♂ 31 "	26- 3-'42	82	ischias
19	♀ 45 "	28- 3-'42	69	commotio cerebri
20	♂ 54 "	31- 3-'42	82	pseudo-bulbaire paralyse
21	♂ 38 "	11- 4-'42	61	alopecia totalis
22	♀ 17 "	11- 4-'42	75	diëncephale vetzucht
23	♂ 9 "	13- 4-'42	50	dystrophia adiposogenitalis
24	♂ 45 "	13- 4-'42	38	neuritis retrobulbaris
25	♂ 20 "	15- 4-'42	30	migraine
26	♀ 48 "	27- 4-'42	57	"
27	♀ 43 "	28- 4-'42	44	gecombineerde strengaandoening

Bovendien dient er rekening mee gehouden te worden, dat ons onderzoek bij gezonden berust op een aantal van 50, terwijl het aantal patiënten 110 bedraagt.

Bij een grooter aantal zal uit de aard der zaak de kans grooter zijn, dat de laagste en hoogste waarde verder uiteen liggen. Terwijl bij de gezonden geen waarden gevonden werden boven 110 γ , werd bij een patiënt een waarde van 123 γ gevonden. Hadden wij het tocopherolgehalte bij een grooter aantal gezonden kunnen bepalen, dan was de kans groot geweest dat ook hierbij één of tweemaal een waarde beneden de 30 γ gevonden was. De lage waarde van 8 γ bij een patiënt met myotonia dystrophica werd reeds ter plaatse besproken.

Berekent men het gemiddelde tocopherolgehalte per maand van deze 110 patiënten (zie fig. 13), dan kan evenmin als bij gezonden een invloed van het seizoen worden vastgesteld.

Tabel 27.

Overzicht van het tocopherolgehalte bij neurologische patiënten.

Diagnose	Aantal patiënten	Aantal patiënten gerangschikt naar het tocopherolgehalte						
		γ tocopherol per 10 cc serum						
		0-10	10-30	30-50	50-70	70-90	90-110	110-130
Spierdystrophieën (tabel 19)	20		1	5	8	3	3	
Amyotrophische lateraal-sclerose (tabel 20)	8		1		5	2		
Myotonia dystrophica, myotonia congenita, myastheniagravis pseudo-paralytica en poliomyelitis anterior chronica . (tabel 21)	8	1		2	2	2		1
Multiple sclerose, syringomyelie en tabes van Friedreich (tabel 22)	18			2	9	4	3	
Polyneuritis (tabel 23)	7			1	3	2	1	
Luetische aandoeningen (tabel 24)	9			2	2	3	2	
Parkinsonisme, epilepsie en tumor cerebri (tabel 25)	13			1	4	6	2	
Diverse neurologische aandoeningen (tabel 26)	27			4	8	8	6	1
Totaal	110	1	2	17	41	30	17	2

Bij de beoordeeling van bovengenoemde gegevens moet men wel bedenken, dat met de bepaling van het tocopherolgehalte in het bloedserum, slechts een gedeelte van het stofwisselingsproces van het vitamine E in het lichaam onderzocht wordt. Ook al vonden wij bij onze patiënten dezelfde waarden als bij gezonden, dan blijft derhalve toch de mogelijkheid bestaan, dat het stofwisselingsproces van het vitamine E bij één dezer ziekten op een of andere wijze gestoord is.

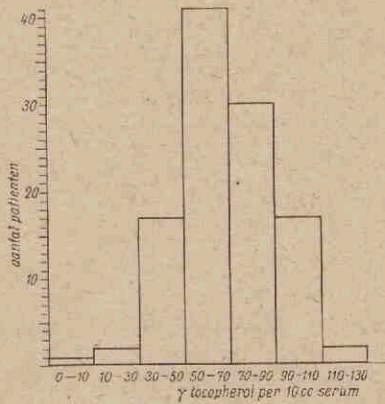


Fig. 12. Rangschikking van de 110 patiënten naar het tocopherolgehalte.

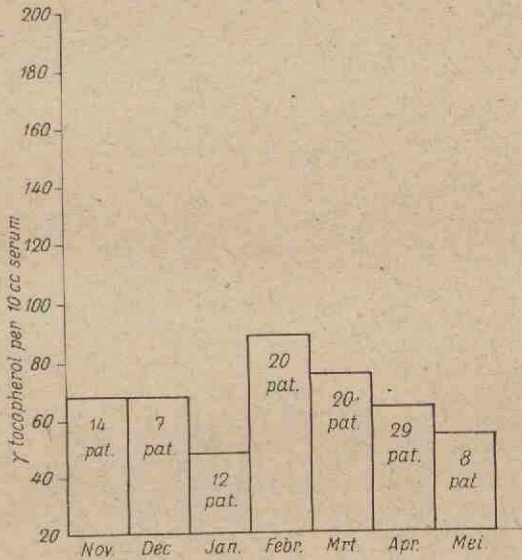


Fig. 13. Gemiddeld tocopherolgehalte per maand.

Doch afgezien van deze theoretische mogelijkheid, mogen wij toch aannemen, dat de bepaling van het tocopherol in het bloedserum een belangrijke aanwijzing over het stofwisselingsproces van het vitamine E in het lichaam zal geven. Immers al beschouwt men het bloed slechts als transportmiddel, dan zou men bij aanschouwen van dit transport toch een stoornis tot uiting kunnen zien komen.

Op grond van deze overwegingen willen wij tot nader order aannemen, dat een E-avitaminose bij bovengenoemde ziekten zeer onwaarschijnlijk is.

HOOFDSTUK VI

ONDERZOEK VAN DE LIQUOR CEREBROSPINALIS OP TOCOPHEROL

Naar analogie van het vitamine C, waarvan het voorkomen in de liquor cerebrospinalis uitvoerig bestudeerd werd (zie Simons 1938), lag het voor de hand er een onderzoek naar in te stellen of het vitamine E in de liquor voorkomt, en zoo ja, of er verband bestaat tusschen het gehalte hiervan en verschillende neurologische aandoeningen. In de literatuur is omtrent het voorkomen van vitamine E in de liquor niets bekend.

De bepaling in de liquor werd volgens dezelfde methode verricht als die in het bloedserum (zie pag. 24). Eerstgenoemde is zelfs nog iets eenvoudiger, daar men bij de extractie minder last heeft van emulsie-vorming.

Tabel 28.

Onderzoek van de liquor cerebrospinalis op tocopherol

No.	Patiënt	Datum	γ tocopherol per 10 cc serum	γ tocopherol per 10 cc liquor	Diagnose.
1	♂ 58 jaar	3-11-'41	62	spoor?	tabes dorsalis
2	♂ 61 ..	10-11-'41	62	0	amyotrophische lateraal- sclerose
3	♂ 41 ..	11-11-'41	64	spoor?	multiple sclerose
4	♀ 36 ..	11-11-'41	80	spoor?	amyotrophische lateraal- sclerose
5	♂ 16 ..	12-11-'41	41	spoor?	spierdystrophie
6	♂ 21 ..	15-11-'41	53	0	encephalitis
7	♂ 27 ..	16-11-'41	36	0	otosclerose
8	♂ 61 ..	18-11-'41	75	0	neurale spierdystrophie
9	♂ 14 ..	19-11-'41	40	0	hydrocephalus door tumor cerebelli
10	♂ 60 ..	2-12-'41	75	0	lues cerebrospinalis
11	♂ 24 ..	15- 2-'42	33	0	traumatische plexuslaesie
12	♂ 36 ..	11- 4-'42	106	0	multiple sclerose

Tabel 28 vermeldt een aantal patiënten, bij wie gelijktijdig het bloedserum en de liquor onderzocht werden.

Bij het onderzoek van deze 12 liquores van patiënten met verschillende neurologische aandoeningen, kon geen tocopherol worden aangetoond. Een enkele maal meenden wij dat er een spoor aanwezig was, doch tenslotte bleek dit zoo minimaal, dat de waarden binnen de aflezingsfout lagen.

Pat. no. 7 en no. 11 vertoonden behalve de otosclerose en de traumatische plexuslaesie geen neurologische of interne afwijkingen, zoodat deze met gezonden gelijk gesteld mogen worden. Bij de patiënten met spierdystrophie en amyotrophische lateraalsclerose, waar wij ons in het bijzonder voor interesseerden, kon evenmin tocopherol in de liquor worden aangetoond.

Pat. no. 12 was reeds gedurende zes weken met een hooge dosis Ephyнал (3 dd 60 mg) behandeld, wat blijkt uit het tocopherolgehalte van het serum, dat hooger is dan bij de andere patiënten.

Van pat. no. 9 werd de liquor verkregen door middel van ventrikel-punctie. Daar bij deze patiënt een groote hoeveelheid liquor afstroomde, waren wij in de gelegenheid naast de bepaling in 10 cc liquor tevens een bepaling in 100 cc te verrichten, het laatste eveneens met negatief resultaat.

Dat het tocopherol, hetwelk in vet oplosbaar is, niet in de liquor werd gevonden, hangt wellicht samen met het lage lipoidgehalte van de liquor. Volgens K n a u e r en H e i d r i c h (1931) bedraagt het phosphatidegehalte 0,949 mg %, het cholesterinegehalte 0,114 mg %, en het gehalte van vetzuren 4,386 mg %. Vergeleken hiermee is het lipoidgehalte van het bloedserum ongeveer 200 maal zoo hoog (zie G e o r g i en F i s c h e r 1935).

Uit het onderzoek van dit twaalfstal liquores meenden wij de conclusie te mogen trekken, dat het tocopherol niet in meetbare hoeveelheid in de liquor voorkomt, zoodat wij van verder onderzoek hebben afgezien.

HOOFDSTUK VII

BEHANDELING VAN NEUROLOGISCHE PATIENTEN MET VITAMINE E ONDER CONTROLE VAN HET BLOEDSERUM.

Bij de behandeling met vitamine E, die tot nu toe werd toegepast (zie hoofdstuk III), kon het tocopherolgehalte van het bloeds serum niet gecontroleerd worden, omdat hiervoor nog geen methode van onderzoek bestond. In zoverre verschilt ons onderzoek van alle voorgaande, dat wij hiertoe wel in de gelegenheid waren. De beteekenis van dit laatste spreekt voor zichzelf. Immers, dit stelde ons in staat na te gaan of het toegediende praeparaat ook werkelijk geresorbeerd werd. Tevens kon op deze wijze een doelmatige doseering worden toegepast. Omtrent het laatste bestond tot nu toe geen enkel gefundeerd voorschrift. Ook aan het probleem van natuurlijk en synthetisch vitamine E hebben wij aandacht geschonken. Een deel der patiënten werd daarom behandeld met natuurlijk vitamine E, terwijl enkelen eerst natuurlijk en daarna synthetisch vitamine E kregen. Voor de toediening van natuurlijk vitamine E werd tarwekiemolie gebruikt, waarvan 1 cc overeenkwam met 2 mg tocopherol. Dit werd zoowel in lage als hooge doseering gegeven (b.v. 2 dd 1 cc, 3 dd 5 cc of 3 dd 10 cc).

Het was echter van eminent belang, dat wij het grootste deel van de patiënten uitsluitend met synthetisch vitamine E konden behandelen. Immers, de vraag of een eventueel gunstig resultaat inderdaad aan het vitamine E moet worden toegeschreven, kan alleen beantwoord worden wanneer men volkomen zuiver tocopherol, in casu synthetisch, heeft toegediend. Natuurlijke praeparaten als tarwekiemolie bevatten naast het tocopherol talrijke andere bestanddeelen, zoodat men bij een gunstig resultaat niet gerechtigd is dit met zekerheid toe te schrijven aan het vitamine E.

Het synthetisch vitamine E werd gegeven in de vorm van dl- α -tocopherolacetaat, bekend onder de naam Ephyнал, hetwelk ons voor dit onderzoek door de firma Hoffmann—La Roche te Bazel welwillend

ter beschikking was gesteld. Over het algemeen werd een hooge dosis gegeven, varieerend tusschen 60 en 180 mg per dag.

Voor vergelijking van de orale met de parenterale toediening werd één patiënt (no. 5) uitsluitend met intramusculaire injecties van dl- α -tocopherolacetaat behandeld, en een tweede patiënt gedeeltelijk (no. 19).

Naast het vitamine E werden geen andere medicamenten gegeven.

Bij een aantal patiënten werd nagegaan of de creatinurie beïnvloed werd door de vitamine E-toediening.

In tegenstelling met de curven in hoofdstuk IV, waarvan alleen de ordinaat steeds gelijk was, doch de abscis wisselende al naar gelang van de tijdsduur, is in de curven van dit hoofdstuk zoowel de ordinaat als de abscis steeds gelijk genomen, zoodat deze onderling vergelijkbaar zijn.

In totaal werden door ons 23 patiënten behandeld. Het meerendeel hiervan was lijdende aan spierdystrophie of amyotrophische lateraal-sclerose. Er werden echter ook patiënten met andere neurologische aandoeningen in deze behandeling betrokken, gedeeltelijk in aansluiting aan een in de literatuur beschreven behandeling, gedeeltelijk op eigen initiatief.

Onder deze 23 patiënten, waarvan de ziektegeschiedenissen hier volgen, bevonden zich:

- | | | |
|----|-------------|--|
| 10 | patiënt(en) | met spierdystrophie (no. 1 t/m 10). |
| 3 | „ | „ amyotrophische lateraalsclerose (no. 11 t/m 13). |
| 1 | „ | „ poliomyelitis anterior chronica (no. 14). |
| 2 | „ | „ polyneuritis (no. 15 en 16). |
| 2 | „ | „ myotonia dystrophica (no. 17 en 18). |
| 2 | „ | „ tabes van Friedreich (no. 19 en 20). |
| 2 | „ | „ multiple sclerose (no. 20 en 21). |
| 1 | „ | „ myasthenia gravis pseudoparalytica (no. 23). |

Patiënt no. 1, 3 16 jaar. Archiefno. 24466.

A n a m n e s e :

In Dec. '40 merkte pat. dat de kracht in de rechter arm verminderde. Het aantrekken van de jas en het haarkammen ging moeilijk. Nadien is de kracht in de linker arm ook verminderd. De kracht in de beenen is goed. Pat. is verder gezond. In 1935 heeft hij longontsteking gehad. Hij heeft vier broers en drie zusters, die evenals de ouders gezond zijn.

In Juli '41 werd pat. in de Neurol. kliniek opgenomen, waar de diagnose dystrophia musculorum progressiva werd gesteld. In Nov. '41 volgde een heropname voor een systematische behandeling met vitamine E.

O n d e r z o e k : 5 Nov. '41.

Pat. is een magere asthenisch gebouwde jongen met een lichte atrophie van de Mm. orbiculares oculi. De facialismusculatuur is intact. De spieren van de schoudergordel en de bovenarmen zijn duidelijk atrophisch. Fibrillaire contracties zijn niet waar te nemen. De schouderbladen staan af en kunnen abnormaal ver naar boven verplaatst worden. De kracht bij bewegingen in schouder- en elleboogsgewrichten is afgenomen. De knijpkracht van de handen is nog behoorlijk. De armreflexen zijn afwezig, doch de reflexen van Mayer en Léry zijn aanwezig. Er bestaat een thoracale kyphose met compensatoire lumbale lordose. De buikreflexen zijn positief. De spieren van de bekkengordel en van de bovenbenen zijn normaal ontwikkeld. Er bestaat een pseudo-hypertrophie van de kuitspieren. De kracht van de beenen is normaal. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn beiderzijds positief, terwijl pathologische reflexen ontbreken. Pat. loopt voorovergebogen. De sensibiliteit is voor alle qualiteiten over het geheele lichaam intact.

Bloedbeeld en lumbaalvocht vertoonen geen afwijkingen. De faeces bevatten geen vet. Bij de vetresorptieproef na 50 g olijfolie bedraagt het vetgehalte v. h. serum, nuchter 400 mg%, na 4 uur 760 mg%, na 6 uur 540 mg%, en na 10 uur 480 mg%.

Electrisch onderzoek: De atrophische spieren vertoonen alle een sterk verminderde galvanische en faradische prikkelbaarheid met normale stroomformule.

Familie-onderzoek: Geen der andere kinderen heeft spierdystrophie.

D i a g n o s e : Dystrophia musculorum progressiva.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Pat. werd van 16 Nov. '41 tot 12 Mei '42 eerst klinisch, later poliklinisch behandeld. Tot 2 Febr. '42 werd 2 dd 30 mg Ephynal gegeven, welke dosis daarna verhoogd werd tot 3 dd 30 mg.

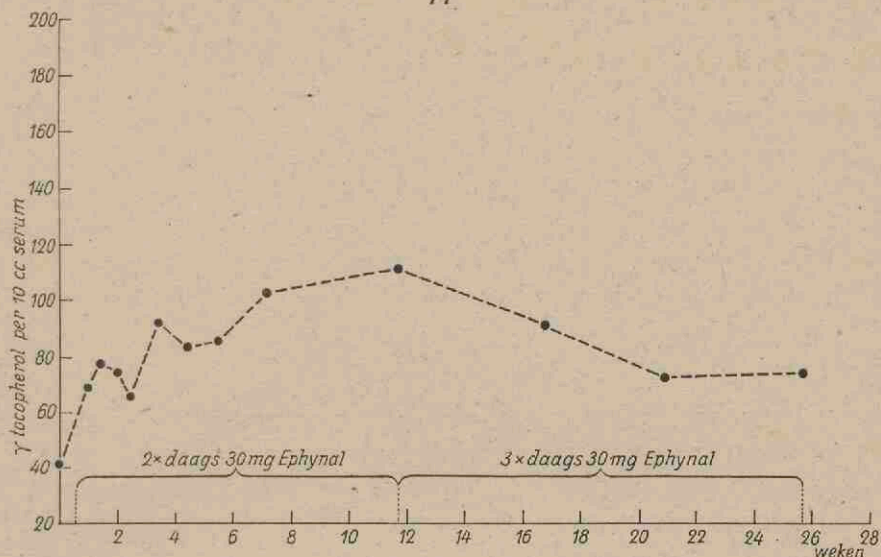


Fig. 14. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 1.

Tabel 29.

Waarden fig. 14.			
		6-12-'41	93 γ
		13-12-'41	84 ..
		20-12-'41	86 ..
12-11-'41	41 γ	1- 1-'42	103 ..
19-11-'41	69 ..	2- 2-'42	112 ..
22-11-'41	78 ..	9- 3-'42	92 ..
26-11-'41	75 ..	7- 4-'42	73 ..
29-11-'41	66 ..	11- 5-'42	75 ..

Het tocopherolgehalte van het bloedserum, dat eerst laag was, is door de Ephynal langzaam gestegen, tot het tenslotte weer is gaan dalen ondanks de steeds voortgezette vitamine E-therapie (zie fig. 14 en tabel 29). Een hoog niveau heeft het niet bereikt.

Verbetering kon bij deze patiënt niet geconstateerd worden. De toestand is gedurende deze zes maanden vrijwel stationair gebleven.

Of dit aan de therapie moet worden toegeschreven, dan wel of het hier een zeer langzaam progressief verlopend geval betreft, is moeilijk te beoordeelen. Daar ook vóór de behandeling het verloop zeer langzaam progressief was, ligt de laatste veronderstelling het meest voor de hand.

De urine bevatte op

15-11-'41 creatinine 1.4 ‰, creatine 0.84 ‰.

31-12-'41 geen creatine.

10- 4-'42 creatinine 1.27 ‰, creatine 0.15 ‰.

11- 5-'42 creatinine 0.92 ‰, creatine 1.16 ‰.

Bij deze patiënt is de creatinurie na een aanvankelijke daling toegenomen.

Patiënt no. 2, ♀ 17 jaar. Archiefno. 25128.

A n a m n e s e:

In 1936 is pat. gaan klagen over krachteloosheid in beide beenen. Dit nam geleidelijk toe, tot het in Juni '41 een dergelijke vorm aannam, dat zij vaak plotseling door de knieën zakte. Uit gebukte houding kan zij bijna niet overeind komen. Sinds Nov. '40 is ook de kracht in de bovenarmen sterk afgenomen. Een zusje is lijdende aan een forme fruste van spierdystrophie (zie pat. no. 4).

O n d e r z o e k: 25 Nov. '41.

Pat. is een tener gebouwde meisje, bij wie aan de inwendige organen geen afwijkingen gevonden worden. De hersenzenuwen zijn intact, de gelaatsmusculatuur is niet atrophisch. Er bestaat een duidelijke atrophie van de spieren van de schoudergordel en de bovenarmen, met afhangende, afstaande en abnormaal bewegelijke schouders. De kracht van deze spieren is sterk verminderd. De knijpkracht van de handen is nog behoorlijk, terwijl de armreflexen opgeheven zijn. Zonder hulp van de armen kan pat. niet uit horizontale ligging overeind komen vanwege parese van de rugmusculatuur. De spieren van de bekkengordel en de bovenbenen zijn zeer atrophisch en atonisch. De kracht van deze spieren is gering. Er bestaat een pseudo-hypertrophie van de kuitspieren. De kniepeesreflexen zijn opgeheven, de Achillespeesreflexen zijn aanwezig, terwijl pathologische reflexen ontbreken. De sensibiliteit is intact. De gang is waggelend, wijdbeensch, met een sterke lendenlordose. Het opstaan uit liggende houding geschiedt door zich met de handen te steunen aan de beenen.

Electrisch onderzoek: Sterk verminderde prikkelbaarheid van de atrophische spieren zonder ontaardingsreactie.

D i a g n o s e: Dystrophia musculorum progressiva.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p:

Voor de opname in de Neurol. kliniek op 25 Nov. '41 was pat. reeds sedert 19 Maart '41 behandeld met 2 dd 1 cc tarwekiemolie (overeenkomende met 2 dd 2 mg tocopherol). Daar haar toestand achteruit was gegaan, werd zij sedert 30-11-'41 behandeld met 2 dd 30 mg Ephynal, eerst klinisch, later poliklinisch. Van 31-1-'42 tot 6-5-'42 is deze dosis nog verhoogd tot 3 dd 30 mg.

Zooals uit fig. 15 en tabel 30 blijkt, had pat. ondanks de langdurige behandeling met tarwekiemolie op 25-11-'41 een zeer laag tocopherolgehalte.

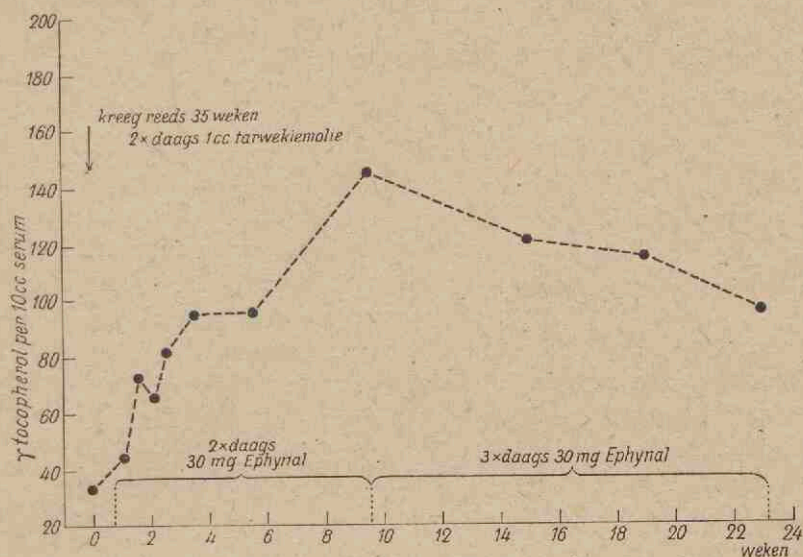


Fig. 15. Het tocopherol gehalte bij patiënt no. 2.

Tabel 30.

Waarden fig. 15.

25-11-'41	34 γ
3-12-'41	45 „
6-12-'41	73 „
10-12-'41	66 „

13-12-'41	82 γ
20-12-'41	95 „
3-1-'42	95 „
31-1-'42	145 „
10-3-'42	121 „
7-4-'42	115 „
5-5-'42	95 „

Dit is na de voortzetting der behandeling met Ephynal langzaam gestegen, tot het zelfs een hoog niveau heeft bereikt. De laatste acht weken bestaat neiging tot dalen.

De achteruitgang, die reeds onder de behandeling met tarwekiemolie waargenomen werd, is gedurende de behandeling met Ephynal voortgegaan, niettegenstaande het tocopherolgehalte hoog was, en het vitamine E dus voldoende geresorbeerd werd. Vooral het lopen is moeilijker geworden. Het opstaan uit liggende houding is thans ook met steun van de handen niet meer mogelijk, daar pat. bij het zich oprichten door de knieën zakt. Zij kan evenmin meer traplopen. Ook de kracht van de spieren van de schoudergordel is de laatste maanden merkbaar afgenomen.

De urine bevatte op

29-11-'41 creatinine 0.3 ‰, creatine 0.15 ‰.

5-5-'42 creatinine 0.33 ‰, creatine 0.31 ‰.

Een invloed van de vitamine E-toediening op de creatinurie is niet merkbaar.

Patiënt no. 3, 8 13 jaar. Archiefno. 23335.

A n a m n e s e :

In 1932 werd pat. langzaam krachteloos in beide armen. Deze krachteloosheid is nadien geleidelijk toegenomen. Sinds 1938 werd ook het loopen moeilijker. Tevens bleek, dat hij niet meer kon fluiten en dat de oogen niet meer zoo krachtig gesloten konden worden als voorheen.

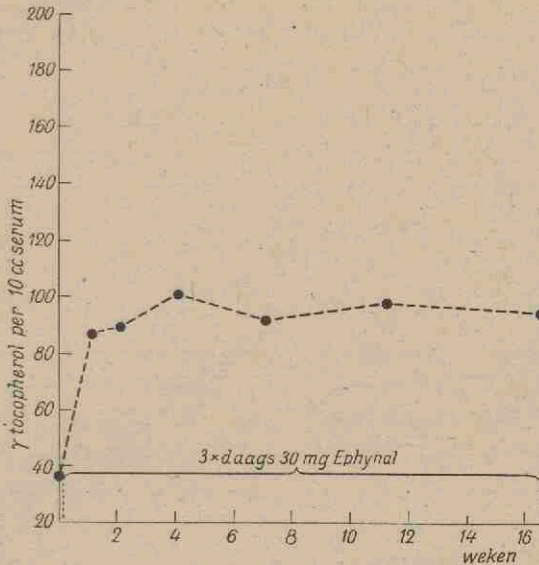
Op 20-6-'40 werd pat. in de Neurol. kliniek opgenomen, waar de diagnose dystrophia musculorum progressiva werd gesteld. Een behandeling met rauwe pancreas gedurende drie maanden had geen effect. Het laatste jaar is de toestand weinig veranderd. Vroeger heeft hij geen bepaalde ziekten doorgemaakt, terwijl spierdystrophieën of andere hereditair degeneratieve ziekten bij de familieleden niet voorkomen.

O n d e r z o e k : 12 Jan. '42.

Pat. is een magere, tener gebouwde jongen. De facialismusculatuur is beiderzijds paretisch, zoodat fluiten onmogelijk is, het sluiten van de oogen maar gedeeltelijk uitgevoerd kan worden en het spreken weinig gearticuleerd is. De pseudo-hypertrophie van de lippen vormt een contrast met de atrophie van de facialismusculatuur. De spieren van de bovenarmen en de schoudergordel zijn atrophisch, waardoor de schouders afstaan en abnormaal bewegelijk zijn, terwijl de kracht van deze spieren tot een minimum gereduceerd is. De onderarmen en handen zijn normaal van vorm en beschikken nog over eenige kracht. De armreflexen zijn opgeheven. Er bestaat een versterkte lendenlordose door parese van de rugmusculatuur. Aan de spieren van bovenbenen en bekkengordel bestaat eveneens atrophie, doch in mindere mate dan aan de schoudergordel. De kracht is hier duidelijk afgenomen. De kuitspieren vertoonen een lichte pseudo-hypertrophie. De kniepeesreflexen zijn opgeheven, de Achillespeesreflexen zijn levendig. Pathologische reflexen ontbreken. De gang is wijdbeensch en waggelend. Uit liggende houding overeind komen gaat moeilijk, doch gelukt met steun van de handen op de beenen.

Electrisch onderzoek: Opgeheven electrische prikkelbaarheid aan de schoudergordelspieren, terwijl aan de overige atrophische spieren de prikkelbaarheid verminderd is.

D i a g n o s e : Dystrophia musculorum progressiva.



Tabel 31.
Waarden fig. 16.

12-1-'42	36 γ
20-1-'42	87 „
27-1-'42	90 „
10-2-'42	101 „
3-3-'42	92 „
1-4-'42	98 „
8-5-'42	87 „

Fig. 16. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 3.

Behandeling en ziektebeloop:

Van 12 Jan. '42 tot 8 Mei '42 vond een behandeling plaats met 3 dd 30 mg Ephynal. Uit fig. 16 en tabel 31 kan men aflezen, dat het tocopherolgehalte van het bloedserum, hetwelk vóór de behandeling laag was, na een week reeds duidelijk was gestegen. Een verdere stijging is niet meer opgetreden, zoodat het niveau van het tocopherolgehalte gedurende deze vier maanden slechts matig hoog was.

Invloed van deze therapie op het ziekteproces is niet waar te nemen geweest. Er was geen enkele verbetering te bespeuren. De toestand is gebleven, zooals deze het laatste jaar vrijwel onveranderd bestond.

De urine bevatte op

12-1-'42 creatinine 0.21 0/00, creatine 0.59 0/00.

8-5-'42 creatinine 0.61 0/00, creatine 1.11 0/00.

De creatinurie is derhalve zelfs toegenomen.

Patiënt no. 4, ♀ 11 jaar. Polikliniekno. 33769.

A n a m n e s e :

Sedert begin 1941 hebben de ouders gemerkt, dat het kind ging lopen met de buik vooruit en het bovenlichaam naar achteren. Overigens waren er geen klachten. Haar zuster is lijdende aan dystrophia musculorum progressiva (zie pat. no. 2).

O n d e r z o e k : 19 Maart '41.

Pat. is een normaal gebouwd meisje. De hersenzenuwen zijn intact. Er is een lichte atrophie van de schoudermusculatuur met afstaande schouderbladen, terwijl deze eveneens abnormaal bewegelijk zijn. De kracht in de spieren van de schoudergordel is iets afgenomen. De arm-reflexen zijn normaal. De spieren van de bekkengordel vertoonen geen atrophie en zijn behoorlijk krachtig. De kuitspieren zijn hypertonisch en pseudo-hypertrophisch. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn normaal aanwezig, terwijl pathologische reflexen ontbreken. Pat. loopt met een uitgesproken lendenlordose. Het opstaan geschiedt zonder hulp der armen.

Electrisch onderzoek: De galvanische en faradische prikkelbaarheid van de schouderspieren is iets afgenomen.

D i a g n o s e : Forme fruste van dystrophia musculorum progressiva.

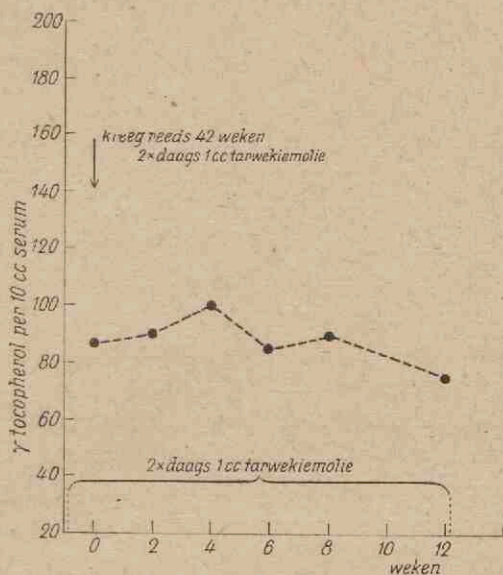
B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Van 19-3-'41 tot 12-5-'42 is pat. behandeld met 2 dd 1 cc tarwekiemolie (overeenkomende met 2 dd 2 mg tocopherol), waarbij wij gedurende de laatste 3 maanden in de gelegenheid waren het tocopherolgehalte van het bloedserum regelmatig te controleren. Zoals uit fig. 17 en tabel 32 blijkt heeft dit een niveau bereikt, dat niet verschilt van de waarden, die bij gezonde personen werden gevonden. De langdurige toediening van tarwekiemolie in deze kleine dosis heeft derhalve het tocopherolgehalte niet op een hoog niveau gebracht.

Neurologisch is de toestand van patiënte stationair gebleven. Zij heeft nog dezelfde lendenlordose en ook de schouderspieren verkeerden nog in dezelfde toestand.

Dit stationair blijven kan op drie manieren verklaard worden:

- a. door een zeer langzaam verloop bij deze beginnende spierdystrophie;
- b. door de tarwekiemolie als zoodanig;
- c. door het tocopherol in de tarwekiemolie.



Tabel 32.
Waarden fig. 17.

10-2-'42	87,7
24-2-'42	90 ..
10-3-'42	100 ..
24-3-'42	85 ..
7-4-'42	90 ..
5-5-'42	75 ..

Fig. 17. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 4.

Gezien de kleine dosis, die gegeven werd en het betrekkelijk lage niveau dat het tocopherolgehalte in het bloedserum bereikte, is deze laatste mogelijkheid niet zeer waarschijnlijk. Het ligt veel meer voor de hand, dat men hier met een weinig progressief verlopend geval te doen heeft.

De urine bevatte op

10-2-'42 creatinine 0.23 ‰, creatine 0.46 ‰.

7-4-'42 creatinine 0.58 ‰, creatine 0.06 ‰.

5-5-'42 creatinine 0.50 ‰, creatine 0.09 ‰.

Sedert Febr. '42 is de creatinurie afgenomen.

Patiënt no. 5, ♀ 12 jaar. Archiefn. 23042.

A n a m n e s e:

In Maart '42 kreeg pat. moeite met het lopen; zij was spoedig moe en viel bij de geringste aanleiding. Tevens nam de kracht in de armen af, zoodat zij een voorwerp van eenig gewicht niet meer kon optillen.

Op 25 April '40 vond opname in de Neurol. kliniek plaats, waar de diagnose dystrophia musculorum progressiva werd gesteld. Behandeling met glycocoll en rauwe pancreas bracht geen verbetering. Vanaf Mei '41 kreeg pat. vitamine E in de vorm van 3 dd 10 dr. tarwekiemolie (overeenkomende met 2 mg tocopherol per dag). Met enkele onderbrekingen werd deze therapie voortgezet tot 8 Febr. '42. Daar de toestand echter voortdurend slechter werd, werd pat. op 23 Febr. '42 opnieuw opgenomen. Zij kon toen nog maar enkele stappen lopen. Heffen van de armen was onmogelijk. In de familie komen verder geen spierdystrophieën voor.

O n d e r z o e k: 24 Febr. '42.

Pat. is een mager meisje met de karakteristieke habitus van een lijder aan spierdystrophie. Het gelaat vertoont weinig mimiek. Aan de hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden. Er is een uitgesproken atrophie van de schoudergordel- en bovenarmspieren, met afstaande en abnormaal bewegelijke schouders. De kracht van deze spieren is zeer gering. De rugmusculatuur is paretisch, waardoor pat. uit horizontale ligging bijna niet overeind kan komen. De spieren van de bekkengordel en de bovenbenen zijn zeer atrophisch, terwijl de kracht van deze spieren zeer sterk is afgenomen. De reflexen aan armen en beenen zijn opgeheven, terwijl pathologische reflexen ontbreken. Pat. kan slechts enkele meters lopen. De gang is wijdbeensch en waggelend, waarbij het bovenlichaam telkens zijdelings overhelt.

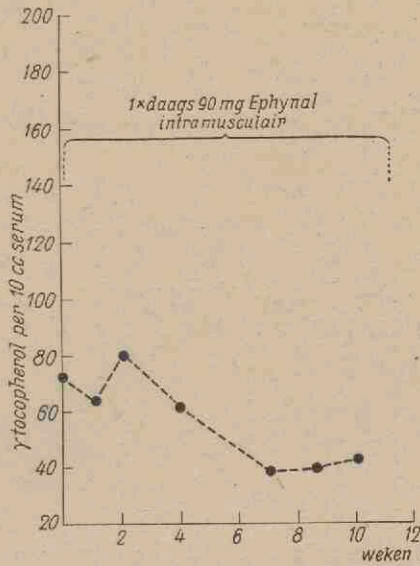
Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

Electrisch onderzoek: Sterk verminderde galvanische en faradische prikkelbaarheid met normale stroomformule.

D i a g n o s e: Dystrophia musculorum progressiva.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p:

Van 26-2-'42 tot 12-5-'42 werd pat. behandeld met 1 × per dag een intramusculaire injectie van 90 mg dl-*a*-tocopherolacetaat, opgelost in olie (praeparaat Hoffmann—La Roche).



Tabel 33.
Waarden fig. 18.

25-2-'42	73 γ
5-3-'42	64 „
12-3-'42	80 „
25-3-'42	61 „
16-4-'42	38 „
27-4-'42	39 „
7-5-'42	42 „

Fig. 18. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 5.

Verbetering is niet waar te nemen. Gedurende de behandelingstijd is geen verandering in de toestand ingetreden. Ook subjectief voelt pat. zich niet verbeterd.

De behandeling met tarwekiemolie was reeds op 8-2-'42 gestaakt.

Uit fig. 18 en tabel 33 blijkt dat de intramusculaire toediening van dl- α -tocopherolacetaat geen enkele invloed heeft gehad op het tocopherolgehalte van het bloedserum. Dit is integendeel steeds meer gaan dalen. Uit deze proefneming kan geconcludeerd worden, dat bij parenterale toediening van tocopherolacetaat het tocopherolgehalte van het bloedserum niet stijgt, terwijl dit bij een overeenkomstige per os gegeven dosis wel het geval is.

Patiënt no. 6, 3 34 jaar. Polikliniekno. 43427.

A n a m n e s e :

Sedert 1935 heeft pat. gemerkt, dat er een langzaam toenemende krachteloosheid ontstond van de schouderspieren. In Dec. '41 moest hij zijn werk staken, daar hij als grondwerker de spade niet meer hanteeren kon. De knijpkracht van de handen is nog behoorlijk. De laatste 2 jaar is het gelaat wat gaan hangen, fluiten kan hij echter nog wel. Sinds Febr. '42 is de kracht in het linker been iets afgenomen.

In de familie komen geen degeneratieve ziekten voor.

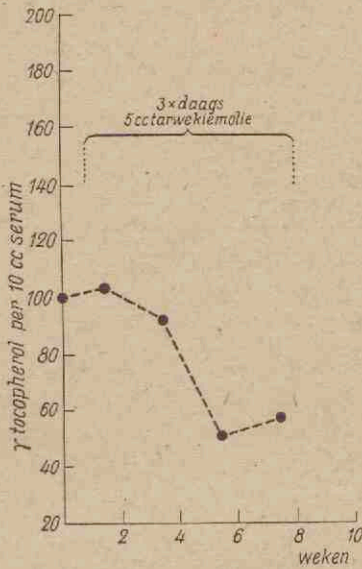
O n d e r z o e k : 16 Maart '42.

Pat. is een regelmatig gebouwde man met goed ontwikkeld beenstelsel. Het gelaat is atonisch en expressieloos, waardoor de mimiek gering is. De wangen worden met weinig kracht opgeblazen; bij druk op de opgeblazen wangen ontsnapt lucht langs de rechter mondhoek. Er bestaat een atrophie van de schoudergordelspieren met afhangende en afstaande schouders. Heffen van de armen boven het horizontale vlak is onmogelijk. De spieren van de boven- en onderarmen zijn behoorlijk ontwikkeld, doch de kracht is links iets afgenomen. De armreflexen zijn normaal aanwezig. Er bestaat een versterkte lendenlordose. De buikreflexen zijn rechts laag doch links normaal aanwezig. Aan de spieren van de bekkengordel en de bovenbenen is geen atrophie te constateeren. Bij buigen van de knieën blijkt de kracht links iets afgenomen. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn normaal aanwezig, pathologische reflexen ontbreken. Uit liggende houding kan pat. zonder moeite overeind komen. Bij het loopen blijft het linker been iets achter.

D i a g n o s e : Dystrophia musculorum progressiva.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Deze patiënt werd van 18 Maart '42 tot 12 Mei '42 behandeld met natuurlijk vitamine E, in de vorm van 3 dd 5 cc tarwekiemolie (overeenkomende met 3 dd 10 mg tocopherol). Zooals uit fig. 19 en tabel 34 blijkt, had pat. vóór de behandeling een behoorlijk tocopherolgehalte, dat gedurende de behandeling steeds meer gedaald is. Deze curve vormt een contrast met die waarbij de patiënten een hoogere dosis vitamine E kregen, in de vorm van Ephynal. Op grond van deze ervaring en die bij enkele andere patiënten opgedaan, moet ons inziens een hoge dosis vitamine E gegeven worden, wil men het tocopherolgehalte van het bloed zien stijgen.



Tabel 34.
Waarden fig. 19.

17-3-'42	100 γ
27-3-'42	103 ..
10-4-'42	92 ..
24-4-'42	51 ..
8-5-'42	57 ..

Fig. 19. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 6.

Dan pas heeft men zekerheid dat het toegediende vitamine E inderdaad in het lichaam is opgenomen.

Therapeutisch heeft deze behandeling geen enkel effect gehad. Neurologisch is de toestand bij deze patiënt gedurende de behandelings-tijd niet verbeterd.

Patiënt no. 7, ♀ 35 jaar. Archiefno. 24068.

A n a m n e s e :

Reeds in 1927 had een dokter patiënte er attent op gemaakt dat zij afhangelde schouderd had. In 1939 is de kracht in de bovenarmen langzaam verminderd. Tevens werd patiënte bij het loopen spoediger moe. Sedert 1940 is de toestand niet verergerd.

Een zuster is overleden aan spondylitis tuberculosa.

O n d e r z o e k : 5 Maart '41.

Patiënte is een dysplastisch gebouwde jonge vrouw. Er bestaat een duidelijke atrophie van de schoudergordelspiereu, met afhangelde, afstaande en abnormaal bewegelijke schouderd. De kracht in deze spiereu is sterk afgenomen ($l > r$). De armreflexen zijn normaal aanwezig. Eveneens is de kracht in de spiereu van de bekkengordel iets afgenomen. Deze spiereu zijn pseudo-hypertrophisch, evenals de kuitspiereu. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn normaal aanwezig, terwijl pathologische reflexen ontbreken. De sensibiliteit is intact. De gang is waggelend.

Electrisch onderzoek: Verminderde prikkelbaarheid van de spiereu van schouder- en bekkengordel.

D i a g n o s e : Dystrophia musculorum progressiva.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Patiënte werd behandeld van 14-3-'41 tot 20-4-'42 met 2 dd 1 cc tarwekiemolie (overeenkomende met 2 dd 2 mg tocopherol). In Maart en April '42 werd ter oriëntatie het tocopherolgehalte bepaald, met het volgende resultaat:

26-3-'42: 92 γ tocopherol per 10 cc serum.

16-4-'42: 69 γ tocopherol per 10 cc serum.

Deze kleine dosis tocopherol heeft derhalve het tocopherolgehalte van het bloedserum niet op een hoog niveau gebracht. Evenmin heeft de toediening ervan invloed gehad op het ziektebeeld. De krachteloosheid in de schouderd spiereu is toegenomen, terwijl ook het loopen moeilijker gaat dan een jaar geleden.

Patiënt no. 8, 8 35 jaar. Archiefno. 24559.

A n a m n e s e :

Sinds zijn 15e jaar heeft pat. gemerkt dat de kracht in de voeten geleidelijk afnam en dat de onderbenen dunner werden. De daarop volgende jaren werd de krachteloosheid in de voeten steeds erger, zoodat het loopen bemoeilijkt werd. Na het 25e jaar is de toestand onveranderd gebleven. De kracht in de knieën is goed en ook aan de armen en handen heeft hij nooit iets bijzonders gemerkt. Pat. komt uit een gezonde familie.

O n d e r z o e k : 16 Juli '41.

Bij onderzoek wordt aan de bovenste extremiteiten beiderzijds een lichte atrophie en hypotonie van de thenar en de M. interosseus I gevonden. Oppositie van de duimen wordt met verminderde kracht uitgevoerd. De bovenbeenspieren zijn krachtig ontwikkeld, terwijl de knieën met normale kracht gebogen en gestrekt worden. Daarentegen bestaat er een zeer sterke atrophie van de onderbeenspieren met een lichte equinovarus stand van de voeten. Deze laatste zijn bijna geheel paralytisch. Slechts de teenen kunnen nog iets bewogen, en de voet kan nog iets geadduceerd worden, doch flexie en extensie van de voet is beiderzijds onmogelijk. De kniepeesreflexen zijn levendig, de Achillespeesreflexen zijn afwezig, terwijl pathologische reflexen ontbreken. In het verloop van de periphere zenuwen zijn geen verdikkingen te voelen. De sensibiliteit is intact. De gang is karakteristiek voor een dubbelzijdige peroneusparese.

Electricch onderzoek: De spieren van de onderbenen zijn galvanisch weinig prikkelbaar, waarbij een trage contractie optreedt en K.S.C. = A.S.C.; de faradische prikkelbaarheid is geheel opgeheven. Aan de thenar en de M. interosseus I is beiderzijds de galvanische prikkelbaarheid eveneens verminderd.

D i a g n o s e : Neurale spierdystrophie (Charcot-Marie).

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Pat. kreeg van 26-7-'41 tot 4-5-'42 3 dd 20 dr. tarwekiemolie (overeenkomende met 4 mg tocopherol per dag). Bij onderzoek op 4-5-'42 blijkt de toestand van pat. niets verbeterd. Hij loopt nog even gebrekkig als voorheen, terwijl de atrophie aan de onderbenen nog onveranderd bestaat. Wij waren slechts eenmaal in de gelegenheid het tocopherolgehalte van het bloedserum te bepalen. Dit bedroeg op 4-5-'42 slechts 50 γ per 10 cc serum. Hieruit blijkt dat deze doseering het tocopherolgehalte van het bloedserum niet op een hooger niveau heeft gebracht, dan zonder vitamine E-toediening bij gezonden en patiënten werd gevonden.

Patiënt no. 9, 3 61 jaar. Archiefno. 25041.

A n a m n e s e :

Sinds Nov. '40 bemerkte pat. dat de kracht in het linker been langzaam verminderde. Bij het lopen „klapte” de voet op de grond. De kracht in het rechter been nam eveneens af, maar in mindere mate dan in het linker. Soms had hij een prikkelend gevoel in de beenen. In Juni '40 bemerkte hij, dat hij met zijn vingers geen fijne werkzaamheden meer kon verrichten. Ook had hij wel eens een slaperig en koud gevoel in de vingers. Overigens heeft hij geen klachten. Vroeger was hij steeds gezond. Een zoon van pat. is schizophreen.

O n d e r z o e k : 11 Nov. '41.

Pat. is een asthenisch gebouwde man, die in een matige voedings-toestand verkeert. Aan de hersenzenuwen en de inwendige organen worden geen afwijkingen gevonden. Aan de handen bestaat een lichte atrophie van de Mm. interossei, van de thenar en van de hypothenar. Het spreiden en aaneensluiten van de vingers wordt met verminderde kracht uitgevoerd, terwijl de knijpkracht van de handen eveneens is afgenomen. De armreflexen zijn aanwezig ($r = 1$), doch laag. Ditzelfde geldt voor de buikreflexen. Aan het linker been bestaat een duidelijke atrophie van de peronaeusmusculatuur. Dorsaalflexie en plantairflexie van de rechtervoet geschieden met weinig kracht, van de linker voet zijn zij geheel onmogelijk. De bewegingen in knie- en heupgewricht worden met behoorlijke kracht uitgevoerd. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn laag ($r = 1$). Pathologische reflexen ontbreken. De sensibiliteit is niet gestoord. Bij het lopen blijkt een typische uitval te bestaan van de peronaeusmusculatuur van het linker been. Lumbaalvocht: Geen afwijkingen. Het bloedbeeld is normaal.

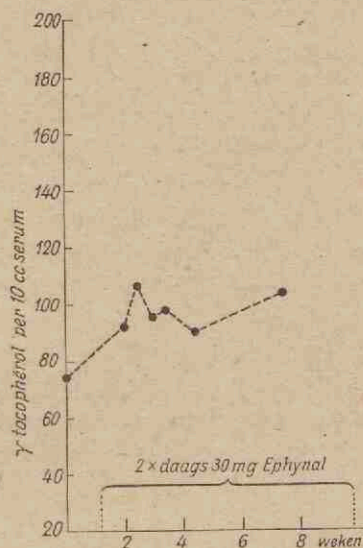
Electrisch onderzoek: Aan de kleine handspieren en aan de onderbeenmusculatuur bestaat beiderzijds een verminderde galvanische en electrische prikkelbaarheid met ontaardingsreactie.

D i a g n o s e : Neurale spierdystrophie (Charcot-Marie).

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Pat. werd van 27-11-'41 tot 20-2-'42 behandeld met 2 dd 30 mg Ephynal.

Het tocopherolgehalte van het bloedserum kon tot 8-1-'42 gecontroleerd



Tabel 35.
Waarden fig. 20.

18-11-'41	75 γ
1-12-'41	92 „
4-12-'41	106 „
8-12-'41	96 „
11-12-'41	98 „
18-12-'41	90 „
8- 1-'42	104 „

Fig. 20.

Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 9.

worden. Zoals uit fig. 20 en tabel 35 blijkt, is er reeds na drie dagen eenige stijging opgetreden, die later weinig of niet meer toeneemt. Therapeutisch heeft de vitamine E-toediening geen effect gehad. Patiënt ging integendeel zeer snel achteruit. Het lopen ging hoe langer hoe moeilijker. Ook de musculatuur van het rechter onderbeen werd atrophisch. Aan de armen ontstond een uitgesproken atrophie van de kleine handspieren en van de onderarmmusculatuur. De vingers werden totaal krachteloos. In Febr. '42 kreeg patiënt een bronchopneumonie met decompensatio cordis, waaraan hij 22-2-'42 overleed.

Patiënt no. 10, 8 20 jaar. Archiefn. 24098.

A n a m n e s e :

Sinds Mei '39 is de kracht in de handen langzamerhand verminderd, waarbij tevens de handen en de onderarmen dunner werden. Pijn of een doof gevoel heeft hij nooit gehad, terwijl hij warm en koud goed kon onderscheiden. Overigens is patiënt volkomen gezond. Op zijn 15e jaar werd hij eenige tijd in een sanatorium verpleegd. Een broer van 33 jaar heeft dezelfde afwijking als patiënt. Deze afwijking is eveneens op 20-jarige leeftijd ontstaan.

O n d e r z o e k : 25 Maart '41.

Bij deze patiënt, op het oog een gezonde jonge man, worden aan de inwendige organen, aan de hersenzenuwen en aan de beenen geen afwijkingen gevonden. Daarentegen bestaat aan de bovenste extremiteiten een uitgesproken atrophie van de kleine handspieren en de onderarmspieren. De buigkracht in het elleboogsgewricht is nog behoorlijk, doch de knijpkracht in de handen en de buig- en de strekkracht in het polsgewricht is afgenomen. De armreflexen zijn levendig. De reflexen van Mayer en Léri zijn zwak aanwezig.

Electrisch onderzoek: Sterk verminderde galvanische en faradische prikkelbaarheid der atrophische spieren, zonder duidelijke ontaardingsreactie.

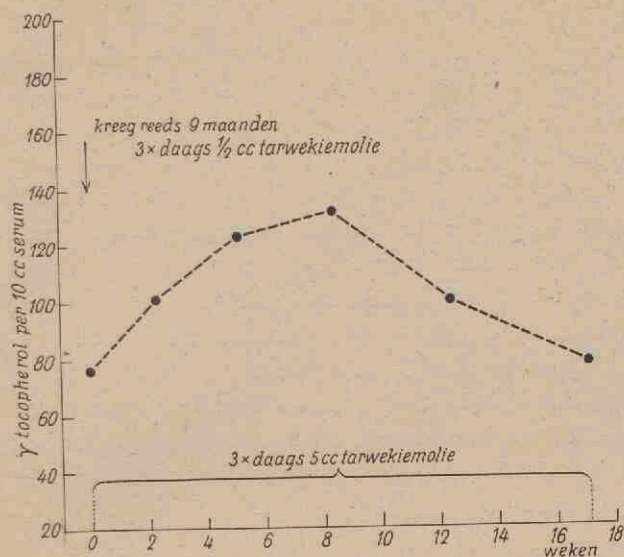
Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

Röntgenphoto halswervelkolom: Geen afwijkingen.

D i a g n o s e : Spinale spieratrophie (Aran—Duchenne).

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Van 2 April '41 tot 12 Jan. '42 werd pat. behandeld met 3 dd $\frac{1}{2}$ cc tarwekiemolie. Daarna kon het tocopherolgehalte van het bloedserum gecontroleerd worden en werd de dosis tarwekiemolie verhoogd tot 3 dd 5 cc. Op 12-1-'42 (zie fig. 21 en tabel 36) had pat. reeds een behoorlijk tocopherolgehalte, hetwelk de daarop volgende weken, waarschijnlijk door de hoogere doseering, nog aanzienlijk steeg. In dit opzicht zijn de resultaten met tarwekiemolie bij deze patiënt beter dan bij pat. no. 6. Ook bij toediening van tarwekiemolie kan men dus het tocopherolgehalte van het bloedserum zien stijgen, zij het meestal niet in die mate als bij toediening van Ephynal het geval is, daar men van het laatste gemakkelijker een hooge dosis kan geven.



Tabel 36.
Waarden fig. 21.

12-1-'42	78 γ
28-1-'42	101 ..
17-2-'42	123 ..
12-3-'42	132 ..
9-4-'42	100 ..
12-5-'42	78 ..

Fig. 21.

Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 10.

Verbetering is door deze behandeling niet opgetreden. De atrophie van de onderarm- en de kleine handspieren is zelfs toegenomen. Deze laatste vertoonen thans een ontardingsreactie, zooals bij het onderzoek op 12 Mei '42 bleek. Op deze datum werd de behandeling gestaakt.

Patiënt no. 11, ♀ 37 jaar. Archiefno. 25475.

A n a m n e s e:

In Nov. '39 heeft patiënte gemerkt dat de kracht in de rechter hand verminderde. Dit is ongemerkt begonnen en langzaam verergerd. In Nov. '40 begon de linker hand ook krachteloos te worden. Tegelijk werden de beenen zwakker, zoodat zij niet meer zoo goed kon loopen als voorheen. Sedert Juli '41 kreeg zij moeite met het spreken. De spraak werd langzaam en onduidelijk, terwijl zij bepaalde letters zooals de r en de g niet meer kon uitspreken. Tevens werd het slikken moeilijker. Pijn of prikkelingen in armen en beenen heeft zij nooit gehad, terwijl het gevoel steeds goed is geweest. De kracht in de beenen is langzaam verminderd, zoodat zij thans nog slechts met veel moeite enkele stappen kan loopen.

In 1924 had pat. een anaemie, in 1930 werd tonsillectomie verricht. Zij is gehuwd, haar man en twee kinderen zijn gezond.

O n d e r z o e k: 6 Nov. '41.

Pat. verkeert in een goede voedingstoestand. Zij is bedlegerig en kan moeilijk uit liggende houding overeind komen. De spraak heeft een bulbair karakter. Het gelaat vertoont weinig mimiek, fluiten is onmogelijk, doch atrophie of fibrillaire contracties zijn in de facialismusculatuur niet waar te nemen. De tong is niet atrophisch, en vertoont eveneens geen fibrillaire contracties.

Aan de armen bestaat beiderzijds een duidelijke atrophie van de thenar, de hypothenar en de Mm. interossei. In deze kleine handspieren zijn rechts fibrillaire contracties waar te nemen. Met de armen kan pat. nog alle bewegingen maken, doch de kracht is afgenomen. De knijpkracht van de hand, gemeten met de dynamometer, bedraagt beiderzijds 8 kg. Oppositie van de duimen is niet mogelijk. De tonus is aan beide armen verlaagd, terwijl de armreflexen verhoogd zijn ($r > 1$) en de reflex van Mayer links positief is. De M. erector trunci is paretisch en vertoont een licht atrophie. De buikreflexen zijn laag ($r = 1$).

Aan de beenen bestaat geen atrophie, doch de kracht is beiderzijds sterk afgenomen, terwijl de tonus aanzienlijk verhoogd is. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn zeer hoog ($r = 1$) en beiderzijds bestaat de reflex van Babinski. Met eenige steun kan pat. nog loopen. Hierbij blijkt dat de gang spastisch is. Overigens worden bij pat. geen neurologische of interne afwijkingen gevonden. De sensibiliteit is voor alle qualiteiten over het geheele lichaam intact.

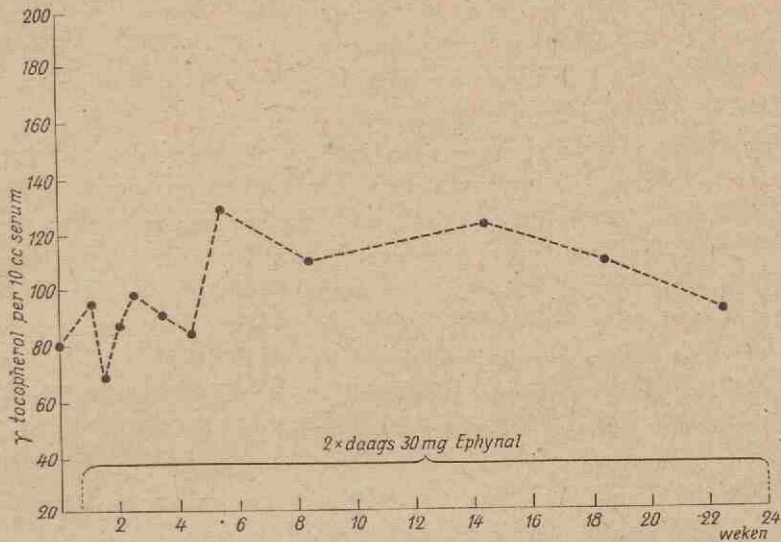


Fig. 22. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 11.

Tabel 37.
Waarden fig. 22.

11-11-'41	80 γ	6-12-'41	95 γ
19-11-'41	95 „	13-12-'41	82 „
22-11-'41	69 „	20-12-'41	125 „
26-11-'41	87 „	10- 1-'42	109 „
29-11-'41	98 „	21- 2-'42	123 „
		21- 3-'42	110 „
		18- 4-'42	95 „

Electrisch onderzoek: Ontaardingsreactie aan de kleine handspieren.
Aan de tong is de electrische reactie normaal.

Lumbaalvocht: $\frac{2}{3}$ cellen, eiwitreacties negatief.

Het bloedbeeld is normaal. De urine bevat geen creatine.

Diagnose: Amyotrophische lateraalsclerose.

Behandeling en ziektebeloop:

Pat. werd vanaf 16 Nov. '41 tot 20 April '42 behandeld met 2 dd 1 tablet van 30 mg Ephynal. Gedurende deze tijd werd zij nauwkeurig klinisch geobserveerd, waarbij het aanvankelijk leek, alsof er eenige verbetering optrad. De kracht in de handen nam toe en het slikken ging iets beter, daarentegen bleef de krachteloosheid in de beenen gelijk. In

Jan. '42 trad er een stilstand in, en bleef de toestand stationair tot Maart '42. Sedert dien begonnen de verschijnselen te verergeren. De bulbaire paralyse nam toe, de spraak werd onduidelijker, terwijl aan de tong fibrillaire contracties verschenen.

Vergeleken met de toestand op 6-11-'41, blijkt deze bij het laatste onderzoek op 18-4-'42 duidelijk verergerd. Thans kan pat. nog slechts enkele stappen lopen met behulp van twee zusters. De tonus van de beenen is toegenomen. Er is een sterke parese van de rugmusculatuur, waardoor het overeind komen uit liggende houding vrijwel onmogelijk is. Terwijl op 6-11-'41 de knijpkracht van de handen, met de dynamometer gemeten, nog 8 kg bedroeg, is deze thans tot nihil gedaald. De atrophie van de kleine handspieren is ongeveer gelijk gebleven. Daarentegen bestaat er thans een duidelijke tongatrophie met een elektrische ontaardingsreactie en talrijke fibrillaire contracties.

Zooals uit tabel 37 en fig. 22 blijkt, had deze patiënte vóór de behandeling reeds een behoorlijk tocopherolgehalte. Terwijl tot 13 Dec. het tocopherolgehalte op hetzelfde niveau blijft, ziet men daarna een stijging optreden, die ook gedurende de daarop volgende maanden blijft bestaan.

Patiënt no. 12, 8 56 jaar. Archiefno. 24813.

A n a m n e s e:

Sedert Sept. '40 is de kracht in de linker arm en in het linker been langzaam afgenomen, terwijl de linker hand tevens dunner is geworden. De vorm van de rechter hand is normaal gebleven en ook de kracht in de rechter arm en het rechter been is niet verminderd. Het gevoel is altijd goed geweest. Pat. heeft nooit pijn of tintelingen gehad. Het spreken en het slikken is niet gestoord. Vroeger is hij altijd gezond geweest. In de familie komen geen bijzondere ziekten voor.

O n d e r z o e k: 9 Sept. '41.

Patiënt is een fors gebouwd man, die in een goede voedingstoestand verkeert. De hersenzenuwen zijn intact, de spraak is normaal en de tong is niet atrophisch. De rechter arm beschikt over een normale kracht, terwijl de spieren geen atrophie vertoonen. Daarentegen bestaat er een duidelijke atrophie van de linker schouder- en bovenarmspieren. Fibrillaire contracties zijn in de genoemde spieren niet waar te nemen. De kracht is in de geheele linker arm sterk verminderd, terwijl de tonus verlaagd is. De armreflexen zijn normaal aanwezig ($r = 1$).

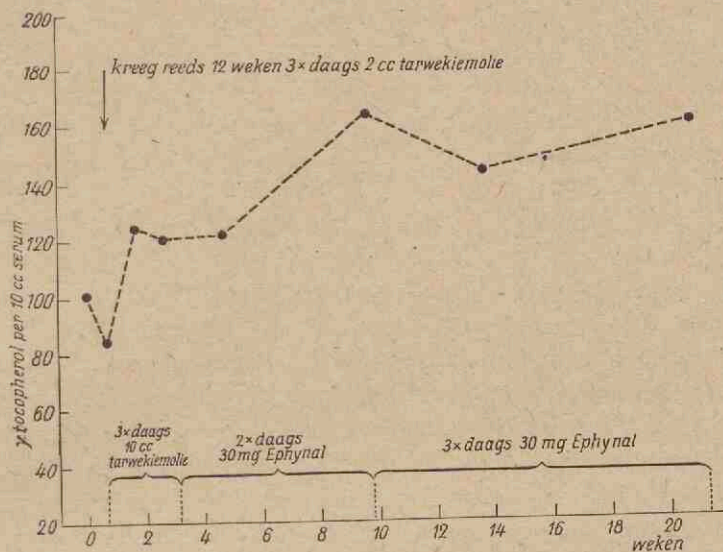


Fig. 23. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 12.

Tabel 38.
Waarden fig. 23.

4-12-'41	101 γ	23-12-'41	121 γ
9-12-'41	85 „	6-1-'42	123 „
16-12-'41	125 „	10-2-'42	164 „
		10-3-'42	145 „
		27-4-'42	162 „

Hetzelfde geldt voor de buikreflexen. Aan de beenen bestaat geen atrophie. De tonus is beiderzijds iets verhoogd ($l > r$). De kracht van de beenen is rechts matig en links duidelijk afgenomen. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn levendig ($l > r$). Beiderzijds bestaat een aanduiding van de reflex van Babinski (l duidelijker dan r). De gang is spastisch. De sensibiliteit is over het geheele lichaam intact.

Electrisch onderzoek: De atrophische spieren van de linker arm vertoonen een sterk verminderde prikkelbaarheid zonder duidelijke ontappingsreactie.

Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

Lipidolonderzoek: De olie loopt vlot heen en terug.

Diagnose: Amyotrophische lateraalsclerose.

Behandeling en ziektebeloop:

Patiënt werd van 22-9-'41 tot 2-5-'42 gedeeltelijk klinisch, gedeeltelijk

poliklinisch behandeld, eerst met natuurlijk vitamine E en later met synthetisch. De volgende doseering werd toegepast:

22- 9-'41 tot 9-12-'41: 3 dd 2 cc tarwekiemolie
(= 3 dd 4 mg tocopherol)

9-12-'41 tot 25-12-'41: 3 dd 10 cc tarwekiemolie
(= 3 dd 20 mg tocopherol)

25-12-'41 tot 11- 2-'42: 2 dd 30 mg Ephynal.

11- 2-'42 tot 2- 5-'42: 3 dd 30 mg Ephynal.

Vanaf 4-12-'41 waren wij in de gelegenheid het tocopherolgehalte van het serum regelmatig te controleeren. Uit fig. 23 en tabel 38 kan men aflezen, dat het tocopherolgehalte op die datum reeds een behoorlijk niveau bereikt had. Na de hoogere doseering zien wij het vervolgens aanzienlijk stijgen, zoodat patiënt de laatste 4 maanden voortdurend een hoog tocopherolgehalte gehad heeft.

Patiënt heeft echter bij de behandeling geen baat gehad. Zijn toestand is in deze 7 maanden zienderoogen achteruitgegaan. In Dec. '41 ontstond ook aan de rechter arm atrophie van de kleine handspieren en van de bovenarmspieren, gepaard gaande met krachtsvermindering. De kleine handspieren van de linker hand vertoonden een electriche ontaardingsreactie. Er ontwikkelde zich een spastische paraparese van de beenen, waardoor het loopen zeer moeilijk werd. Bij het laatste onderzoek op 2-5-'42 blijkt de linker arm bijna paralytisch, met duidelijke fibrillaire contracties in de bovenarmspieren en de kleine handspieren. De rechter arm is sterk paretisch. Er bestaat een zware spastische paraparese van de beenen met hypertonie, hyperreflexie, en beiderzijds een duidelijke reflex van Babinski. Uit liggende houding kan patiënt niet overeind komen, terwijl het loopen bijna niet meer mogelijk is. Bulbaire verschijnselen ontbreken.

Patiënt no. 13, ♀ 35 jaar. Archiefn. 25269.

A n a m n e s e:

Sedert Mei '40 zijn de beide armen langzaam krachteloos geworden. Vooral de kracht van de rechter arm is sterk afgenomen. De handen en de onderarmen zijn magerder geworden. Zij heeft nooit pijn of prikkelingen gehad. Het gevoel is altijd goed geweest. Sinds Juni '41 heeft zij moeite gekregen met het spreken en slikken. Zij verslikt zich herhaaldelijk. In deze tijd zijn ook de beenen stijver geworden. Het loopen gaat echter nog goed. Vroeger heeft zij nooit een ernstige ziekte gehad, en in de familie komen evenmin bijzondere ziekten voor.

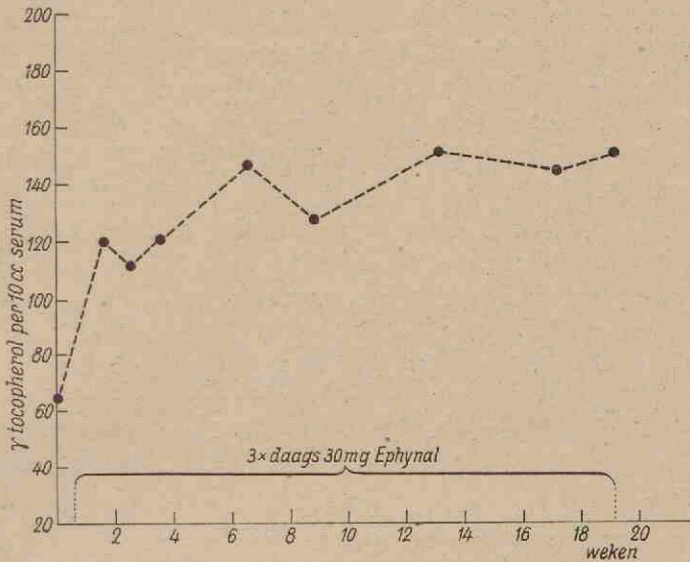


Fig. 24. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 13.

Tabel 39.

Waarden fig. 24.

23-12-'41	65 γ	17-1-'42	121 γ
3-1-'42	120 „	7-2-'42	147 „
10-1-'42	112 „	23-2-'42	128 „
		25-3-'42	151 „
		22-4-'42	145 „
		6-5-'42	151 „

Onderzoek: 18 Dec. '41.

Patiënte verkeert in goede algemeene toestand. Zij is een debiele vrouw, die af en toe dwanghuilen heeft. De spraak heeft een bulbair karakter. Fluiten en opblazen van de wangen is onmogelijk. De masseter-reflex is sterk verhoogd. De facialismusculatuur is niet atrophisch. De verhemeltebogen worden slechts weinig opgetrokken. De tong vertoont een beginnende atrophie. Fibrillaire contracties zijn niet waar te nemen. De rechter schouder wordt met minder kracht opgetrokken dan de linker.

Aan de armen bestaat een duidelijke atrophie van de kleine handspieren ($r > 1$) en onderarmmusculatuur, terwijl fibrillaire contracties hier evenals aan de tong ontbreken. De rechter arm is paretisch, de linker arm evenzoo, doch in mindere mate dan rechts. Oppositie van de duim is rechts onmogelijk en links slechts met moeite. De armreflexen zijn positief ($r < 1$), terwijl pathologische reflexen ontbreken.

De buikreflexen zijn laag.

De kracht van de beenen is beiderzijds normaal, doch de tonus is ver-

hoogd. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn zeer hoog ($r = 1$). Er is een duidelijke knie- en hakclonus, doch pathologische reflexen zijn niet aanwezig. De gang is spastisch, doch overigens niet gestoord. De sensibiliteit is over het geheele lichaam voor alle qualiteiten intact.

Electrisch onderzoek: Aan de kleine handspieren ontstaat bij galvanische prikkeling een zeer trage contractie (KSC = ASC). Faradisch zijn deze spieren niet prikkelbaar. Tong en gelaatsspieren vertoonen een verminderde prikkelbaarheid, doch geen ontaardingsreactie.

Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

Diagnose: Amyotrophische lateraalsclerose.

Behandeling en ziektebeloop:

Van 27-12-'41 tot 5-5-'42 vond een behandeling plaats met 3 dd 30 mg Ephyнал. Zooals uit fig. 24 en tabel 39 blijkt is het tocopherolgehalte na een week reeds aanzienlijk gestegen, en blijft het nadien ook op een hoog niveau.

Niettegenstaande het hoge tocopherolgehalte is de toestand langzaam achteruitgegaan. De tongatrophie nam toe, waarbij duidelijke fibrillaire contracties zichtbaar werden. Het spreken is bijna onverstaanbaar geworden. De rechter arm was bij het laatste onderzoek op 5-5-'42 bijna paralytisch, terwijl de parese van de linker arm eveneens aanzienlijk was toegenomen. De kracht van de beenen was afgenomen en bij het loopen was patiënte zeer spoedig vermoeid.

De urine bevatte op

20-12-'41 creatinine 0.03 ‰, creatine 0.75 ‰.

23-2-'42 creatinine 0.84 ‰, creatine 0.32 ‰.

22-4-'42 creatinine 0.50 ‰, creatine 0.75 ‰.

5-5-'42 creatinine 0.32 ‰, creatine 0.93 ‰.

De creatinurie werd derhalve door de vitamine E-toediening niet beïnvloed.

Patiënt no. 14, ♂ 64 jaar. Archiefno. 25516.

Anamnese:

Patiënt is vroeger steeds een gezonde krachtige man geweest en hij komt uit een gezonde familie. In Juli '37 kreeg hij een gevoel van krachteloosheid in de rechter heup, welke zich langzamerhand ging uitbreiden over het geheele rechter been. In Nov. '37 begon het linker been dezelfde verschijnselen te vertoonen. Alhoewel er van lieverlede verergering van de verschijnselen intrad, kon hij tot Juli '38 nog met 2 stokken loopen. Aug. '39 begon ook de kracht in de rechter arm te verminderen, terwijl Maart '40 de linker arm krachteloos werd. Hij merkte in deze tijd ook dat de armen dunner waren geworden. Pijn, prikkelingen of gevoelloosheid in armen en beenen heeft hij nooit gehad.

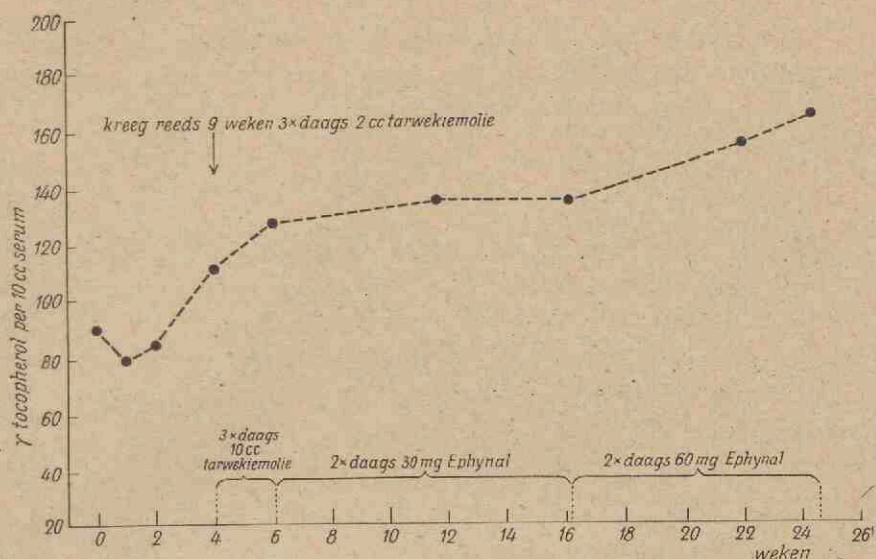


Fig. 25. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 14.

Tabel 40.

Waarden fig. 25.

10-11-'41	90 γ	8-12-'41	112 γ
17-11-'41	80 ..	22-12-'41	128 ..
24-11-'41	85 ..	31- 1-'42	135 ..
		3- 3-'42	135 ..
		13- 4-'42	155 ..
		30- 4-'42	164 ..

Onderzoek: 25 Aug. '41.

Patiënt kan armen en beenen slechts minimaal bewegen. De rechter arm is geheel paretisch, met de linker kunnen nog eenige bewegingen worden uitgevoerd. De armspieren zijn atrophisch, doch fibrillaire contracties worden niet waargenomen. De spiertonus is verminderd. De reflexen zijn opgeheven. Pathologische reflexen ontbreken. De rugmuskulatuur is sterk paretisch, zoodat patiënt uit liggende houding niet overeind kan komen. Wordt hij in zittende houding geplaatst, dan valt hij weer neer. De buikreflexen zijn laag. De beenen zijn zoo goed als paralytisch. De beenspieren vertoonen geen atrophie, terwijl de tonus normaal is. De voeten staan in een lichte equinovarus stand. Kniepees- en Achillespeesreflexen zijn laag. Pathologische reflexen zijn niet aanwezig. De sensibiliteit is over het geheele lichaam intact. Aan de inwendige organen en aan de hersenzenuwen worden geen afwijkingen gevonden.

Lumbaalvocht: $\frac{2}{3}$ cellen, eiwitreacties negatief. Het bloedbeeld is normaal.

Electrisch onderzoek: De paretische spieren van armen, rug en beenen vertoonen, zoowel voor galvanische als voor faradische stroom, een aanzienlijk verminderde electriche prikkelbaarheid. De stroomformule is niet omgekeerd.

Diagnose:

Differentiaaldiagnostisch moet hier worden overwogen amyotrophische lateraalsclerose, poliomyelitis anterior chronica en polyneuritis.

Het asymmetrisch begin aan de onderste extremiteiten, de parese die voorafgaat aan de atrophie, de langzame progressie, en het ontbreken van sensibiliteitsstoornissen, spastische verschijnselen en bulbaire verschijnselen, deden de diagnose stellen op poliomyelitis anterior chronica.

Behandeling en ziektebeloop:

Van 7 Sept. '41 tot 30 April '42 vond een klinische behandeling plaats, successievelijk met de volgende dosis vitamine E:

van 7- 9-'41 tot 8-12-'41: 3 dd 2 cc tarwekiemolie
(= 3 dd 4 mg tocopherol).

van 8-12-'41 tot 22-12-'41: 3 dd 10 cc tarwekiemolie
(= 3 dd 20 mg tocopherol).

van 22-12-'41 tot 4- 3-'42: 2 dd 30 mg Ephynal.

van 4- 3-'42 tot 30- 4-'42: 2 dd 60 mg Ephynal.

Vanaf 10 Nov. '41 kon het tocopherolgehalte van het bloedserum gecontroleerd worden. Zooals uit fig. 25 en tabel 40 blijkt, was het tocopherolgehalte door de toediening van 3 dd 2 cc tarwekiemolie nog niet boven het normale gestegen. Pas op 8 Dec. begint een stijging op te treden, welke na de 3 dd 10 cc tarwekiemolie en de 2 dd 30 mg Ephynal voortgaat, zoodat een hoog niveau wordt bereikt.

Gedurende de zeven maanden van behandeling bleef de toestand neurologisch volkomen gelijk. Wel voelde pat. subjectief eenige verbetering, doch objectief kon dit niet bevestigd worden. Verschijnselen van bulbaire paralyse zijn niet opgetreden. De atrophie van de armen is niet toegenomen, terwijl fibrillaire contracties hier evenmin zijn waargenomen. Ook aan de beenen is geen atrophie ontstaan. Bij vertrek uit de kliniek op 30 April '41 is pat. nog even hulpbehoevend als hij gekomen is. In hoeverre het stationair blijven van het ziekteproces aan de vitamine E-toediening moet worden toegeschreven is moeilijk te beoordeelen.

Patiënt no. 15, ♂ 61 jaar. Archiefno. 25044.

A n a m n e s e :

Op 18 Sept. '41 werd patiënt vermoeid in de beenen. Dit nam toe, zoodat hij enkele dagen later niet meer kon loopen. Op 25 Sept. '41 begon ook de kracht in de armen af te nemen en ging het spreken, slikken en kauwen moeilijker. In het linker been voelde hij een vage pijn, doch in de andere extremiteiten heeft hij geen pijn en ook geen tintelingen gehad. Het gevoel is steeds goed geweest. Tot kort voor het optreden van deze verschijnselen was patiënt volkomen gezond, en maakte hij nog lange fietstochten. Omstreeks 12 Sept. heeft hij aan een sterke afkoeling bloot gestaan. Met chemische stoffen is hij niet in aanraking geweest. Wanneer hij naar links boven kijkt, ziet hij de voorwerpen soms dubbel. Begin October heeft hij dit voor het eerst opgemerkt. In de familie komen geen bijzondere ziekten voor.

O n d e r z o e k : 16 Oct. '41.

Patiënt is een magere asthenisch gebouwde man, die een hulpbehoevende indruk maakt. Zijn spraak is langzaam, doch goed gearticuleerd. Op het linker oog bestaat een parese van de M. rectus inferior. Het gelaat vertoont weinig mimiek, door een lichte parese van de facialismusculatuur. De masseterreflex is niet verhoogd. De kauwspieren spannen beiderzijds goed aan. De verhemeltebogen worden weinig opgetrokken en het slikken is bemoeilijkt. De tong wordt recht uitgestoken, fibrillaire contracties zijn niet waar te nemen, terwijl atrophie totaal ontbreekt. De kracht in de armen is beiderzijds gelijkmatig afgenomen. Er bestaat een lichte atrophie met een duidelijke hypotonie van alle spieren. Fibrillaire contracties ontbreken. De armreflexen zijn zeer laag ($r = 1$). Drukpijn in het verloop van de perifere zenuwen ontbreekt.

Uit liggende houding kan patiënt niet overeind komen. De buikreflexen zijn in alle étages negatief.

De beenen kunnen nog eenigermate actief bewogen worden, doch de kracht is aanzienlijk afgenomen. Er is eenige gelijkmatige atrophie, terwijl de tonus duidelijk verminderd is. De kniepeesreflexen zijn opgeheven, de Achillespeesreflexen zijn laag. Pathologische reflexen ontbreken. Ook aan de beenen bestaat geen drukpijn in het verloop van de perifere zenuwen. De sensibiliteit is over het geheele lichaam voor alle qualiteiten intact. Loopen is niet mogelijk.

Electrisch onderzoek: Verminderde electriche prikkelbaarheid in de facialismusculatuur en in de spieren van armen en beenen, zonder ont-

aardingsreactie. De elektrische prikkelbaarheid van de tong is normaal.

Lumbaalvocht: $\frac{2}{3}$ cellen, eiwitreacties negatief. Het bloedbeeld is normaal. De urine bevat geen creatine.

Diagnose:

Differentiaaldiagnostisch komen bij deze patiënt in aanmerking: polyneuritis, poliomyelitis anterior chronica en amyotrophische lateraal-sclerose. Het acute begin en het bestaan van bulbaire verschijnselen zonder tongatrofie, maken de beide laatst genoemde diagnosen onwaarschijnlijk, zoodat de diagnose werd gesteld: Atypische vorm van polyneuritis.

Behandeling en ziektebeloop:

Patiënt werd van 16 Nov. '41 tot 12 Mei '42 behandeld met 2 dd 30 mg Ephynal. Zooals uit fig. 26 en tabel 41 is af te lezen, heeft het tocopherolgehalte bij deze patiënt geen hoog niveau bereikt.

Aanvankelijk is de toestand van patiënt aanzienlijk verbeterd. De kracht in de armen nam toe, hij kon weer gemakkelijk uit liggende-houding overeind komen en het slikken gaf geen moeite meer. Bij ontslag uit de kliniek op 18-12-'41 (patiënt was van 16-10-'41 opgenomen) kon hij zelfs weer enkele stappen lopen. Thuis is deze verbetering voortgegaan, totdat hij in Febr. '42 een bronchopneumonie kreeg. Hier is hij langzaam weer van hersteld, doch neurologisch is de toestand nadien niet meer verbeterd.

Van 8-4-'42 tot 12-5-'42 werd patiënt voor de tweede maal in de kliniek opgenomen. Bij onderzoek bleek de toestand neurologisch weinig te verschillen van die bij het vertrek op 18-12-'41. Alleen is de algemeene toestand slechter geworden. De spraak is nog langzaam. Aan de tong is ook thans geen atrophie waar te nemen. De kracht in armen en beenen is nog gering, terwijl de atrophie is toegenomen.

Samenvattend kan men zeggen, dat bij deze patiënt na een aanvankelijke verbetering, geen verdere vooruitgang meer is opgetreden. Het tocopherolgehalte bereikte bij een doseering van 2 dd 30 mg Ephynal gedurende zes maanden een behoorlijk niveau.

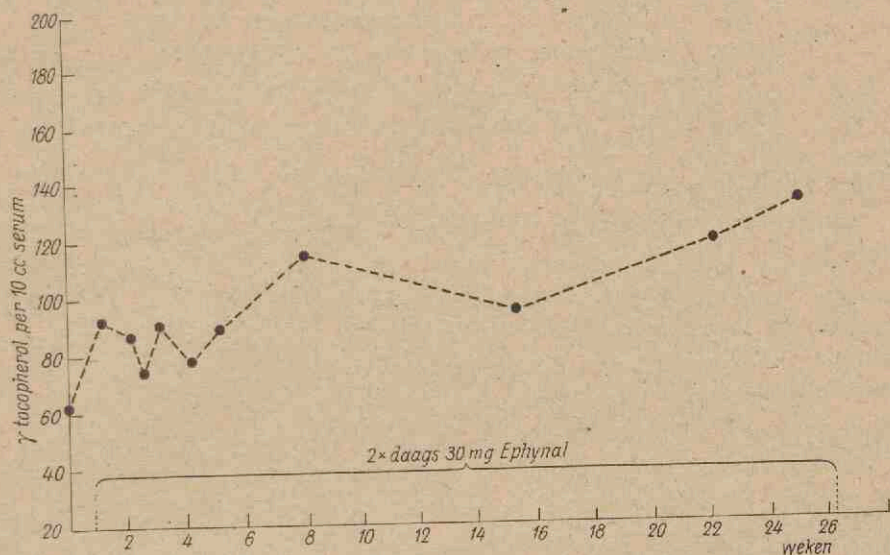


Fig. 26. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 15.

Tabel 41.
Waarden fig. 26.

10-11-'41	62 γ	3-12-'41	91 γ
19-11-'41	92 ..	10-12-'41	78 ..
26-11-'41	87 ..	17-12-'41	90 ..
29-11-'41	74 ..	6-1-'42	115 ..
		26-2-'42	94 ..
		15-4-'42	118 ..
		5-5-'42	132 ..

Patiënt no. 16, ♀ 55 jaar. Archiefno. 25302.

A n a m n e s e :

Omstreeks 27 Nov. '41 kreeg pat. plotseling pijn in de bovenarmen met krachtsvermindering in de handen. Zij kon geen kopje meer vasthouden. Door de pijn in de armen was het haar onmogelijk de hand in de nek te leggen. Dit heeft ongeveer tien dagen geduurd. De pijn is toen langzamerhand verdwenen, en ook de kracht in de handen verbeterde. Het gevoel in de handen en de armen is altijd goed geweest en pat. heeft ook nooit prikkelingen gehad. Na 15 Dec. '41 is de toestand stationair gebleven. De armen konden weer goed worden bewogen, doch de handen bleven krachteloos. Het strekken van de vingers en de dorsaalreflexie van de hand in het polsgewricht was niet mogelijk. Over het lopen heeft zij nooit klachten gehad. Het spreken, kauwen en slikken is nooit bemoeilijkt geweest. De mictie is normaal, de defaecatie is traag. Nooit zijn er visusklachten geweest en evenmin dubbelzien. Ook over de

overige zintuigfuncties en de inwendige organen heeft pat. geen klachten.

De menopauze is vier jaar geleden ingetreden. De laatste twee jaar heeft zij vier maal een galsteenaanval gehad. Pat. is gehuwd en heeft twee gezonde kinderen. In de familie komen geen bijzondere ziekten voor.

Onderzoek: 19 Jan. '42.

Pat. is een tenger gebouwde vrouw in matige voedingstoestand. De hersenzenuwen zijn intact. De spraak is normaal. De masseterreflex is niet verhoogd. Er bestaat geen atrophie van de tong.

Aan de armen zijn de kleine handspieren en de onderarmspiieren atrophisch. Deze spieren hebben een lage tonus, evenals de spieren van de bovenarmen. Actief kan pat. de armen in schouder- en elleboogsgewricht goed bewegen. Strecken van de hand in het polsgewricht tegen de zwaartekracht is onmogelijk, buigen daarentegen is wel mogelijk. De vingers en de duimen kunnen actief behoorlijk gebogen worden, terwijl het strekken niet mogelijk is. Aan de duimen is behalve het strekken ook de oppositie en adductie gestoord.

Worden de actieve bewegingen van de armen tegen een weerstand uitgevoerd, dan blijkt de kracht overal verminderd, doch aan de handen verreweg het meest. Ataxie en dysdiadochokinese ontbreken. De armreflexen zijn normaal aanwezig en er zijn geen pathologische reflexen. De sensibiliteit is voor alle qualiteiten geheel intact. In het verloop van de periphere zenuwen van de armen bestaat een lichte drukpijnlijkheid.

De buikreflexen zijn laag in alle étages. De kracht van de beenen is goed. De tonus is niet verhoogd. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn hoog en rechts en links gelijk. Er zijn geen pathologische reflexen. De proef van Lasègue is beiderzijds negatief. De gang is normaal.

Electrisch onderzoek: Bij galvanische prikkeling vertoonen alle spieren een normale prikkelbaarheid met snelle contractie. Bij prikkeling van de Mm. interossei en van de thenar van de linker hand is K.S.C. = A.S.C. Faradisch zijn alle spieren normaal prikkelbaar.

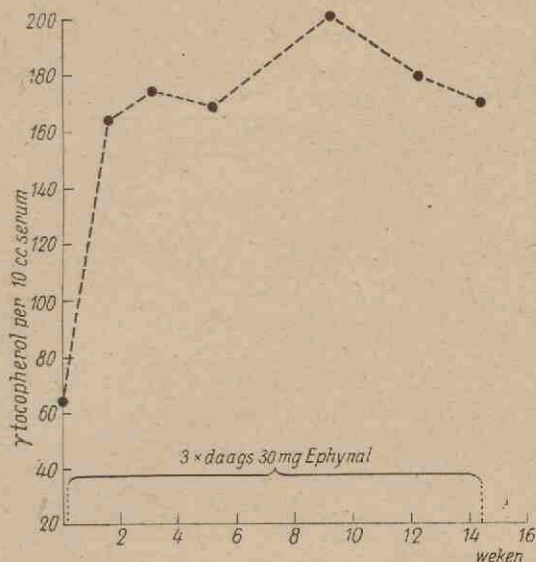
De bloedsuikercurve is normaal.

Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

Diagnose: Resttoestand van polyneuritis.

Behandeling en ziektebeloop:

Van 26 Jan. '42 tot 6 Mei '42 werd pat. behandeld met 3 dd 30 mg Ephynal. Uit fig. 27 en tabel 42 kan men aflezen dat het tocopherolgehalte na $1\frac{1}{2}$ week reeds zeer aanzienlijk is gestegen. Nadat het tocopherolgehalte eenige weken op dit hooge niveau gebleven was, is het



Tabel 42.
Waarden fig. 27

25-1-'42	64 γ
5-2-'42	164 ..
16-2-'42	174 ..
2-3-'42	169 ..
31-3-'42	200 ..
21-4-'42	178 ..
6-5-'42	169 ..

Fig. 27. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 16.

daarna nog hoger gestegen, zoodat bij deze patiënt een maximum van 200 γ per 10 cc serum werd bereikt, het hoogste gehalte dat wij ooit hebben gevonden.

Gedurende deze behandelingstijd is pat. langzaam verbeterd. Bij het laatste onderzoek op 6-5-'42 werd gevonden, dat de kracht in de armen en in de handen duidelijk is toegenomen. Pat. kan thans de handen in het polsgewricht weer strekken, terwijl dit eveneens mogelijk is met de pink en de wijsvinger van de linker hand. Terwijl het strekken van de overige vingers en van de duimen nog niet verbeterd is, is de oppositie en adductie van de duimen thans weer mogelijk. De atrophie van de armen is verminderd, terwijl de tonus weer normaal genoemd kan worden. Er bestaat nog wel een lichte drukpijnlijkheid in het verloop van de periphere zenuwen.

Daar men bij polyneuritis ook spontaan wel eens verbetering waarneemt, is het moeilijk uit te maken, welk deel van de verbetering in dit geval aan het vitamine E moet worden toegeschreven.

De urine bevatte op

22-1-'42 creatinine 0.73 ‰, creatine 0.03 ‰.

31-3-'42 creatinine 0.62 ‰, creatine 0.91 ‰.

22-4-'42 creatinine 0.61 ‰, creatine 0.41 ‰.

De creatine uitscheiding is derhalve gedurende de vitamine E-toediening toegenomen.

Patiënt no. 17. 8 45 jaar. Archiefno. 25327.

A n a m n e s e :

In Jan. '41 werd patiënt in het Ooglijdersgasthuis geopereerd wegens een cataract op het linker oog. Hier bleek tevens, dat er een myotonische reactie bestond aan de handen. Na ontslag werd hij om deze reden op 6 Febr. '42 in de Neurol. kliniek opgenomen. De verdere anamnese leverde bij dezen apathischen man moeilijkheden op, daar hij zelf vond, dat hem niets mankeerde. Voor zoover hij zich herinnert, kan hij van zijn 15e jaar af een gesloten hand moeilijk openen. Sedertdien zou ook het spreken moeilijker zijn geworden. Zeven jaar geleden begon het haar uit te vallen. Verleden jaar is hij gaan klagen over slecht zien. Pat. is nooit een volwaardige arbeidskracht geweest en hij verdiende slechts een gering loon. De libido ontbreekt geheel. Volgens mededeeling van de familie, komt het verschijnsel aan de handen bij andere familieleden niet voor.

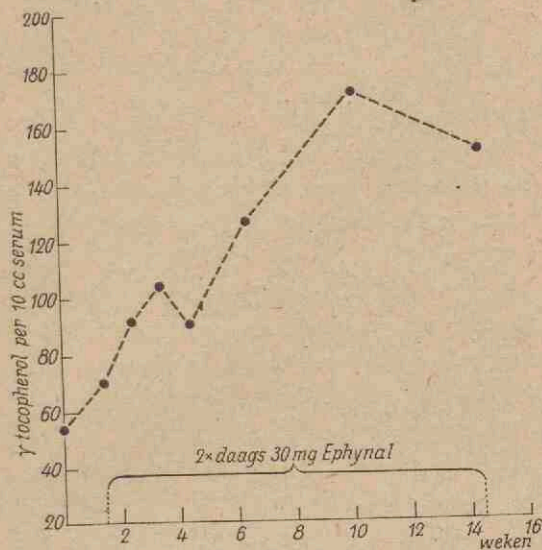
O n d e r z o e k : 6 Febr. '42.

Patiënt ziet er veel ouder uit dan met zijn leeftijd overeenkomt. Hij maakt een cachectische indruk. Het hoofd is dun behaard en eveneens zijn oksel- en schaambeharing slechts in geringe mate aanwezig. Het spier- en beenstelsel is slecht ontwikkeld. Het gelaat is slap, terwijl de spieren van de armen en beenen hypotonisch en atrophisch zijn.

Links is de visus $\frac{1}{15}$, rechts $\frac{1}{2}$. De linker pupil, die iets grooter is dan de rechter, is niet geheel rond en reageert traag op licht en convergentie. Het linker oog is aphaak, het rechter oog vertoont een beginnend cataract. Het verhemelte is hoog, terwijl het gebit onvolledig en carieus is. De spraak is langzaam en slecht gearticuleerd. De glandula thyreoidea is duidelijk vergroot. De handen vertoonen een fraaie myotonische reactie, zoowel bij mechanische als bij elektrische prikkeling. Als pat. iets stevig vasthoudt, kan hij dit slechts langzaam loslaten. De armreflexen zijn laag. Er bestaat een atrophie van de testes. De kniepeesreflexen zijn laag, de Achillespeesreflexen zijn afwezig, terwijl pathologische reflexen ontbreken. De gang is niet gestoord.

Lumbaalvocht: Geen afwijkingen.

D i a g n o s e : Myotonia dystrophica.



Tabel 43.
Waarden fig. 28.

28-1-'42	55 γ
7-2-'42	71 ..
14-2-'42	92 ..
21-2-'42	104 ..
28-2-'42	91 ..
14-3-'42	127 ..
9-4-'42	172 ..
9-5-'42	151 ..

Fig. 28. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 17.

Behandeling en ziektebeloop:

Nadat het tocopherolgehalte op 28-1-'42 reeds bepaald was, en op 7-2-'42 nog eens opnieuw gecontroleerd werd, vond van 7-2-'42 tot 9-5-'42 een behandeling plaats met 2 dd 30 mg Ephynal. Zooals uit fig. 28 en tabel 43 blijkt, is het tocopherolgehalte bij deze patiënt aanzienlijk gestegen. De toediening van Ephynal is in dat opzicht zeer effectief geweest. De algemeene toestand van pat. is gedurende deze drie maanden verbeterd, doch neurologisch is de toestand gelijk gebleven. De myotonische reactie aan de handen bestaat nog onveranderd.

De urine bevatte op

6-2-'42 creatinine 0.96 ‰, creatine 0.20 ‰.

10-4-'42 creatinine 0.27 ‰, creatine 0.1 ‰.

Patiënt no. 18, 8 41 jaar, Archiefno. 24306.

A n a m n e s e :

In 1937 kreeg patiënt een gevoel van zwakte in de rug. Een jaar later openbaarde zich ditzelfde gevoel eveneens in het linker been, terwijl in 1939 het rechter been ook zwakker begon te worden, zoodat hij bij het loopen wel eens door de knieën zakte. De laatste twee jaar is de toestand ongeveer gelijk gebleven.

Vijftien jaar geleden heeft hij reeds gemerkt, dat hij zijn handen wel vlug kon sluiten, maar slechts zeer langzaam weer kon openen. Zijn gezichtsvermogen is de laatste jaren afgenomen, en het hoofdhaar langzaam uitgevallen. Hij heeft er altijd ouder uitgezien, dan met zijn leeftijd overeenkwam. Libido is totaal afwezig.

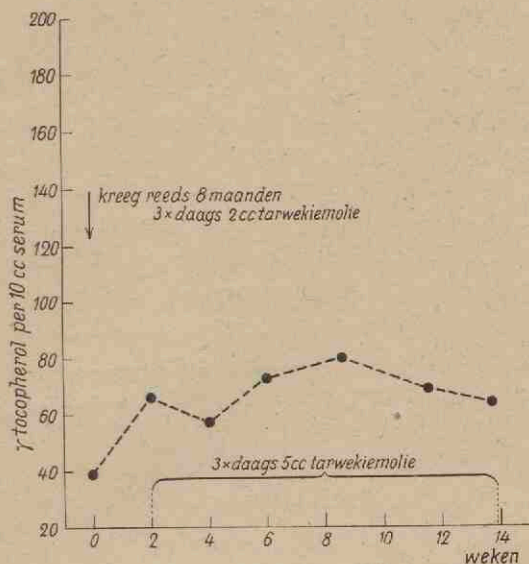
Pat. werd van 8 April '41 tot 31 Mei '41 in de Neurol. kliniek opgenomen. Hier werd de diagnose myotonia dystrophica gesteld. Een behandeling werd begonnen met 2 dd 2 cc tarwekiemolie (2 dd 4 mg tocopherol) en na ontslag met enkele onderbrekingen thuis voortgezet. Op 26-1-'42 is patiënt opnieuw opgenomen voor behandeling met een hogere dosis.

Een broer heeft eveneens myotonia dystrophica.

O n d e r z o e k : 26 Jan. '42.

Patiënt maakt een cachectische indruk. Zijn hoofdhaar is grootendeels uitgevallen. Er bestaat een duidelijke atrophie van de Mm. orbiculares oculi. De visus is rechts $\frac{5}{60}$, links $\frac{5}{10}$. Op beide oogen wordt een myotonisch cataract gevonden. De spraak is slecht gearticuleerd. Er bestaat een nodeus struma. De bovenste extremiteiten vertoonen atrophie van de schouder- en onderarmspieren, terwijl de bovenarmspieren minder atrophisch zijn. De kracht is behoorlijk ($l > r$), de spiertonus is laag. Aan de thenar bestaat beiderzijds een duidelijke myotonische reactie. De armreflexen zijn laag. Aan de rugmusculatuur en aan de bewegingen van de wervelkolom worden geen afwijkingen geconstateerd. De buikreflexen zijn afwezig. Zoowel links als rechts zijn de testes atrophisch. Aan de onderste extremiteiten bestaat atrophie van de bovenbeen- en onderbeenspieren. De kracht is beiderzijds afgenomen, terwijl de tonus laag is. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn afwezig. Pathologische reflexen ontbreken. De sensibiliteit is intact. De gang is typisch voor een dubbelzijdige peroneusparesis.

Electrisch onderzoek: Verminderde galvanische en faradische prikkel-



Tabel 44.
Waarden fig. 29.

31-1-'42	39 γ
14-2-'42	66 "
28-2-'42	57 "
14-3-'42	73 "
1-4-'42	80 "
22-4-'42	69 "
7-5-'42	64 "

Fig. 29. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 18.

baarheid van de atrophische spieren, aan de thenar beiderzijds een fraaie myotonische reactie.

Lumbaalvocht: Geen afwijkingen. Stofwisseling: — 13.5 %.

Diagnose: Myotonia dystrophica.

Behandeling en ziektebeloop:

Van de behandeling met 3 dd 2 cc tarwekiemolie, die van Mei '41 tot Jan. '42 plaats vond, werd geen verbetering waargenomen. Op 31-1-'42 (zie fig. 29 en tabel 44) bleek pat. zelfs een laag tocopherolgehalte van het serum te hebben. Van 31-1-'42 tot 14-2-'42 kreeg pat. geen tarwekiemolie, doch niettemin is het tocopherolgehalte gestegen. Van 14-2-'42 tot 8-5-'42 kreeg hij 3 dd 5 cc tarwekiemolie. Na deze hogere doseering blijft een stijging van het tocopherolgehalte achterwege.

In de drie maanden, dat pat. met deze hogere dosis tarwekiemolie behandeld werd, is de algemeene toestand merkbaar verbeterd. Pat. maakt niet meer zoo'n cachectische indruk als bij opname. Neurologisch is de toestand onveranderd gebleven. Ook de kracht in de beenen is niet toegenomen.

De urine bevatte op

28-1-'42 creatinine 1.35 $\text{o}/_{00}$, creatine 0.41 $\text{o}/_{00}$.

7-5-'42 creatinine 0.33 $\text{o}/_{00}$, creatine 0.41 $\text{o}/_{00}$.

Patiënt no. 19, 8 25 jaar. Archiefno. 18801.

A n a m n e s e :

In 1934 is patiënt onzeker gaan loopen. De kracht in de beenen was goed. De onzekere gang is langzamerhand verergerd. In 1938 werd patiënt voor observatie in de Neurol. kliniek opgenomen. Een therapie werd niet ingesteld. Sedertdien is de onzekerheid in de beenen nog meer toegenomen. Het laatste jaar treedt ook spoedig een moe gevoel op in de beenen. Het spreken en het schrijven is de laatste twee jaar eveneens onzeker geworden. Overigens is patiënt gezond en heeft hij geen klachten.

In de familie komen geen degeneratieve kenmerken voor. Patiënt had twee jaar geleden een ernstige griep. Overigens was hij steeds gezond.

O n d e r z o e k : 17 Febr. '42.

Bij opname in de Neurol. kliniek in April '38 werd het volgende gevonden.

De lichaamsbouw is infantiel. Bij zien naar rechts treedt een horizontale nystagmus op. De spraak is normaal. Het verhemelte is hoog. Er bestaat een lichte scoliose naar links. De vingerneusproef wordt atactisch uitgevoerd. ($l > r$). De biceps-, triceps- en radiusperiostreflexen ontbreken, hetgeen eveneens het geval is met de reflexen van Mayer en Léri. Er is geen dysdiadochokinese. De buikreflexen zijn levendig. De kniehakproef wordt zeer atactisch uitgevoerd. De kracht van de beenen is beiderzijds iets verminderd. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn beiderzijds opgeheven. Er bestaat een dubbelzijdige reflex van Babinski. Het diepe gevoel aan de beenen is gestoord. De voorvoet is breed, doch er zijn geen holvoeten. De gang is atactisch.

Het lumbaalvocht bevat $\frac{22}{3}$ cellen, de reactie van Nonne is negatief, die van Pandy zwak positief.

De luesreacties zijn in bloed en lumbaalvocht negatief.

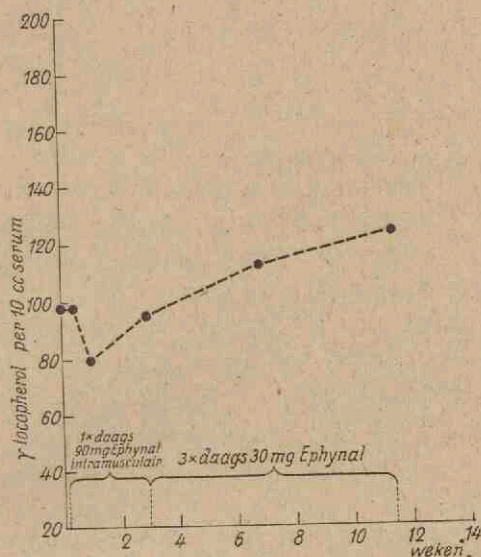
Het bloedbeeld is normaal. De maaginhoud heeft normale zuurwaarden. De röntgenphoto van de schedel vertoont geen afwijkingen.

Bij heropname op 17 Febr. '42 blijkt dat de ataxie is toegenomen. De gang is thans zeer atactisch. Ook het spreken is onzeker. De overige neurologische symptomen zijn dezelfde als in April '38.

D i a g n o s e : Tabes van Friedreich.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Van 19-2-'42 tot 11-3-'42 werd pat. behandeld met $1 \times$ per dag een



Tabel 45.
Waarden fig. 30.

18-2-'42	98 γ
21-2-'42	98 "
25-2-'42	80 "
11-3-'42	95 "
7-4-'42	112 "
9-5-'42	123 "

Fig. 30. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 19.

intramusculaire injectie van 90 mg dl-*a*-tocopherolacetaat, opgelost in olie (praeparaat Hoffmann—La Roche). Evenals bij pat. no. 5 heeft deze toediening geen enkele invloed op het tocopherolgehalte van het bloedserum gehad (zie fig. 30 en tabel 45). Van 11-3-'42 tot 9-5-'42 werd de behandeling gewijzigd en kreeg pat. geen intramusculaire injecties meer, doch 3 dd 30 mg Ephynal per os. Hierna ziet men een langzame stijging van het tocopherolgehalte optreden. Een hoog niveau werd niet bereikt.

Op de ataxie heeft deze behandeling geen invloed gehad. Weliswaar voelde pat. sommige tijden eenige verbetering, doch objectief kon dit niet bevestigd worden. Ook de overige neurologische verschijnselen zijn onveranderd blijven bestaan.

Patiënt no. 20, ♀ 18 jaar. Archiefno. 21835.

A n a m n e s e :

Op haar tiende jaar is pat. moeilijk gaan loopen, hetgeen langzaam verergerd is. De kracht in de beenen is goed, maar de gang is erg onzeker. Loopen in het duister is geheel onmogelijk. De laatste tijd is ook in de armen onzekerheid opgetreden, terwijl verder het spreken moeilijker is geworden. De vegetatieve functies zijn alle goed. Patiënte heeft nooit hoofdpijn en nooit maagdarmsstoornissen.

Een broer heeft van zijn zesde jaar af dezelfde loopstoornis gehad. Deze is op 18-jarige leeftijd overleden. De ouders zijn beide gezond. Een nichtje heeft een congenitale afwijking aan de hals. In de familie komen verder geen bijzondere ziekten voor.

O n d e r z o e k : 19 Febr. '42.

Pat. is een zeer atactisch loopend meisje, dat in goede voedingstoestand verkeert. Aan het hoofd bestaat somtijds een grove tremor. Bij zien naar links en rechts treedt er een spontane nystagmus op, die toeneemt wanneer de oogen nog verder naar de ooghoeken bewogen worden. De corneareflexen zijn laag. De spraak is aarzelend, doch goed gearticuleerd. Beiderzijds bestaat een kromme pink. De armreflexen zijn alle negatief, terwijl pathologische reflexen ontbreken. De vingerneusproef wordt atactisch uitgevoerd en de diadochokinese is gestoord. Het rebound-phenomeen is aanwezig.

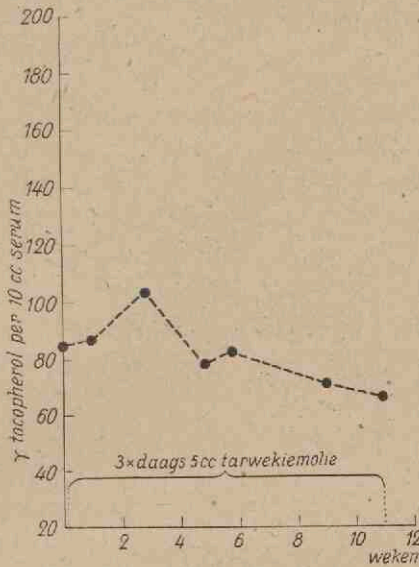
De buikreflexen zijn in alle étages opgeheven. De kracht van de beenen is behoorlijk. De kniehakproef wordt zeer atactisch uitgevoerd. De kniepees- en Achillespeesreflexen zijn opgeheven. Er zijn geen duidelijke pathologische reflexen. Beiderzijds bestaat een typische holvoet. De sensibiliteit voor pijn en aanraking is aan de voeten verminderd. Het bewegen van de teenen wordt wel duidelijk waargenomen, daarentegen is het vibratiegevoel aan de armen en de beenen sterk afgenomen. Het cijferschrijven is aan de beenen gestoord, aan de armen intact. De proef van Romberg is positief.

Pat. loopt zeer atactisch, met naar de grond gerichte oogen en gespreide armen om het evenwicht te bewaren.

D i a g n o s e : Tabes van Friedreich.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Van 20-2-'42 tot 7-5-'42 vond een behandeling plaats met 3 dd 5 cc



Tabel 46.
Waarden fig. 31.

19-2-'42	85 γ
26-2-'42	87 ..
11-3-'42	103 ..
25-3-'42	78 ..
1-4-'42	82 ..
23-4-'42	71 ..
7-5-'42	66 ..

Fig. 31. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 20.

tarwekiemolie (= 3 dd 10 mg tocopherol). Uit fig. 31 en tabel 46 kan men aflezen, dat het tocopherolgehalte hierdoor niet is gestegen. Het is integendeel na een lichte stijging gaan dalen tot onder het oorspronkelijke niveau. Ook bij deze pat. komen wij derhalve tot de conclusie, dat een dosis van 30 mg tocopherol per dag, in de vorm van tarwekiemolie, het tocopherolgehalte van het serum niet op een hooger-niveau heeft gebracht.

Neurologisch is de toestand onveranderd gebleven. Subjectief meent pat. dat zij iets zekerder kan staan, doch objectief is dit niet te bevestigen.

Patiënt no. 21, 38 jaar. Archiefno. 16578.

Anamnese:

Sinds 1935 lijdt pat. aan een toenemende moeheid en krachteloosheid van de beenen. Er waren perioden dat hij minder klachten had, doch steeds weer volgde een inzinking. Tevens kreeg hij last van dubbelzien bij kijken naar rechts. Een waas voor de oogen heeft hij nooit gehad. In 1938 werd het spreken moeilijker, en moest hij bij het urineeren meer persen dan vroeger, terwijl ook de potentie afnam. In 1940 heeft hij vaak onzekerheid gevoeld in de handen. Duizelig is hij nooit geweest. Vroeger was hij steeds gezond. Een broer en een zuster stierven in een psychiatrische inrichting.

Onderzoek: 26 Febr. '42.

Pat. loopt moeilijk, hij grijpt zich hierbij aan allerlei voorwerpen vast. De lichaamsbouw is normaal. De visus is beiderzijds $\frac{2}{3}$, de gezichtsvelden zijn niet beperkt, terwijl in het fundusbeeld van het rechter oog een lichte temporale bleekheid aanwezig is. Er bestaat een dubbelzijdige horizontale nystagmus met een abducensparese op het rechter oog. De spraak is scandeerend. Aan de handen bestaat een lichte intentietremor. De buikreflexen zijn rechts laag en links opgeheven. De beenen vertoonen een spastische paraparese ($1 > r$), met hypertonie, hyperreflexie en beiderzijds de reflex van Babinski. De gang is spastisch met circumductie van het linker been. De sensibiliteit is voor alle qualiteiten over het geheele lichaam intact.

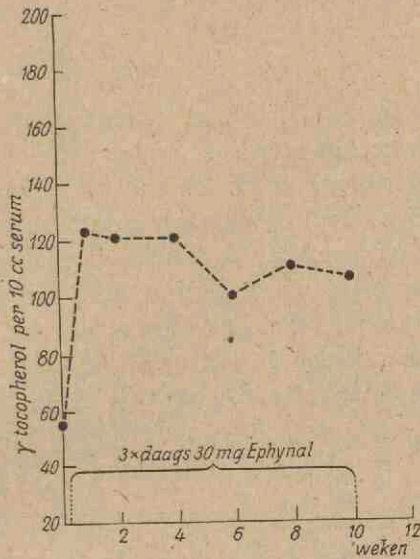
Het bloedbeeld is normaal.

Lumbaalvocht: $\frac{2}{3}$ cellen, totaaleiwit 34.8 mg %.

Diagnose: Multiple sclerose.

Behandeling en ziektebeloop:

Van 2-3-'42 tot 11-5-'42 kreeg pat. 3 dd 30 mg Ephynal. Zoals uit fig. 32 en tabel 47 blijkt is het tocopherolgehalte na een week reeds gestegen van 55 γ tot 120 γ per 10 cc serum, en is het sedert dien op dit niveau gebleven. Een hoog gehalte zoals wij bij andere patiënten met deze doseering waarnamen, werd niet bereikt. Gedurende de behandelingstijd kreeg patiënt bedrust. Verbetering kon niet worden geconstateerd. Subjectief voelt pat. zich evenmin verbeterd, terwijl de neurologische verschijnselen dezelfde zijn gebleven.



Tabel 47.
Waarden fig. 32.

2-3-'42	55 γ
9-3-'42	123 ..
16-3-'42	121 ..
30-3-'42	121 ..
13-4-'42	100 ..
27-4-'42	110 ..
11-5-'42	106 ..

Fig. 32. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 21.

Samenvattend kan men zeggen, dat bij deze patiënt met een klassieke multiple sclerose, een behandeling met 3 dd 30 mg Ephynal gedurende 10 weken, geen enkel therapeutisch effect heeft gehad.

Patiënt no. 22, 35 jaar. Archiefno. 25497.

A n a m n e s e :

Vier jaar geleden begon patiënt te klagen over moeheid in de beenen, vooral links. Het was alsof de beenen steeds stijver werden. Bovendien had hij vaak een waas voor de oogen en soms zag hij de voorwerpen dubbel. Dikwijls was hij duizelig en had hij last van beven van de handen, vooral als hij iets beet moest pakken. Een half jaar geleden ging het urineeren moeilijker. Dit is sedert dien weer verbeterd, doch vier maanden geleden was de kracht in de beenen dermate afgenomen, dat hij niet meer kon loopen. Het zien is tegenwoordig weer goed. Vroeger was hij steeds gezond, en ook de familieleden zijn alle gezonde menschen.

O n d e r z o e k : 27 Febr. '42.

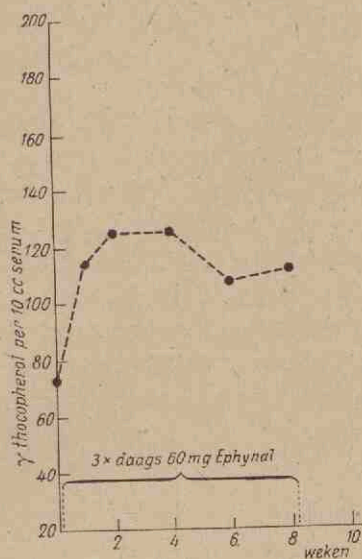
Patiënt is een frisch gebouwde man met verlamde beenen. De algemeene toestand is goed. De visus bedraagt beiderzijds $\frac{4}{6}$. In het fundusbeeld wordt een temporale bleekheid van beide papillae nervi optici waargenomen. Oogspierparesen zijn niet vast te stellen, doch naar rechts en links bestaat een horizontale nystagmus. De spraak is in lichte mate scandeerend. De kracht van de armen is goed, doch links < rechts, de armreflexen zijn aanwezig ($l > r$) en pathologische reflexen ontbreken. Beiderzijds bestaat er aan de handen een duidelijke intentietremor. De buik- en cremasterreflexen zijn opgeheven, terwijl de rugmusculatuur paretisch is, zoodat pat. slechts met moeite uit liggende houding overeind kan komen. Aan de beenen bestaat een sterke spastische paraparese, met hypertonie, hyperreflexie en pathologische reflexen. Actieve bewegingen zijn bijna niet mogelijk.

Lumbaalvocht: $\frac{9}{3}$ cellen, totaaleiwit 32.4 mg %.

D i a g n o s e : Multiple sclerose.

B e h a n d e l i n g e n z i e k t e b e l o o p :

Van 28-2-'42 tot 25-4-'42 werd deze patiënt behandeld met bedrust en 3 dd 60 mg Ephynal, de hoogste dosis die wij gedurende lange tijd gegeven hebben. Uit fig. 33 en tabel 48 kan men aflezen, dat het tocopherolgehalte van het bloedserum wel gestegen, doch niet hooger gekomen is dan het niveau van 120 γ tocopherol per 10 cc serum. Ofschoon deze pat. 2 \times zooveel Ephynal kreeg als de vorige is het bereikte niveau bij beide patiënten gelijk.



Tabel 48.
Waarden fig. 33.

28-2-'42	73 γ
7-3-'42	115 ..
14-3-'42	125 ..
28-3-'42	125 ..
11-4-'42	106 ..
25-4-'42	112 ..

Fig. 33. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 22.

Noch bij deze patiënt, noch bij de andere patiënten werden ooit toxische verschijnselen waargenomen. Evenmin als bij de vorige patiënt heeft de behandeling hier effect gehad. Neurologisch is de toestand bij patiënt niet veranderd. Wel kan hij iets beter uit liggende houding over-eind komen, doch dit moet waarschijnlijk aan de bedrust worden toegeschreven.

Patiënt no. 23, ♀ 21 jaar. Archiefno. 24793.

A n a m n e s e :

In het najaar van 1940 begon pat. over moeheid te klagen. Zij was veel sneller vermoeid dan voorheen. Soms kon zij haar armen niet meer opheffen en zakte zij door de knieën. Vooral de linker arm en het linker been waren zeer snel vermoeid. In Jan. '41 begon zij, als zij moe was, dubbel te zien. Het linker oog viel soms dicht. Het spreken en kauwen ging dan ook moeilijker. In Maart '41 werd pat. in een ziekenhuis opgenomen. Hier werd zij behandeld met prostigmine, waarmede een duidelijke verbetering optrad. Kreeg zij dit medicament dan was de moeheid verdwenen. Daar de werking van de prostigmine tenslotte niet meer zoo effectief was, werd pat. op 12 Aug. '41 in de Neurol. kliniek opgenomen. Behandeling met ephedrine gaf aanvankelijk succes, zoodat zij op 12 Oct. '41 in redelijke toestand naar huis kon vertrekken. Thuis is de moeheid, ondanks het geregeld gebruiken van ephedrine, weer teruggekomen. Om deze reden werd pat. op 3 Febr. '42 nog eens opnieuw in de kliniek opgenomen.

Op 10-jarige leeftijd heeft pat. diphterie gehad. Een broer is achterlijk. De overige kinderen en de ouders zijn gezond.

O n d e r z o e k : 5 Febr. '42.

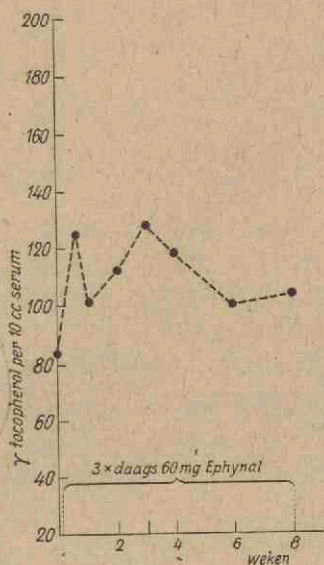
Bij onderzoek in Aug. '41 werd een snelle vermoeibaarheid van de spieren vastgesteld, wat o.a. tot uiting kwam bij het herhaaldelijk achter elkaar heffen van de armen. Deze vermoeidheid was links grooter dan rechts. Wanneer pat. moe was, trad een ptosis van de oogleden op. Tevens bestond er dan een dubbelzijdige abducensparese. Bij het neurologisch onderzoek werden verder geen afwijkingen gevonden.

Bij electrisch onderzoek bestond een duidelijke myasthenische reactie. Het lumbaalvocht was normaal. Het bloedbeeld vertoonde een lymphocytose. Op de thoraxphoto was geen thymus persistens vast te stellen.

Het Ca. gehalte bedroeg op 10-9-'41: 9.7 mg %.

Bij heropname op 3 Febr. '42 blijkt er ook thans een duidelijke vermoeidheidsparese te bestaan, die aan de linker lichaamshelft sterker is dan aan de rechter. Bij faradische prikkeling treedt er in de spieren van rechter arm, rechter been en rechter gelaat na $2\frac{1}{2}$ min. geen contractie meer op. Voor de linker lichaamshelft bedraagt deze tijd $1\frac{1}{2}$ min.

D i a g n o s e : Myasthenia gravis pseudoparalytica.



Tabel 49.
Waarden fig. 34.

5-2-'42	82 γ
9-2-'42	125 "
12-2-'42	101 "
19-2-'42	112 "
26-2-'42	128 "
5-3-'42	118 "
19-3-'42	100 "
2-4-'42	103 "

• Fig. 34. Het tocopherolgehalte bij patiënt no. 23.

Behandeling en ziektebeloop:

Gedurende 2 maanden (van 6-2-'42 tot 2-4-'42) vond een behandeling plaats met 3 dd 60 mg Ephynal, dezelfde hoge dosis, die ook bij pat. no. 22 met multiple sclerose werd gegeven. Zoals uit fig. 34 en tabel 49 blijkt, is het tocopherolgehalte na 4 dagen gestegen van 80 γ tot 120 γ tocopherol per 10 cc serum. Een verdere stijging is achterwege gebleven, en op dit niveau is het gehalte gedurende 2 maanden met eenige schommeling gebleven. Zoals ook reeds bij proefpersoon no. 39 (zie pag. 61) werd opgemerkt, en zoals thans ook blijkt uit het tocopherolgehalte bij deze patiënt en bij pat. no. 22, behoeft een hoogere doseering niet altijd door een evenredige stijging te worden gevolgd.

Therapeutisch heeft de behandeling geen effect gehad. De vermoeidheidsparase bleef onveranderd bestaan, terwijl ook de myasthenische reactie bij electrisch onderzoek gelijk bleef. Toxische verschijnselen werden niet waargenomen.

Overzicht.

Wanneer men deze reeks van 23 patiënten in zijn geheel overziet, dan geeft dit aanleiding tot de volgende beschouwingen.

Het tocopherolgehalte van het bloedserum gedurende de behandeling.

Beschouwt men het tocopherolgehalte van het bloedserum van deze patiënten gedurende de behandeling, dan valt in de eerste plaats op, dat bij een deel van de patiënten een duidelijke stijging is waar te nemen, terwijl dit bij anderen niet of nauwelijks het geval is. Dit geldt zoowel voor de patiënten met spierdystrophie en amyotrophische lateraalsclerose, als voor die met andere neurologische aandoeningen. Het blijkt dat over het algemeen een hoog tocopherolgehalte van het bloedserum werd verkregen, wanneer een hooge dosis vitamine E werd toegediend. Zoo vertoonen de patiënten, die met tarwekiemolie behandeld werden en op deze wijze 4 tot 30 mg tocopherol per dag kregen, bijna allen een laag tocopherolgehalte, terwijl de patiënten met een hoog tocopherolgehalte, allen met 60 tot 90 mg Ephynal (dl- α -tocopherolacetaat) per dag behandeld werden. Geeft men een nog hoogere dosis, b.v. 180 mg Ephynal (pat. no. 22 en 23), dan ziet men het tocopherolgehalte van het serum niet meer naar evenredigheid stijgen. Het tocopherolgehalte bereikte bij deze twee patiënten integendeel een slechts weinig verhoogd niveau. Op de vraag, waarom bij deze twee patiënten een duidelijke stijging achterwege bleef, kan bij onze tegenwoordige kennis van de stofwisseling van het vitamine E geen antwoord gegeven worden. Het is mogelijk dat er slechts een bepaalde maximum hoeveelheid door het maagdarmlkanaal wordt opgenomen en dat deze hoeveelheid hier overschreden werd, zoodat een hoogere stijging van het tocopherolgehalte niet optrad. Het is ook mogelijk dat het lichaam over een regulatie beschikt, die het tocopherolgehalte in het bloedserum op een bepaald peil houdt, en dat deze regulatie bij de eene patiënt effectiever werkt dan bij de andere. Ook het feit, dat bij de patiënten die met 90 mg Ephynal per dag behandeld werden (o.a. no. 1, 2, 3, 13, 16 en 21) het tocopherolgehalte een onderling aanzienlijk verschillend niveau bereikte, doet deze vraag stellen. Men kan zich in dit verband zelfs afvragen, of een stijging van het tocopherolgehalte bij rijkelijke vitamine E-toediening niet juist pathologisch is, en een *niet* stijgen wijst op een goede regulatie! Nu lijkt ons deze veronderstelling niet zeer waarschijnlijk, daar wij dit behalve bij patiënten met spierdystrophie en amyotrophische lateraalsclerose ook bij een gezonde proefpersoon en bij patiënten met andere neurologische

aandoeningen hebben waargenomen. Zooals wij reeds opmerkten zijn bij onze tegenwoordige kennis van de stofwisseling van het vitamine E deze problemen echter nog niet op te lossen, zoodat wij met deze overwegingen moeten volstaan.

Doseering.

Wil men een hoog tocopherolgehalte van het bloedserum bereiken, om op deze wijze door middel van de circulatie het lichaam zooveel mogelijk tocopherol aan te bieden, dan is het noodzakelijk, zooals uit het voorgaande is gebleken, een hooge dosis vitamine E te geven. Hiervoor kan men zoowel natuurlijk als synthetisch vitamine E gebruiken, mits men een dosis geeft, die overeenkomt met ongeveer 90 mg tocopherol per dag. Met deze doseering zagen wij de hoogst te bereiken stijging van het tocopherolgehalte, zoodat wij deze dosis zouden willen aanbevelen. Geeft men een grootere dosis, dan ziet men het tocopherolgehalte niet hoger stijgen, doch wanneer men een kleinere dosis geeft, ziet men een geringe, soms zelfs géén stijging van het tocopherolgehalte. Daar het tocopherol-acetaat veel stabiel is dan het tocopherol, heeft men voor het synthetisch praeparaat Ephynal deze wijze van afleveren verkozen. Ook uit practische overwegingen zijn aan het gebruik van het synthetisch praeparaat voordeelen verbonden, daar men gemakkelijker $3 \times$ daags 1 tablet Ephynal kan geven, dan $3 \times$ daags 15 cc tarwekiemolie.

Therapeutisch effect.

Noch bij de tien patiënten met spierdystrophie (no. 1 t/m 10), noch bij de drie patiënten met amyotrophische lateraalsclerose (no. 11 t/m 13), werd een therapeutisch effect van de behandeling met vitamine E waargenomen. Bij een deel van deze patiënten bereikte het tocopherolgehalte een niveau, dat ver lag boven het gehalte dat bij gezonde personen en bij patiënten, die nog nooit met vitamine E behandeld waren, werd gevonden, zoodat wij bij deze patiënten tenminste de zekerheid hebben, dat het vitamine E in de circulatie werd opgenomen en het lichaam werd aangeboden. Dit laatste kan niet gezegd worden van die patiënten, bij wie het tocopherolgehalte in het bloedserum niet, of nauwelijks steeg, zoodat wij ons bij de beoordeeling van het therapeutisch effect bij laatstgenoemde groep de noodige reserve moeten voorbehouden.

Onder de patiënten met andere neurologische aandoeningen, die door ons met vitamine E werden behandeld, was bij de beide patiënten met polyneuritis eenige verbetering waar te nemen. Bij de beoordeeling hier-

van dient men in het oog te houden, dat ook zonder toediening van vitamine E deze verbetering waarschijnlijk zou zijn ingetreden. Bij de andere patiënten, die respectievelijk leden aan poliomyelitis anterior chronica, mytonia dystrophica, tabes van Friedreich, multiple sclerose en myasthenia gravis pseudoparalytica, werd evenmin als bij de patiënten met spierdystrophie en amyotrophische lateraalsclerose verbetering waargenomen. Bij een deel van hen bereikte het tocopherolgehalte een hoog niveau, zoodat de opmerkingen, die wij maakten naar aanleiding van de beoordeeling van het therapeutisch effect bij patiënten met spierdystrophie en amyotrophische lateraalsclerose, eveneens gelden voor deze patiënten.

Natuurlijk vitamine E en synthetisch vitamine E.

In de inleiding van dit hoofdstuk schreven wij, dat de vraag of een eventueel gunstig resultaat inderdaad aan het vitamine E moet worden toegeschreven alleen beantwoord kan worden, wanneer men zuiver tocopherol, in casu synthetisch, heeft toegediend. Dit sluit in, dat men zich omgekeerd ook af moet vragen of een eventueel gunstig resultaat met een natuurlijk praeparaat b.v. tarwekiemolie, niet aan één der bestanddeelen, die dit natuurlijk praeparaat naast het vitamine E zou kunnen bevatten, moet worden toegeschreven.

Bij de behandeling van de hierboven beschreven 23 patiënten is gebleken, dat noch het synthetisch, noch het natuurlijk praeparaat eenig therapeutisch effect heeft (voor behandeling met tarwekiemolie zie de patiënten no. 4, 6, 7, 8, 10, 18 en 20). Hieruit mag men concludeeren, dat ook aan de bestanddeelen van een natuurlijk praeparaat als tarwekiemolie geen therapeutische waarde bij bovengenoemde ziekten kan worden toegekend.

Toediening.

Uit het stijgen van het tocopherolgehalte na toediening van Ephynal (dl- α -tocopherolacetaat) kan men concludeeren, dat bij de mensch het vitamine E als tocopherol in het serum verschijnt, ook wanneer het als tocopherolacetaat per os gegeven wordt.

Engel (1941) toonde aan dat dit eveneens bij de rat het geval is. Of de desacetylering in de darm plaats vindt, dan wel in het bloed of in een orgaan, staat nog niet vast.

Na intramusculaire toediening van Ephynal (dl- α -tocopherolacetaat) ziet men het tocopherolgehalte van het bloeds serum niet stijgen (pat. no. 5 en 19). Blijkbaar verschijnt het vitamine E dus niet als tocopherol in het

serum, wanneer het als tocopherolacetaat intramusculair wordt toegediend. Of dit toegeschreven moet worden aan het feit dat er geen desacetylering plaats vindt, dan wel dat het niet geresorbeerd wordt, of ter plaatse wordt afgebroken, moet in het midden worden gelaten.

Evenmin hebben wij kunnen nagaan of het tocopherolacetaat na intramusculaire toediening ook als zoodanig in het bloedserum verschijnt. Wel is het bekend, dat bij de rat het tocopherol niet in zijn veresterde vorm in het bloedserum voorkomt (Engel 1941). Hoe dit ook zij, wil men een hoog tocopherolgehalte van het bloedserum bereiken, dan mag men uit deze proefneming concludeeren, dat de orale toediening van tocopherolacetaat de voorkeur verdient boven de intramusculaire.

Invloed van de vitamine E-toediening op de creatinurie.

Bij de patiënten no. 1, 2, 3, 4, 13, 16, 17 en 18 werd nagegaan of de creatinurie, die bij deze patiënten bestond, ook beïnvloed werd door de vitamine E-toediening. Hierbij bleek dat de creatinurie in de regel bestaan bleef.

HOOFDSTUK VIII.

SLOTBESCHOUWING.

Vergelijkt men de positieve en de negatieve therapeutische resultaten van het toedienen van het vitamine E bij neurologische aandoeningen beschreven (zie hoofdstuk III), met ons onderzoek, waardoor het aantal onderzoeken met negatief resultaat met één wordt vermeerderd, dan kan men zich niet aan de indruk onttrekken, dat van het vitamine E als therapeuticum in de Neurologie geen hoge verwachtingen mogen worden gekoesterd. Immers door aan te toonen dat ook bij patiënten, bij wie het tocopherolgehalte door de vitamine E-toediening een hoog niveau bereikte, geen enkel positief resultaat werd gezien, hebben wij een zeer belangrijk punt van onzekerheid opgeheven. Hierbij kwamen wij tot de ontdekking, dat een natuurlijk praeparaat als tarwekiemolie in een dosering van 2—15 cc per dag geen invloed heeft op het tocopherolgehalte van het bloedserum. Hoewel wij ons bewust zijn, dat de therapeutische werking van een geneesmiddel niet identiek geacht mag worden met het stijgen van het gehalte van dit geneesmiddel in het bloed, wijst een hoog gehalte er niettemin op, dat deze stof in de circulatie is opgenomen en het lichaam is aangeboden. Een laag gehalte daarentegen geeft deze zekerheid niet, en derhalve dient men er in een dergelijk geval kritisch tegenover te staan, of een eventueel therapeutisch effect wel aan het toegediende geneesmiddel mag worden toegeschreven. Met het oog hierop zal men ook kritisch moeten staan tegenover de publicaties van Wechsler (1940), Bicknell (1940) en Stone (1940), die van een kleine dosis Ephynal (3 dd 3 mg) of tarwekiemolie (3 dd 0.6 cc) gunstige resultaten beschrijven bij amyotrophische lateraalsclerose en spierdystrophie (zie hoofdstuk III), en zal men zich moeten afvragen, of hier toch niet andere factoren een rol hebben gespeeld.

In dit verband vraagt men zich ook af, of het bij de behandeling van habitueele abortus met een dosis van 2—4 cc tarwekiemolie per dag (zie Plate 1940) geoorloofd is conclusies te trekken, zowel positieve

als negatieve. Met de resultaten van ons onderzoek voor oogen, zal men in elk geval mogen aannemen, dat het tocopherolgehalte van het bloedserum door deze doseering niet is gestegen. Men heeft dus ook geen zekerheid dat er rijkelijk tocopherol aan het lichaam is aangeboden.

Neurologische afwijkingen bij dieren tengevolge van vitamine E-gebrek, ontstaan alleen onder experimenteele omstandigheden, wanneer de dieren lange tijd op een zeer streng vitamine E-vrij dieet geleefd hebben. Ofschoon deze afwijkingen pathologisch anatomisch overeenkomst vertoonen met de spierdystrophie en de amyotrophische lateraalsclerose, is aan het einde van hoofdstuk V uiteengezet, dat het ontstaan van deze ziekten bij de mensch niet eenvoudig uit vitamine E-gebrek verklaard kan worden. De mogelijkheid blijft bestaan, dat deze ziekten toch op één of andere wijze met het vitamine E in verband staan, b.v. er zou een verhoogde behoefte aan vitamine E kunnen bestaan, doch deze vraag kan bij onze tegenwoordige kennis van het stofwisselingsproces van het vitamine E in het lichaam nog niet beantwoord worden.

SAMENVATTING.

De resultaten van ons onderzoek kunnen als volgt worden samengevat.

1. Bij 50 gezonde personen varieerde het tocopherolgehalte van het bloedserum, in de maanden November tot Mei, bepaald volgens de methode van Emmerie en Engel, van 33 γ tot 112 γ per 10 cc serum, waarbij de waarden tusschen 50 γ en 90 γ het meest frequent vertegenwoordigd waren.
2. Bij 110 neurologische patiënten, waaronder 20 met spierdystrophie en 8 met amyotrophische lateraalsclerose, werden overeenkomende waarden gevonden.
3. Gedurende een dag, een week en een maand bleef het tocopherolgehalte vrijwel constant. Bij grotere tusschenpoozen dan een maand was er soms eenige schommeling waar te nemen.
4. Na een enkele dosis van 300 mg Ephynal (dl-*a*-tocopherolacetaat) bereikte het tocopherolgehalte na 6 uur een maximum, terwijl het na 24 uur weer tot het oorspronkelijke niveau gedaald was.
5. In de urine werd geen tocopherol gevonden.
6. Zoowel bij gezonde personen als bij patiënten steeg het tocopherolgehalte bij een dagelijksche toediening van een voldoende dosis vitamine E. In deze stijging bestond tusschen patiënten en gezonde personen geen principieel verschil.
7. Wil men een hoog tocopherolgehalte van het bloedserum bereiken, dan dient een hooge dosis vitamine E gegeven te worden, overeenkomende met ongeveer 90 mg tocopherol per dag. Geeft men per os tocopherolacetaat, dan verschijnt dit als tocopherol in het serum. Dit laatste is niet het geval, wanneer men het tocopherolacetaat intramusculair toedient.
8. In de liquor cerebrospinalis kon geen tocopherol worden aangetoond.

9. Bij behandeling van 23 patiënten, waaronder 10 met spierdystrophie en 3 met amyotrophische lateraalsclerose, zoowel met natuurlijk als synthetisch vitamine E, gedurende 2 tot 14 maanden, kon geen therapeutisch effect worden vastgesteld, niettegenstaande het tocopherolgehalte van het bloedserum in vele gevallen een hoog niveau bereikte en het vitamine E dus in voldoende hoeveelheid geresorbeerd werd.
10. Invloed van de vitamine E-toediening op de creatinurie, die bij verschillende patiënten voorkwam, werd niet geconstateerd.

RÉSUMÉ.

Les résultats de notre expérimentation peuvent être résumés comme suit.

1. Chez 50 personnes saines la teneur en tocophérol du sérum sanguin variait, aux mois de novembre jusqu'à mai et dosée selon la méthode d'Emmerie et Engel, de 33 γ jusqu'à 112 γ les 10 cc de sérum, où on observait le plus fréquemment les valeurs entre 50 γ et 90 γ .
2. Chez 110 cas de neurologie, parmi lesquels il y en a avait 20 de dystrophie musculaire et 8 de sclérose latérale amyotrophique nous avons trouvé des valeurs analogues.
3. Pendant une journée, une semaine et un mois la teneur en tocophérol restait à peu près constante. Pour des intervalles plus longs qu'un mois on observait parfois quelque fluctuation.
4. Après une seule dose de 300 mg d'Ephynal (acétate de dl- α -tocophérol) la teneur en tocophérol atteignait après 6 heures un maximum, tandis que 24 heures plus tard elle était de nouveau réduite au niveau primitif.
5. On ne trouvait point de tocophérol dans l'urine.
6. Chez des personnes saines aussi bien que chez les malades, la teneur en tocophérol montait par une application quotidienne d'une dose suffisante de vitamine E. Pour cette augmentation il n'y avait pas de différence fondamentale entre les malades et les personnes saines.
7. Si l'on veut atteindre une haute teneur en tocopherol du sérum

sanguin, il faut administrer une grande dose de vitamine E, correspondant à environ 90 mg de tocophérol par jour. Si l'on administre de l'acétate de tocophérol per os, on le retrouve comme tocophérol dans le sérum. Ce n'est pas le cas quand on administre l'acétate de tocopherol de façon intermusculaire.

8. Il était impossible de signaler de tocophérol dans le liquide céphalo-rachidien.
9. En traitant 23 malades, parmi lesquels il y en avait 10 atteints de dystrophie musculaire et 3 de sclérose latérale amyotrophique, avec la vitamine E, naturelle aussi bien que synthétique, pendant 2 à 14 mois, on ne pouvait signaler aucun effet thérapeutique, malgré le fait que la teneur en tocophérol du sérum sanguin atteignait en plusieurs cas un niveau élevé et que la vitamine E était donc résorbée dans une quantité suffisante.
10. Une influence de l'administration de la vitamine E sur la créatinurie qui se montrait chez plusieurs malades, ne pouvait être constatée.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung können folgendermassen zusammengefasst werden:

1. Bei 50 gesunden Personen wechselte der nach der Methode von Emmerie und Engel bestimmte Tocopherolgehalt des Blutserums in den Monaten November bis Mai von 33 γ bis 112 γ je 10 ccm Serum, wobei die Werte zwischen 50 γ und 90 γ am häufigsten vorkamen.
2. Bei 110 neurologischen Patienten, darunter 20 mit Muskeldystrophie und 8 mit amyotrophischer Lateralsklerose, wurden entsprechende Werte gefunden.
3. Während eines Tages, einer Woche und eines Monats blieb der Tocopherolgehalt nahezu konstant. Bei grösseren Zwischenpausen als einem Monat wurde bisweilen ein geringes Schwanken beobachtet.
4. Nach einer Einzeldosis von 300 mg Ephynal (dl-a-Tocopherolazetat) erreichte der Tocopherolgehalt nach 6 Stunden ein Maximum, wonach er nach 24 Stunden wieder auf das ursprüngliche Niveau gesunken war.

5. Im Harn wurde kein Tocopherol gefunden.
6. Sowohl bei gesunden Personen als bei Patienten stieg der Tocopherolgehalt bei täglicher Verabfolgung einer hinreichenden Dosis Vitamin E. Betreffs dieses Steigens bestand zwischen Patienten und gesunden Personen kein prinzipieller Unterschied.
7. Will man einen hohen Tocopherolgehalt des Blutserums erreichen, dann ist eine hohe Dosis Vitamin E zu verabfolgen, die etwa 90 mg Tocopherol täglich entspricht. Verabreicht man Tocopherolazetat per os, dann erscheint dieses als Tocopherol im Serum. Letzteres ist nicht der Fall, wenn man das Tocopherolazetat intramuskular verabfolgt.
8. In der Cerebrospinalflüssigkeit konnte kein Tocopherol nachgewiesen werden.
9. Bei Behandlung von 23 Patienten, darunter 10 mit Muskeldystrophie und 3 mit amyotrophischer Lateralsklerose, sowohl mit natürlichem als mit synthetischem Vitamin E während 2—14 Monate war kein therapeutischer Effekt festzustellen, obgleich der Tocopherolgehalt des Blutserums in vielen Fällen ein hohes Niveau erreichte und das Vitamin E also in genügender Menge resorbiert wurde.
10. Einfluss der Vitamin E-Verabreichung auf die Kreatinurie, die bei mehreren Patienten vorkam, wurde nicht konstatiert.

SUMMARY.

The results of our investigation may be summed up as follows:

1. With 50 healthy persons the tocopherol content of the bloodserum varied in the months from November to May, determined according to the method of Emmerie and Engel from 33 γ to 112 γ per 10 cc of serum in which the values between 50 γ and 90 γ were most frequently present.
2. With 110 neurological patients, among whom were 20 with muscular dystrophy, and 8 with amyotrophic lateral sclerosis, equivalent values were found.
3. For a day, a week, and a month the tocopherol content remained fairly constant. At larger intervals than a month sometimes some fluctuation was to be observed.

4. After a single dose of 300 mgs of Ephyнал (dl- α -tocopherolacetate) the tocopherol content attained after 6 hours a maximum, while after 24 hours it had again dropped to the original level.
 5. In the urine no tocopherol was found.
 6. Both with healthy persons and patients the tocopherol content rose, when daily a sufficient dose of vitamin E was administered. In this rise no fundamental difference existed between patients and healthy persons.
 7. If a high tocopherol content of the bloodserum is to be reached, then a high dose of vitamin E should be given, corresponding with about 90 mgs of tocopherol a day. If tocopherolacetate is given per os, then this appears in the serum as tocopherol. This is not the case when the tocopherolacetate is administered intramuscular.
 8. In the cerebrospinal fluid no tocopherol could be demonstrated.
 9. When treating 23 patients among whom were 10 with muscular dystrophy, and 3 with amyotrophic lateral sclerosis, both with natural and synthetic vitamin E during 2 to 14 months no therapeutic effect could be located in spite of the tocopherol content of the bloodserum reaching in many cases a high level, and vitamin E being in this way absorbed in a sufficient quantity.
 10. Influence of the administration of vitamin E on the creatinuria occurring with various patients, was not found.
-

LITERATUUR.

- Adler, K. und E. Böltink. Beitrag zur Wirkung der Vitamine auf die Funktion der Ovarien im Tierexperiment.
Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynaek., 1929. Bd. 82. p. 19.
- Alpers, B. J., H. S. Gaskill, A. Cantarow und H. E. Yaskin. Die Wirkung von Vitamin E auf progressive Muskeldystrophie und amyotrophe laterale Sklerose.
Archives neur. and psych., 1941. vol. 46. p. 752.
gecit. naar: Chem. Zentralbl., 1942. I. nr. 8. p. 1018.
- Anderson, H. D., C. A. Elvehjem and J. E. Gonc̄e Jr. Vitamin E deficiency in dogs.
Proc. soc. exp. biol. med., 1939. vol. 42. p. 750.
- Atzert, W. Zur Behandlung der amyotrophischen Lateralsklerose mit Vitamine E.
Wien. med. Wochenschr., 1941. Jg. 91. p. 842.
- Bac̄harach, A. L. Recent research on vitamin E.
Nutrition abstr. and rev., 1938. vol. 7. p. 811.
- Some observations on the biological estimation of vitamin E.
Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 47.
- Barbas, W. C. Over den invloed van het vruchtbaarheidsvitamine op eierleggende kippen.
Landbouwk. tijdschr., 1936. Jg. 48. no. 591. p. 669.
- Barnum, G. L. The vitamin E content of eggs as related to the diet of the hen and to hatchability.
Journ. nutrition, 1935. vol. 9. p. 621.
- Barrie, M. M. O. The relation of vitamin E to the anterior lobe of the pituitary gland.
Lancet, 1937. vol. 238. p. 251.
- The effect of vitamin E deficiency on the rat. Lactation.
Biochem. journ., 1938. vol. 32. p. 1475.
- Vitamin E deficiency in the suckling rat.
Nature, 1938a. vol. 142. p. 799.
- Beard, H. H. Studies in the nutrition of the white mouse. The relation between diet and reproduction.
Am. journ. physiology, 1926. vol. 75. p. 682.
- Bicknell, Fr. Vitamin E in the treatment of muscular dystrophies and nervous disease.
Lancet, 1940. vol 238. p. 10.
- Blumberg, H. A growth deficiency disease, curable by wheat germ oil.
Journ. biol. chemistry, 1935. vol. 108. p. 227.
- Bomskov, Chr. Ueber die biologische Auswertung und Wirkungsweise des Vitamins E (zugleich ein Beitrag zur Darstellung hochwirksamer Vitamin-E-Konzentrate).
Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak., 1938. Bd. 190. p. 627.
- Browne, F. J. A critique of vitamin E therapy.
Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 82.

- Burr, G. O., W. R. Brown and R. L. Moseley. Paralysis in old age in rats on a diet deficient in vitamin E.
Proc. soc. exp. biol. med., 1937. vol. 36. p. 780.
- Chor, H. and R. E. Dolkart. Experimental muscular dystrophy in the guinea pig.
Archives pathology, 1939. vol. 27. p. 497.
- Currie, D. W. Vitamin E in the treatment of habitual abortion.
Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 77.
- Curschmann, H. Klinik der Myopathien.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke und O. Foerster. 1936. Bd. 16. p. 431.
- Cuthbertson, W. F. J., R. R. Ridgeway and J. C. Drummond. The fate of tocopherols in the animal body.
Biochem. journ., 1940. vol. 34. p. 34.
- Demole, V. Pharmakologisches über Vitamin E (Verträglichkeit des synthetischen dl- α -Tocopherols und seines Acetats).
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1939. Bd. 8. p. 338.
- Zur Frage der Tumorbildenden Wirkung des Weizenkeimöls.
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1939a. Bd. 8. p. 341.
- Origine périphérique de la paralysie musculaire précoce des jeunes rats atteints d'avitaminose E.
Comptes rendus IIIe congrès neurologique intern. Copenhague, 1939b. p. 927.
- Vitamine E and neuromuscular diseases.
Lancet, 1940. vol. 238. p. 431.
- Demole, V. und P. Knapp. Augenerkrankungen bei einigen Vitamin-E-frei ernährten Ratten.
Ophthalmologica, 1941. vol. 101. p. 65.
- Demole, V. und H. Pfaltz. Neuromuskuläre Schädigungen von Jungtieren E-hypovitaminotischer Ratten und ihre Behandlung mit synthetischem Vitamin E.
Schweiz. med. Wochenschr., 1939. Jg. 20. p. 123.
- Demole, V. et H. Pfaltz. Syndromes neuromusculaires précoces et tardifs des rats atteints d'avitaminose E. Caractères différentiels.
Revue méd. Suisse Romande, 1940. no. 7/8. p. 464.
- Demole, V. und F. Verzár. Neuro-muskuläre Störungen bei E-Vitamin-frei ernährten Ratten.
Verhandl. Schweiz. Physiologen, 1939. 14. Tagung.
- Denker, P. G. and L. Scheinmann. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis with vitamin E. (alpha-tocopherol).
Journ. am. med. ass., 1941. vol. 116. p. 1893.
- Dingemanse, E. Comparaison entre la menforme et la vitamine E.
Archives néerl. de physiol. de l'homme et des animaux, 1929. T. 14. p. 268.
- Dols, M. J. L. The influence of vitamin E on hatchability.
Archives néerl. de physiol. de l'homme et des animaux, 1937. T. 22. p. 372.
- Drummond, J. C. Physiological aspects of vitamin E.
Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 27.
- Einarson, L. A method for progressive selective staining of Nissl and nuclear substance in nerve cells.
Am. journ. pathology, 1932. vol. 8. p. 295.
- Einarson, L. and A. Ringsted. Effect of chronic vitamin E deficiency on the nervous system and the skeletal musculature in adult rats. Copenhagen-London, 1938.

- Ekblad, M. und G. Wohlfart. Studien über experimentelle, alimentäre Muskeldystrophie. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1940. Bd. 168. p. 144.
- Emerson, O. H., G. A. Emerson and H. M. Evans. The isolation from cottonseed oil of an alcohol resembling alpha tocopherol from wheatgerm oil. Science, 1936. vol. 83. new series. p. 421.
- The vitamin E activity of α -tocoquinone. Journ. biol. chemistry, 1939. vol. 131. p. 409.
- Emerson, O. H. and L. I. Smith. The chemistry of vitamin E. The structure of γ -tocopherol. Journ. am. chem. soc., 1940. vol. 62. p. 1869.
- gecit. naar: Biol. abstr., 1941. vol. 15. p. 205.
- Emmerie, A. Colorimetric determination of α -tocopherol (vitamin E). IV. The quantitative determination of tocopherol in oils after saponification. Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1940. T. 59. p. 246.
- De chemische bepaling van tocopherol (vitamine E). Proefschrift, Rijksuniv. Utrecht. 1941.
- Colorimetric determination of tocopherol (vitamin E). V. The estimation of tocopherol in butter. Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1941a. T. 60. p. 104.
- Colorimetric determination of tocopherol. (Vitamin E). VI. Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1942. T. 61. p. 305.
- Emmerie, A. and Chr. G. J. M. Engel. Colorimetric determination of α -tocopherol (vitamin E). Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1938. T. 57. p. 1351.
- Colorimetric determination of dl- α -tocopherol (vitamin E). Nature, 1938a. vol. 142. p. 873.
- Colorimetric determination of α -tocopherol (vitamin E). III. Estimation of tocopherol in blood-serum. Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1939. T. 58. p. 895.
- Colorimetric determination of α -tocopherol (vitamin E). II. Adsorption experiments. Recueil des trav. chim. des Pays-Bas, 1939a. T. 58. p. 283.
- Ender, F. Ueber die Bedeutung des E-Vitamins für die Hühnerzucht. Zeitschr. f. Vitaminforschung. 1935. Bd. 4. p. 106.
- Engel, Chr. G. J. M. Biologische onderzoekingen over vitamine E. Proefschrift, Rijksuniv. Utrecht. 1941.
- Engel, Chr. G. J. M. and A. Emmerie. The biological activity of synthetic dl- α -tocopherol and of natural d- α -tocopherol (vitamin E). Acta brevia neêrl. de physiol. pharmac., 1939. Jg. 9. p. 197.
- Evans, H. M. Relation of vitamin E to growth and vigor. Journ. nutrition, 1928/29. vol. 1. p. 23.
- Vitamin E. Journ. am. med. ass., 1932. vol. 99. p. 469.
- Evans, H. M. and G. O. Burr. The antisterility vitamine fat soluble E. Mem. Univ. California, 1927. vol. 8.
- Development of paralysis in the suckling young of mothers deprived of vitamin E. Journ. biol. chemistry, 1928. vol. 76. p. 273.
- Evans, H. M., O. H. Emerson and G. A. Emerson. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α -tocopherol, having the properties of vitamin E. Journ. biol. chemistry, 1936. vol. 113. p. 319.

- Evans, H. M., G. A. Emerson and O. H. Emerson. Growth-stimulating action of alpha tocopherol.
Proc. soc. exp. biol. med., 1938. vol. 38. p. 197.
- Preservation of seminiferous epithelium and fertility in male rats on vitamin E-low rations supplemented by α -tocopherol.
Anatomical record, 1939. vol. 74. p. 257.
- Evans, H. M., G. A. Emerson and I. R. Telford. Degeneration of cross striated musculature in vitamin E-low rats.
Proc. soc. exp. biol. med., 1938. vol. 38. p. 625.
- Evans, H. M. and K. Scott Bishop. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction.
Science, 1922. vol. 66. new series p. 650.
- On the relations between fertility and nutrition.
Journ. metabolic research, 1922a. vol. 1. p. 319, p. 335.
- Existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction.
Journ. am. med. ass., 1923. vol. 81. p. 889.
- On the existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction.
Am. journ. physiology, 1923a. vol. 63. p. 396.
- On the relations between fertility and nutrition.
Journ. metabolic research, 1923b. vol. 3. p. 201.
- Fernholz, E. On the constitution of α -tocopherol.
Journ. am. chem. soc., 1938. vol. 60. p. 700.
- Ferrebee, J. W., W. O. Klingman and A. M. Frantz. Vitamin E and vitamin B₆. Clinical experience in the treatment of muscular dystrophy and amyotrophic lateral sclerosis.
Journ. am. med. ass., 1941. vol. 116. p. 1895.
- Fleischmann. Proc. soc. exp. biol. med., 1941. vol. 46. p. 94.
gecit. naar: Hottinger, A. Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1941. Bd. 11. p. 310.
- Furter, M. und R. E. Meyer. Eine quantitative photometrische Bestimmung von Vitamin E.
Helv. chimica acta, 1939. vol. 22. p. 240.
- Georgi, F. und Ö. Fischer. Humoralpathologie der Nervenkrankheiten.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke und O. Foerster. 1935. Bd. 7. Tl. 1.
- Gierhake, E. Die Bedeutung der Vitamine für die Entwicklung und Funktion des weiblichen Genitale.
Münch. med. Wochenschr., 1936. Jg. 83. p. 1721.
- Goettsch, M. and E. F. Brown. Muscle creatine in nutritional muscular dystrophy of the rabbit.
Journ. biol. chemistry, 1932. vol. 97. p. 549.
- Goettsch, M. and A. M. Pappenheimer. Nutritional muscular dystrophy in the guinea pig and rabbit.
Journ. exp. medicine, 1931. vol. 54. p. 145.
- Goettsch, M. and J. Ritzmann. The preventive effect of wheat germ oils and of α -tocopherol in nutritional muscular dystrophy of young rats.
Journ. nutrition, 1939. vol. 17. p. 371.
- Grandel, F. Das Vitamin E, seine Bedeutung bei Mensch, Tier und Pflanze.
Angewandte Chemie, 1939. Jg. 52. p. 420.
- Grijns, G. Die E-Vitamine.
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1938. Bd. 8. p. 197.

- Hallervorden, J. Die hereditäre Ataxie.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke und O. Foerster. 1936. Bd. 16. p. 657.
- Herbrand, W. Das Fortpflanzungs-Vitamin E in der Gynäkologie.
Dts. med. Wochenschr., 1934. Jg. 60. p. 576.
- Herschel, A. Onderzoekingen over E-avitaminose.
Proefschrift, Rijksuniv. Utrecht. 1938.
- Hottinger, A. Stoffwechselstudien zur Wirkungsweise des E-Vitamins.
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1941. Bd. 11. p. 310.
- Isler, O. Die Stabilisierung von dl- α -Tocopherol.
Helv. chimica acta, 1938. vol. 21. p. 1756.
- John, W. Über die Konstitutionsaufklärung des Vitamins E.
Naturwissenschaften, 1938. Jg. 26. p. 449.
- John, W., E. Dietzel und W. Emte. Über einige Oxydationsprodukte der Tokopherole und analoger einfacher Modellkörper. Mitteilung über Antisterilitätsfaktoren (Vitamin E).
Zeitschr. f. physiol. Chemie (Hoppe-Seyler), 1939. Bd. 257. p. 173.
- Juhász-Schäffer, A. Das E-Vitamin.
Klin. Wochenschr., 1931. Jg. 10. p. 1365.
- Arbeiten über das E-Vitamin. (Veränderungen der Keimdrüsen während der E-Avitaminose).
Virchow's Archiv f. path. Anat. und Physiol., 1931a. Bd. 281. p. 1, 35, 46 en 53.
- Das E-Vitamin.
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk., 1933. Bd. 45. p. 129.
- Julius, H. W. and Chr. G. J. M. Engel. Biological activity of synthetic dl- α -tocopherol (vitamin E) on male rats. (Preliminary note).
Acta brevia neerl. de phys. pharm., 1939. Jg. 9. p. 196.
- Karrer, P. und H. Fritzsche. Über die niederen Homologen des α -Tocopherols. β -Tocopherol. Konstitutionsspezifität der Vitamin-E-Wirkung.
Helv. chimica acta, 1939. vol. 22. p. 260.
- Karrer, P., H. Fritzsche, B. H. Ringier und H. Salomon. α -Tocopherol.
Helv. chimica acta, 1938. vol. 21. p. 520.
- Karrer, P. und A. Geiger. Über α -Tocopherol-chinon.
Helv. chimica acta, 1940. vol. 23. p. 455.
- Karrer, P., W. Jaeger und H. Keller. Tocopherol-Bestimmungen in tierischen Organen.
Helv. chimica acta, 1940. vol. 23. p. 464.
- Karrer, P. und H. Keller. Quantitative Bestimmung der Tocopherole in verschiedenen Ausgangsmaterialien.
Helv. chimica acta, 1938. vol. 21. p. 1161.
- Knauer, H. und L. Heidrich. Liquorlipide.
Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1931. Bd. 136. p. 483.
- Knowlton, G. C. and H. M. Hines. Effect of vitamin E deficient diet upon skeletal muscle.
Proc. soc. exp. biol. med., 1938. vol. 38. p. 665.
- Knowlton, G. C., H. M. Hines and K. M. Brinkhous. Effect of wheat germ oil upon E-deficient muscular dystrophy.
Proc. soc. exp. biol. med., 1939. vol. 41. p. 453.
- Cure and prevention of vitamin E-deficient muscular dystrophy with synthetic α -tocopherol acetate.
Proc. soc. exp. biol. med., 1939a. vol. 42. p. 804.

- Kurá, Ken. Die vierfache Muskellinnervation einschliesslich der Pathogenese und Therapie der progressiven Muskeldystrophie. Berlin-Wien, 1931.
- Lange, A. E. Beitrag zur Behandlung des Abortus Bang bei Rindern mit Weizenkeimöl. (Evion). Tierärztliche Rundschau, 1938. Jg. 44. p. 239.
- Lester Smith, E. and R. Bailey. A comparison of methods proposed for the estimation of vitamin E activity. Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 18.
- Lipshutz, D. Les voies atteintes chez les jeunes rats manquant de vitamine E. Revue neurologique, 1936. vol. 65. p. 221.
- Lunde, Gulbrand. Vitamine in frischen und konservierten Nahrungsmitteln. Berlin, 1940.
- Lups, S. Dystrophia myotonica mit steatorrhoe. Acta med. scand., 1941. vol. 106. p. 557.
- MacDonald, Ch. R. Treatment of habitual and threatened abortion by vitamin E. Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 79.
- Mackenzie, C. G., M. D. Levine and E. V. McCollum. The prevention and cure of nutritional muscular dystrophy in the rabbit by alpha-tocopherol in the absence of a water-soluble factor. Journ. nutrition, 1940. vol. 20. p. 399.
- Mackenzie, C. G., J. B. Mackenzie and E. V. McCollum. Growth and reproduction on a low fat diet. Biochem. Journ., 1939. vol. 33. p. 935.
- Mackenzie, C. G. and E. V. McCollum. Vitamin E and nutritional muscular dystrophy. Science, 1939. vol. 89. new series p. 370.
- The cure of nutritional muscular dystrophy in the rabbit by alpha-tocopherol and its effect on creatine metabolism. Journ. nutrition, 1940. vol. 19. p. 345.
- Madsen, L. L., C. M. McCay and L. A. Maynard. Possible relationship between cod liver oil and muscular degeneration of Herbivora fed synthetic diets. Proc. soc. exp. biol. med., 1933. vol. 30. p. 1434.
- Mason, K. E. Testicular degeneration in albino rats fed a purified food ration. Journ. exp. zoology, 1926. vol. 45. p. 159.
- The effect of purified diets, and their modifications, on growth and testicular degeneration in male rats. Journ. nutrition, 1929. vol. 1. p. 311.
- Vitamin E and reproductive functions. Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 31.
- Mason, K. E. and W. L. Bryan. Standardization of the rat for bio-assay of vitamin E. Biochem. Journ., 1938. vol. 32. p. 1785.
- Mattill, H. A. Vitamin E. Journ. am. med. ass., 1938. vol. 110. p. 1831.
- Mattill, H. A. and R. E. Conklin. The nutritive properties of milk, with special reference to reproduction in the albino rat. Journ. biol. chemistry, 1920. vol. 44. p. 137.
- Monnier, M. Altérations du système nerveux et des muscles striés chez le rat adulte carencé en vitamine E. Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1941. Bd. 11. p. 235.
- La vitamine E et ses applications en neurologie. Presse médicale, 1941a. Jg. 49. p. 1272.

- Moore, T., A. J. P. Martin and K. R. Rajagopal. Some aspects of the physiological action of vitamin E.
Vitamin E symposium. Soc. chem. industry, 1939. p. 41.
- Moore, T. and K. R. Rajagopal. The spectroscopic detection of vitamin E in the tissues of the rat.
Biochem. Journ., 1940. vol. 34. p. 335.
- Morelle, J. et J. Maisin. Influence de la privation de la vitamine E chez le rat au cours de la lactation.
Comptes rendus soc. de biologie, 1931. vol. 108. p. 804.
- Morgulis, S. Nutritional muscle dystrophy. Paris, 1938.
Actualités scientif. et industr. 752, nutrition 16.
- Nutritional muscular dystrophy. A multiple vitamin deficiency disease.
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1938a. Bd. 8. p. 220.
- Morgulis, S. and H. C. Spencer. A study of the dietary factors concerned in nutritional muscular dystrophy.
Journ. nutrition, 1936. vol. 11. p. 573.
- Morgulis, S., V. M. Wilder and S. H. Eppstein. Further studies on dietary factors associated with nutritional muscle dystrophy.
Journ. nutrition, 1938. vol. 16. p. 219.
- Morris, S. G. Synthetic alpha-tocopherol and nutritional muscular dystrophy.
Science, 1939. vol. 90. new series p. 424.
- Moussu, R. Sur l'avortement épizootique des bovidés. Un traitement nouveau.
Recueil méd. vétérin., 1935. T. 111. p. 905.
- Müller, Carl. Das Fruchtbarkeitsvitamin E.
Archiv. f. Gynäkologie, 1939. Bd. 169. p. 483.
- Nelson, W. O. A study of the effect of the corpus luteum on the histopathology of gestation in vitamin-E-deficient rats.
Anatomical record, 1931. vol. 51. p. 37.
- Studies on the anterior hypophysis. The anterior hypophysis in vitamin E-deficiency rats.
Anatomical record, 1933. vol. 56. p. 241.
- Olcott, H. S. Vitamin E. The biological utilization of esters.
Journ. biol. chemistry, 1935. vol. 110. p. 695.
- The paralysis in the young of vitamin E deficient female rats.
Journ. nutrition, 1938. vol. 15. p. 221.
- Olcott, H. S. and O. H. Emerson. Antioxidants and the autoxidation of fats. IX. The antioxidant properties of the tocopherols.
Journ. am. chem. soc., 1937. vol. 59. p. 1008.
- Olcott, H. S. and H. A. Mattill. Vitamine E. I. Some chemical and physiological properties.
Journ. biol. chemistry, 1934. vol. 104. p. 423.
- Pappenheimer, A. M. and M. Goettsch. A cerebellar disorder in chicks, apparently of nutritional origin.
Journ. exp. medicine, 1931. vol. 53. p. 11.
- Nutritional myopathy in ducklings.
Journ. exp. medicine, 1934. vol. 59. p. 35.
- Plate, W. P. Vitamine E bij habitueelen abortus.
Ned. tijdschr. v. genesesk., 1940. Jg. 84. Bd. IV. p. 4134.

- Ramsey, M. F. Multiple sclerosis.
Med. woman's journ., 1941. Sept. p. 289.
- Ranson, S. W. The fasciculus cerebro-spinalis in the albino rat.
Am. journ. anatomy, 1913. vol. 14. p. 411.
- Ravina, A. et A. Plichet. Le traitement des dystrophies musculaires (myopathies) et de la sclérose latérale amyotrophique par la vitamine E.
Presse médicale, 1940. Jg. 48. p. 886.
- Richter, H. Tabes. Pathologische Anatomie und Pathogenese der Tabes dorsalis.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke u. O. Foerster, 1935. Bd. 12. p. 443.
- Ringsted, Axel. A preliminary note on appearance of paresis in adult rats suffering from chronic avitaminosis E.
Biochem. journ., 1935. vol. 29. p. 788.
- Rogers, W. M., A. M. Pappenheimer and M. Goettsch. Nerve endings in nutritional muscular dystrophy in guinea pigs.
Journ. exp. medicine, 1931. vol. 54. p. 167.
- Rosenberger, A. I. Beobachtungen über die Behandlung von amyotropher lateraler Sklerose mit Vitamin E.
Medical record, 1941. vol. 154. p. 97.
gecit. naar: Chem. Zentralbl., 1942. I. nr. 7. p. 892.
- Saphir, W. Vitamin E and the gonads.
Endocrinology, 1936. vol. 20. p. 107.
- Schaffer, K. Amyotrophische Lateralsklerose.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke und O. Foerster.
1936. Bd. 16. p. 628.
- Schwarz, G. A., G. D. Gammon und R. L. Masland. dl- α -Tocopherolacetat (synthetisches Vitamin E) bei der Behandlung verschiedener neuromuskulärer Störungen.
Archives neur. and psych., 1941. vol. 46. p. 752.
gecit. naar: Chem. Zentralbl., 1942. I. nr. 8. p. 1018.
- Sheldon, Butt and Woltmann.
Proc. staff meetings Mayo clinic, 1940. vol. 15. p. 577.
gecit. naar: Hottinger, A. Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1941. Bd. 11. p. 310.
- Shimotori, N., G. A. Emerson and H. M. Evans. Role of vitamin E in the prevention of muscular dystrophy in guinea pigs reared on synthetic rations.
Science, 1939. vol. 90. new series p. 89.
- Shute, E. The early diagnosis of abruptio placentae and its treatment with wheat germ oil.
Am. journ. obstetr. and gynecol., 1937. vol. 33. p. 429.
- Wheat germ oil therapy.
Am. journ. obstetr. and gynecol., 1938. vol. 35. p. 249, 609, 810.
- The diagnosis and treatment of vitamin E-deficiency.
Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 67.
- Simons, C. H. Het vitamine C-gehalte van bloed en liquor bij geesteszieken.
Proefschrift; Rijksuniv. Leiden. 1938.
- Slauck, A. Pathologische Anatomie der Myopathien.
Handbuch der Neurologie. Hrsg. v. O. Bumke und O. Foerster.
1936. Bd. 16. p. 412.
- Slooff, J. P.
gecit. naar: Tummers, J. C. Ned. tijdschr. v. geneesk., 1942. Jg. 86. p. 868.

- Stein, S. I. Experimental studies on the hypophysis cerebri. The effect of vitamin E deficiency in the female albino rat.
Journ. nutrition, 1935. vol. 9. p. 611.
- Stone, S. Treatment of muscular dystrophies and allied conditions: Preliminary report on use of vitamin E. (Wheat germ oil).
Journ. am. med. ass., 1940. vol. 114. p. 2187.
- Sure, B. Dietary requirements for reproduction.
Journ. biol. chemistry, 1923. vol. 58. p. 681, p. 693.
 — Dietary requirements for fertility and lactation.
Journ. biol. chemistry, 1928. vol. 86. p. 685.
- Szarka, A. Die Wirkung von „E“-Vitamin auf die Ovarialfunktion. Inkretion und Avitaminose.
Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1930. Bd. 223. p. 657.
- Telford, I. R., G. A. Emerson and H. M. Evans. Histological changes in skeletal musculature of paralyzed suckling young of E-low rats.
Proc. soc. exp. biol. med., 1939. vol. 41. p. 291.
 — Reduced muscle creatine in paralyzed young E-low rats.
Proc. soc. exp. biol. med., 1939a. vol. 41. p. 315.
- Todd, A. R. The chemistry of vitamin E.
 Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 3.
- Tummers, J. C. Demonstratie van éen patiëntje met de ziekte van Oppenheim (myatonia congenita).
Ned. tijdschr. v. geneesk., 1942. Jg. 86. p. 867.
- Tutt, J. F. The treatment of sterility in cows with wheat-germ oil (vitamin E).
Veterin. journ., 1933. vol. 89. p. 416.
- Underhill, S. W. F. Vitamin E-deficiency and the endocrine glands (With special reference to the pituitary).
 Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 38.
- Verzár, F. Die Wirkung von E-Vitamin auf die Hypertrophie des Uterus. (Inkretion und Avitaminose).
Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1931. Bd. 227. p. 499.
 — Das E-Vitamin. (Antisterilitäts- oder Fertilitäts-Vitamin).
Zeitschr. f. Vitaminforschung, 1932. Bd. 1. p. 116.
 — Kreatinurie bei Mangel an Vitamin E und ihre Heilung durch dl- α -Tocopherol.
Schweiz. med. Wochenschr., 1939. Jg. 69. p. 738.
- Vezár, F. und E. v. Kokas. Die Wirkung des Mangels an E-Vitamin auf das Haarkleid der Ratten. (Inkretion und Avitaminose).
Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1931. Bd. 227. p. 511.
- Victor, Joseph. Metabolic and irritability changes in nutritional myopathy of rabbits and ducks.
Am. journ. physiology, 1934. vol. 108. p. 229.
- Vilter, R. W., C. D. Aring and T. D. Spies. A case of arsenic peripheral neuritis treated with synthetic vitamin B₆ and alpha-tocopherol.
Journ. am. med. ass., 1940. vol. 115. p. 209.
- Vogt-Möller, P. Treatment of habitual abortion with wheat-germ oil (vitamin E).
Lancet, 1931. vol. 221. p. 182.
 — The therapeutic employment of vitamin E in human and veterinary clinical medicine.
 Vitamin E symposion. Soc. chem. industry. 1939. p. 57.

- Über die Anwendung von Weizenkeimöl (Vitamin E) bei der Behandlung neuromuskulärer Leiden.
Klin. Wochenschr., 1942. Jg. 21. p. 49.
- Vogt—Möller, P. and F. Bay. On treatment of sterility in cows with wheat germ oil (vitamin E).
Veterin. journ., 1931. vol. 87. p. 165.
- Waddell, J. and H. Steenbock. Vitamin E in iron treated dry rations.
Journ. nutrition, 1931. vol. 4. p. 79.
- Wagenen, G. van. Histological changes in the male rat hypophysis following degeneration of the germinal epithelium.
Anatomical record, 1925. vol. 29. p. 398.
- Watson, E. M. and W. P. Tew. Wheat germ oil (vitamin E) therapy in obstetrics.
Am. journ. of obstetr. and gynecol., 1936. vol. 31. p. 352.
- Wechsler, I. S. Recovery in amyotrophic lateral sclerosis. Treated with tocopherols (vitamin E). Preliminary report.
Journ. am. med. ass., 1940. vol. 114. p. 948.
- Recovery in two cases of amyotrophic lateral sclerosis treated with tocopherol (Vitamin E).
Archives neur. and psych., 1940a. vol. 44. p. 470.
- The treatment of amyotrophic lateral sclerosis with vitamin E (tocopherols).
Am. journ. med. sci., 1940b. vol. 200. p. 765.
- Werder, F. v. und Th. Moll. Über synthetische Verbindungen mit Vitamin E-Wirkung.
Zeitschr. f. physiol. Chemie (Hoppe-Seyler), 1938. Bd. 254. p. 39.
- Widenbauer, F. Versuche mit Weizenkeimöl (Vitamin E) bei der Aufzucht von Frühgeburten.
Zeitschr. f. Kinderheilk., 1939. Bd. 60. p. 216.
- Wohlfahrt, S. und G. Wohlfahrt. Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. Unter besonderer Rücksichtnahme auf Rückenmarks- und Muskelbefunde.
Acta med. scand., 1935. suppl. 63.
- Wood, E. L. and H. M. Hines. Effect of vitamin E deficient and muscular dystrophy-producing diet on metabolism of guinea pigs.
Proc. soc. exp. biol. med., 1937. vol. 36. p. 746.
- Wright, M. D. and J. C. Drummond. On the biological significance of the tocopherols (vitamin E).
Biochem. journ., 1940. vol. 34. p. 32.

INHOUD

Inleiding	7
HOOFDSTUK I	
Het Vitamine E	9
Geschiedenis	9
Biologie	10
Chemie	17
Bepaling in het bloedserum	22
HOOFDSTUK II	
Neurologische afwijkingen bij dieren ten gevolge van E-avita- minose	25
HOOFDSTUK III	
Vitamine E-therapie in de Neurologie	43
HOOFDSTUK IV	
Het tocopherolgehalte van het bloedserum bij de gezonde mensch	49
HOOFDSTUK V	
Het tocopherolgehalte van het bloedserum bij neurologische patiënten	63
HOOFDSTUK VI	
Onderzoek van de liquor cerebrospinalis op tocopherol	72
HOOFDSTUK VII	
Behandeling van neurologische patiënten met vitamine E onder contrôle van het bloedserum	74
Spierdystrophieën	76
Amyotrophische lateraalsclerose	94
Poliomyelitis anterior chronica	100
Polyneuritis	103
Myotonia dystrophica	108
Tabes van Friedreich	112
Multiple sclerose	116
Myasthenia gravis pseudoparalytica	120
Overzicht	122

HOOFDSTUK VIII

Slotbeschouwing	126
Samenvatting	128
Résumé	129
Zusammenfassung	130
Summary	131
Literatuur	133

STELLINGEN

I.

Het is onjuist, hooge verwachtingen te koesteren van het vitamine E als therapeuticum bij neurologische aandoeningen van degeneratieve aard.

II.

Het is niet waarschijnlijk, dat spierdystrophieën en amyotrophische lateraalsclerose bij de mensch het gevolg zijn van vitamine E-gebrek.

III.

Bij de behandeling van de ziekte van Addison vervange men de intramusculaire injecties van desoxycorticosteronacetaat door de sublinguale toediening.

IV.

Het bestaan van een biologisch antagonisme tusschen schizofrenie en epilepsie is niet bewezen.

V.

De zilverreactie van de kruisjes van Ranvier berust niet op de aanwezigheid van vitamine C.

Zeitschr. f. Mikr. Anat. Forschung, 1939. Bd. 45. p. 376.

VI.

Het gebruik van z.g. „kunstbloed” (een verbinding van haemine en gelatine) bij acuut bloedverlies verdient de aandacht.

Münch. Med. Wochenschr., 1942. Jg. 89. p. 369.

VII.

Het is van belang de operatieve behandeling van otogene meningitis te combineeren met het toedienen van sulfanilamidepraeparaten.

VIII.

Het verdient aanbeveling bij spasmen van de retinavaten een röntgenonderzoek van de schedel te verrichten.

IX.

Bij hardnekkige neusbloeding bij kinderen moet aan de mogelijkheid van diphtherie gedacht worden.

