

LIPOIDOSES EN SCLEROMALACIA PERFORANS

DOOR

J. VAN DER HOEVE

MET 28 AFBEELDINGEN OP UITSLAANDE PLATEN

VERHANDELINGEN DER NEDERLANDSCHE AKADEMIE
VAN WETENSCHAPPEN, AFDEELING NATUURKUNDE

TWEEDE SECTIE, DEEL XL, No. 4

1943
N.V. NOORD-HOLLANDSCHE UITGEVERS-MAATSCHAPPIJ
AMSTERDAM

Nederl. Akad. Wet., Verh. (Tweede Sectie), Dl. XL, No. 4, p. 1—35, 1943

1943
Printed in Holland
Copyright Nederlandsche Akademie van Wetenschappen
Amsterdam

De naam scleromalacia perforans werd in 1931 ¹⁾ door mij gegeven aan een ziekte waarvan een der voornaamste symptomen is, het verschijnen van hiaten in de sclera, welke defecten gewoonlijk de geheele dikte van dit oogvlies betreffen, zoodat ter plaatse perforatie van den harden oogrok ontstaat en van gaten gesproken kan worden.

Bij klinisch en pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt bij deze ziekte van de sclera ontsteking slechts een ondergeschikte rol te spelen, het proces maakt veel meer den indruk van een degeneratie en verweeking van het weefsel, MYLIUS ²⁾ spreekt zelfs van „völlige Verflüssigung”, zoodat de naam scleromalacia perforans als zeer doeltreffend kan beschouwd worden.

G. F. ROCHAT, die zelf overwoog den naam „scleritis necroticans” aan deze aandoening te geven ³⁾, liet dien naam daarom gaarne vallen voor „scleromalacia perforans”, welke uitdrukking in korten tijd door de geheele oogheekkundige wereld werd gebruikt, terwijl op vele plaatsen nieuwe gevallen werden waargenomen, in ons land tezamen een twaalfstal, zoodat de afwijking niet zoo zeldzaam is als eerst werd gemeend.

Het uiterlijk aspect van het oog bij deze ziekte wordt beheerscht door aantal, grootte en plaats der gaten en door den toestand der conjunctiva bulbi boven de defecten. De conjunctiva kan geheel onveranderd zijn of ter plaatse totaal ontbreken en kan in elken staat verkeeren tusschen deze twee uitersten in. Vaak ziet men, dat een gat in de sclera door slechts enkele rafels conjunctiva min of meer bedekt wordt. De sclera-aandoening is bijna altijd dubbelzijdig.

Het aantal der gaten kan wisselen tusschen één enkel (fig. XVI, XVII, XVIII, XIX) tot zeer vele (fig. XV), de grootte: van kleine spleten (Fig. XVI) of punten tot enorme hiaten, die het grootste deel van de sclera van een oog in beslag kunnen nemen (fig. XXIV). Groote gaten kunnen ontstaan door vergrooing van een klein hiaat, waarbij de randen dikwerf den indruk maken alsof de ratten eraan geknaagd hebben, of door het samenvloeien van meerdere gaten, hetgeen dan aan den vorm vaak duidelijk te zien is (fig. XV). De later confluerende gaten zijn dikwerf door heel dunne scleraresten gescheiden (fig. XXI).

De gaten kunnen gelegen zijn van ver achter den aequator (fig. XXI) tot naar voren vlak aan de cornea in het zoogenaamde intercalaire deel van de sclera, dat deelneemt aan de begrenzing van de voorste oogkamer (fig. XVI, XVII, XVIII, XIX).

Als de perforatie gelegen is in het intercalaire deel, kan het kamervocht uitstroomen of de iris naar buiten puilen. Ontbreekt de conjunctiva boven het gat, dan kan het kamervocht voortdurend naar buiten komen, zoodat het oog week blijft en de voorste oogkamer zeer ondiep is; ook kan er een geheel onbedekte irisprolaps ontstaan.

Is er wel conjunctiva aanwezig, dan kan het kamervocht zich hieronder verzamelen, zoodat er een soort cyste ontstaat (fig. XVI) welke volkomen gelijk op een cysteum litteeken zooals tot ons leedwezen wel gevonden wordt na cataractextractie en zooals wij trachten te verkrijgen bij glaucoomoperaties volgens LAGRANGE of ELLIOT.

¹⁾ Vergadering Ned. Oogh. Gezelschap, 17 Mei 1931. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1931, 12 Sept., blz. 4733.

²⁾ K. MYLIUS. Rheumatismus und Auge, 1942, S. 76. Der Rheumatismus Bd. 22.

³⁾ Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1933, blz. 1935.

Ook kan hierbij een geheel of gedeeltelijk door conjunctiva bedekte iris-rolaps gevonden worden (fig. XVII en XVIII).

Zijn de perforatieopeningen meer naar achter gelegen, dan komt corpus ciliare of chorioidea al dan niet geheel of gedeeltelijk bedekt door conjunctiva in het gat te liggen. Zeer opmerkelijk is hierbij, dat de uvea in deze gaten meestal niet uitpuilt, het maakt den indruk, dat de chorioidea gespannen door de tensor chorioideae volkomen in staat is den normalen oogdruk te dragen.

Reeds bij het ziektebeeld van de blauwe sclera waarbij de sclera zeer veel dunner dan normaal kan zijn, was het opgevallen, dat geen uitpuiling en staphyloomvorming ontstaat; hier bleek dus, dat de uvea met een dun laagje sclera tezamen in staat zijn aan den oogdruk weerstand te bieden. Onze waarnemingen bij de scleromalacia perforans toonen, dat de uvea zulks alleen reeds kan doen. Dit was ook te verwachten, wij weten toch dat sclera en chorioidea van elkaar gescheiden zijn door de perichorioïdale lymphruimte, die naar wij meenen, dient voor afvoer van oogvochten naar de achterste lymphbanen, een eerste voorwaarde daarvoor is dat de chorioidea den oogdruk draagt en niet door dezen tegen den sclera wordt gedrukt.

Heel anders wordt de toestand bij verhoogden oogdruk, dan wordt de chorioidea tegen de sclera aangedrukt of puilt zij door een sclera-opening naar buiten.

Wij zullen later aan de hand van ziektegeschiedenissen van door ons zelf waargenomen of in de literatuur beschreven gevallen trachten het ziektebeeld van de scleromalacia perforans zoo nauwkeurig mogelijk te omschrijven.

Lipoidoses zijn syndromen waarvan een der voornaamste verschijnselen is stoornis in de stofwisseling van één of meer lipoiden.

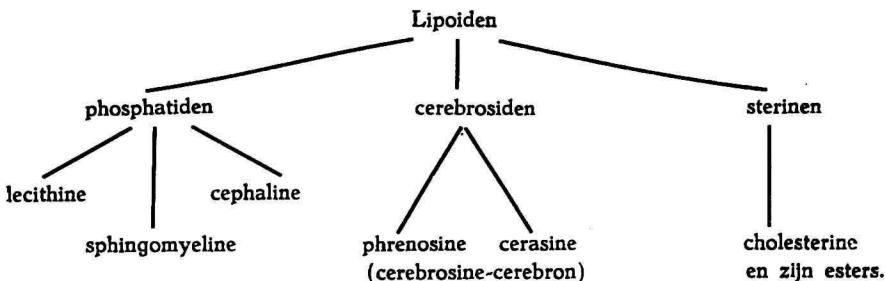
Lipoiden zijn voor het menschelijk organisme bij uitstek gewichtige stoffen, ware bouwstenen der cel, zij vormen een integreerend bestanddeel der cellen, die zij geheel doordrenken.

Tot voor kort deelde men de lipoiden in 5 groepen in:

phosphatiden, sulfatiden, cerebrosiden, protagon, sterinen.

Van de sulfatiden waren slechts een paar vertegenwoordigers in ons lichaam gevonden, het phosphatide-zwavelzure cerebroside (KOCH) en het phosphorvrije sulfatide (LEVENE), die beide uit hersensubstantie afgescheiden werden, zij konden bij andere groepen worden ingedeeld. Protagon bleek geen zuiver chemisch lichaam te zijn, maar een mengsel van cerebrosiden met phosphatiden, evenals het eerst als een phosphatide beschouwde cuorine en het als een verbinding van lecithine en glucose opgevatte jecorine later bleken waarschijnlijk geen zuiver chemische lichamen, maar mengsels te zijn.

Sindsdien heeft men deze beide groepen laten vallen en is de indeeling:



De namen toonen reeds aan, dat vele lipoiden in enge verbinding met het centrale zenuwstelsel staan.

De thans erkende lipoidoses zijn syndromen, die reeds vóór het betrekkelijk recent door biochemici opgestelde begrip lipoid bekend waren, terwijl eerst later haar verband met lipoiden werd opgemerkt, waarschijnlijk zullen in den loop der tijden wel meer ziekten onder de lipoidoses worden gerangschikt.

Thans erkennen wij als zoodanig: de ziekte van TAY-SACHS, van GAUCHER en van NIEMANN-PICK.

Wij hebben niet het recht te zeggen, dat deze ziekten veroorzaakt worden door een afwijking in de stofwisseling van lipoiden, het is heel wel mogelijk, dat zoowel lipoidafwijking als ziekte beide symptomen zijn van een meer uitgebreid syndroom, zonder dat het een van het ander afhankelijk is.

De ziekte van GAUCHER werd door hem in 1882 beschreven. Hijzelf verkeerde in de meening, dat de door hem bij een kind waargenomen sterke vergrooting van de milt berustte op primair carcinoom van dit orgaan; eerst in 1907 werd de afwijking als systeemziekte herkend, waarvan het metabolisch karakter in 1916, de lipoide natuur eerst in 1924 erkend werd.

De voornaamste verschijnselen zijn vergrooting van milt en lever, (waarom de ziekte wel spleno-hepato-megalie genoemd wordt) als onderdeel van een aandoening van het geheele haemopoetische systeem ook van het beenmerg en inwendige lymphklieren. Een karakteristiek verschijnsel van deze ziekte is de aanwezigheid van de cellen van GAUCHER, sterk gezwollen, heldere, doorschijnende, ronde epitheloïde cellen met ronde kernen. De ziekte komt vooral bij personen van het vrouwelijk geslacht voor, is familiair, begint in de jeugd en verloopt zeer chronisch. Het lipoïde karakter blijkt door een enorme vermeerdering van één der ~~phosphatiden~~ ^{phosphatiden} het cerasine, hetwelk in de GAUCHER-sche cellen in zulke hoeveelheden voorkomt, dat het tot 10 % van de droge stof van de milt kan uitmaken. Wij kunnen daarom GAUCHER's ziekte bestempelen als „Hyperlipoidosis ~~phosphatidica~~ ^{phosphatidica} cerasinica”.

Een tweede gewichtige lipoidose werd in 1914 door NIEMANN beschreven, deze aandoening staat bekend onder den naam ziekte van NIEMANN-PICK. Zij treedt vooral op bij meisjes. Behalve de enorme vergrotingen van lever, milt, aandoeningen van beenmerg en klieren, evenals dit bij GAUCHER's ziekte voorkomt, worden bij de ziekte van NIEMANN-PICK ook bijnier en thymus aangetast.

De ziekte verloopt veel sneller en kwaadaardiger dan de ziekte van GAUCHER, terwijl bij deze laatste de lijdens soms den 50-jarigen leeftijd bereiken, sterven de jeugdige patiëntjes met de lipoidosis NIEMANN-PICK gewoonlijk zeer jong.

Hier is het een phosphatide, het lecithine, dat in veel te groote hoeveelheid aanwezig is, soms zelfs 80 maal meer dan normaal (6.4 % tegen normaal 0.08 %), zoodat wij deze ziekte kunnen bestempelen met den naam hyperlipoidosis phosphatidica lecithinica.

Behalve vermeerdering van lecithine komt bij deze lipoidose ook vermeerdering van het cholesterinegehalte voor, soms vijfvoudig, hetgeen ons niet verbaast, want zooals wij later zullen zien regelt waarschijnlijk de lever de cholesterinestofwisseling, zoodat bij dergelijke mate van leveraandoening het veel meer te verwonderen is, dat afwijking der cholesterinestofwisseling bij GAUCHER's ziekte meestal niet speciaal vermeld wordt dan dat zij bij de ziekte van NIEMANN-PICK wel gevonden wordt.

Een bijzondere ziekte, die later zou blijken tot de lipoidoses te behooren is in 1881 door TAY, in 1887 door SACHS beschreven; zij wordt de ziekte van TAY-SACHS genoemd. Hierbij wordt behalve de bij de andere lipoidoses genoemde organen ook nog het centrale zenuwstelsel aangedaan, zowel hersenen als netvlies.

De jeugdige patiënten zijn hierdoor idioot en blind, waarom de ziekte ook wel de amaurotische idiotie genoemd wordt. Bij deze ziekte zijn vooral de ganglioncellen aangedaan. Er bestaat hierbij een algemeene hyperlipoidosis, niet alleen vindt men hier ophooping van lecithine in ganglioncellen en in mesenchymcellen in vaatwand van meningen en plexus chorioideae, maar ook van sphingomyeline in lever en milt, terwijl bovendien een suikerhoudend lipoid van nog onbekende samenstelling gevonden is.

De amaurotische idiotie komt bijna alleen voor bij kinderen van het Joodsche ras, hetwelk ook door de beide andere reeds genoemde lipoidosen bij voorkeur getroffen wordt.

Ook de derde groep der lipoiden, de sterinen, is onder de lipoidosen vertegenwoordigd en wel door de ziekte van HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN waarbij de cholesterinestofwisseling gestoord is.

Het is uiterst moeilijk een goede definitie te geven van het begrip lipoid; het beste is misschien om zich te houden aan de definitie besloten in de letterlijke vertaling van het woord en dus te zeggen: lipoiden zijn stoffen, die op vet gelijken.

Het is duidelijk, dat een zoo vage definitie de oorzaak kan zijn, dat het begrip lipoid wordt tot een vergaarbak van een aantal stoffen, die onderling weinig of geen overeenkomst behoeven te vertoonen, als elk hunner maar op eenigerlei wijze gelijkenis met de vetten vertoont. Voor deze gelijkenis kan men uitgaan van alle eigenschappen die vetten vertoonen: fysieke, chemische, physico-chemische en andere.

Veelal neemt men als uitgangspunt de oplosbaarheid der stoffen en zoo geven verschillende auteurs als BANG-OVERTON en andere met kleine of grootere variaties als definitie: lipoiden zijn stoffen, die evenals vetten niet of moeilijk oplossen in water, wel in organische oplosmiddelen als aether, alcohol, oliën, chloroform, benzol en dergelijke. Gaat men van de chemische samenstelling der stoffen uit, dan komt men in moeilijkheden. Chemisch gesproken nemen onder de vetten waarmede wij hier te maken hebben, de lichaamsvetten als esterachtige verbindingen van de driewaardige alcohol-glycerine met de drie hoogere vetzuren: palmitinezuur $C_{16}H_{32}O_2$, stearinezuur $C_{18}H_{36}O_2$ en onverzadigd oliezuur $C_{18}H_{34}O_2$, een eerste plaats in.

In dit opzicht gelijken de fosphatiden zoozeer op deze vetten, dat zij van chemisch standpunt beschouwd tot de lipoiden gerekend kunnen worden, de fosphatiden toch zijn eveneens esters van glycerine en de drie genoemde hoogere vetzuren met alleen dit verschil, dat één der drie OH-groepen der glycerine door phosphorzuur is vervangen.

Ook de esters der cholesterine kan men chemisch tot de op vetgelijkende stoffen rekenen, voor zoover zij eveneens esters van de drie genoemde vetzuren zijn, alleen nu niet met de driewaardige alcohol glycerine maar met de éénwaardige alcohol cholesterine.

Dat echter cholesterine zelf chemisch gesproken tot de lipoiden zou behooren, kan voor een chemicus moeilijk door den beugel; cholesterine toch is een alcohol en hoort als zoodanig in een andere groep thuis dan de lipoiden, zoodat van chemisch standpunt uit cholesterine geen lipoid kan wezen. Het verwondert ons dan ook niet bij HAMMERSTEN¹⁾ te lezen:

¹⁾ O. HAMMERSTEN. Lehrbuch der physiologische Chemie, 9e Aufl. 1922, bl. 186.

„Die Lipoidgruppe lässt sich indessen nicht chemisch hinreichend charakterisieren, indem man nähnlich zu dieser Gruppe chemisch so verschiedenartige Stoffe wie Phosphatide, Sterine und Zerebroside rechnet. Vom chemischen Standpunkte aus ist der Name Lipoide nicht berechtigt“.

Toch zullen wij hier cholesterine tot de lipoiden rekenen en vasthouden aan de bovenvermelde indeeling der lipoiden, omdat cholesterine in voldoende opzichten overeenkomst vertoont met de lichaamsvetten zoowel wat betreft de oplosbaarheid als kleurbaarheid. Terwijl toch vet zich met osmiumzuur zwart, met Soedan III rood kleurt, wordt cholesterine door deze stoffen resp. grauw en oranje gekleurd.

Is het moeilijk een goede definitie voor het begrip lipoiden te geven, voor sterinen schijnt dit eveneens lastig te zijn.

Boven zagen wij van hoe groot gewicht fosphatiden en cerebrosiden voor het organisme kunnen zijn, voor de sterinen geldt dit voorzeker in niet mindere mate.

Het inzicht in de belangrijkheid dezer stoffen is enorm toegenomen sinds men tot erkenning is gekomen van het feit, dat sterinen in zeer nauw verband staan tot voor het leven zoo gewichtige stoffen als hormonen en vitaminen.

Naar hun herkomst deelen wij de sterinen in zoosterinen, phytosterinen en mycoosterinen in. Zoosterinen kunnen in het menschelijk darmkanaal worden opgenomen, hun voornaamste vertegenwoordiger is de cholesterine.

De phytosterinen zijn voor de biologie der menschen van geen direct belang, daar zij het darmkanaal passeeren zonder dat er maar iets van geresorbeerd wordt.

Ditzelfde geldt ook voor de mycoosterinen, toch zijn deze voor ons zeer gewichtig daar enkele hunner, onder andere hun hoofdvertegenwoordiger „de ergosterine“, evenals enkele zoosterinen kunnen worden omgezet in vitaminen.

Vele hormonen, waaronder alle geslachtshormonen, behooren tot de sterinen; zelfs is het gelukt enkele hunner waaronder het zoo belangrijke testoron, uitgaande van cholesterine, synthetisch te bereiden.

Bekend is welk een groote invloed de geslachtshormonen op de ontwikkeling van het individu kunnen hebben. Bij dierproeven kan men dezen invloed nagaan en waarnemen hoe door wijziging in de hoeveelheid geslachtshormonen de geslachtskenmerken duidelijker of minder duidelijk gemaakt kunnen worden of zelfs geheel in het tegendeel kunnen verkeerren.

Onder den invloed van Testoron kunnen uit- en inwendige geslachtsorganen enorm vergroot worden. Bij een gecastreerden haan ¹⁾, die tengevolge van de operatie een atrophische kam heeft gekregen kan door testoronapplicatie de kam weer de grootte van die van een normalen haan verkrijgen en bijvoorbeeld in oppervlak toenemen van 400 tot 2700 mm². Ook bij den mensch kunnen bij bepaalde ziekten de geslachtshormonen in quantiteit en qualiteit gewijzigd worden en daarmee in overeenstemming de geslachtskenmerken; zoo kan bij de ziekte van CUSHING een vrouw een manlijk uiterlijk krijgen, hetgeen soms door operatief ingrijpen weer hersteld kan worden.

Waar de geslachtshormonen sterinen zijn, hebben wij het volste recht dergelijke ziekten onder de lipoidosen te rangschikken en waar hier zoowel een teveel als een te weinig aan geslachtshormoon of een onjuiste verhouding tusschen de hormonen mogelijk kan zijn, kunnen wij spreken van hyper-, hypo- en dyslipoidosis sterinica.

De verhouding van de sterinen tot de vitaminen is minder eenvoudig

¹⁾ E. ABDERHALDEN. Lehrbuch der physiologischen Chemie, 7e druk, 1940, blz. 50.

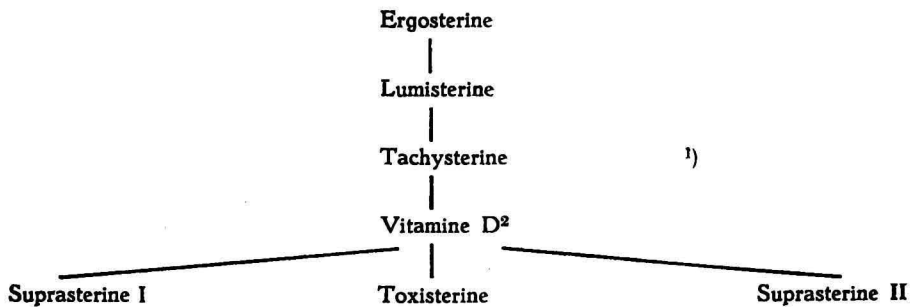
dan tot de hormonen, de vitaminen toch zijn geen sterinen, maar enkele sterinen kunnen door een kunstbewerking, zooals bestraling met een stralenbron die veel ultraviolette stralen bevat, in vitaminen worden omgezet; deze sterinen zijn dus een voorstadium van vitaminen, zoogenaamde Provitaminen.

De vitaminen, die op deze wijze uit myco- of zoosterinen kunnen ontstaan zijn bijna alle D-vitaminen, welke voor ons een uitstekend wapen zijn in den strijd tegen de rachitis.

De meest bekende onder deze provitaminen D is de ergosterine, welke door de bestraling omgezet wordt in het vitamine D², ook wel calciferol genaamd.

Door bestraling van 7 Dehydro-cholesterine wordt vitamine D³ verkregen, terwijl bestraling van 22 Dehydro-ergosterine het sterk anti-rachitisch werkend vitamine D⁴ oplevert. Door dergelijke bestraling van myco- of zoosterinen worden handelsproducten als Vigantol en de bekende flikjes van Philips en Van Houten, Dohyfraltabletten genaamd, verkregen, welke in den strijd tegen rachitis gebruikt worden.

Kan op deze wijze de bestraling een groot voordeel zijn, door de bestraling kunnen ook ernstige nadeelen ontstaan, want vitamine D² is niet het eindproduct der bestraling van ergosterine, bij verdere chemische omzetting kunnen sterk giftige stoffen ontstaan volgens dit schema:



Wanneer nu iemand die door toevallige omstandigheden in maag of darm veel ergosterine heeft, door de zon of door een andere stralenbron met veel ultraviolette stralen beschenen wordt, dan kan in zijn lichaam omzetting der ergosterine tot toxisterine plaats grijpen, hetgeen tot hoogst ongewenschte vergiftigingsverschijnselen aanleiding kan geven. Wij zien hier een sprekend voorbeeld van het optreden van vergiftiging door chemische stoffen onder invloed van bestraling van het lichaam.

Een ander voorbeeld van dergelijke vergiftiging door chemische omzetting onder invloed van bestraling vinden wij in de eosine-varkens uit den vorigen oorlog. Varkens, die gevoed werden met door eosine gedenatureerd voedsel worden bij blootstelling aan buitenlucht en zonlicht dikwerf ernstig ziek, zelfs zoo, dat zij aan de gevolgen der vergiftiging kunnen sterven.

Een derde voorbeeld is het feit, dat Röntgenbestraling bij zwangere dieren kan veroorzaken, ook al heeft men tijdens de bestraling den buik van het dier goed beschermd, dat de jongen later geboren worden met cataracteuze lenzen.

Men meent, dat hier door de bestraling een chemische stof gevormd wordt, die dicht bij choline staat; zelfs zou het gelukt zijn om door inspuiting van bloed van op dergelijke wijze bestraalde dieren bij

1) LEHNARTZ. Einführung in die chemische Physiologie, IVe Aufl. 186.

zwangere dieren van dezelfde soort de jongen te doen geboren worden behept met dezelfde afwijking aan de lens.

Patiënten met congenitale porphyrinurie kunnen gedurende den zomertijd, onder den invloed van het licht, op de onbedekte deelen van het lichaam huiduitslagen en erger verkrijgen, welke ziekte bekend is onder den naam hydroea vacciniforme; jaar op jaar komt de aandoening terug in den vorm van eczemen, necrotische plekken en zweren.

De ziekte kan aanleiding geven tot ernstige mutilaties, defecten aan oor en neus, blindheid door aandoening der cornea, de handen kunnen misvormd, de vingers stijf en de eindphalangen atrophisch worden, terwijl in de huid pigmentaties en beharing kunnen optreden, als het ware om beschutting tegen de stralen te verschaffen.

Verder kunnen botten en tanden, zoowel van het melk- als van het blijvend gebit sterk gekleurd worden door porphyrine. Er komen ook gevallen voor van hydroea vacciniforme zonder porphyrinurie¹⁾. Eén geval is bekend²⁾ waarin in de sclera van elk oog in de lidspleet een scherp omschreven als uitgeponst hiaat ontstond, dat ons doet denken aan scleromalacia perforans. Het ligt voor de hand, waar deze gevallen veelal gepaard gaan met porphyrinurie te denken, dat ook hier een stofwisselingsziekte bestaat waarbij de necrosen veroorzaakt worden door gifstoffen opgewekt door omzetting van chemische lichamen onder invloed van de stralenbron.

Iets verder afliggend is de afwijking Xeroderma pigmentosum, bij welke dikwerf familiair optredende ziekte aan alle onbedekte deelen der huid pigmentaties, gezwollen, ja echte kankers kunnen verschijnen. Over het algemeen verlopen deze gezwollen betrekkelijk goedaardig, maar zij kunnen, al doen zij dit zelden, tot metastasen in verschillende deelen van het lichaam aanleiding geven en daardoor den dood veroorzaken.

Fig. I en II toonen bij een lijder aan deze kwaal hoe de geheele huid van het aangezicht bedekt is met pigmentaties en met kleine gezwollen, terwijl de neus een vrij groot gezwel vertoont, dat bij microscopisch onderzoek een epitheloom bleek te zijn. De man vertoonde in den achterwand van de neus-keelholte een zwelling, die het slikken moeilijk maakte, terwijl verlamming van verschillende hersenzenuwen een aandoening aan de schedelbasis deed vermoeden. Zoo leed het rechter oog aan totale verlamming van de nervus oculomotorius.

Fig. I toont het afhangen van het rechter bovenooglid door verlamming van de levator palpebrae.

Fig. II de verwijding van de pupil door verlamming van de sphincter pupillae en de scheelstand naar buiten door oogspierverlamming. Nadat de man in een vlaag van waanzin was overleden, bevestigde de autopsie de diagnose: metastasen van het carcinoom in de hersenen en aan de schedelbasis.

Fig. III toont een stuk carcinoom midden in normaal hersenweefsel, fig. IV doet zien hoe het bot van de clivus Blumenbachii en omgeving geheel met carcinoom geïnfiltréerd was.

Wanneer de vergelijking met het effect der bestraling: van ergosterine in het lichaam, van de eosine-varkens, van zwangere dieren, van lijders aan hydroea vacciniforme de gedachte opwekt, dat bij Xeroderma pigmentosum chemische veranderingen, optredend onder invloed der bestraling, de pigmentatie en de gezwelvorming veroorzaken, dan naderen wij heel

¹⁾ GARROD. Inborn factors in disease. Oxford 1941.

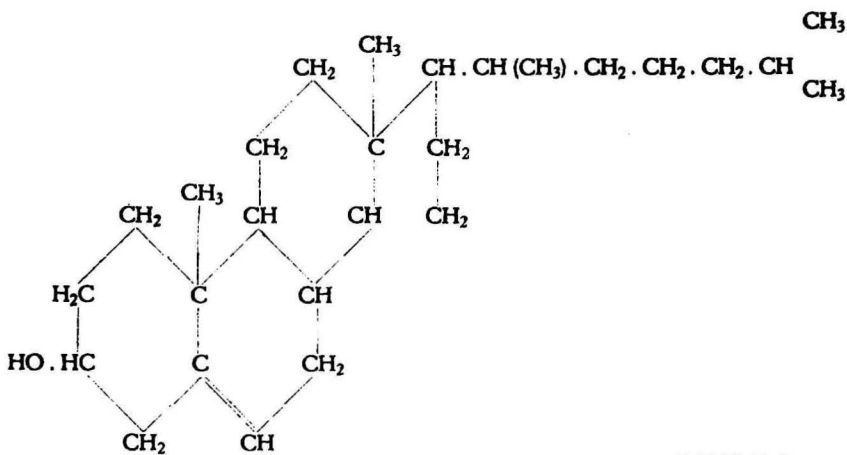
²⁾ KUHNT. Über symmetrisch umschriebene Skleralnekrose bei Hydroa vacciniforme. Z. f. A. 1912, Bd. 27, S. 146.

dicht tot de theorie door KÖGL en anderen verkondigd omtrent innigen samenhang tusschen chemie en kwaadaardige gezwellen.

Keeren wij na deze uitweiding tot ons onderwerp de sterinen terug, dan lezen wij bij HAMMERSTEN ¹⁾ als hij het hoofdstuk der sterinen aanvangt: „Mit diesem Namen bezeichnet man eine Gruppe von Stoffen, deren am längsten bekannte und am eingehendsten studierte Repräsentant das Cholesterin ist”.

Hoewel ook hier geen duidelijke definitie van het begrip sterine gegeven wordt, vervult deze uitspraak ons vol moed omtrent hetgeen van de hoofdrepresentant van deze groep, de cholesterine, bekend zal blijken te zijn. Deze goede verwachting wordt echter bij nadere studie niet verwezenlijkt. Reeds in een volgende alinea zegt HAMMERSTEN: „Die Konstitution des Cholesterins ist allerdings noch nicht vollständig klargelegt worden, es liegen aber über dieselbe sehr mühsame und eingehende Untersuchungen von vielen Forschern, in erster Linie von MAUTHNER und SUIDA, WINDAUS, STEIN, DIELS mit ABDERHALDEN vor.”

Slaan wij dan den in 1940 verschenen zevenden druk van ABDERHALDEN's Lehrbuch der physiologischen Chemie zelf op, dan vinden wij evenmin een goede definitie van het begrip sterinen en lezen wij: „Nach mühevollen Forschungen ist man zur Aufstellung der folgenden Strukturformel für das Cholesterin gelangt.”



C₂₇H₄₆O.

Het blijkt echter, dat wij in deze ongeveer 20 jaar niet zooveel verder gekomen zijn als hieruit wel zou schijnen, want ABDERHALDEN voegt hier in een noot aan toe: „Ob sie entgültig feststeht, bleibt abzuwarten. Es wird u.a. auch angenommen, dass ein siebengliedriger Ring vorhanden sei.” Met andere woorden, de structuurformule van cholesterine is nog niet met zekerheid bekend.

Cholesterine is een alcohol en moet als zoodanig cholesterol genoemd worden, een naam die door de Angelsaksen voor deze stof gebruikt wordt, terwijl Franschen en Duitschers aan den naam „Cholesterin” vasthouden en ten onzent schuchtere pogingen gewaagd worden het woord „cholesterol” ingang te doen vinden.

In het lichaam komt cholesterol overal voor: in alle lichaamsvochten, in de cellen — het is een bouwsteen der cellen —, maar hoe het erin zit is volslagen onbekend; de één zegt als een schaal rond de cellen, de ander

¹⁾ L.c. 192.

erin. Hoe het in het lichaam komt is niet zeker, het kan uit dierlijk voedsel door de darmen, na omgezet te zijn in esters, geresorbeerd worden, maar onomstootelijk staat vast, dat het in het lichaam kan ontstaan. Sterinevrij dieet gedurende langen tijd kan niet voorkómen, dat de sterinestofwisseling ongestoord blijft, ja, dat het cholesterolgehalte soms toeneemt.

Het feit van deze cholesterol synthese in het lichaam is voor de biochemici een reden voor groote verwondering geweest. Citeeren wij wederom ABDERHALDEN: „Das überraschendste Resultat der Erforschung des Cholesterinstoffwechsels ist ohne Zweifel die Feststellung dasz der tierische Organismus diese Verbindung aufbauen kann. Lange Zeit war man in der Meinung befangen dasz es diesem versagt sei Ringstrukturen zu bilden" ¹⁾).

Van de bouwstoffen waaruit de cholesterol wordt opgebouwd, hoe en waar dit in het lichaam geschiedt, weet men echter absoluut niets, men denkt aan de bijnieren, maar ABDERHALDEN zegt terecht: „Von welchem Material die Cholesterinsynthese ausgeht, welche Umsetzungen erfolgen und welche Gewebe (bzw. welche Organe) diese so interessante und wichtige Synthese vollziehen, wissen wir nichts. Es fehlt zur Zeit in dieser Richtung jeder Anhaltspunkt."

De cholesterol komt in het lichaam voor vrij en als esters met de drie hoogere vetzuren (palmitine-, stearine- en oliezuur). Het gehalte in het bloedserum is vrij constant n.l. $1\frac{1}{2}$ à 2 gram; men rekent gewoonlijk 1.7 gram per L. serum. De verhouding van vrij cholesterol tot esters is in lever, huid en andere weefsels normaliter $\pm 1\frac{1}{2}$ à 2 tot 1, in bloed 1 tot $1\frac{1}{2}$ à 3, hoewel hier met zeer groote variaties rekening moet worden gehouden. De controle hierop wordt uitgeoefend door de lever; hoe weten wij niet, waarschijnlijk is niet alleen de absolute hoeveelheid voor den mensch van veel belang, maar vooral ook de verhouding vrij cholesterol tot esters.

De lever doet cholesterol met de gal naar den darm gaan, waar het een zeer belangrijke functie uitoefent bij de voeding. De darm controleert hier, dat met de cholesterol oeconomisch wordt omgesprongen, wat niet noodig is wordt door den darmwand terug geresorbeerd, de rest door den inhoud van den dikken darm gereduceerd tot koprosterine en met de faeces uit het lichaam verwijderd.

Het is hoogstwaarschijnlijk, dat cholesterol in het lichaam een zeer belangrijke functie heeft, wij kennen deze echter niet.

Vatten wij een en ander tezamen, dan komen wij ondanks de vele onderzoekingen en den grooten vooruitgang op dit gebied tot de slotsom dat wij van cholesterol slechts zeer weinig afweten. De een zegt, het behoort tot de lipoiden, de ander zegt, het is geen lipoid. De structuur staat niet zeker vast, de hoofdfunctie is onbekend, de wijze waarop en de plaats waar het in het lichaam wordt gevormd is ons totaal onbekend; maar één ding weten wij zeker, het is voor het dierlijk organisme een buitengewoon belangrijke stof.

Zagen wij boven, dat aan de definitie en nomenclatuur van vetten en lipoiden veel ontbreekt, ook de verhouding van vetten tot lipoiden is niet goed afgebakend. Zoo bespreekt LEHNARTZ in 1940 in het zoo uitnemende boek „Einführung in die chemische Physiologie", achtereenvolgens: vetten, harsen, fosphatiden en cerebrosiden, waarbij hij dit laatste onderdeel begint met den aanhef: „Die vierte Gruppe der Lipoide die Cerebroside" enz. ²⁾).

¹⁾ L.c. blz. 47.

²⁾ LEHNARTZ: l.c. blz. 42.

Hij stelt dus hier de vetten voor als een onderdeel der lipoiden, wat mijns inziens ontoelaatbaar is, daar een vet niet op een vet kan lijken. Op een andere plaats in hetzelfde boek¹⁾ zegt LEHNARTZ sprekend over lichaamsvetten: „Diesem Teil des Körperfettes, dem Depotfett steht das Organfett gegenüber, das zum überwiegenden Teil nicht aus Neutralfetten sondern aus Lipoiden besteht.“ Hier wordt het dus voorgesteld alsof vet deels uit lipoiden zou kunnen bestaan.

Er blijkt hieruit wel, dat ondanks den grooten vooruitgang der biochemie deze nog steeds in haar kinderschoenen staat, dat wij met name van een zoo bij uitstek gewichtige stof als cholesterol, nog slechts betrekkelijk weinig weten en dat definities en nomenclatuur van lipoiden en vetten zoo onvoldoende zijn, dat het zeer zou zijn toe te juichen als deze gewichtige materie aan een ernstige revisie werd onderworpen, waardoor de studie van deze onderwerpen buitengewoon vergemakkelijkt zou worden, vooral voor betrekkelijke leeken in dit vak als medici zijn, die door hun studie gedwongen worden met lipoidziekten te werken.

Hoewel cholesterol door het geheele lichaam verspreid is, staat het met het oog wel in zeer bijzondere relatie, hier toch kan in pathologische omstandigheden cholesterol in bijna alle weefsels op voor ons zichtbare wijze worden afgezet: in cornea, kamervocht, iris, lens, glasvocht, retina enz..

Afwijkingen der cholesterolstofwisseling kunnen op verschillende wijzen tot uiting komen; in vergelijking met de normale hoeveelheid cholesterol kan er zijn een teveel, een te weinig of een wijziging in de verhouding van vrij cholesterol tot zijn esters.

Wij kunnen deze drie vormen bestempelen als hyper-, hypo- en dyslipoidosis cholesterica. Gewoonlijk wordt bij onderzoek op cholesterol voornamelijk gelet op de quantiteit der cholesterol, terwijl het heel goed mogelijk is, dat de dyslipoidosis cholesterica veel belangrijker is dan de hyperlipoidosis.

De hypercholesteraemie heeft zich een tijdlang in groote belangstelling mogen verheugen, vooral toen in het begin dezer eeuw CHAUFFARD en zijn school zich op dit onderwerp hadden geworpen. CHAUFFARD meende, dat bij nierziekten, behalve aan ureumderivaten ook aan cholesterol werd belet het lichaam te verlaten door welke retentie azotaemie en hypercholesteraemie zouden ontstaan, aan welke laatste onder andere door hem werd toegeschreven het ontstaan van de retinitis albuminurica. CHAUFFARD nam hierbij als normale hoeveelheid cholesterol in bloed aan 1.7 gr (1.5 à 2 gr) per Liter serum.

Later is de belangstelling voor hypercholesteraemie weer erg getaand, waarschijnlijk voornamelijk omdat de eraan toegeschreven afwijkingen dikwerf gevonden werden bij normaal cholesterinegehalte van het bloed. Het is niet onmogelijk dat onderzoek naar de verhouding vrij cholesterol tot esters dan wèl afwijking zou hebben aangetoond, die de verschijnselen zoo niet geheel dan toch eenigermate zou hebben kunnen verklaren, of dat niet in de lichaamsvochten maar wel in de weefsels vermeerdering van cholesterolgehalte te vinden is.

Een teveel aan cholesterol in het lichaam kan ten gevolge hebben vermeerdering van het cholesterolgehalte in het bloed, toeneming der cholesterol in weefsels of beide.

Toeneming van cholesterol in de weefsels kan zich uiteten in afzettingen van kristallen vrij in het weefsel of in het optreden van granulatieweefsel met een hoog cholesterolgehalte.

¹⁾ LEHNARTZ: l.c. blz. 33.

Vrije afzetting van kristallen in het weefsel kunnen wij dikwerf tijdens het leven waarnemen in de cornea, voorste oogkamer, lens, glasvocht (vormen van synchisis scintillans) retina enz..

Diffuse doordrenking van weefsel met meer cholesterol dan normaliter aanwezig is, kan aanleiding geven tot vormingen van xanthomen, pseudo-gezwellen, die vlak of verheven kunnen zijn: Xanthoma planum en Xanthoma tuberosum.

Zij kunnen vanaf zeer kleine verhevenheden tot groote gezwellen toe vormen, dikwerf zijn zij geelachtig gekleurd, waaraan zij hun naam danken; de kleur is gewoonlijk het duidelijkst als men de huid boven de zwelling strekt.

Het xanthoma tuberosum is gewoonlijk onder de huid gelegen zonder dat het deze infiltreert, de xanthomen zijn meestal gelobd en door infiltratieweefsel innig verbonden aan pezen, fasciën of periost, vooral aan vingers, ellebogen, tibiae en achillespees.

Xanthomen kunnen over het geheele lichaam verspreid zijn: Xanthomatosis universalis, het meest komen zij aan oogleden en omgeving voor, bovenal in den binnenooghoek. Het xanthoom dat hier *Xanthelasma* genoemd wordt zit op deze plaats wel in de huid, die een atrophischen indruk maakt. Xanthomen zouden aan de oogleden honderdmaal meer voorkomen dan aan alle andere deelen van het lichaam, vooral vinden wij xanthelasma bij lijders aan leverziekten, diabetes, hypercholesteraemie, maar ook bij oogenschijnlijk volkomen normale personen. Zij kunnen in de oogleden enorme afmetingen aannemen, zooals blijkt uit de mededeeling van HARTMANN¹⁾, door wien bij een patient in elk bovenooglid een onderhuids xanthoom waargenomen werd ter grootte van een duivenei.

Xanthomatosis kan erfelijk voorkomen, waardoor althans een deel der gevallen als constitutioneele afwijking kan worden opgevat.

Xanthomatosis komt ook voor aan inwendige organen, bij voorkeur in de galwegen en in het vaatsysteem, vooral in de arteriae coronariae, de hartkleppen en de intima van de aorta en andere groote vaten. Hiermede kan gepaard gaan arteriosclerosis en verschijnselen van hartziekten als klepgebreken en angina pectoris. Volgens ASCHOFF wordt het arterio sclerotische proces ingeleid door infiltratie van de intima der aorta met cholesterol. LIEBIG en KOTTLORS meenen, dat arteriosclerose en lidxanthoom beide een gevolg zijn van eenzelfde grondlijden, n.l. een cholesterine diathese.

MÜLLER²⁾ uit Oslo beschrijft verschillende families waarin hereditaire xanthomatosis met angina pectoris geconstateerd werd.

De xanthomen bevatten naast lipoide-granulaties, die voor een groot deel bestaan uit zoogenaamde schuimcellen, of xanthoomcellen, groote opgeblazen cellen, die veel lipidemassa bevatten, ook veel vet, zoodat de Franschen spreken van de „masses lipo-lipoidiques”.

Het vet is duidelijk van de lipoiden te onderscheiden, vet kleurt met osmium zwart met Soudan III rood, het lipoid met osmium grauw met Soudan III oranje, terwijl bovendien de neutrale vetten enkelbrekend, de lipoiden dubbelbrekend zijn.

Het gehalte aan lipid en vet is zeer groot, de xanthoomafzettingen bevatten in de droge stof ongeveer 25 % cholesterol en 20 % vet.

Xanthomatosis kan maar hoeft niet gepaard te gaan met hypercholesteraemie.

¹⁾ K. HARTMANN, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1943, Bd. 109, S. 555.

²⁾ C. MÜLLER, Angina pectoris and hereditary Xanthomatosis. Archives of internal Medicine 1939, Vol. 64, p. 675.

Xanthomen doen op zichzelf geen kwaad, maar kunnen door hun plaats schadelijk zijn voor gezichtsvermogen en leven.

De cornea kan zoo geheel door cholesterolkristallen of door xanthoom-massa worden ingenomen, dat de lijders practisch blind zijn.

Fig. V toont hoe bij een patiënt de cornea bijna geheel is doordrenkt met cholesterolkristallen, zoodat nog slechts een klein deel van de pupil vrijblijft. De patiënt zag hierdoor zijn gezichtsvermogen langzamerhand hoe langer hoe meer beperken; in het door de figuur aangegeven stadium was de gezichtsscherpte van dat oog nog $1\frac{1}{2}/10$ met $+4 = 9-10/10$, maar steeds kruipen de kristallen verder, steeds werd meer en meer het stadium van het andere oog van den patiënt (Fig. VI) benaderd waar de heele cornea als het ware één kristalmassa geworden is, zoodat het gezichtsvermogen zeer sterk verminderd is en ondanks de thans nog goede gezichtsscherpte van het eene oog algeheele blindheid den lijder bedreigt. Dergelijke afzettingen van cholesterolkristallen komen ook voor bij honden, meestal in het midden van de cornea¹⁾. Het proces wordt hier corneavervetting genoemd, mijns inziens een niet geheel juiste benaming daar de vettige degeneratie slechts een gedeelte van het proces noemt en het zoo voorname deel der cholesterolafzetting niet vermeldt. Bij onzen patiënt bestaat hyper- en dys-lipoidosis cholesterica, de totale hoeveelheid cholesterol in het bloed wisselt van 200 tot 334 (normaal 170), de verhouding veresterd tot vrij cholesterol is wisselend, soms bedraagt het 282 tegen 51, dus $5\frac{1}{2}$ tegen 1 (normaal $1\frac{1}{2}$ à 2 tegen 1).

Het is een ontzettende gewaarwording het gezichtsvermogen zoo geheel en al te zien verdwijnen zonder dat men eigenlijk in staat is er iets tegen te doen.

Zeker, in sommige gevallen houdt sterine-vrij dieet het proces tegen of verlangzaamt het althans, maar zeker is zulks in geen deele, want zooals wij weten kan cholesterol van onbekende herkomst in het lichaam worden opgebouwd. Ondenkbaar is het niet, dat als het proces eenmaal tot rust is gekomen, corneatransplantatie dergelijke patiënten eenig gezichtsvermogen doet herwinnen.

Nog ontzettender is het misschien de cornea te zien invadeeren door lipoidegranulatiemassa, die zooals fig. VII tot en met XIII ons doen zien in het verloop van korter of langer tijd, in dit geval in het verloop van eenige jaren tot blindheid kan leiden. Hier toch is de vernietiging van het gezichtsvermogen nog afdoender dan bij de kristalvorming, waarbij meestal nog eenige gezichtsscherpte behouden blijft.

Fig. VII toont het beeld van de cornea van een dertigjarigen man; nog een deel van de pupil is vrij, de gezichtsscherpte bedroeg op dat tijdstip Augustus 1921, na correctie, nog 4 à 5/10; in fig. VIII, in Juni 1923, was de pupil ongeveer geheel verdwenen en was de visus slechts 1/60, terwijl (fig. IX), in Maart 1924, de cornea zoo goed als geheel in de granulatiemassa was opgenomen en de gezichtsscherpte aan dat oog geheel verdwenen was.

Fig. X toont aan het andere oog van denzelfden lijder hoe de lipo-lipoidinfiltratie op één plaats van de cornea begint met slechts zeer weinig ontstekingsverschijnselen, het lijkt volkomen op een vettige degeneratie van de cornea, waarvoor het ook dikwerf is aangezien, maar onderzoek van weggenomen deeltjes der massa toonen duidelijk het

¹⁾ M. DREIFUSS. Symmetrische zentrale Hornhautverfettung beim Hund. Graefe's Archiv f. Ophthalm. Bd. 125, 1930, S. 67.

H. VEENENDAAL. Dystrophia corneae adiposa bij den hond. Tijdschr. v. Diergeneeskunde D. 64, 1937, blz. 913.

lipoide karakter daarvan. Visus was na correctie in Augustus 1921 nog 8 à 9/10.

Fig. XI toont hoe op 14 November 1923 bij $V = 8$ à $9/10$, de oorspronkelijke haard zich heeft uitgebreid en hoe tegelijkertijd temporaal beneden zich volkomen los daarvan een nieuwen haard heeft gevormd welke in Maart 1924: $V = 6/10$ (Fig. XII) zich door vlakke uitbreiding van beiden met de eerste tot één geheel vereenigd heeft, terwijl in September 1924 een kleine nieuwe haard, thans voor de pupil gelegen, het laatste vrije pupildeel bedreigt ($V = 1/10$), door welke uitbreiding spoedig algeheele blindheid ontstond (Fig. XIII).

Weggenomen deelen der cornea-infiltratiemassa bestonden uit granulatiweefsel, dat zich met osmium grauw, met Soudan III oranje kleurde dus cholesterolhoudend weefsel was.

Brengen deze lipoidhaarden hier blindheid teweeg, op andere plaatsen kunnen zij ernstige ziekteverschijnselen verwekken, ja het leven bedreigen, zooals door haarden in hart en vaten, arteriosclerose, slecht sluiten der hartkleppen, angina pectoris kan ontstaan.

Ook kan de massa zich aan de schedelbasis, met name rond de hypophysis afzetten, zooals wij de carcinoommetastasen in fig. IV zien liggen, dientengevolge kunnen hypophysaire verschijnselen optreden als diabetes insipidus, dystrophia adiposo-genitale, sexueele insufficiëtie enz.

Hiermede komen wij tot een specialen vorm van lipoidosis cholesterica, de ziekte welke in 1893 door HAND, in 1915 door SCHÜLLER te Weenen en in 1919 onafhankelijk van deze beiden door CHRISTIAN in Amerika werd beschreven, waarom zij thans de ziekte van HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN genoemd wordt. Later werd zij als lipoidosis herkend. Dit is een syndroom, waarbij zich lipo-lipoidemassa's afzetten in verschillende plaatsen van het lichaam: in de orbita, waardoor exophthalmus ontstaat rond de hypophysis met als gevolg de genoemde hypophysaire verschijnselen, onder de huid van den schedel, waardoor kwabbege min of meer weeke verhevenheden ontstaan, in de schedelbotten, waardoor gaten optreden kunnen die als met een stans uit de schedelbeenderen geponst soms in zeer groote getalen zijn waargenomen.

De cardinale verschijnselen zijn exophthalmus, gaten in den schedel, hypophysaire symptomen; ook op andere plaatsen kunnen bij deze ziekte xanthomateuse verschijnselen veroorzaakt worden. Uit den aard der zaak is het niet noodig dat alle verschijnselen van het syndroom tegelijk aanwezig zijn. Zoo vertoonde de lijder wiens hoornvliezen in de figuren VII—XIII afgebeeld zijn naast deze xanthomata corneae exophthalmus en verschijnselen van de zijde der hypophyse als diabetes insipidus, dystrophia adiposo-genitale met vermindering der libido, zoodat wij, hoewel ik niet weet of er gaten in den schedel aanwezig waren en hoe de cholesterolverhoudingen van het bloed waren, toch met zekerheid meenen te mogen aannemen, dat hier de diagnose lipoidosis cholesterica HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN gesteld moet worden.

GRANCINI¹⁾ beschreef in 1940 een dergelijk geval bij een meisje van 19 jaar, waar het linker oog voor drie jaar was weggenomen met de diagnose maligne gezwel van de cornea, welk oog jammer genoeg niet histologisch onderzocht was.

Het tweede oog vertoonde een uiterlijk geheel gelijkend op onze fig. VII, alleen was in GRANCINI's geval wat meer vaatvorming aanwezig. De

¹⁾ L. E. GRANCINI. Di una rara osservazione di „adiposi primaria della cornea” insorta in ragazza affetta da infantilismo ipofisario e diabete insipido. Boll. Oculis. 19, 1940, blz. 267.

weggenomen deelen van de het hoornvlies infiltrerende massa bleken vet en cholesterolhoudend granulatiweefsel te zijn met veel xanthoom of schuimcellen, zoodat wij hier weer de typische „massa lipo-lipoidique” voor ons hebben. Overigens vertoonde de patiënte de verschijnselen van diabetes insipidus en infantilismus hypophysaria, zoodat ik meen dat wij, al werden er ook geen gaten in den schedel gevonden, en al was de gezamenlijke hoeveelheid cholesterol in het bloed normaal, in deze beide gevallen de diagnose lipoidosis cholesterica HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN mogen stellen, terwijl als symptoom aan deze ziekte kan worden toegevoegd xanthoma corneae. Bij deze ziekte kunnen wij geraken in een circulus viciosus, het is toch zeer waarschijnlijk, dat bijna alle lipoidosen zeer sterk onder hormonale invloed staan, b.v. vanuit de hypophysis. Maakt nu, zooals bij deze ziekte, de afzetting rond dit orgaan de hypophysis ziek, dan is de vicieuze cirkelgang gesloten.

Het verband van de ziekte van HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN met lipoidosis cholesterica is dikwerf betwijfeld, omdat lang niet altijd hypercholesteremiae gevonden wordt; mogelijk is, dat in die gevallen door nauwkeurige bepaling van de verhouding vrij cholesterol tot ester dyslipoidosis cholesterica wordt gevonden, ondanks normaal totaalgehalte aan cholesterol in het bloed. Maar zelfs als ook deze verhouding normaal is, kan nog het weefsel cholesterol, dat door het bloed in normale hoeveelheid wordt aangevoerd, in het weefsel opnemen en neerslaan. Bij het beoordeelen van de wijze waarop ergens in het lichaam een teveel aan cholesterol ontstaat, doen zich twee groote moeilijkheden voor: 1e. is het onderzoek op de hoeveelheid cholesterol in bloed en weefsel en op de verhouding vrij cholesterol tot esters niet zoo eenvoudig, dat de resultaten altijd betrouwbaar zijn, zoodat zelfs, al houden wij ons als normen vast aan een totale hoeveelheid cholesterol in het bloed van 1.7 (1.5 tot 2) en aan een verhoudingsgetal esters tot vrij cholesterol in bloed van 1 : 1½ à 3 en in weefsels als huid en lever van 1½ à 2 : 1, wij toch niet absoluut zeker zijn wanneer wij van hyper-, hypo- of dyslipoidosis mogen spreken. Wij doen daarom goed het materiaal ter vergelijking der resultaten in meer dan één laboratorium te laten onderzoeken en bij onze beoordeeling of er afwijking bestaat of niet, breede marges te nemen; 2e. is het moeilijk te zeggen waar in de weefsels opgehoopt cholesterol vandaan komt.

Voor het verkrijgen van ophooping van cholesterol en zijn esters in het lichaam zijn twee zaken noodig:

1e. de aanwezigheid van cholesterol in voldoende hoeveelheid;

2e. de bereidheid van de weefsels ter plaatse om de cholesterol op te slaan, te „hamsteren” als men het zoo wil uitdrukken.

Deze bereidwilligheid van het weefsel kan van grooten invloed zijn, soms zet zich bij heel hoog cholesterolgehalte van het bloed nergens in de weefsels van het lichaam cholesterol af.

SIEMENS bestempelt deze bereidheid van het weefsel met den naam cholesterinophylie van het weefsel, terwijl POLANO dit lipoidophylie noemt.

POLANO vat dit idee dus breeder op en neemt in zijn betiteling ook bereidheid van het weefsel voor andere lipoiden dan alleen cholesterol op.

Terwijl SIEMENS en POLANO meenen, dat het begrip van de bereidwilligheid van het weefsel om cholesterol te ontvangen zeer gewichtig is, betwijfelt SCHAAF¹⁾ dit ten eerste. Hij ontkent den invloed niet, maar kent dezen slechts zeer ondergeschikte betekenis toe, tegenover den volgens hem allesbeheerschenden invloed van den toevoer van cholesterol aan het individu.

¹⁾ SCHAAF. Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Xanthome.

Mijns inziens moet men SIEMENS ten volle toestemmen, dat deze cholesterinophylie van het hoogste belang kan zijn, ja, dat het denkbaar is dat bij groote bereidwilligheid van het weefsel de hoeveelheid cholesterol die het bij normale bloedmenging aan het bloed weet te onttrekken voldoende is om cholesterol in het weefsel te doen neerslaan, zelfs is het niet onmogelijk, dat de onttrekking van cholesterol aan het bloed door de bereidwillige weefsels zoo groot is, dat de lever in de regulatie tekort schiet en er ondanks, of liever tengevolge van cholesterolfazetting in de weefsels een hypocholesteraemie ontstaat. Deze overwegingen geven een anderen kijk op de verhouding van xanthomata en cholesterolgehalte van het bloed. De bereidwilligheid van het weefsel om cholesterol te ontvangen en vast te houden, kan eventueel worden vergroot door het weefsel te prikkelen of te laedeeren. De hoeveelheid cholesterol in het bloed kan sterk vermeerderd worden door het inbrengen van een groote massa cholesterolhoudend voedsel in het darmkanaal. VERSÉ verkreeg op deze wijze bij konijnen een cholesterolgehalte in het bloed van ruim 50 maal de beginwaarde.

Ook kan wijziging in het cholesterolgehalte van het bloed worden verkregen door den reguleur, de lever, minder goed te doen werken door Röntgenbestraling en vergiftiging met phosphor of andere stoffen.

Cholesterolophooping in het weefsel kan, behalve door neerslag uit het bloed, ook ontstaan door degeneratie van de weefseldeelen, waardoor deze hun eigen cholesterolgehalte kunnen laten vallen.

Fig. XIV geeft een typisch voorbeeld van xanthoomvorming in de voorste oogkamer van een patiënt.

Het patiëntje werd mij 28 jaar geleden toegezonden omdat men bevreesd was, dat het witte gezwel, dat in de kamerbocht aanwezig was, een kwaadaardig gezwel zou zijn, waarom men voor het leven van het kind vreesde, vooral waar het gezwel zich langzaamaan uitbreidde.

Het kind was vanaf de geboorte behept geweest met aangeboren staar, waarvoor het geopereerd was geworden waarbij, zooals gewoonlijk het geval is, resten van de lens in de voorste oogkamer waren achtergebleven. Inderdaad kon men in de kamerbocht een op het oog harde, witachtige zwelling waarnemen, welke, naar het bij biomicroscopisch onderzoek scheen, kalk en cholesterinekristallen bevatte.

Het oog was dermate geprikkeld, dat ik, hoewel overtuigd dat hier geen kwaadaardig gezwel aanwezig was, maar een pseudogezwel als reactie op den door de lensresten uitgeoefenden prikkel, aanraade het oog weg te nemen.

Het microscopisch praeparaat (fig. XIV) toont ons in de kamerbocht granulatieweefsel met enkele reuzecellen en vele spleten, die duidelijk den vorm vertoonen van de cholesterolkristallen, die erin gezeten hebben.

Waar echter dit cholesterol vandaan gekomen is, uit bloed, uit kamervocht, uit het omgevende weefsel of uit het gedegeneerde lensweefsel is niet met zekerheid uit te maken.

Wij kunnen de cholesterolfazettingen in het lichaam bestudeeren aan afwijkingen bij den mensch, zooals in de boven beschreven gevallen van afzettingen in cornea en voorste oogkamer en door experimenten op dieren. Zagen wij boven, dat het xanthelasma bij den mensch veel meer voorkomt dan xanthomata in het verdere lichaam, één cholesterol afzetting komt bij den mensch nog veel meer voor, zoo frequent zelfs, dat deze haast als een physiologisch ouderdomsverschijnsel mag worden opgevat, n.l. de arcus senilis corneae of gerontoxon corneae; tevens is dit verschijnsel een prachtig voorbeeld der cholesterinophylie.

De arcus senilis komt op 60-jarigen leeftijd bij de vrouw in 63 %, bij den man in 89 %, dus bij den mensch in ongeveer 75 % voor. Het is een reversibel proces, dat na het 60e jaar weer afneemt, zoowel in quantiteit als in intensiteit.

De arcus senilis begint als een grauwe boog aan de bovenzijde van de cornea, bedekt door het bovenooglid, dus op een plaats zoo goed mogelijk beschut tegen uitwendige invloeden, daarna ook aan de benedenzijde welke beide bogen tenslotte in-één kunnen vloeien tot een geheel gesloten grauw-witten ring van 1 à 2 mm breedte (fig. XVI), welke op een kleinen afstand binnen den limbus corneae is gelegen en daarvan is gescheiden door een smallen, bijna geheel helderen rand corneaweefsel. Vroeger meende men, dat de arcus senilis een vette degeneratie van het corneaweefsel was. FUCHS vatte het op als een hyaline degeneratie, tot J. HERBERT PARSONS bewees, dat men hier te maken had met een lipoide degeneratie en wel met een afzetting van cholesterol.

Logisch zou men denken, dat een dergelijke afzetting het best zou ontstaan aan den limbus zelf in de nabijheid van de cholesterol aanvoerende vaten, maar de bereidwilligheid van het weefsel, de cholesterinophylie, bepaalt hier de plaats van voorkeur.

Waar komt deze afzetting vandaan? Mij dunkt uit het ter plaatse aanwezige cholesterine door een ouderdomsverandering van het weefsel, maar zeker kan een arcus senilis ook ontstaan door hypercholesteraeemie.

In het laboratorium van Prof. HERINGA verrichtte A. VAN HERWAARDEN ¹⁾ hierover zeer interessante proeven. Hij veroorzaakte door cholesterolvoeding bij een konijn een hevige cholesteraeemie, zoo hevig, dat de vaten rond het hoornvlies zoo propvol zaten, dat zij geheel geblokkeerd waren. Spuit men een normaal konijn trypaanblauw in een vena, dan kleurt zich rond het hoornvlies een zone fraai blauw, een vitale kleuring; doet men hetzelfde bij een hypercholesteraeemisch konijn, dan treedt deze kleuring soms niet op, er is geen plaats voor de blauwe kleurstof in de zoo overvulde bloedvaten.

VAN HERWAARDEN zag nooit bij zijn proefdieren spontaan een arcus senilis verschijnen, anderen zagen dit wel. Het is een kwestie van langen duur; deze proeven moeten soms over meer dan 2 jaar worden voortgezet. VAN HERWAARDEN trachtte het optreden der arcus senilis te provoceeren door het weefsel te prikkelen of zelfs te laederen. Dit lukte alleen door het infecteeren van het midden van de cornea met subtilisbacteriën, dan traden vaten in de cornea en de arcus senilis volgde de vaten. Een typisch voorbeeld van het ontstaan van een cholesteroldepôt uit het bloed bij hypercholesteraeemie.

Duurt de hypercholesteraeemie aan den limbusrand langer dan kan de cholesterine uit het bloed in het weefselvocht overgaan en krijgt men de experimenteele arcus senilis zonder bloedvaten.

Bij de echte ouderdoms gerontoxon zijn er geen vaten in de cornea en zal vermoedelijk het depôt optreden uit van tevoren in het weefsel aanwezige cholesterol.

Hoezeer de toestand van het weefsel hier beslissend is, blijkt wel daaruit dat de uiterste rand van de cornea die tegen het zoo sterk cholesterolbevattend weefsel aanligt, helder blijft en geen cholesteroldepôt krijgt, bloedvaten of niet.

Door het voeren van veel cholesterol aan dieren kan men enorm sterke cholesteraeemie opwekken.

1) VAN HERWAARDEN. Academisch proefschrift. Amsterdam 1937.

VERSÉ¹⁾ voedde konijnen met 5 % cholesterol in lijnolie.

Bij den aanvang der proeven was het cholesterolgehalte in het serum 0.067 %, na 6 dagen cholesterolvoeding 0.166, na 20 dagen 0.428; werd nu 8 dagen de cholesterolvoeding gestaakt, dan daalde het cholesterolgehalte in het serum tot 0.366 om na weer 12 dagen cholesterolvoeding tot 0.716 te stijgen, na nogmaals 8 dagen tot 0.92, een maand later 1.4, ten slotte 3.6, dus ruim 53 maal meer dan bij den aanvang der proef. Bij dergelijke enorme cholesterolmassa's gelukte het VERSÉ in het verloop van vele maanden een arcus senilis op te wekken, zooals dit ook aan ENGELKING, CHUMA e.a. gelukte. Deze experimenteele vorm van arcus senilis verschilt in wijze van ontstaan in zooverre van de normaliter bij den mensch voorkomende, dat bij den experimenteelen vorm de aanvoer door bloed de oorzaak is van dit lipoidneerslag, terwijl bij de ouderdoms-arcus bij den mensch waarschijnlijk het cholesterol uit het degenererende weefsel neerslaat.

Al speelt bij den experimenteelen vorm de hypercholesteraeemie een zeer groote rol, bij beide vormen is door de typische plaats waar de arcus voorkomt de invloed van de bereidheid van het weefsel niet te miskennen.

SCHAAF²⁾ bereikte bij zijn proefdieren sterke cholesteraeemie door voeding met lanoline, een stof die veel cholesterolsters benevens vrij cholesterol bevat en door gelijktijdige beschadiging van de het cholesterolgehalte controleerende lever door salvarsaninjecties, door röntgenbestraling der door operatie blootgelegde lever, door vergiftiging met Toluyldiamine en door combinaties dezer drie methoden. Bij zijn experimenten, die twee jaar en langer werden voortgezet, werden veel veranderingen aan de oogen waargenomen als arcus senilis, andere troebelingen in de cornea, xanthomateuse haarden in het corpus ciliare en in de sclera, glasvochttroubelingen, terwijl de achtergrond van het oog er uit kon zien als een kristallijne breukvlakte.

Voor ons onderwerp is op dit oogenblik het meest belangrijk, dat bij een dergelijke hypercholesteraeemie ook de sclera xanthomateuse veranderingen toont.

In de oogen van dieren, bij welke door de doctoren POLANO en SNELLEN hypercholesteraeemie was opgewekt, vond in ons laboratorium de oogarts PIECK meerdere malen belangrijke afwijkingen in de sclera, in den vorm van omschreven hyalineachtige massa's met lymphocytair reactie er omheen.

Wij hebben boven gezien, dat er bij experimenteel opgewekte of spontane afwijking in de cholesterol stofwisseling vele oogveranderingen kunnen optreden als xanthelasma, kristalafzettingen in de cornea en in den fundus, lipoide degeneratie van de cornea, xanthoom in de voorste oogkamer, cornea en sclera en keeren thans terug tot de

SCLEROMALACIA PERFORANS

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN:

I. Het eerste door mij waargenomen geval dezer ziekte, werd mij in 1928 getoond door Dr. van Hoorn, oogarts te 's-Gravenhage. Het betrof een vrouw van 55 jaar, sinds vele jaren lijdend aan een chronische gewrichtsaandoening, die het haar onmogelijk maakte zich te verplaatsen. De gewrichten waren gezwollen, vele geheel ankylotisch.

¹⁾ M. VERSÉ. Zur Frage der Scheibeförmige oder ringförmige Hornhauttrübungen. Virchow's Archiv. 1924, 250.

²⁾ FRITZ SCHAAF. Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Xanthome. Archiv f. Dermatologie und Syphilis 1937, Bd. 175, bl. 279.

Haar gezichtsvermogen was sinds vele jaren afnemend en bij mijn eerste onderzoek was zij zoo goed als blind.

Het hoornvlies vertoonde diepe en oppervlakkige troebeling, vooral aan de peripherie, in de cornea waren vele kristallen aanwezig. Van de iris was slechts weinig te zien, zij scheen sterk atrophisch te zijn, aan beide lenzen bestond een zoo goed als rijpe cataract, resten van iridocyclitis waren aanwezig. Door een en ander was de gezichtsscherpte verminderd aan het rechter oog tot lichtgewaarwording met goede projectie, aan het linker oog tot 1/300.

De grootste afwijking was waar te nemen aan de sclera; hier toch waren een groot aantal kleinere en grootere gaten aanwezig, de grootere maken den indruk te zijn ontstaan door confluereen van eenige kleinere (fig. XV). Boven de gaten verkeerde de conjunctiva in zeer slechten toestand, zij was atrophisch, bedekte enkele gaten nog totaal, andere in het geheel niet, meestal waren slechts enkele flarden aanwezig. De uvea lag in de gaten min of meer bloot, zij puilden niet uit.

In Den Haag was de diagnose van de gewrichtsaandoening gesteld op jicht, zoodat ik meende, dat de in het hoornvlies zichtbare kristallen uraatskristallen konden zijn en overwoog als naam voor de ziekte scleromalacia perforans urica. Van den allereersten aanvang af werd deze scleraziekte niet opgevat als een plaatselijke aandoening, maar direct werd verband gezocht met algemeen lijden.

Onderzoek in de Interne kliniek der Universiteit te Leiden (directeur Prof. W. A. KUENEN) toonde, dat hier geen jicht, maar wel chronisch gewrichtsrheuma aanwezig was. Verschijnselen van lues of tuberculose werden niet gevonden.

Dr. VAN HOORN deelde mij mede, dat voor een gat gevormd werd er een geelachtig slap bobbelte onder de conjunctiva ontstond gelijkend op een absces. Bij opening daarvan kwam echter geen etter, maar een geelkorrelige massa te voorschijn. Deze massa was tot ons leedwezen nooit onderzocht geworden. Ter voorkoming van infectie bedekte ik alle gaten met lipslimvlies, hetgeen zeer goed aangroeide, er ontstond in de oogen geen infectie.

Een door mij verrichte staarextractie aan het rechter oog verbeterde de gezichtsscherpte in geringe mate, het hierbij verwijderde stukje iris toonde bij microscopisch onderzoek alleen atrophische veranderingen; kleine stukjes sclera bij de operatie weggenomen toonden degeneratie met slechts zeer weinig verschijnselen van waarschijnlijk secundaire ontsteking.

De patiënt stierf eenige jaren later, sectie werd niet verricht, ook kon geen oog voor onderzoek verkregen worden.

Epicrise: Vrouw van 55 jaar, behept met chronisch gewrichtsrheuma, gaten in de sclera, atrophische conjunctiva en iris, troebele cornea met kristallen, resten van iridocyclitis, weinig of geen ontsteking.

Diagnose: Scleromalacia perforans, chronisch gewrichtsrheuma (arthritis deformans).

II. 11 Maart 1931 werd mij door zijn huisarts een man van 68 jaar toegezonden omdat de patiënt de laatste dagen een mugje waarnam voor het rechter oog.

De man deelde mede, dat hij voor 48 jaar een ontsteking aan de oogen zou gehad hebben, deze waren toen rood en pijnlijk, dit zou zich vele malen herhaald hebben. Heel erg scheen dit niet geweest te zijn, hij had het ten minste nooit de moeite waard gevonden er een medicus voor te raadplegen.

Het was hem bekend, dat hij in het linker oog sinds tientallen van jaren een zwart knobbeltje had, dat heel langzaam wat grooter was geworden, ook hiervoor had hij, hoewel hij slechts enkele kilometers van onze kliniek verwijderd woonde, nooit een medicus geraadpleegd, noch de kliniek opgezocht.

Het resultaat van ons onderzoek was wel zeer merkwaardig. Beide oogen vertoonden geen irritatie, hun tensie was normaal $V.O.D. = 6/10$ met cyl. + 2 as 60° temporaal $= 9/10$. $V.O.S. = 2/10$ met cyl. + 2 as 45° nasaal $= 4/10$. Fundus oculorum normaal, behoudens enkele drusen. De cornea van het linker oog (fig. XVII) was in de peripherie licht troebel en toonde een zeer dikke arcus senilis. Boven in de cornea is een zeer groote kristalmassa te zien, die met corneamicroscoop en spleetlamp den indruk maakt uit uraatkristallen te bestaan.

Vlak boven de cornea bevond zich een gedeeltelijk over de cornea heenhangende zwarte massa, welke bleek een irisprolaps te zijn, te voorschijn komend uit een nauwe spleet in de sclera vlak bij den limbus gelegen (Fig. XVII). De prolaps was geheel bedekt door zeer dunne conjunctiva.

In het rechter oog (Fig. XVI) was de peripherie van de cornea wat helderder, de arcus senilis, hoewel niet zoo dik als aan het linker oog was toch veel zwaarder dan normaal en bestond uit dezelfde kristallen. Aan de nasale zijde van de cornea wordt een subconjunctivale cyste waargenomen, die volkomen denzelfden indruk maakt als een sterk filtreerend litteken na een operatie van LAGRANGE of ELLIOTT; het is inderdaad het prototype van een cysteus litteken. Door de semitransparante cyste heen kan men een nauwe verticale spleet in de sclera waarnemen.

Zoover hij wist, had de man nooit eenige verwonding aan de oogen doorgemaakt, zoodat de diagnose gesteld werd op spontane gatvorming in de sclera.

Eenige maanden later begon de conjunctiva boven de prolaps te atrophieeren, zoodat er iris bloot kwam te liggen en voor infectie gevreesd moest worden. Op 11 Juni 1931 verwijderde ik de atrophische conjunctiva, maakte de irisprolaps los, knipte deze weg, extirpeerde een klein stukje corneaweefsel met kristallen en overhechte de wond met stevige conjunctiva uit de buurt. De genezing verliep vlot. Het vocht uit de cyste van het rechter oog werd weggezogen, de cyste bleek multiloculair te zijn, kamervocht liep niet af, de cysten vulden zich weer en hadden in enkele dagen hun ouden vorm herwonnen.

Microscopisch en chemisch onderzoek toonde aan, dat de kristallen geen uraat maar cholesterine kristallen waren.

Tien jaar later, Maart 1941, was de toestand der oogen vrijwel onveranderd gebleven, de arcus senilis en de kristallenmassa in de cornea waren eer toe- dan afgenomen. Aangezien normaliter boven den 60-jarigen leeftijd de arcus senilis eer af- dan toeneemt, meende ik, dat in dit geval bij den toen 78-jarigen man afwijking in de cholesterol stofwisseling, dus lipoidosis cholesterica zou kunnen bestaan.

Het onderzoek van het bloed toonde bij herhaling verricht een totaal cholesterolgehalte, wisselend van 175 tot 290 mgr %, vrij cholesterol 44.9 mgr % $= 15.5$ % van het totaal cholesterol, esters 245 mgr % $= 84.5$ % van het totaal; verhouding gebonden tot vrij cholesterine: 5.45 tot 1.

Er bestond dus hier een abnorme verhouding tusschen gebonden en vrij cholesterol, zoodat gesproken worden mag van

dyslipoidosis cholesterica,

terwijl de totale hoeveelheid cholesterol wisselde van normaal tot verhoogd.

Bij dezen patiënt waren bij uitgebreid onderzoek in de kliniek voor Interne Geneeskunde geen verschijnselen van rheuma, jicht, lues of tuberculose te vinden.

Epicrise: Oude man, die waarschijnlijk vanaf zijn jeugd in elk oog een kleine scleraperforatie had in het intercalaire deel der sclera, waardoor kamervocht of iris te voorschijn kwam.

Geen rheuma, jicht, lues of tuberculose, wel dyslipidosis cholesterica.

Diagnose: Scleromalacia perforans op jeugdigen leeftijd ontstaan. Dyslipidosis cholesterica.

III. Patiënt O.

Patiënt weet, dat hij sinds vele jaren aan het goede rechter oog een zwart bobbeltje heeft. In Indië maakte hij lues door met iritis aan beide oogen. Het linker oog is veel slechter dan het rechter.

De man heeft niet den minsten last aan zijn oogen, maar vroeg mij toen hij in 1934 toevallig als begeleider van zijn zoon in de Oogheelkundige Kliniek kwam, of ik even naar zijn rechter oog wilde zien, dat sinds minstens 17 jaar een zwarten knobbel vertoonde, die hij op zijn 22ste jaar (hij was nu 39 jaar oud) voor het eerst gemerkt had zonder dat hij zeggen kon of deze er al niet tevoren was.

Bij onderzoek bleek $V.O.D. = 2/10$ te zijn met cyl. -4 as verticaal \odot sph. $+1 = 12/10$. $V.O.S. = 1/10$ met $-4 = 5/10$.

In het rechter oog vlak bij den limbus is in de sclera omstreeks één uur een zwarte zeer hobbelige irisprolaps te zien (Fig. XVIII), die de bedekkende conjunctiva bijna heeft doorbroken, de pupil is iets naar boven getrokken, zij reageert vlot, op de lenskapsel is veel pigment waarneembaar, de lens is helder, de fundus normaal, er bestaan verschillende achterste synechieën.

Het maakte den indruk of deze aandoening eenzijdig was, maar bij nauwkeurig onderzoek vertoont het linker oog symmetrisch met de scleraperforatie van het rechter oog een klein grauw plekje (Fig. XIX) waar de sclera dun is, bij spleetlamponderzoek is het duidelijk dat hier de binnenste lagen van de sclera ontbreken. De pupil is nauw en onregelmatig, er bestaat occlusio pupillae en oude achterste synechieën, in fundo FUCHS' coloboom.

Verschijnselen van jicht, rheuma of tuberculose worden niet gevonden. Patiënt wordt thans geregeld geobserveerd om bij verdere atrophie van de conjunctiva boven de prolaps deze te excideeren en het geheel met slijmvlies te overhechten. Tot nog toe blijft de toestand vrijwel onveranderd, evenals geval II, een bewijs hoe langzaam dit proces kan verlopen.

In het bloed is de WASSERMANN-reactie thans negatief, het cholesterolgehalte is vrij hoog, de verhouding gebonden tot vrij cholesterol is abnormaal.

Totaal cholesterol 265 mgr %, vrij cholesterol 42.3 mgr % dus 16 %, esters 222 mgr % = 84 % van het totaal.

Verhouding vrij cholesterol tot esters = $1 : 5\frac{1}{4}$.

Epicrise: Man van omstreeks 40 jaar, die zeker reeds vanaf zijn 22ste jaar een perforatie in het intercalaire deel van de sclera heeft, terwijl symmetrisch daarmede aan het andere oog op een kleine plaats de binnenste lagen der sclera ontbreken.

Diagnose: Scleromalacia perforans, irisprolaps, hyper- en dyslipidosis cholesterica. Lues.

Geval IIIa. Patiënt O. geboren 12 Nov. 1923, zoon van patiënt III.

14 Juli 1931 werd patiënt ons door den huisarts toegezonden wegens scheelzien naar buiten met het slechtzien linker oog.

Het rechter oog is volkomen normaal. $V = 10/10$, refractie hypermetropie 1 D.

Het linker oog is, behalve 15° buitenwaartsch scheelzien, uitwendig normaal; in de fundus oculi echter nemen wij in de maculastreek waar een bijna pupilgrooten, geelgekleurden knobbel, die eenig pigment bevat en ongeveer centraal een ronde opening vertoont, waaruit een witte kristallijne massa te voorschijn puilt (Fig. XX).

Het geheel maakt den indruk alsof hier een witte kristal massa aanwezig is, bedekt door het netvlies, door deze massa kan de roode kleur van den fundus niet door de retina heenschemeran, waardoor nu de gele kleur van de macula lutea ¹⁾ tot haar recht komt, behalve op de plaats waar de kristal massa het netvlies doorbroken heeft, zoodat de witte kristallen te zien zijn. Het is niet onmogelijk, dat deze kristallen cholesterol zijn en dat onder deze massa misschien de sclera gedegeneerd is.

Deze toestand bleef in den loop der jaren vrijwel onveranderd, alleen werd het gat in het netvlies iets grooter evenals de er doorpuilende kristal massa.

Onderzoek op cholesterol toonde in het bloed: totaal cholesterol 250 mgr %, vrij 33.9 mgr % = $13\frac{1}{2}$ %; esters 216.1 mgr % = $86\frac{1}{2}$ %, dus verhouding vrij cholesterol tot gebonden = 1 tot $6\frac{1}{2}$. Er bestaat dus evenals bij den vader met scleromalacia perforans ook bij den zoon lichte hyperlipoidosis en duidelijke dyslipoidosis cholesterica.

Epicrise: Zoon van patiënt III. Bij kind van 8 jaar werd gevonden in de macula van één oog kristal massa (cholesterol?) achter het netvlies, dit gedeeltelijk doorborend, later werd vastgesteld afwijking van de lipid stofwisseling.

Diagnose: Dyslipoidosis cholesterica. Scleromalacia perforans posterior?

Hier is misschien erfelijke dyslipoidosis cholesterica aanwezig, bij vader en zoon met verschillende verschijnselen aan de oogen.

Het waarneembaar worden van de gele kleur van de macula lutea, wanneer een impediment belet, dat de roode funduskleur de gele kleur overschaduwet, werd door mij ook opgemerkt in een geval van gezwellvorming in de fundus oculi bij Morbus Recklinghausen, waar een zeer klein gezwelletje in de macula duidelijk de gele kleur vertoont ²⁾.

IV. Vrouw van 66 jaar. Deze patiënte werd mij in 1940 getoond door de oogartsen HARDERS en VAN HAEREN te Rotterdam. Sinds 17 jaar lijdt zij aan rheuma in verschillende gewrichten, waardoor atrophie der omgevende deelen was ontstaan, benevens deformiteiten en contracturen.

Patiënte lijdt ook aan nephritis.

Sedert eenige jaren ondervindt zij lichte bezwaren aan de oogen. Beide oogen vertoonden bij het eerste oogheelkundig onderzoek vele en groote hiaten in de sclera door weinig of geen conjunctiva bedekt, reikend vanaf de nabijheid van de cornea tot ver achter den aequator (fig. XXI), enkele dezèr hiaten zijn door zoo smalle sclerabanden gescheiden alsof zij wel spoedig zouden samenvloeien.

Rechts bestond sterke exophthalmus, de conjunctiva van beide oogen was geïnjicieerd.

¹⁾ J. VAN DER HOEVE. Die Farbe der Makula lutea. Von Graefe's Arch. f. Ophthalmologie. Bd. LXXX, 1, 1911, S. 132.

²⁾ Zie afbeelding in Graefe's Archiv. 1923, Bd. 111, S. 14 en in Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. V, S. 614, Abb. 175.

Aan het rechter oog was infectie opgetreden, die aanleiding gegeven had tot panophthalmitis, waarom dit oog op 17 Mei 1940 geëucleëerd werd.

Om aan het linker oog een dergelijke infectie te voorkomen, werd door de genoemde oogartsen op 29 Mei 1940 de in de scleraopeningen blootleggende uvea bedekt met lip en wangslimvlies, waarbij een stevige vetlaag werd meegetransplanteerd. Het geheel genas goed, maar omdat de lap iets terugtrok en het defect zich nog wat uitbreidde, verrichtten wij gezamenlijk op 3 Juli 1940 nogmaals een dergelijke transplantatie, waardoor de defecten voldoende gedekt werden, zoodat er tot den plotseligen dood van de patiënte op 17 Februari 1941 in dit oog geen infectie plaats vond, terwijl de gezichtsscherpte onveranderd 6/8 was.

Het cholesterolgehalte van het bloed werd slechts eens bepaald en bleek 135 mgr. % te zijn, dus vrij laag, zonder dat men nog het recht heeft van hypolipoidosis te spreken. Jammer genoeg werd onderzoek op vrij en gebonden cholesterol niet verricht.

Verschijnselen van jicht, lues of tuberculose werden niet gevonden. Sectie kon niet geschieden, evenmin werd het linker oog voor onderzoek verkregen.

Het pathologisch anatomisch onderzoek van het geëucleëerde rechter oog leverde het volgend resultaat.

Aan den geheelen oogbol is nog maar weinig normale sclera te ontdekken. Op sommige plaatsen zijn de scleraresten necrobiotisch tot geheel necrotisch geworden. Necrotische scleradeelen zijn omgeven door een infiltraat, bestaande uit leucocyten, lymphocyten en enkele reuzecellen (type vreemdelichaam reuzecellen), zij gedragen zich als het ware als sequesters, die door eene ontstekingsreactie uitgestooten zullen worden. Op vele plaatsen bevat de sclera een infiltraat, in hoofdzaak bestaande uit leucocyten, op andere plaatsen lijkt het alsof de sclera in vetweefsel veranderd is, hier bevinden zich ook talloze capillairen en grotere bloedvaten. De holtten, die in de sclera door het wegsmelten van grotere stukken ontstaan, zijn vooral aan den voorkant van het oog opgevuld door een bloedrijk granulatiweefsel, dat op zeer onregelmatige wijze door epitheel bedekt is. Het epitheel groeit hier in spruitvorm vaak tot diep in de defecten in.

Op één plaats bij den aequator van het oog is een heel groot defect ontstaan, waaruit ooginhoud: retina, chorioidea, glasvocht, naar buiten puilt. De glasvochtruimte is gevuld door één groote ettermassa. De chorioidea is enorm verdikt, is geïnfilteerd met lymphocyten en ligt gedeeltelijk los van de sclera, de lamina fusca is uiteengevallen in membranen, die sereus vocht, pigment en exsudaat bevatten. Iris en corpus ciliare verkeeren in hevige etterige ontsteking.

De lens is cataracteus en is naar achter geluxeerd, daarbij de iris meertrekkend, zoodat de voorste oogkamer zeer diep is. De retina ligt geheel los en is atrophisch, evenals de nervus opticus. De papil is met lymphocyten geïnfilteerd, in de zenuwscheeden bevinden zich enkele lymphocyten.

Epicrise: Vrouw van 66 jaar, sinds 17 jaar lijdend aan chronisch rheuma, defecten aan beide sclerae, panophthalmitis van het rechter oog. Nephritis.

Diagnose: Scleromalacia perforans met panophthalmitis. Chronisch gewrichtsrheuma (arthritis deformans). Nephritis.

V. Man van 61 jaar komt 15 Maart 1940 in de Oogheelkundige Polikliniek te Leiden met de klacht, dat hij sinds 1938 last van de oogen heeft

voornamelijk links, zich uitende in lichtschuwheid, tranen en branden. Sinds 8 jaar lijdt hij aan chronisch rheuma.

In 1938 werd hij in de Universiteitskliniek te Amsterdam voor zijn oogen behandeld, waar de diagnose scleromalacia perforans gesteld werd. Professor ZEEMAN was zoo welwillend mij de volgende inlichtingen te verstrekken.

„Patiënt P. H. H. kwam in December 1938 voor het eerst op de polikliniek in het Wilhelmina Gasthuis met hoofdzakelijk afwijkingen aan het linker oog: scleromalacia perforans, marginale corneaveranderingen, sommige bijna als gaten, enkele infiltraatjes in de cornea en links Descemet stippen.

De visus was rechts (na correctie) $\frac{1}{2}$ ft., links (na correctie) 1 ft. Patiënt was in September 1937 op de polikliniek Onze Lieve Vrouwegasthuis gezien en behandeld met atophaan en colchicine, wegens chronische jicht, zoodat in September 1938 zijn „jichtige en reumatische verschijnselen veel minder ernstig waren”.

Omdat het niet onwaarschijnlijk leek dat patiënt interne afwijkingen zou hebben — op de polikliniek zag patiënt er cyanotisch uit — werd hij verwezen naar de polikliniek voor interne ziekten, waar hij werd opgenomen op de afdeling van Prof. SNAPPER.

Hier werden als belangrijkste afwijkingen genoteerd:

1. oogafwijkingen.
2. exsudaatverschijnselen links achter onder (Maart 1939).
3. een later weer verdwenen scherpe diastolische soufflé aan het cor.
4. vergroote lever, waarschijnlijk vergroote milt en palpabele linker nier.
5. rheumatoïde afwijkingen aan armen en beenen, met knobbels aan de strekzijde bij de gewrichten.

27/2. 's Avonds een aanval van benauwdheid; op het electrocardiogram een typische coronair thrombose. Geen pericarditisch wrijven.

1/3. Op een enkele plaats pericarditisch wrijven, dat na enkele dagen weer verdween.

14/4. Electrocardiogram toont duidelijke verbetering.

18/4. Temperatuur flink verhoogd. Fysisch onderzoek: geen andere afwijkingen als er reeds waren.

2/5. De fysische afwijkingen in de pulmones zijn wel minder, maar nog niet geheel verdwenen. In den buik blijft de vergroote lever te voelen, milt en nier niet.

8/5. Proefexcisie bij gewricht. Verslag van den patholoog anatoom: het beeld komt overeen met nodosité juxta articulaire, weinig celrijk, grootendeels hyaline-bindweefsel, waarin groote en kleine gebieden van fibrinoïde necrose, soms met holtevorming. Aan den rand van de necrose, waarin soms nogal wat kernresten liggen, zijn fibroblasten radiaal gearangschikt; soms ook enkele reuscellen in dit gebied. Buiten den tumor los bindweefsel en eenig vetweefsel, waarin vaatjes omgeven door kleincellig infiltraat.

Bloed Maart 1939: Serum cholesterine 161 mgr. %.”

Als voorstadium van de sclerohiaten werden, evenals door Dr. VAN HOORN in het geval I, waargenomen geelachtige en grauwe subconjunctivale weinig vaste verhevenheden, waarvan de afbeeldingen XXII en XXIII, die ik aan de welwillendheid van Prof. ZEEMAN dank, een duidelijk beeld geven.

Op 15 Maart 1940 vonden wij bij dezen man:

V.O.D. = $\frac{1}{10}$ met + 3 = $\frac{4}{10}$; V.O.S. = $\frac{1.5}{10}$ r. met cyl. + 1.5, 25° nas. \odot sph. + 2.5 = 3— $\frac{4}{10}$ f.

Aan het rechter oog werden behoudens enkele gaten in de sclera beginnende grootere en kleinere haarden gevonden, geelachtig en grauwwachtig van kleur, zooals in de figuren XXII en XXIII zijn afgebeeld.

Het linker oog vertoonde nasaal in den limbus een bijna geheel geperforeerd defect in de sclera; boven de cornea is de sclera in de buurt van den aequator geheel verdwenen en ligt de uvea bloot in het hiaat, dat zich nog vergrootte tot het kort voor zijn dood op 6 Juli er uitzag zooals fig. XXIV toont.

Beide oogen vertoonden resten van iridocyclitis, in den fundus zijn de vaten nauw, terwijl zij den indruk maken sclerotisch te zijn.

Patiënt werd op 22 April 1940 in het Academisch Ziekenhuis te Leiden opgenomen, waar hij tot zijn dood in een aanval van hartzwakte op 6 Juli verbleef, nu eens in de oogheekundige, dan in de interne afdeling.

In die maanden breidde het scleradefect zich op twee manieren uit en wel door vergrooing der hiaten en door het ontstaan van nieuwe geel-grauwe knobbeltjes onder de conjunctiva.

Enkele van deze werden weggenomen; zij bestonden deels uit een breiige, korrelige massa, deels uit een hard geel weefsel. Bij pathologisch anatomisch onderzoek bleken zij te bestaan uit granulatieweefsel met veel cholesterol, deels uit hyaline-bindweefsel, waarin gebieden van fibrinoïde necrose zones met holtevorming en reuzecellen, dus juist hetzelfde als in knobbeltjes bij de gewrichten te Amsterdam gevonden. In dit geval kon het proces in de sclera van het begin der nieuwe geel-grauwe haarden tot het einde, het totale scleradefect, dat een groot deel der sclera innam, gevolgd worden zowel klinisch als anatomisch.

Bij het wegnemen van enkele der subconjunctivale knobbeltjes bleek de uvea eronder grauwwachtig door te schemeren, dus de gatvorming in de sclera reeds ver gevorderd te zijn, zonder dat het mogelijk was te zeggen of de in het kwabje gevonden débris de resten van de primair necrotiseerende sclera waren of dat het proces in de subconjunctiva primair was en secundair de sclera tot oplossing bracht; waarschijnlijk zijn beide processen in hoofdzaak een gevolg van eenzelfde interne oorzaak. Bij nauwkeurig opnemen der anamnese blijkt patiënt reeds omstreeks zijn 20ste jaar lichte oogbezwaren gehad te hebben, zich voornamelijk uitend in stekende pijnen gedurende den nacht.

De rheumatische klachten waren in 1933 begonnen met zwelling van de linker hand, later met zwelling van andere gewrichten, waarvoor de man herhaaldelijk behandeld was met hoogtezon, injecties, kuur in Oeynhausien enz..

Vroeger maakte patiënt verschillende ziekten door en werd hij geopereerd voor ulcus duodeni, hernia inguinalis, prolapsus ani, varices. Thans vertoonde patiënt knobbeltjes aan pezen der buigspieren en der handen, aan onderarmen, ellebogen en knieën; acné rosacea, beginnende rhinophyma, pleuritis exsudativa, hartvergrooing naar beide zijden, systolische soufflé aan de punt.

In het pleuravocht werd gevonden cholesterol 448 mgr. %, later zelfs 664 mgr. % en cholesterolkristallen. Ondanks dit hooge cholesterolgehalte was de totale hoeveelheid cholesterol in het bloed, herhaaldelijk zoowel hier als te Amsterdam onderzocht, normaal, wisselend van 160 tot 180.

Onderzoek op jicht, tuberculose en lues gaf negatief resultaat.

De klinische diagnose werd gesteld op: primair chronisch rheuma, scleromalacia perforans. Pleuritis exsudativa sinistra. Insufficiëntia cordis, embolus?

Anatomisch werd gevonden: pericarditis serofibrinosa et proliferativa (adhaesiva). Pleuritis fibrosa adh. dextra et sinistra.

Hydrothorax dextra (600 cc.) et sinistra (100 cc.).

Perisplenitis fibrosa adhaesiva. Cyanosis hepatis et renum. Cyanosis et induratio lienis. Arteriosclerosis incipiens renum. Arthritis chronica (rheumatica). Oedema cruris dextri. Scleromalacia. Arteriosclerosis et atheromatosis art. aortae.

Cicatrix ulceris duodeni.

In het bloed werd gevonden 200 mgr. % cholesterol, verhouding vrij cholesterol tot esters 1 : 1.2, dit is normaliter 1 : 1.5 à 2; er bestaat dus hier lichte dyslipoidosis cholesterica, die echter veel sterker blijkt te zijn bij het onderzoek van weefseldeelen.

Onderzocht werd weefsel van de lever en van een onderhuidsch knobbel van den rechter arm; normaal is in ieder dezer beide weefsels de verhouding vrij cholesterol tot esters dezelfde, thans echter was zij zeer verschillend en wel in den subcutanen knobbel 1 : 1.65, in de lever 6.06 : 1 = 1 : 0.165, dus het verhoudingsgetal in de lever tienmaal grooter ten voordeele van de vrije cholesterol dan in den knobbel. Hoewel in beide weefsels het totaal cholesterolgehalte in de droge stof vrijwel normaal was (dit is in de lever normaliter 0.9 — 1.3 %, bij onzen patiënt 1.13 %; in het onderhuidsch weefsel normaliter 0.7 à 0.8 % van de droge stof bij onzen patiënt 0.82), bewees het verhoudingsgetal vrij cholesterol tot gebonden, dat hier toch aanwezig was zeer sterke dyslipoidosis cholesterica.

Het microscopisch onderzoek toonde afwijkingen in tal van organen:

Nier: arteriosclerose met haardvormige bindweefselvermeerdering, stuwung.

Milt: proliferatieve perisplenitis.

Lever: matige dissociatie der levercellen, geringe albumineuse degeneratie met vervetting van levercellen, haardvormige haemorrhagieën.

Pericard: fibrineuscellige deels proliferateuse pericarditis.

Aorta: intima deels afwezig, deels structuurlooze rosemassa, kalkafzettingen.

Arteriae coronariae: atheromatose, kalk, dubbelbrekende cholesterol kristallen en vet in de intima, dus lipo-lipoïde massa.

Elleboog: proliferatief-cellige periartthritis. Myositis-arteriitis.

Onderhuidsch weefsel: rheumatische ontsteking met necrose en cholesterolkristallenafzetting, vrij veel vet, „masse lipo-lipoïdique”.

Hartspier: arteriosclerose; sterke bindweefselproliferatie.

Mitraalklep: fibrosis.

Papillairspier: sterke fibrosis.

In pericardvocht totaal cholesterol 200 mgr. %, verhouding vrij cholesterol tot esters 1 : 1.2.

Het pathologisch anatomisch onderzoek van een der oogen had als resultaat: (Fig. XXV en XXVI). Enorm defect in de sclera vanaf de nabijheid van den limbus tot bij den aequator. De rest van de sclera is hier in een toestand van necrobiose of van necrose. Er zijn gedeelten der sclera die zich niet of zeer slecht kleuren, daar tusschen vindt men vaak fibrillen, die zich nog goed kleuren waardoor het geheel een rafeligen indruk maakt. Op andere plaatsen vindt men egaal gekleurde stukken sclera zonder eenige structuur als een soort sequesters omgeven door necrobiotische scleravezels. Verder vindt men vreemdelichaam-reuzecellen en een nieuwvorming van capillaire vaten en kleine haemorrhagieën. Het maakt den indruk, dat een dergelijk stuk necrotisch weefsel zal worden uitgestooten, waardoor een gat ontstaat. In dit gat vormt zich

direct onregelmatig geïnfiltrerd granulatiweefsel, dat gedeeltelijk bedekt en doorgroeid is door een onregelmatige epitheelmassa met infiltraat van lymfocyten, leucocyten en een enkele plasmacel. Deze zelfde infiltratie, maar met veel meer plasmacellen, vindt men in de peripherie van de chorioidea, waarvan de lamina fusca is uiteengevallen in pigmentmembranen.

Het corpus ciliare ter plaatse van het defect in de sclera vertoont maar weinig van haar normale spierstructuur, het is sterk hyperaemisch en geïnfiltrerd, de processa zijn voor een deel amyloid gedegeneerd.

Epicrise: Man van 61 jaar, heeft sinds zijn 20ste jaar lichte oogbezwaren, vanaf zijn 53ste jaar rheuma, pleuritis met veel cholesterol in exsudaat, arteriosclerosis, aortae et arteriae coronariae, vergroote lever.

Scleromalacia perforans. Acute hartdood.

Diagnose: Scleromalacia perforans, dyslipoidosis cholesterica.

Wanneer wij deze vijf gevallen overzien, dan vinden wij in alle vijf spontane gatvorming in de sclera, welke in 9 oogen tot volledige perforatie leidde, terwijl in één oog alleen op een kleine plek de binnenste lagen der sclera verdwenen zijn.

Drie der patiënten vertoonden chronische gewrichtsaandoeningen, die tot verstijving van gewrichten leidden, zoodat bij twee (I en IV) van arthritis deformans gesproken kan worden. Twee onzer patiënten II en III waren geheel vrij van reumatische aandoeningen.

In drie gevallen (II, III en V) waarin de cholesterolverhoudingen in het serum soms ook in weefsels nauwkeurig werden onderzocht, werd of het totaal cholesterolgehalte in het serum normaal was of niet, belangrijke afwijking in de verhouding vrij tot gebonden cholesterol gevonden, dus dyslipoidosis cholesterica.

Trachten wij uit deze gevallen het ziektebeeld der scleromalacia te construeeren, dan kunnen wij zeggen:

scleromalacia is een syndroom, waarvan de *cardinale symptomen* zijn:

1. optreden van gaten in de sclera;
2. gewrichtsaandoeningen;
3. dyslipoidosis cholesterica.

Bijkomstige verschijnselen zijn: degeneratie van de conjunctiva, arcus senilis, kristalafzetting in de cornea, necrose in botten, nieraandoening, pleuritis met cholesterolrijk exsudaat, arteriosclerosis arteriae aortae et coronariae, met afzetting van cholesterol in intima, leverziekte enz..

Zoowel in geval V als in het geval van MYLIUS¹⁾ waren bijna alle organen in het lichaam aangetast.

Complicaties. Als zoodanig constateerden wij iridocyclitis, hevige infectie in den vorm van iritis met veel hypopion (Rochat) of van panophthalmitis (geval IV).

Gevolgststanden. Cystevorming, prolapsus iridis, cataract, gewrichtsverstijving, hartdood.

Leeftijd varieert van 20 tot 60 jaar.

Sexe. Voorkeur voor een der sexen is tot nog toe niet bemerkbaar.

Pathologische anatomie. Aan de oogen werden in het eerste stadium weekere of hardere geel of grauwegekleurde knobbels gevonden, die bij anatomisch onderzoek zoowel hyaline-bindweefsel waarin gebieden met fibrinoïde necrose, zones met holtevorming en reuzecellen als granulatiweefsel met vet en cholesterol bevatten, dus beschouwd kunnen worden als xanthomata subconjunctivales of episclerales. In het tweede stadium is de sclera plaatselijk geheel vervloeid en een hiaat opgetreden, waarbij wij vinden centrale necrose ingebed in een breeden wal van vaatrijk granu-

¹⁾ K. MYLIUS. Rheumatismus und Auge. Der Rheumatismus, Bd. 22, S. 76.

latieweefsel met leucocyten-haarden en reuzecellen, necrotische en necrobiotische scleravezels, die soms als sequesters worden afgekapseld of uitgestooten, terwijl het epitheel in spuitvorm alles tracht te bedekken en overal tracht in te groeien. De waarneming van MYLIUS is hierbij volkomen dezelfde als de onze.

In het lichaam vond MYLIUS in bijna alle organen knobbeltjes, wisselend van grootte van een miliairtuberkel tot enkele centimeters lange en breede infiltraten van op elkaar zeer gelijkende hoedanigheid. Voornamelijk treden hart- en gewrichtsveranderingen op den voorgrond, maar ook in bijna alle overige organen waren soortgelijk uitziende veranderingen rijkelijk voorhanden.

Ook in ons geval V zagen wij hoe in zeer vele organen veranderingen werden aangetroffen, die hiermede overeenstemmen en hoe in aorta- en coronair-arterie lipo-lipoide massa's in den wand werden gevonden, zoodat wij hier van xanthoomvorming kunnen spreken.

Aetiologie: is nog onbekend, zeker is wel dat jicht, tuberculose en lues geen rol spelen.

Ziekteverloop en pathogenese. Het proces is zeer chronisch en kan zich over vele jaren uitstreken. De afwijking aan de oogen begint met het optreden van kleine geelgrauwe subconjunctivale of episclerale min of meer vaste verhevenheden, die bij opening een geelachtige brij ontlasten of door een meer vasten knobbel gevormd worden.

Daarna treden de hiaten in de sclera op, die enkelvoudig tot in vrij grooten getale voor kunnen komen, zich kunnen vergrooten door conflueeren van kleinere of door uitbreiding aan de randen. Bij een en ander worden zoo goed als geen ontstekingsverschijnselen waargenomen. Wanneer de hiaten liggen in het intercalaire deel van de sclera kan inhoud of wand van de voorste oogkamer, dus kamervocht of iris naar buiten komen. Deze toestand van irisprolaps en subconjunctivale cyste kan gedurende veertig en meer jaren bestaan.

Is de perforatie meer naar achter gelegen, dan komt corpus ciliare of chorioidea in de opening te liggen, waar de weefsels gewoonlijk niet uitpuilen. Waar het gat ook gelegen is, ten allen tijde kan infectie optreden, in milden vorm als iridocyclitis met alle gevolgen daarvan, in heftigen vorm als iritis met hypopyon of panophthalmitis.

De vernietiging van scleraweefsel kan zoover gaan, dat het overgrote deel der sclera verdwenen is.

Opmerkelijk is, dat tot nog toe de kleinste openingen in de sclera alleen gevonden werden in het intercalaire deel. Het is mogelijk, dat dit veroorzaakt wordt door het feit, dat kleine openingen meer naar achter gelegen niet gemakkelijk te constateeren zijn, terwijl de kleinste hiaten in het intercalaire deel zich duidelijk demonstreeren door het uittreden van ooginhoud. Ook bestaat de mogelijkheid, dat de oogdruk hier een zekere rol speelt en dat de degeneratie van de sclera zich gemakkelijker voltrekt bij normalen oogdruk, terwijl de sclera meer weerstand biedt wanneer de oogdruk verminderd is door een fistelopening aan de voorzijde.

Tot nog toe zijn reeds in tal van landen gevallen bekend van door scleromalacia veroorzaakte hiaten in de sclera vóór den aequator, waarvan slechts weinige tot achter den aequator reiken; maar het is wel mogelijk, dat zij achter den aequator even talrijk zijn, maar daar alleen geen symptomen veroorzaken.

Veelvuldig gaat de scleromalacia gepaard met gewrichtsaandoening van dikwerf heel ernstigen aard tot arthritis deformans toe.

Opmerkelijk is, dat tot nog toe de gevallen van scleromalacia zonder

gewrichtsaandoening alle gezeteld waren in het intercalaire deel (II en III) of in ieder geval heel dicht bij de cornea (WOJNO)¹⁾.

De gewrichtsaandoening wordt gewoonlijk eerder opgemerkt dan de scleromalacia.

Het is zooals bij alle syndromen ook hier onnoodig, dat alle cardinaal-symptomen tegelijkertijd aanwezig zijn.

Het is mogelijk, dat de cardinaal-symptomen met elkaar in aetiologisch verband staan.

Vrijwel ondenkbaar is het dat de scleromalacia de oorzaak van de gewrichtsaandoeningen zou kunnen zijn, ook de omgekeerde aetiologische verhouding is zeer onwaarschijnlijk.

Heel anders ligt dit voor de lipoidosis cholesterica, deze kan door het veroorzaken van xanthomateuse afwijkingen in de sclera en in de gewrichten zoowel het optreden der gaten in de sclera als de gewrichtsaandoening verklaren, terwijl ook een groot deel der overige verschijnselen als: pleuritis met cholesterolkristallenhoudend exsudaat, arteriosclerosis aortae et coronariae met cholesterolhoudend weefsel in den wand, nierziekte hierin een verklaring kunnen vinden. De scleromalacia perforans vindt als lipoidosis cholesterica een plaats in de rij der xanthomatosen. Het best is de scleromalacia te vergelijken met de ziekte van HAND—SCHÜLLER—CHRISTIAN; bij beide ziekten toch ontstaan gaten in een harde fibreuse omhulling van een deel van het centrale zenuwstelsel, bij de eene in de beenige schedel rond de hersenen, bij de andere in de fibreuse sclera rond het netvlies. Bij beide ziekten wordt de gatvorming voorafgegaan door de vorming van min of meer slappe subcutane respectie subconjunctivale verhevenheden, die lipo-lipoide massa bevatten. De verdere verschijnselen verschillen; bij de scleromalacia tast de aandoening gewrichten aan, bij de ziekte van HAND—SCHÜLLER—CHRISTIAN zet zich lipo-lipoide massa af in de orbita en aan de schedelbasis, maar bij beide ziekten kunnen op den duur bijna alle andere organen worden aangetast.

Of bij lipoidosis cholesterica de xanthomatosis zich zal uiten in den vorm van xanthomatosis universalis met vele knobbels in huid en subcutaan weefsel of in den vorm van de ziekte van HAND—SCHÜLLER—CHRISTIAN of als scleromalacia perforans zal, waar de afwijkingen in bloed en weefselvocht waarschijnlijk in alle deze gevallen hetzelfde zijn, in hoofdzaak bepaald worden door een constitutioneelen factor en wel de mate van cholesterophylie der verschillende weefsels. Is de sclera het meest bereid cholesterol op te nemen dan ontstaat de scleromalacia, wint daarentegen de schedel en de orbita het in dit opzicht van de sclera, dan ontstaat de ziekte van HAND—SCHÜLLER—CHRISTIAN, terwijl bij sterke cholesterophylie van huid en subcutaan weefsel de xanthomatosis universalis optreden kan. Door de mate van cholesterophylie wordt ook verklaard waarom deze ziekten, die toch geheel door dezelfde oorzaak ontstaan, zoo zelden tezamen voorkomen. In het syndroom der scleromalacia zal weer van de cholesterophylie van de gewrichten afhangen of deze mee zullen doen of niet.

Door het invoeren van den ons in wezen totaal onbekenden factor der cholesterophylie (SIEMENS) of lipoidophylie (POLANO), verplaatsen wij wel is waar slechts onze moeilijkheid, maar toch wordt ons hierdoor veel op het gebied der lipoidosis cholesterica duidelijker.

Prognose: De prognose der scleromalacia perforans is dubia. Tientallen van jaren kan zij ondanks blootliggende uvea, irisprolaps en dergelijke voortbestaan, maar ten allen tijde is het mogelijk dat infectie de oogen

¹⁾ S. WOJNO. *Traité d'Ophthalmologie* T. IV. p. 866.

vernietigt, gewrichtsaandoeningen vele bewegingen beletten, hart- en nieraandoeningen het leven bedreigen.

Therapie: Als radicale therapie kunnen wij trachten het proces gunstig te beïnvloeden door alle sterinen aan het voedsel te onttrekken, maar wij weten dat zulks niet afdoende hoeft te wezen, daar het organisme uit voor ons onbekende bronnen cholesterol kan opbouwen. Palliatief moeten wij ter voorkoming van infectie alle sclerahiaten met stevig slijmvlies bedekken.

Ook al ben ik overtuigd dat een deel der gevallen van scleromalacia perforans, zooals alle onze daarop onderzochte patiënten (II, III en V), behoort tot de lipoidosis cholesterica, zoo is het toch verre van mij te beweren dat alle gevallen van scleromalacia hun oorzaak in een dergelijke lipoidosis cholesterica vinden. Waarschijnlijk zullen, zooals dit gewoonlijk het geval is, meerdere oorzaken dezelfde verschijnselen teweeg kunnen brengen. Zoo zullen de gaten, die door KUHNT¹⁾ in het gedeelte van de sclera dat in de lidspleet bloot ligt bij een patiënt met hydroa vacciniforme werden waargenomen en die volkomen te vergelijken zijn met de hiaten bij scleromalacia perforans, vermoedelijk veroorzaakt zijn door een chemische stof, welke bij deze patiënten ontstaat onder invloed van bestraling.

Vrij zeker zullen er behalve deze nog andere oorzaken aan scleromalacia perforans ten grondslag kunnen liggen. Prof. G. F. ROCHAT deelde mij mede, dat bij een paar zijner patiënten met scleromalacia perforans bij nauwkeurig onderzoek geen afwijkingen in de cholesterolstofwisseling gevonden konden worden.

Dit is nu wel geen absoluut bewijs, want ook in ons geval V met zijn zoo sterke dyslipoidosis cholesterica was in het serum geen teeken te vinden van de afwijking der cholesterolstofwisseling en bovendien moet men er rekening mede houden, dat het mogelijk is, dat deze afwijking vroeger bestaan en de gaten veroorzaakt heeft, maar thans niet meer aanwezig is.

Ondanks deze mogelijkheden moeten wij toch bij onze tegenwoordige kennis van dit probleem aannemen, dat lipoidosis cholesterica slechts één der oorzaken van scleromalacia perforans is.

Scleraziekten komen betrekkelijk zelden voor; bij deze zeldzame aandoeningen is relatief frequent de combinatie van ziekten van gewrichten en van de sclera.

Rheuma is een oorzaak voor beide, ook bij lues en tuberculose komen zoowel sclera- als gewrichtsaandoeningen voor. Het schijnt dat er groote overeenkomst bestaat tusschen sclera en gewrichten met betrekking tot de bereidheid voor dezelfde ziekten.

Een zeer interessante aandoening, die zoowel sclera als gewrichten aan kan tasten en in vele opzichten vergelijkbaar is met scleromalacia perforans is de ochronosis.

Deze naam werd in 1866 door VIRCHOW²⁾ gegeven aan een afwijking waarbij vele deelen van het lichaam groenachtig tot zwart gepigmenteerd werden. Reeds eerder had BOEDEKER³⁾ (1859), onder den naam alkaptonurie beschreven een aandoening, waarbij de urine of direct bij het loozen of bij staan aan de lucht of bij toevoeging van alkali donkerbruin gekleurd werd, later bleek dat alkaptonurie en ochronosis in nauw verband met elkaar staan, al komt niet in elk geval van alkaptonurie ochro-

¹⁾ KUHNT l.c.

²⁾ Virchow's Archiv 37, 212.

³⁾ BOEDEKER, Zeitschrift f. rat. Mediz. 1859. 7. 130.

Bij de lijders aan ochronosis hokt de eiwitafbraak bij het homogentine-zuur zoodat dit in het lichaam blijft en daar zijn toxische werking uitoefent. Is dit een typische vergiftiging door een chemische stof berustend op aangeboren stofwisselingsstoornis, dus een endogene vergiftiging, zeer belangwekkend is, dat dezelfde afwijking ook kan veroorzaakt worden door exogene vergiftiging met carbol. Vroeger werden ulcera cruris dikwerf behandeld met carbolomslagen, welke behandeling soms gedurende jaren werd voortgezet. Welnu, door carbolintoxicatie van deze omslagen uit, werd volkomen hetzelfde beeld als de ochronosis bij stofwisselingsstoornis opgewekt. Gewrichtsaandoeningen zijn hier veel zeldzamer bij, waarschijnlijk omdat voor het ontstaan daarvan de intoxicatie veel langer moet duren en veel intensiever moet zijn; wel worden ook bij carbolintoxicatie tal van inwendige deelen van het lichaam intensief gekleurd.

Behalve stofwisselingsstoornis en carbolintoxicatie zijn er ook nog onbekende oorzaken, die de ochronosis veroorzaken kunnen, zoo vond R. HEYMAN ¹⁾ in 33 gevallen van ochronosis 17 maal alkaptonurie, 8 maal jarenlang gebruik van carbolwater terwijl in 8 gevallen de aetiologie geheel duister bleef. Men ziet hoe groot de overeenkomst van ochronosis en scleromalacia perforans is, beide kunnen ziekten der stofwisseling zijn, de één van eiwit, de ander van cholesterol, beide kunnen door intoxicatie ontstaan, de ochronosis zeker door carbol, de ander waarschijnlijk door een onbekende chemische stof bij de met porphyrinurie gepaard gaande hydroa vaccini-forme, bij beide zijn nog veelal onbekende oorzaken in het spel.

Beide tasten sclera en gewrichten aan en op den duur tal van andere organen als hart, nieren, bloedvaten, botten enz.

Verkleuring van de sclera kan door verschillende oorzaken optreden, wij kunnen daarvan het volgende schema opmaken: (Zie pag. 34)

Scleromalacia senilis (Fig. XXVIII) is een bij oudere menschen veel voorkomende verdunning van de sclera ter hoogte van de insertie der horizontale oogspieren.

Wanneer wij tenslotte nagaan welke conclusies wij uit het medegedeelde kunnen trekken dan vinden wij:

I.

Nomenclatuur, definitie en indeeling van lipoiden en vetten zijn onvoldoende verzorgd, het zou zeer toe te juichen zijn als deze aan een ernstige revisie werden onderworpen.

II.

Lipoidosis cholesterica kan onderverdeeld worden in hyperlipoidosis; hypolipoidosis en dyslipoidosis cholesterica, welke ziekten afzonderlijk of in combinatie kunnen voorkomen.

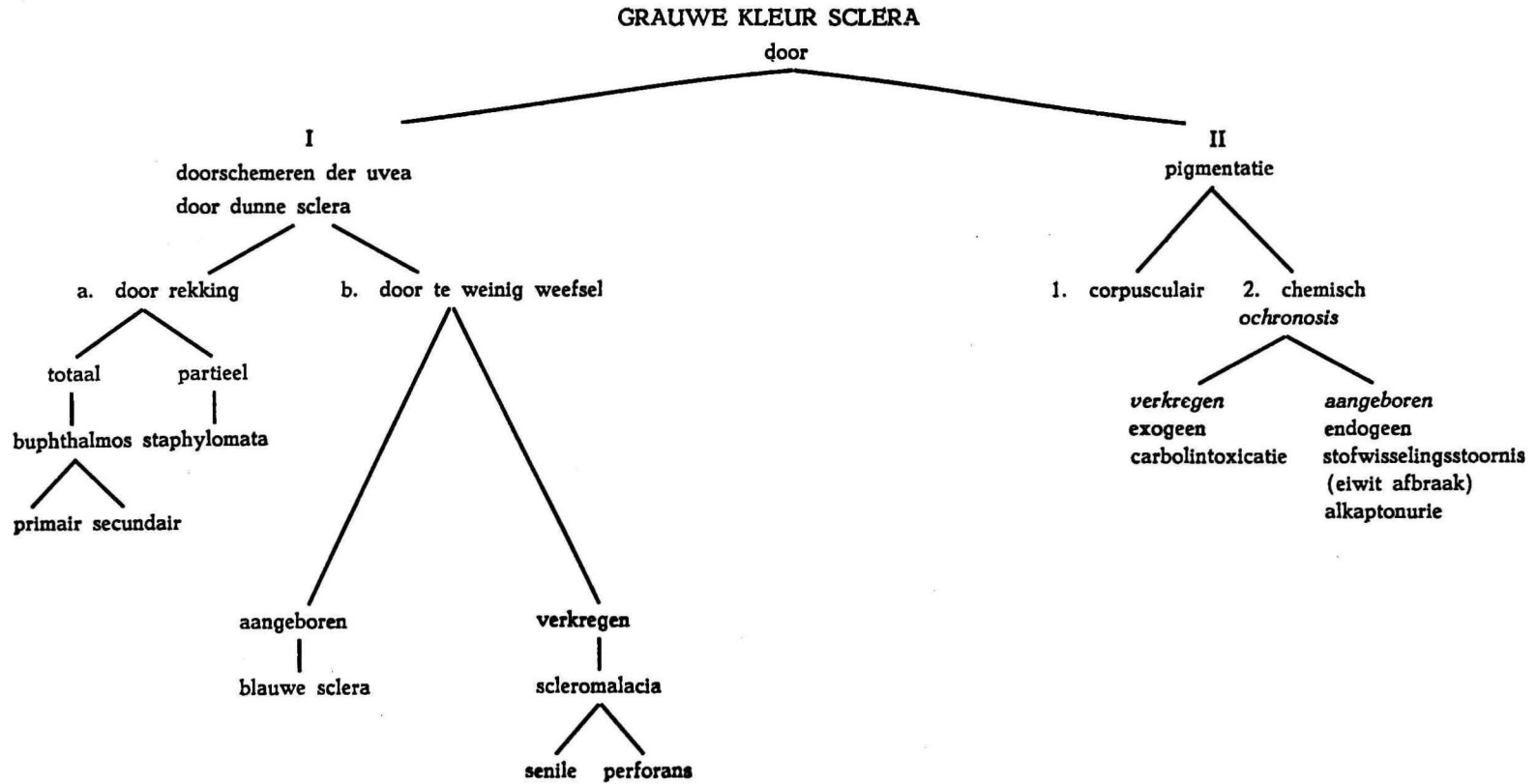
III.

Scleromalacia perforans is een syndroom, waarvan de voornaamste verschijnselen zijn:

Degeneratie van de sclera met gatvorming.

Lipoidosis cholesterica.

¹⁾ Gecit. naar LICHTWITZ: Alkaptonurie. Handbuch der inneren Medizin van BERGMANN en STAEHELIN, Bd. IV, deel I, blz. 969.



Gewrichtsaandoeningen tot arthritis deformans toe, terwijl als minder frequente verschijnselen alle symptomen van xanthomatosis aanwezig kunnen zijn, die tenslotte bijna alle organen kan aantasten.

IV.

Lipoidosis cholesterica kan de oorzaak zijn van alle hoofd- en nevenverschijnselen der scleromalacia perforans.

V.

Naast de lipoidosis cholesterica bestaan er ook andere oorzaken van scleromalacia perforans; in het eenig bekende geval van sclerohiaten bij hydroa vaccini forme is de oorzaak waarschijnlijk chemische intoxicatie door een stof ontstaan onder invloed van bestraling.

VI.

Lipoidosis cholesterica kan bestaan en zelfs in zeer belangrijken graad zonder dat er verandering van de cholesterolverhoudingen in het bloed zijn te constateeren.

VII.

Door lipoidosis cholesterica kan ontstaan xanthomatosis universalis, de ziekte van HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, scleromalacia perforans en andere afwijkingen.

Waarschijnlijk hangt het van den graad der cholesterophylie der verschillende weefsels af, welke ziekte zal optreden.

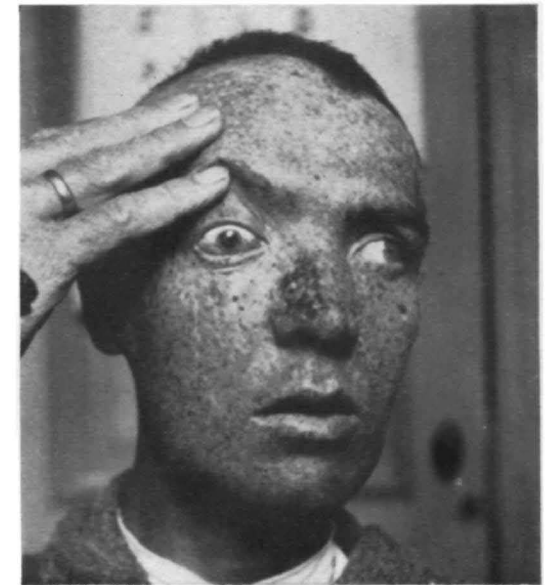
VIII.

Scleromalacia perforans vertoont groote overeenkomst met ochronosis, beide kunnen hun oorzaak vinden in stofwisselingsaandoeningen, waarschijnlijk ook in intoxicatie, terwijl bij beide ook nog onbekende oorzaken een rol kunnen spelen. Zij doen zoowel sclera als gewrichten aan tot arthritis deformans toe, op den duur kunnen beide bijna alle organen aantasten.

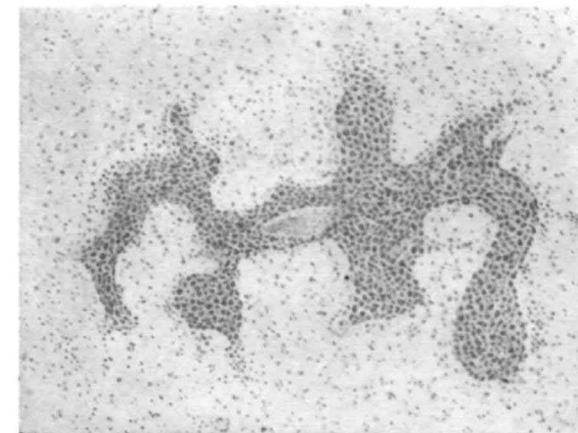
PLAAT I.

Xeroderma pigmentosum.

- Fig. I. Epitheloom op de neus. Ptosis door verlamming nervus oculomotorius dexter.
- Fig. II. Wijde pupil rechter oog en scheelstand naar buiten door verlamming nervus oculomotorius.
- Fig. III. Epitheloommetastase in hersensubstantie.
- Fig. IV. Epitheloommetastasen aan schedelbasis in bot en hypophysis.

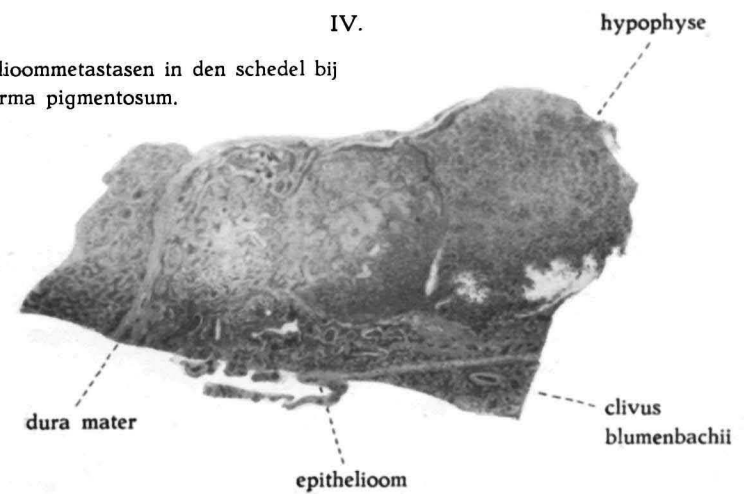


III.



IV.

Epitheloommetastasen in den schedel bij xeroderma pigmentosum.



PLAAT II en III.

Cholesterolkristallen in cornea.

Fig. V. Midden van de pupil nog vrij. Gezichtsscherpte na correctie 9 à 10/10.

Fig. VI. Cholesterolkristallen in hoornvlies, pupil volledig bedekt.

Fig. VII—XIV *Cholesterolgranulatiemassa in hoornvlies.*

Fig. VII. Augustus 1921. Pupil gedeeltelijk vrij. Gezichtsscherpte na correctie 4 à 5/10.

Fig. VIII. Juni 1923. Nog klein deel hoornvlies vrij. V = 1/60.

Fig. IX. Maart 1924. Hoornvlies geheel in de massa opgegaan. Oog blind.

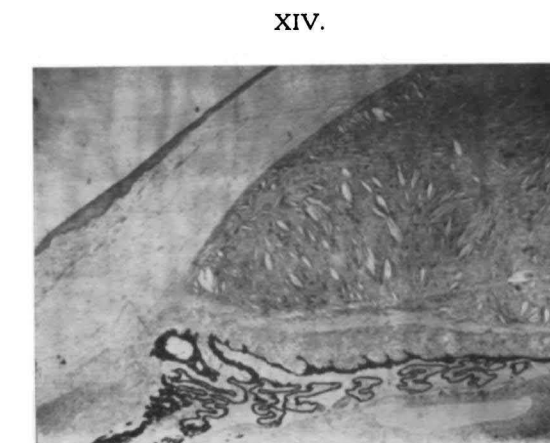
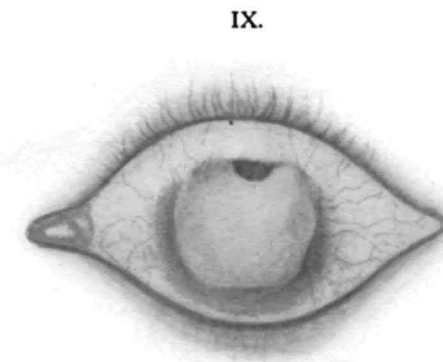
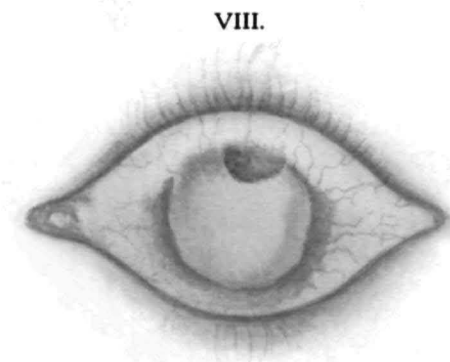
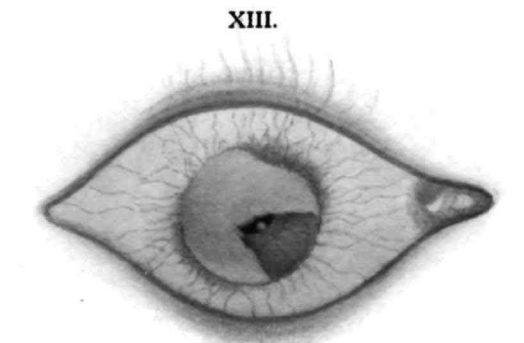
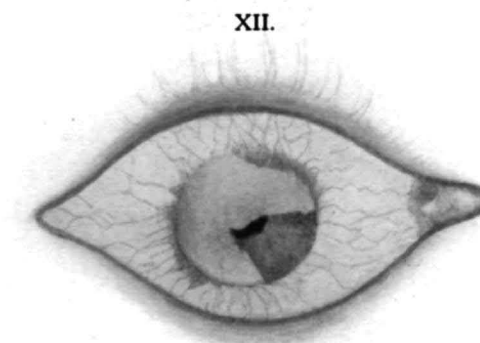
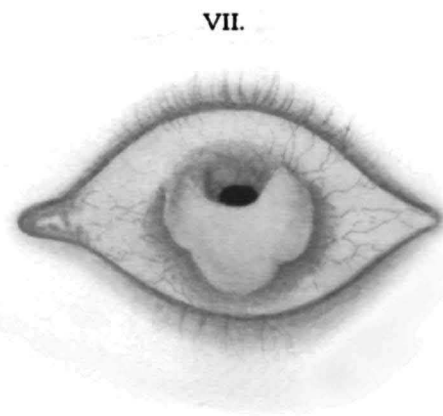
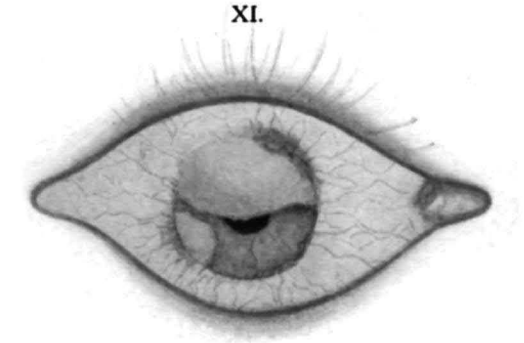
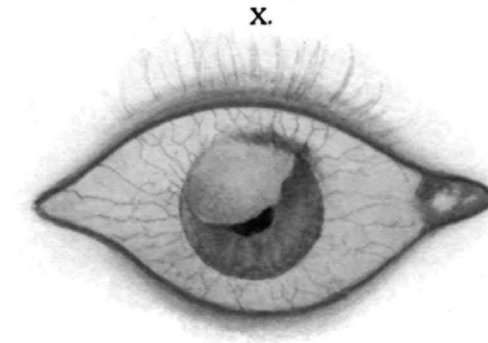
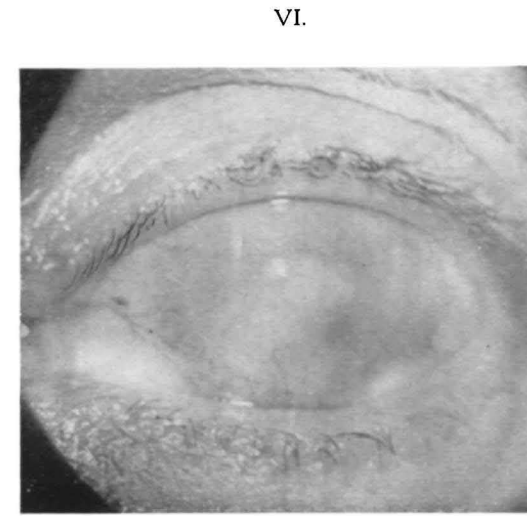
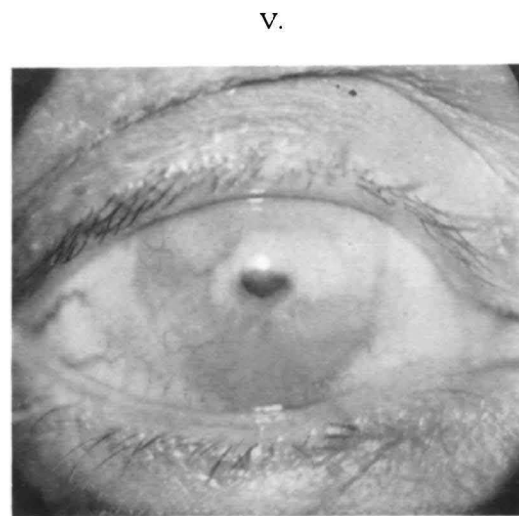
Fig. X. Augustus 1921, één xanthoom hard in de cornea. V = 8 à 9/10.

Fig. XI. 14 November 1923, eerste hard uitgebreid, nieuwe hard onafhankelijk van de eerste. V = 8 à 9/10.

Fig. XII. Maart 1924, beide harden uitgebreid en saamgevoeid, klein deel van de pupil nog vrij. V = 6/10.

Fig. XIII. September 1924. Nieuwe kleine hard, juist voor het kleine pupilvlak. V = 1/10.

Fig. XIV. Xanthoom in kamerbocht met vele lacunes, waarin cholesterolkristallen gelegen waren.



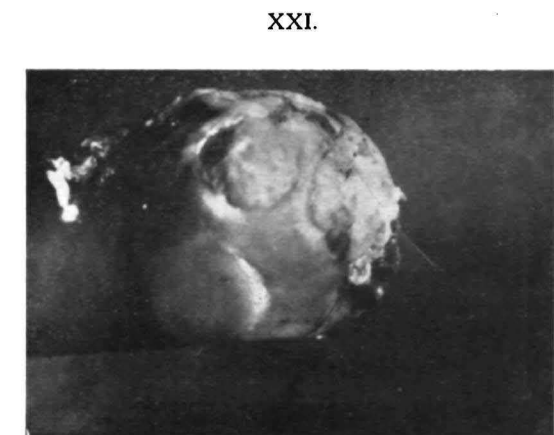
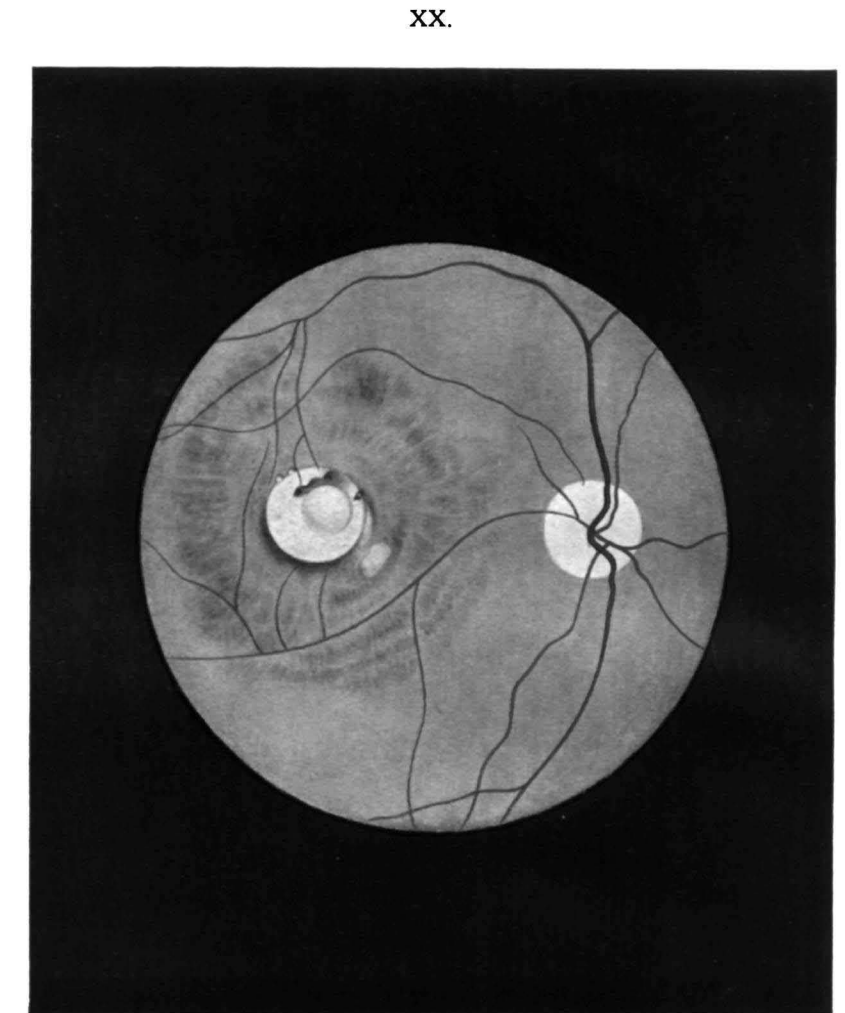
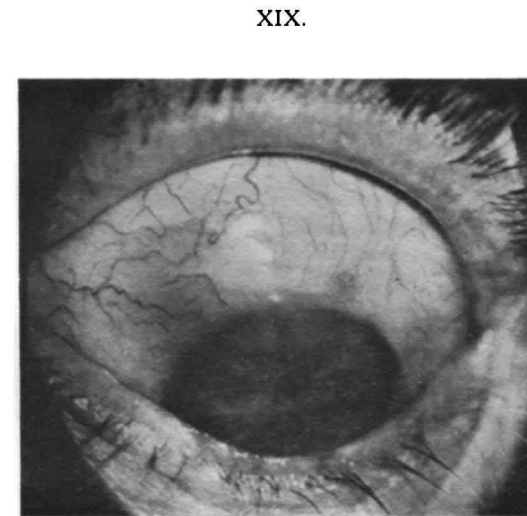
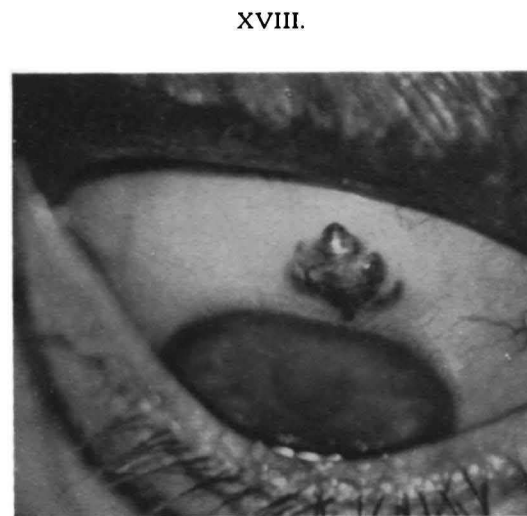
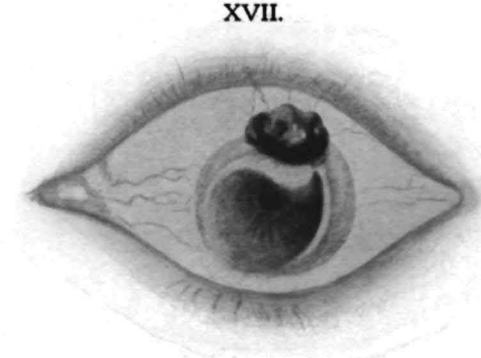
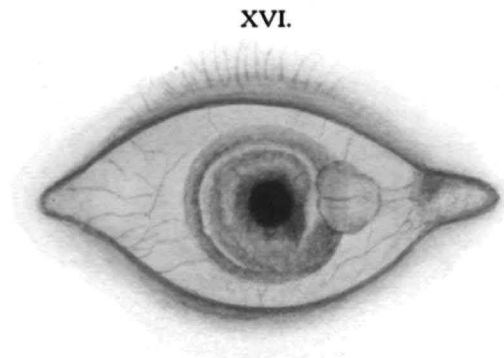
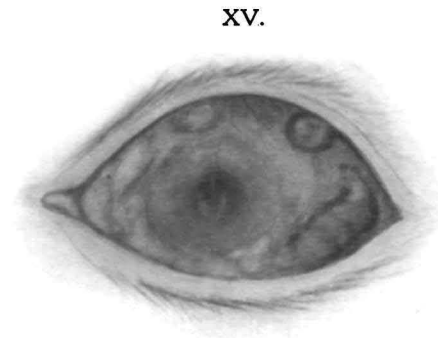
PLAAT IV.

Scleromalacia perforans.

- Fig. XV. Cornea troebel met kristallen, groot aantal gaten in de sclera waarvan enkele geconflueerd.
- Fig. XVI. Grootte arcus senilis, kleine verticale spleet in de sclera dicht bij de limbus met cystevorming.
- Fig. XVII. Afzetting van cholesterolkristallen in cornea, klein gat in het intercalaire deel van de sclera met groote irisprolaps.
- Fig. XVIII. Klein gat in sclera met groote irisprolaps.
- Fig. XIX. Klein niet perforerend hiaat aan de binnenzijde van de sclera symmetrisch met gat in het andere oog. (Fig. XVIII).

PLAAT V.

- Fig. XX. Scleromalacia perforans posterior? In maculastreek witte massa (cholesterolkristallen?), welke door de geel gekleurde macula heenbreken.
- Fig. XXI. Scleromalacia perforans. Oogbal met twee groote gaten in de sclera, door een smalle sclerarest gescheiden.



PLAAT VI en VII.

Scleromalacia perforans.

Fig. XXII en XXIII. Beginstadium in 1938, met gele en grauwe kwabachtige massa's in de episclera.

Fig. XXIV. Eindstadium bij denzelfden patiënt in 1940; enorm groot hiaat van af limbus corneae tot ver achter de aequator, waarin corpus ciliare en chorioidea bloot liggen, randen van het gat alsof er aan geknaagd is.

Fig. XXV. Microscopisch praeparaat van hetzelfde oog. Groot defect in de sclera van af de limbus corneae, lipoide granulatiemassa's in corpus ciliare chorioidea en sclera. Sclerofibrillen als sequester in granulatiemassa.

Fig. XXVI. Detail van Fig. XXV.

Fig. XXVII. *Ochronosis*. Grauwgroene kleur van oor en neus, grauw bruine verkleuring van de sclera in de lidspleet.

Fig. XXVIII. *Scleromalacia senile*.

