



# **Onderzoekingen over het normale bloedvetgehalte bij de mens volgens de methode van Rückert en over de invloed van grote hoeveelheden insuline op dit bloedvetgehalte**

<https://hdl.handle.net/1874/346470>

A. qu. 192, 1940

C. M. VEENHUYSEN

ONDERZOEKINGEN OVER HET  
NORMALE BLOEDVETGEHALTE  
BIJ DE MENS VOLGENS DE  
METHODE VAN RÜCKERT  
EN  
OVER DE INVLOED VAN GROTE  
HOEVEELHEDEN INSULINE  
OP DIT BLOEDVETGEHALTE







PROEFSCHRIFT

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



4078 7172

*Diss. Utrecht, 1940*

ONDERZOEKINGEN OVER HET NORMALE BLOED-  
VETGEHALTE BIJ DE MENS VOLGENS DE  
METHODE VAN RÜCKERT EN OVER DE  
INVLOED VAN GROTE HOEVEEL-  
HEDEN INSULINE OP DIT  
BLOEDVETGEHALTE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT  
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR  
MAGNIFICUS DR. H. R. KRUYT, HOGLERAAR IN  
DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,  
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSI-  
TEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT  
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINS-  
DAG 29 OCTOBER 1940, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

CORNELIS MARIE VEENHUYSEN

GEBBORN TE MINNERTSGA



1940

DRUKKERIJ WIERINGA N.V. — DEN HAAG



UNIVERSITY OF UTRACHT  
LIBRARY  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY  
POST BOX 80113  
3508 TC UTRACHT

THE UNIVERSITY OF UTRACHT  
LIBRARY  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY  
POST BOX 80113  
3508 TC UTRACHT

UNIVERSITY OF UTRACHT  
LIBRARY



tot toe C.

*Aan mijn Ouders.  
Aan mijn Kinderen.*

1899  
1898  
1897

1896

1895

1894

1893

De voltooiing van dit proefschrift is een welkome gelegenheid U, Hooggeleerden, Oud-Hooggeleerden en Docenten van de Medische en Philosophische Faculteiten der Universiteit te Utrecht mijn dank te betuigen voor het van U ontvangen onderzoek.

Aan U, Hooggeleerde de Langen, Hooggeachte Promotor in het bijzonder mijn hartelijke dank voor llwe bereidwilligheid als mijn Promotor op te treden, hoewel ik niet het voorrecht heb tot llwe Oudleerlingen te behoren. De grote belangstelling, die Gij vanaf het begin voor mijn werk hebt getoond en llwe bereidheid mij steeds met raad bij te staan, zijn voor mij een sterke steun geweest.

Zeergeleerde van Andel. De grote medewerking, die ik van U heb ontvangen en zonder welke het mij niet mogelijk zou zijn geweest dit proefschrift te bewerken, stel ik ten hoogste op prijs. llw interesse was onverflauwd. De waardevolle betekenis, die de dagelijkse omgang met U voor mij heeft, is onmogelijk te beschrijven.

Waarde Roem, wanneer Gij niet immer hadt klaar gestaan de technische moeilijkheden terstond te verhelpen, zou ik niet in staat geweest zijn steeds op tijd de bepalingen te verrichten. Voor llwe gewaardeerde hulp ben ik U zeer erkentelijk.

Ten slotte dank ik allen, die op enigerlei wijze aan het tot stand komen van dit proefschrift hebben medegewerkt.



# INHOUD.

	Bladz.
INLEIDING . . . . .	11
HOOFDSTUK 1. Het normale vetgehalte van het bloed . . . . .	12
HOOFDSTUK 2. De invloed van de klieren met interne secretie en van het diencephalon op het bloedvetgehalte . . . . .	18
HOOFDSTUK 3. Insuline en vet . . . . .	31
HOOFDSTUK 4. De werking van grote doses insuline op het organisme	37
HOOFDSTUK 5. Methodiek der vetbepalingen in het bloed . . . . .	43
HOOFDSTUK 6. Eigen onderzoekingen over het normale bloedvetgehalte	50
HOOFDSTUK 7. Eigen onderzoekingen omtrent de invloed van grote doses insuline bij de kuur volgens Sakel . . . . .	63
HOOFDSTUK 8. Conclusie . . . . .	99
HOOFDSTUK 9. Proeve van verklaring . . . . .	100
SAMENVATTEND OVERZICHT . . . . .	102
LITERATUURVERMELDING . . . . .	107



## INLEIDING.

Nu wij door de nieuwe wijze van behandelen der schizophrene psychose volgens de methode van S a k e l in staat gesteld zijn de werking van grote doses insuline op het organisme nader te bestuderen, leek het mij van belang de vraag te stellen en zo mogelijk hierop het antwoord te vinden, of het bloedvetgehalte door deze grote hoeveelheden insuline wordt beïnvloed.

Ofschoon reeds zeer vele bloedsuikerbepalingen gedaan zijn tijdens deze kuren en de belangstelling voor de vetstofwisseling steeds toeneemt, speciaal ook bij diabetespatienten, die met insuline worden behandeld, zijn tot nu toe geen onderzoekingen hierover gedaan.

Trouwens het vetgehalte van het bloed heeft zich nooit in een even grote belangstelling mogen verheugen als de bloedsuiker. Hiervoor zijn zeker verschillende redenen aan te wijzen. De twee voornaamste zijn m.i. de volgende: De techniek der vetbepalingen in het bloed is tot nu toe veel ingewikkelder dan die der suikerbepalingen, waardoor een geregelde toepassing in de kliniek op vele bezwaren stuit. Door de methode van R ü c k e r t, die ik later zal beschrijven en die door mij werd gebruikt is voor een belangrijk deel aan dit bezwaar tegemoet gekomen. De tweede reden voor de geringe belangstelling van het bloedvet in vergelijking met de bloedsuiker is, dat aan de bestudering van deze laatste een omschreven, reeds lang bekend ziektebeeld ten grondslag ligt, dat zich, vooral na de ontdekking van het insuline in algemene belangstelling verheugt.

Waar bovendien door de onderzoekingen van R a a b en de L a n g e n een centrale regulering van het bloedvet duidelijk is aangetoond, besloot ik, in overleg met Prof. de Langen de invloed van grote doses insuline op het vet en lipoidgehalte van het bloed na te gaan bij aan schizofrenie en andere psychoses lijdende patiënten. Hieraan vooraf ging een onderzoek naar het bloedvetgehalte bij een aantal gezonde nuchtere personen.



## HOOFDSTUK 1.

### HET NORMALE VETGEHALTE VAN HET BLOED.

Indien wij onderzoeken gaan doen over het vetgehalte van het bloed, dan dient eerst besproken te worden wat wij daar- onder moeten verstaan. In normale omstandigheden komen in het bloed steeds vetten voor. Een toestand van lipaemie is dan ook volkomen physiologisch. Neemt het vetgehalte zeer sterk toe zoals wij dat vooral zien bij zware gevallen van diabetes mellitus en bij ernstige gevallen van barbituurzuurvergiftiging (De Langen 19), dan moeten wij spreken van hyperlipaemie. Waar echter het physiologisch bloedvetgehalte, zoals uit de volgende hoofd- stukken zal blijken, sterk kan wisselen, zou ik niet van hyper- lipaemie willen spreken tenzij het totaal-bloedvetgehalte stijgt boven 1 gram per 100 c.c. bloedserum.

Ook zijn gevallen bekend van een zeer laag bloedvetgehalte, hypolipaemie zoals bij vetzucht en morbus Basedow. Hier is het echter nog moeilijker een grens te trekken tussen normaal en een te kort.

Wij vinden in het bloed in de eerste plaats de **neutraalvetten**. Dit zijn esters van glycerine,  $C_3H_5(OH)_3$  met vetzuren, dus triglyceriden. Het meest komen voor het palmitinezuur  $C_{16}H_{32}O_2$ , het stearinezuur  $C_{18}H_{36}O_2$ , beide verzadigde vetzuren en het oliezuur  $C_{18}H_{34}O_2$ , een overzadigd vetzuur.

In de tweede plaats het **cholesterine**  $C_{27}H_{46}O$ , een secundaire alcohol.

In de derde plaats de **cholesterineesters**, verbindingen van cholesterine met de vetzuren, meest palmitinezuur en oliezuur.

In de vierde plaats de z.g. **lipoiden**, vetachtige stoffen, waarbij de fosphatiden de voornaamste plaats innemen. Hiertoe behoren het lecithine  $C_{43}H_{80}NPO_9$  en het kephaline  $C_{42}H_{80}NPO_3$ . Zij bevatten evenals de neutraalvetten vetzuur en glycerine en bovendien nog phosphorzuur en een basische stof. De meest

voorkomende en de best bekende basische stof is het choline  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ .

Vrije vetzuren komen in het bloed sporadisch voor; zij worden door de lever zeer snel onschadelijk gemaakt, daar zij giftig zijn voor het lichaam.

Gaat men in de literatuur na welke waarden de verschillende onderzoekers bij hun bepalingen van het bloedvet in het serum, in het plasma en in de bloedlichaampjes hebben gevonden, dan is het verbijsterend de grote verschillen in hun uitkomsten te zien. Ten dele is dit te verklaren doordat wel moet worden aangenomen dat bij normale, gezonde mensen onderling het bloedvetgehalte zeer sterk kan wisselen, maar ten dele ook zeker hierdoor, dat door verschillende onderzoekers verschillende methoden zijn gebruikt, die niet steeds onderling vergelijkbare uitkomsten geven. Het meest wordt nog gebruik gemaakt van de methode van Bang. Niet alleen dat deze methode vele fouten kunnen aankleven (lees slechts de kritiek van Mejuffrouw Maas 73) doch ook de beoordeling van het eindpunt der bepaling is van vele subjectieve verschillen afhankelijk.

Bevat het bloedserum een normaal gehalte aan vet dan is dit helder; stijgt de hoeveelheid vet boven 1 % dan is het mogelijk, dat een troebeling optreedt. Noodzakelijk is het niet, daar dit afhankelijk is van het gehalte aan vetzuren. Zo vermeldt Bloor een geval van helder plasma met een vetgehalte van 4.3 %.

Alfred Neumann 1) 2) en Alfred Neumann en Alois Kreidl 3) behoren tot de eersten, die met de ultracondensor geziene kleine partikeltjes in het bloed beschrijven, welke partikeltjes na een vetrijke maaltijd toenemen en die zij voor vetbolletjes houden. H. F. Müller noemt deze vetpartikeltjes „Haemokoniën”.

Wanneer ik hier nu enige getallen van verschillende onderzoekers mag vermelden dan vinden wij het volgende:

Arnoldi en Collazo 4) geven als gemiddelde op: aetherextract,

dus neutraalvet en cholesterine 259 mgr.—348 mgr. %.

totaalextract, aether en alcohol 599 mgr.—711 mgr. %.

Bing en Heckscher 5) vinden bij honden 60 mgr.—120 mgr. %.

R a a b 6) geeft op voor nuchtere honden gemiddeld 48 mgr.—169 mgr. %; voor nuchtere mensen gemiddeld 70 mgr.—188 mgr. %.

H. Chr. Geelmuyden 7) zegt: bij de mens bevat het plasma 500 mgr.—800 mgr. % vet en lipoiden. Geelmuyden citeert hier een mededeling van Hartman, volgens wien het totaal normaal lipoidgehalte wisselt tussen 144 mgr.—524 mgr. %.

M. Morimoto 8) behandelt het bloed van honden met hirudine en onderzoekt daarna de bloedlichaampjes. Hij vindt, dat deze gemiddeld bevatten 156 mgr. % cholesterine en 395 mgr. % totaalvet.

H. R. Rony en A. J. Levy 9) bepalen bij 15 normale nuchtere mensen 15 uur na de laatste maaltijd het bloedvet.

Als resultaat geven zij op: het totaal vetzuurgehalte van het bloedplasma is 255—488 mgr. %, gemiddeld 373 mgr. %; het cholesterinegehalte is 72—300 mgr. %, gemiddeld 235 mgr. %.

Tevens vermelden zij de gemiddelde vondsten voor het totaal vetzuurgehalte van Bloor, die opgeeft 370 mgr. % en van Mc. Clure en Huntsinger 10) die hiervoor 364 mgr. % vermelden.

Ivar Bang 11) bepaalt bij 19 gezonde nuchtere mensen de bloedvetwaarden. Zijn uitkomsten zijn de volgende:

neutraalvetgehalte	0—40 mgr. %, gemiddeld	20 mgr. %
cholesterinegehalte	70—120 mgr. %, „	90 mgr. %
cholesterineestergehalte	120—200 mgr. %, „	160 mgr. %

---

Te zamen gemiddeld	270 mgr. %
phosphatidegehalte	130—270 mgr. %
totaal alcoholfractie	240—390 mgr. %, gemiddeld 300 mgr. %

Uit zijn proeven bleek tevens, dat de leeftijd geen invloed heeft op het bloedvetgehalte.

Tegelijkertijd deed hij dezelfde proeven bij honden. De uitkomsten hiervan zal ik niet vermelden maar wel, dat hieruit volgt, dat het neutraalvet vrijwel alleen voorkomt in het bloedplasma, dat de vormelementen veel meer cholesterine bevatten dan het plasma en dat het cholesterineestergehalte van het plasma groter is dan van de bloedlichaampjes.

Ook bleek het B a n g 12) nog, dat het jaargetijde invloed heeft op het bloedvetgehalte, dat n.l. in de herfst de alimentaire lipaemie het grootste is.

Joh. Feigl 13) vergelijkt zijn eigen uitkomsten bij nuchtere normale mensen met die van andere. Hij zegt, dat zijn getallen met die van Bloor overeenstemmen. Hieronder volgen zijn gegevens :

Bloor: totaalvetzuren in plasma bij

mannen: 300—430 mgr. %, gemiddeld 380 mgr. %

vrouwen: 350—400 mgr. %, „ 375 mgr. %

Neutraalvet in plasma :

Bloor bij mannen: 40—160 mgr., gemidd. 110 mgr. per 100 c.c.

vrouwen: 120—200 mgr. „ 160 mgr. „ „

Feigl bij mannen en vrouwen 50—200 mgr., meest 100—120 mgr.

Neutraalvet in bloedlichaampjes :

Bloor bij mannen: 0,0—150 mgr., gemiddeld 70 mgr.

vrouwen: 0,0— 30 mgr., „ 10 mgr.

Feigl neemt gemiddeld 40 mgr. aan.

Cholesterine in plasma :

Bloor bij mannen: 190—300 mgr., gemiddeld 220 mgr.

vrouwen: 190—260 mgr., „ 240 mgr.

Feigl 120—140 mgr.

Authenrieth en Funk tot 150 mgr.

Lipoiden in plasma :

Bloor bij mannen: 200—260 mgr., gemiddeld 220 mgr.

vrouwen: 170—220 mgr., „ 190 mgr.

Feigl 140—300 mgr., „ 200 mgr.

Totaalaetherextract van plasma :

Bloor bij mannen: 570—820 mgr., gemiddeld 670 mgr.

vrouwen: 570—770 mgr., „ 720 mgr.

Feigl gemiddeld in totaal 700 mgr.

Totaalvetzuren en lecithine :

Bloor bij mannen: 1,41—1,90, gemiddeld 1,60.

vrouwen: 1,86—2,70, „ 2,51.

Feigl bij mannen gemiddeld 1,50, bij vrouwen gemiddeld 1,70.

Lecithine en cholesterine :

Bloor bij mannen : 0,84—1,26, gemiddeld 0,96.

vrouwen : 0,75—0,95, „ 0,82.

Feigl gemiddeld bij mannen en vrouwen 0,70—0,80.

W. Raab 14). De bloedvetwaarde bij 160 nuchtere normale mensen wisselt tussen 44 en 142 mgr. per 100 c.c., gemidd. 85 mgr.

Van Leeuwen 15), die 11 normale mensen nuchter onderzocht vindt de volgende getallen :

neutraalvet	10—50 mgr.,	gemidd.	24 mgr.	per 100 cc.
cholesterine	70—130 mgr.,	„	95 mgr.	„ „
cholesterineester	160—220 mgr.,	„	187 mgr.	„ „

---

Te zamen gemiddeld 306 mgr. per 100 cc.

In het leerboek van Schmitz 16) lezen wij : de totale hoeveelheid serumvet bedraagt nuchter  $\pm 0,5\%$  ; hiervan is ongeveer de helft neutraalvet, de rest wordt gelijkmatig verdeeld tussen phosphatiden en cholesterine en zijn esters.

Schippers 17) vond bij zuigelingen en oudere kinderen de volgende waarden :

neutraalvetgehalte :

zuigelingen . .	0—511 mgr.,	gemidd.	83 mgr.	per 100 cc.
oudere kinderen	81—139 „	„	101 „	„

Cholesterine :

zuigelingen . .	14—129 mgr.,	gemidd.	41 mgr.	per 100 cc.
oudere kinderen	8—58 „	„	34 „	„

Cholesterineesters :

zuigelingen . .	23—310 mgr.,	gemidd.	152 mgr.	per 100 cc.
oudere kinderen	166—339 „	„	226 „	„

Phosphatiden en vetzuren :

zuigelingen . .	12—217 mgr.,	gemidd.	100 mgr.
oudere kinderen	28—108 „	„	„

Bij kinderen met hoge koortsen vond hij gemiddeld :

neutraal vet . . . . .	92 mgr. per 100 cc.
cholesterine . . . . .	38 " " "
cholesterineester . . . . .	111 " " "
phosphatiden en vetzuren . . . . .	61 " " "

Als algemeen gemiddelde bij verschillende kinderen vindt hij :

	neutraalvet	cholest.	cholestesters	te zamen	phosphatiden	totaal
zuigelingen . .	83 mgr.	41 mgr.	152 mgr.	276 mgr.	100 mgr.	376 mgr.
oudere kinderen	101 "	34 "	226 "	361 "	—	
zieke kinderen .	92 "	38 "	111 "	241 "	61 "	302 "
dauwwormkinderen	44 "	37 "	105 "	186 "	123 "	309 "

## HOOFDSTUK 2.

### DE INVLOED VAN DE KLIEREN MET INTERNE SECRETIE EN VAN HET DIENCEPHALON OP HET BLOEDVETGEHALTE.

#### Glandula thyreoidea.

Bing en Heckscher 5) vonden, dat patiënten met Morbus Basedow een laag vet- en cholesterinegehalte van het bloed hebben, dat na vettoediening de alimentaire stijging korter duurt dan bij normalen en dat bij het teruggaan der Basedowverschijnselen, hetzij na strumectomie, hetzij na bestraling zowel het vet- als het cholesterinegehalte stijgt.

Heckscher 20) verwijderde bij een paard de glandula thyreoidea, waarna vet- en cholesterinegehalte van het bloed stegen, ook zelfs bij zeer vetarm voedsel. Kregen zij een vetrijke voeding dan is de stijging groter dan bij normale paarden.

Ook vond Heckscher nog 22), dat bij halfvolwassen en volwassen cretins het vet en cholesterinegehalte normaliter verhoogd is; zijn de verschijnselen van het cretinisme gering dan is de verhoging kleiner en minder constant aanwezig; bij kinderlijke cretins zijn de waarden normaal.

W. Arnoldi en I. A. Collazo 4), die na toediening van 30 gram suiker het bloedvetgehalte langzaam zagen dalen gedurende ongeveer 2 uur met een minimum na 50—60 minuten, vonden, dat deze daling bij vetzucht sneller, bij M. Basedow trager verloopt. Na toediening van 40 gram vet stijgt het bloedvet langzamer bij een Basedowpatiënt dan bij normale mensen.

Ook vonden zij bij enkele Basedowpatiënten het nuchter bloedvetgehalte verhoogd, bij adipositas verlaagd.

W. Raab 6) toonde aan, dat bij honden injectie van zelfs grote hoeveelheden thyreoidin geen invloed heeft op het bloedvetgehalte, evenmin als kiemklierpreparaten, extract van de epiphyse en insuline.

B. Kugelmann 22) geeft aan proefpersonen een koolhydraat vrij en vetrijk dieet gedurende een dag en bepaalt daarna des

avonds, des nachts en de volgende ochtend, in het geheel gedurende 19 uur het petroleumaetherextract volgens de methode van Bang, dus neutraalvet- en cholesterinegehalte van het bloed. Bij gezonde mensen met een normaal lichaamsgewicht vond hij steeds een geringe stijging, gevolgd door een sterke daling (van 130 op 70—80 mgr.).

Werden daarna deze bepalingen na hetzelfde eten gedaan bij vetzuchtigen dan trad ook eerst een geringe stijging op, die door een daling gevolgd werd. Deze daling duurt echter niet lang, maar gaat zeer snel over in een stijging tot aan de hoogte van de eerste top. Hij vond bij deze dikke mensen noch een duidelijke hyperlipaemie noch een duidelijke hypolipaemie, zodat hij besluit: niet de absolute bloedvetwaarde bij dikke personen is karakteristiek, maar wel het verloop van de curve van de bloedvetspiegel gedurende 19 uur na het gebruik van een vetrijke maaltijd.

Bij lijdens aan Morbus Basedow is de curve gelijk aan die bij vetzuchtigen.

Na injectie van 3 cc. thyroxin subcutaan ontbreekt de normale daling geheel. De curve verloopt vrijwel vlak.

Thyroxin veroorzaakt dus een mobilisatie van het depôtvet.

R a a b, die geen verandering zag in het bloedvet na injectie van een schildklierpreparaat kon dit niet waarnemen, daar hij zijn honden eerst zo lang liet hongeren, dat reeds het onbehandelde dier een toeneming van het bloedvet vertoonde.

Pituitrine gaf bij de normale proefpersoon geen verandering van het verloop van de curve; dit komt overeen met de uitkomsten van R a a b, die ook een daling vond na pituitrine.

Bij de vetzuchtigen en de Basedowpatiënten daarentegen gaf pituitrine wel een daling van de vetcurve, hetgeen te verklaren is door de sterke ophoping en afbraak in de lever, die door pituitrine wordt opgewekt.

### Hypophyse.

Pituitrine en pituglandol, verkregen uit de hypophyseachterkwab geven een belangrijke daling van het bloedvet, waarop een stijging tot boven het niveau van uitgang volgt. (R a a b, 6). Wordt de pituitrine toegediend in de hersenventrikel, dan zijn zeer kleine doses voldoende voor het opwekken van deze reacties; bij sub-



cutane dosering daarentegen zijn belangrijk grotere hoeveelheden nodig.

Preparaten, bereid uit de voorkwab van de hypofyse hadden bij onderzoek geen invloed op het bloedvetgehalte.

In 1933 geeft Raab 25) nog eens een overzicht van de vele verschillende hypofysepreparaten, wier werkzaamheid op het bloedvet door hem werd nagegaan. Hij belastte zijn proefdieren met 100 cc. olie, spoot de onderscheidene preparaten in en vervolgens de alimentaire lipaemiecurve. Hierbij bleek:

1e. dat pituisan (oraal, subcutaan, rectaal), orasthin, praephyson en voorkwabextracten, verkregen volgens de methode van Dr. Kerschbaum de curve afplatten, resp. deze omkeerden.

2e. dat pituisan pernasaal toegediend, tonephin, de zuiver op de uterus werkzame fractie uit de hypofyseachterkwab, pituisan, door loog geïnactiveerd, intermedin, prolan, praepitan, horpan en het voorkwabextract volgens Magistris geen invloed hadden op het bloedvet.

Hij spreekt hier voor het eerst over **lipoitrin**, waarmede hij bedoelt een hormoon uit de hypofyse, dat specifiek zou zijn in zijn werking op het bloedvet.

Raab 26) en Raab en Kerschbaum 27) menen, dat dit lipoitrin zowel in de voor- als in de achterkwab van de hypofyse voorkomt, dat het zich laat onderscheiden van de vele andere hypofysehormonen en dat het is warmteresistent en alkali-gevoelig. Ook kon deze stof worden aangetoond in het tuber cinereum en in de wanden van de derde ventrikel.

Raab schrijft de werking van het pituitrine toe aan dit lipoitrin, dat zich in vrij grote hoeveelheid in het pituitrine bevindt, daar het de achterkwab op weg naar het diencephalon in sterke concentratie passeert.

Of de werking van het lipoitrin afhankelijk is van primaire veranderingen in de koolhydraatstofwisseling is nog niet te zeggen.

In bijzonder rijke mate is lipoitrin aanwezig in voorkwabextracten, die worden verkregen door onteiwitiging met trichloorazijnzuur.

Raab meent ook, mede op grond van de publicatie van Coope en Chamberlain 28), die ratten en konijnen inspotten met 3—4 cc. pituitrine gemengd met 5—6 cc. arabische gomoplossing en die daarna een duidelijke vetvermeerdering in de lever vonden, optredend 10—15 uur na de injectie en durend tot

30 uur daarna, dat de daling van het bloedvet aan een opstapeling van dit vet in de lever moet worden toegeschreven.

Gaven Coope en Chamberlain alleen pituitrine zonder gom, dan trad de werking veel eerder op terwijl hij ook weer snel voorbij was; werd alleen gom gegeven, dan trad geen enkele reactie op.

R a a b 26) vermeldt nog dat waterige hypophysevoorkwab-extracten het levervet vermeerderen, dat hogere doses daarentegen het levervet verminderen. Dit m.i. tegenstrijdige resultaat verklaart R a a b niet nader.

Het orophysin, een hypophysevoorkwabhormoon schijnt de intrahepatale vetafbraak te bevorderen.

Deze, door Coope en Chamberlain gevonden opstapeling van vet in de lever na toediening van pituitrine (lipoitrin) is ook een der redenen, waarom bij abnormale vetzucht toediening van pituitrine geen succes heeft. (R a a b 29). Immers wel verdwijnt het vet uit het bloed ter opstapeling in de lever, maar er is geen enkel bewijs, dat het vet ook uit de perifere depôts wordt gemobiliseerd.

Wel deed R a a b 30) vergelijkende lipoidbepalingen na toediening van pituitrine in het arteriele en veneuse bloed, maar zekere tekenen, die op vetmobilisatie wijzen ontbraken.

Bovendien zijn voor het verkrijgen van deze bloedvetdaling bij honden van 5 Kg. 5 cc. pituitrine nodig subcutaan (bij intraventriculaire toediening veel minder) zodat men bij vetzuchtige mensen practisch onmogelijk toe te dienen hoeveelheden zou moeten geven. Tenslotte is voor de werking van het pituitrine een eerste vereiste, dat het vetcentrum volkomen intact is. En dit laatste kon bij vetzuchtige mensen nog wel eens het allervoornaamste defect blijken te zijn.

De L a n g e n 42) vond evenals R a a b, dat hypophyseachterkwabpreparaten de bloedvetten verlagen, maar dat extracten uit de hypophysevoorkwab deze verhogen.

I. I. N i t z e s c u en G. B e n e t a t o 33) spuiten bij honden het door K a m m uit de hypophyseachterkwab geïsoleerde pitressine in, dat hypertensie en een vermeerderde glycaemie en phosphataemie geeft en het pitonine dat de uterus prikkelt, benevens pituitrine, het totaal achterkwabextract. De honden, die gedurende 15 uur nuchter waren kregen 1 c.c. subcutaan. Bepaald werd met de methode van K u m a g a w a-S h i m i d z u, later met die van B l o o r. Alle 3 preparaten deden het bloedvet dalen, pitressine

het minste. Intraveneuse toediening werkt sneller en duurt korter. Het sterkste zijn de vetzuren verminderd, het cholesterine ondergaat weinig verandering.

Blix en Ohlin 34) gaven evenals Raab konijnen en honden nuchter pituitrine.

Konijnen blijken ongeschikt te zijn voor het doen van neutraalvetbepalingen in het bloed.

Bij honden vonden zij, evenals Raab, een duidelijke daling van het neutraalvet terwijl het vrije cholesterine onveranderd was.

Het gebonden cholesterine was éénmaal onveranderd, éénmaal vermeerderd. De phosphatidvetzuren dalen zowel bij konijnen als honden zeer duidelijk.

Tot geheel dezelfde uitkomsten kwamen Nitzescu en Benetato 35), die honden Horpan, een hypophysevoorkwabhormoon inspotten. Met de methode van Bloor vonden zij een duidelijke daling van het totaal extract, het sterkste na 3 uur.

Het cholesterine toont ook wel een daling, maar gering en niet constant.

G. L. Bertram 36) spoot bij ratten een 0,1 % oplossing van gele phosphorolijfolie in met als gevolg een leververvetting. Werd van te voren de hypophyse verwijderd, dan trad geen leververvetting op. De eigenschap van de lever om het vet vast te houden schijnt bij deze dieren te ontbreken. Hij schrijft de hypophyse de regeling hiervan toe.

M. Reiss 37) verwijdert bij ratten de hypophyse, waarna het totaalvetgehalte gedurende de eerste 2—3 weken met 60 % daalt. Na 8 weken neemt het lichaamsvet weer toe. De vermindering van het lichaamsvet is op te heffen door toediening van zuiver corticotroop hormoon, dus het hormoon uit de voorkwab van de hypophyse, dat werkt op de bijnierschors.

Bekend is, dat bij verwijdering van de bijniere de vetresorptie sterk beperkt is en het vetgehalte van ratten daalt. Hij meent dan ook de daling van het vetgehalte na verwijdering van de hypophyse te kunnen verklaren door het ontbreken van het voorkwabhormoon, dat de bijnierschors prikkelt.

Spoort hij bij normale ratten bijnierschors of corticotroop hypophysevoorkwabhormoon in, dan trad een bijzonder dikke vetmassa op en het bloedvet daalt met 25 %.

K. Wesphal 38) zag na het chronisch toevoeren van hypophysevoorkwabpreparaten een duidelijke vermeerdering van het bloedcholesterinegehalte en ook hij meent, dat deze werking is via de bijnierschors.

Injectie van het achterkwabhormoon (tonephin) vermeerderde het lipoid niet.

S. Stefanini en Serrin 39) vonden het cholesterinegehalte van het bloed verhoogd bij diabetes insipidus.

Silberstein, Gottdenker en Geiger gaven katten 16 uur na de laatste voedselopname 150 M.E. thyreotroop hormoon intraveneus. Het bloedvet ondergaat de eerste 8 uur gewoonlijk een stijging van meer dan 25 %, die na 4 uur het hoogste is. Soms treedt er geen verandering op, soms gaat aan de stijging een daling vooraf.

Werd tegelijkertijd per os 50 gram olijfolie gegeven, dan is de alimentaire hyperlipaemie minder dan normaal, soms ontbreekt deze geheel, soms vinden zij zelfs een hypolipaemie. In slechts twee gevallen zagen zij een duidelijke stijging.

Nadat deze twee laatste dieren 6 dagen lang 30 M.E. thyreotroop hormoon subcutaan hadden gehad, trad op de zevende dag na 150 M.E. intraveneus en 50 gram olie per os geen hyperlipaemische reactie meer op.

Andere katten, die na de vet en hormoontoediening niet reageerden met een hyperlipaemie kregen ook 6 dagen lang kleine doses thyreotroop hormoon. Op de 7e dag na belasting: geen verandering.

Na nogmaals 6 dagen behandeling trad er op de 7e dag na belasting een duidelijke stijging van ongeveer 300 mgr. % op terwijl de beginwaarde laag was.

Op grond van de zeer nauwe samenwerking en wisselwerking tussen hypophyse en diencephalon, laat ik hier dadelijk aansluiten de invloed van het **diencephalon**.

### De invloed van het Diencephalon.

De eerste onderzoeker, die op een centrale regulering van de vetstofwisseling heeft gewezen was Raab 6). Volgens hem zou dit centrum gelocaliseerd zijn in het tuber cinereum en het infundibulum hypophyseos en deze mening was gegrond op het resultaat van zijn vele proefnemingen.

Verwoestte hij vóór het toedienen van pituitrine aan zijn honden de bodem van den derden ventrikel, resp. het infundibulum hypophyseos en het tuber cinereum, dus het centrum der vegetatieve functies, dan trad volstrekt geen reactie op. Liet hij het centrum intact maar sneed hij het halsmerg door in het 5e—6e segment, dan trad evenmin enige verandering op.

Wordt aan één zijde de Nervus splanchnicus doorgesneden, dan verdwijnt de reactie tijdelijk. Toediening van ergotamine, dat de werking van de N. splanchnicus uitschakelt, heft de vetverlagende werking van het pituitrine op, resp. vermindert deze.

Atropine, dat de N.vagus verlamt heeft niet de minste invloed (Raab 24).

Ergotamine noch atropine zelf hebben enige werking op het bloedvetgehalte.

Hadden zijn honden door toediening van grote hoeveelheden phosphor een leververvetting gekregen dan ontbrak ook de na pituitrine volgende bloedvetdaling.

Op grond van deze resultaten kwam Raab tot de conclusie, dat de regeling van het normale bloedvetgehalte aldus plaats heeft: tuber cinereum-halsmerg-Nervus splanchnicus-lever.

Bij deze proeven op honden bleek ook nog, dat de daling van het bloedvetgehalte na pituitrineinjectie geheel komt voor rekening van het neutraalvet en dat de hoeveelheid cholesterine vrijwel constant blijft.

Tegelijkertijd vermeldt Raab 23) het geval van een patiënt met zeer grote vetzucht (108 Kg.). Bij de obductie bleek deze patiënt te hebben een circumscriptie encephalitis van het tuber cinereum en het infundibulum hypophyseos, die geheel door bindweefsel waren vervangen. De hypophyse was totaal intact.

Dus een geval van zuiver cerebrale vetzucht zonder dat de hypophyse mede was aangedaan.

Ook deelt hij mede het ziekteverloop van een jongen met sterke adipositas. Bij de operatie, die werd gedaan omdat men een tumor had gediagnostiseerd, bleek patiënt te lijden aan een syringomyelie,

waardoor de descenderende banen in het halsmerg waren onderbroken, zodat wel is waar het centraal regulerend orgaan intact was, maar door onderbreking der verdere banen geen invloed kon worden uitgeoefend.

Ook deze beide ziektegevallen pleiten voor de opvatting van Raab.

De localisatie van het vetcentrum is zeer nauw verwant met die van het warmtecentrum.

Klinisch pleit hiervoor reeds de vaak optredende hypothermie bij hypophysair-cerebrale vetzucht en dat bij koorts naast koolhydraten vooral vet verbrand wordt.

Raab 31) ging dit nog experimenteel na. Hij gaf aan patiënten met koorts 100 gram olie en vervolgde dan de vetcurve. Daarbij bleek de normale alimentaire bloedvetstijging steeds belangrijk vlakker te zijn geworden, soms zelfs geheel te ontbreken. Hij verklaart dit, doordat de lever gedurende koorts een verhoogde vetabsorptie heeft, geheel overeenkomend met de werking van het hypophysehormoon: het lipoitrin.

Om deze localisatie in het warmtecentrum nader te bewijzen gaf Raab 32) aan zijn honden antipyrine, aspirine en pyramidon. Deze stoffen, die het warmtecentrum verlammen, hebben, alleen toegediend, geen invloed op het bloedvet. De na pituitrine optredende bloedvetdaling daarentegen wordt door deze antipyretica opgeheven.

De temperatuurdalingen na antipyrine echter worden door pituitrine niet beïnvloed terwijl ook pituitrine, zelfs in zeer grote doses, geen invloed op de lichaamstemperatuur heeft.

Ook treedt na warmtesteek, zo lang de hyperthermie duurt, een meer of minder duidelijke bloedvetdaling op.

Chinine, dat niet centraal, maar perifeer aangrijpend daling van de temperatuur geeft, heeft niet de minste invloed op de pituitrinewerking. Hieruit volgt dus, dat van het warmtecentrum een deel een prikkelende invloed heeft op de vetverbranding in de lever, welke functie wordt geregeld door een stof uit de hypophyse, terwijl daarentegen nog een hoger warmtecentrum regulerend optreedt voor het constant houden van de lichaamstemperatuur.

Dat er een centrale regeling van het bloedvetgehalte bestaat, blijkt ook zeer duidelijk uit de belangrijke proeven van de Langen 19).

Deze vond, dat dieren, die door bloedonttrekking of door

bloedvernietigende stoffen waren gekomen tot een gehalte aan haemoglobine en rode bloedlichaampjes beneden 40 % van het normale een plotselinge stijging van het bloedvet vertoonden. Zodra herstel tot boven de 40 % volgt, keert terstond het normale bloedvetgehalte terug. Wordt bij deze dieren het ruggemerg tussen de 3e en 4e borstwervel doorgesneden, dan blijft de plotselinge stijging van het bloedvet uit.

Conclusie: een centrale regeling van het bloedvetgehalte.

De waarneming aan het ziekbed van een diep comateuse patiënt, die als enige afwijking een zeer hoog bloedvetgehalte vertoonde, dat bleek te berusten op een veronalintoxicatie, leidde tot een nader onderzoek en gaf verrassende uitkomsten.

Toediening van veronal aan dieren, die normaal een bloedvetgehalte hebben van 0,2—0,4 % gaf een stijging te zien tot 5 %. De hoogste waarde werd gevonden 2 uur of langer na het ontwaken. Na 1 à 2 dagen begint de daling en na 5—7 dagen is het normale bloedvetgehalte teruggekeerd.

Evenals veronal geeft ook luminal een sterke vermeerdering van het bloedvetgehalte.

Bijna even sterk werken de slaapmiddelen, die behoren tot de methylalkoholgroep nl. trional en sulphonal. Hoe dieper de slaap is, die optreedt na het gebruik van de slaapmiddelen, hoe hoger het bloedvetgehalte stijgt.

Omgekeerd hebben de barbituurzuurverbindingen, die slechts een geringe vermeerdering van het bloedvetgehalte geven zoals dial, phanodorm, somnifeen en prominal licht hypnotische werking.

Uit de vele waarnemingen is vast komen te staan, dat barbituurzuurverbindingen werken op het mesencephalon en een plaatselijke narcose geven van de verschillende centra, die daar worden gevonden.

Hetzelfde neemt men aan voor de groep hypnotica waartoe sulphonal en trional behoren, terwijl andere slaapverwekkende stoffen met inbegrip van morphine en zijn derivaten een meer centraal, dus corticaal aangrijpingspunt hebben.

Ter nader onderzoek van deze groepen van stoffen werden gekozen adalin en bromural, behorend tot de ureumgroep.

Het bleek nu, dat noch adalin noch bromural, hoe diep de slaap ook was, die na het gebruik hiervan optrad enige verandering gaf van het bloedvetgehalte. Evenmin hadden broomkalium, broomnatrium en morphine, al was de toegediende hoeveelheid zeer

groot de minste wijziging van het bloedvet ten gevolge.

Om ook de verdere gang van de prikkel te vervolgen werd bij de dieren aan wie veronal en luminal was toegediend, het rugge-  
merg onder de derde thoracale wervel doorgesneden en ook hier  
bleef daarna elke verandering van het bloedvetgehalte uit.

Ook vond De Langen nog, dat bij dieren, die grote doses  
veronal of luminal hadden gehad, of die lange tijd achter elkaar  
in een toestand van anaemie waren gehouden en die hierdoor dus  
een hyperlipaemie hielden, duidelijke veranderingen in de lever  
optraden. Deze is nl. vergroot en zeer rijk aan vet.

### Vrouwelijk geslachtsorgaan.

R a a b 14) bepaalt bij 21 gravidæ vanaf de tweede maand  
regelmatig het bloedvet in nuchtere toestand en na belasting met  
100 gram olie volgens de methode van Bang.

De nuchtere bloedvetwaarden zijn lager dan bij 160 niet gra-  
vidæ. Na belasting met olie treedt bij niet gravidæ steeds een  
stijging op van gemiddeld 30 mgr. % en bij gravidæ slechts een  
stijging van gemiddeld 16 mgr. %; in 8 gevallen zelfs een daling.

Bij 19 van de 21 gravidæ was de alimentaire bloedvetstijging  
minder dan het normale gemiddelde, in 11 gevallen minder dan  
het normale minimum.

Ten dele zullen wij dit moeten verklaren door een gedurende  
de zwangerschap optredende verhoogde omzetting in de lever van  
vet in hoolhydraten, maar ten dele zeker ook door een versterkte  
prikkel van de hypophyse, waardoor een verhoogde afscheiding  
van lipoitrin optreedt.

F. A k a s u 41) vond bij vrouwen en bij konijnen na röntgen-  
bestraling van de hypophyse een vermeerderd cholesterinegehalte  
van het serum met een maximum in de 2e en 3e week. Hetzelfde  
resultaat verkreeg hij wanneer hij de konijnen inspoot met het  
hypophysevoorkwabhormoon. Toediening van follikelhormoon had  
geen invloed. Waren de konijnen van te voren gecastreerd, dan  
was zowel de röntgenbestraling als de hypophysevoorkwabhor-  
mooninjectie zonder resultaat.

Aangezien vaak ook in het intermenstruum en in het praemen-  
struum cholesterinevermeerdering werd gevonden, meent A k a s u,  
dat deze vermeerdering staat onder invloed van het corpus luteum  
en dat de bestraling van de hypophyse, resp. de injectie van hypo-  
physevoorkwabhormoon een corpus luteum vorming veroorzaakt.



### **Bijniermerg (Adrenalinewerking).**

A. Fleisch 18) spuit bij het konijn intraveneus 0,1—1 mgr. adrenaline in, waardoor gedurende 24 uur het bloedvet met 17—30 % daalt.

3—6 mgr. adrenaline subcutaan geeft in het verloop van de eerste en tweede dag een stijging tot 2—4 maal het normale, welke na 24 uur weer tot de norm terugkeert.

Bornstein en Müller bepaalden in enkele gevallen met de methode van Bloor het serumvetgehalte na injectie van adrenaline. Zij vonden éénmaal een duidelijke verhoging, éénmaal een geringe verhoging en in twee gevallen niet de minste verandering.

R a a b deelt in zijn eerste publicatie in 1926 mede, dat adrenaline een kortdurende daling van het bloedvet geeft. Na laesie van de tussenhersenen, doorsnijding van het halsmerg of doorsnijding van de N. splanchnicus is de adrenalinewerking soms aanwezig, soms niet te herkennen. Bij door phosphor vergiftigde dieren is de adrenalinewerking versterkt en verlengd.

Zowel adrenaline als insuline verminderen de werking van het pituitrine.

### **Bijnierschors.**

De vetten, die met het voedsel worden gebruikt en na het passeren van de maag in het darmkanaal komen worden daar afgebroken tot hun laagste afbraakproducten, de vetzuren en de glycerine. Na opname door de epitheelcellen van de darmwand vindt aldaar een resynthese plaats tot neutraalvetten en dit gebeurt via de fosphatiden.

Vindt nu deze binding aan het phosphorzuur niet plaats, zodat wel de vetzuren door diffusie in de darmepitheelcel worden opgenomen maar verdere synthese niet optreedt, dan is de vetresorptie gestoord.

Het optreden van deze phosphorylering, duidelijk aangetoond door de proeven van Verzar en gerefereerd door De Langen 42) staat onder de regelende invloed van de schors der bijnieren. Worden bij honden nl. de bijnieren geexstirpeerd dan vindt geen vetresorptie plaats. Toediening van het hormoon van de bijnierschors (het eucorton) doet terstond de phosphorylering terugkomen.

Aangezien de werking van de bijnierschors wordt geremd door

de schildklier, heeft ook deze op de zo juist genoemde wijze invloed op de vetresorptie in het darmkanaal.

Ook zou uit de proeven van Verzar nog blijken, dat het pancreas prikkelend werkt op de schors van de bijnier.

### Het pancreas.

Het feit, dat het pancreas behalve insuline nog een **intern secreet** afscheidt wordt zeer waarschijnlijk gemaakt doordat de eilandjes van Langerhans meer dan één type cel bevatten. Dat bovendien gedepancreatiseerde honden met insulineinjecties alleen niet in leven kunnen gehouden worden versterkt nog dit vermoeden. Opvallend is bij deze honden de sterke vetinfiltratie en vergroting van de lever, die kan worden voorkomen door toediening van rauwe pancreas, hetgeen tevens het sterven der dieren verhindert.

Verschillende onderzoekers meenden, dat het toedienen van rauwe pancreas kan worden vervangen door het geven per os van pancreassecreet, respectievelijk door choline daar dit het actieve bestanddeel zou wezen.

Dat de werkzame stof echter niet is het choline blijkt uit proefnemingen van Dragstedt, die vond, dat toediening van lever of hersenen, die veel meer choline bevatten dan het pancreas, zonder enige invloed blijft. Vetvrij pancreasextract, dat geen choline bevat is werkzaam; een pancreasaetherextract, dat practisch alle lecithine, dus choline bevat, is onwerkzaam. Wil men enige gunstige invloed van het choline verwachten dan moet minstens 2 gram per dag worden toegediend; 100 gram rauw pancreas daarentegen, dat hoogstens 250 mgr. choline bevat is voldoende. Hieruit blijkt dus wel, dat het choline niet de werkzame stof is.

Dient men tegelijk met insuline pancreasexcreet toe, dan treedt de dood bij de proefdieren even snel in als bij toediening van insuline alleen. Ook het pancreasexcreet is dus onwerkzaam.

Op grond van zijn verdere proefnemingen komt Dragstedt 43) nu tot de conclusie, dat wij hier te doen hebben met een geheel nieuwe stof van het pancreas, door hem **lipocaic** genoemd, in welke benaming hij tot uitdrukking doet komen het verband met de vetstofwisseling.

Wordt bij een hond het pancreas in zijn geheel weggenomen dan treedt zeer snel op hyperglycaemie, glycosurie, acidosis en hyperlipaemie en het beest sterft binnen enkele weken onder het

beeld van een ernstige diabetes mellitus. De eerste paar dagen na de operatie heeft een sterke vetophoping in de lever plaats. Geeft men het dier een dieet met een goede verhouding tussen eiwit, koolhydraten en vet, daarbij subcutaan insuline en per os pancreassecreet, dan verdwijnt de sterke vetophoping in de lever, het bloedvet wordt normaal, de bloedsuiker is binnen redelijke grenzen te houden en het is mogelijk het leven van het dier aanmerkelijk te verlengen.

Na verloop van enige tijd echter wordt de suikeruitscheiding in de urine minder, niettegenstaande de hoeveelheid insuline in overeenstemming hiermede is verlaagd en het dier komt zeer licht in een toestand van hypoglycaemie. Deze opvallende gevoeligheid voor insuline is een zeker bewijs, dat de thans opnieuw ontstane vetlever gebrek heeft aan het lipocaic. In dit stadium is de leverfunctie gestoord, de bloedvetpiegel is tot de helft verminderd, het dier vermagert en verzwakt snel, de behandeling met insuline wordt door de grote overgevoeligheid hiervoor steeds moeilijker en het einde is de dood.

Bij obductie vindt men een lever 3—4 maal groter dan normaal, uitsluitend een gevolg van vetophoping.

Geeft men deze dieren echter nadat de suikeruitscheiding minder is geworden en de overgevoeligheid voor insuline optreedt lipocaic door toevoeging van rauwe pancreas aan het dieet, resp. door inplantatie van pancreas onder de huid, dan vindt een treffende verandering plaats. Ogenblikkelijk neemt de hoeveelheid suiker in de urine toe, en bij de dieren, die voor die tijd geen 5 E insuline meer verdroegen kan thans zonder bezwaar 25 E worden ingespoten. Het bloedvet stijgt tot normale waarden, de leverfunctieproef verloopt zonder stoornis.

Heeft men gelegenheid in dit stadium de lever te onderzoeken, dan blijkt het vet hieruit snel te verdwijnen en de normale leverstructuur komt terug.

In aanmerking nemend de sterk verhoogde suikeruitscheiding in de urine, is het het meest waarschijnlijk, dat dit levervet wordt omgezet in suiker.

### HOOFDSTUK 3.

#### INSULINE EN VET.

De werking van insuline op de vetstofwisseling is tot nu toe hoofdzakelijk nagegaan bij diabetespatiënten en aldus steeds besproken in verband met de suikerstofwisseling. Tot welke resultaten verschillende onderzoekers hierbij kwamen moge uit het volgende overzicht blijken.

R. H. Major 44) schrijft, dat bij een patiënt met diabetes mellitus bij wien hij een troebele kleur van het bloedserum vond tengevolge van een hyperlipaemie, deze troebele kleur in enkele dagen door insuline verdween.

A. Bickel en J. A. Collazo 45) publiceren de resultaten van het inspuiten van insuline bij duiven, die met opzet gebracht zijn in een toestand van  $B_1$  avitaminose. Zij vonden dat bij normale duiven na insulineinjectie de bloedsuiker daalde terwijl bloedvet- en bloedaminozuurgehalte weinig werden beïnvloed. Getallen zijn hierbij niet vermeld.

Bij duiven in een toestand van  $B_1$  avitaminose vonden zij na toevoer van glycogeen en insuline in de eerste zes uur een sterke opstapeling van glycogeen in de lever, gepaard met een verminderd vet en aminozuurgehalte van het bloed. De glycogeenopstapeling was sterker dan bij dieren aan wie overigens onder dezelfde omstandigheden geen insuline was gegeven.

Kregen de avitamineuse duiven uitsluitend 2 I eenheden insuline bij hun gewone voedsel, dus geen extra suiker, dan was het bloedvetgehalte vrijwel normaal terwijl het bloedvet bij avitamineuse duiven, die geen insuline extra gehad hadden verhoogd was.

J. A. Collazo en M. Händel 45) schrijven in hetzelfde jaar, dat zij bij normale duiven na insuline toediening een geringe vermindering van het bloedvet hebben gevonden. Zij zeggen dan ook dat hun vondsten de theorie van Geelmuyden, volgens welke insuline de vorming van vet uit suiker bevorderen zou met als voornaamste symptoom een hyperlipaemie in het hypoglycaemische stadium niet bevestigen.

Zij laten de mogelijkheid nog open, dat het vet zonder in de bloedbaan te komen direct in de weefsels wordt afgezet.

In 1924 schrijven echter W. Arnoldi en I. A. Collazo 4) dat juist doordat het insuline een vermeerderde vorming van vet uit suiker bewerkt, een verminderd vetgehalte van het bloed optreedt daar minder vet uit de depôts aan het bloed wordt afgegeven. En wij mogen toch wel aannemen, dat het vet in het bloed komt vanuit de perifere vetdepôts om zich in hoofdzaak te begeven naar de lever, dus juist omgekeerd als het suikertransport.

Collazo en Händel komen in 1923 tot de conclusie dat hun uitkomsten er op wijzen dat het 't meest waarschijnlijk is dat het insuline direct aangrijpt aan de cellen en niet via de omweg van het centraal zenuwstelsel.

Fernando Fonseca 47) onderzocht de insulinewerking op het vetgehalte van het bloed bij twee diabetici en een normaal persoon waarbij een snelle daling van het bloedvet optrad. Hij concludeert hieruit, dat ofschoon het mogelijk is dat het vetgehalte daalt door een betere gebruikmaking van de koolhydraten toch ook een directe werking van het insuline op het bloedvet waarschijnlijk is, gezien de vermindering hiervan bij een normaal individu.

Hartman 48) die volgens de methode van Bang het bloedvet bepaalt bij normale personen, diabetici en diabetici die behandeld worden met insuline, concludeert dat glucosetoevoer noch het totaalvet noch de afzonderlijke componenten van het bloedlipoidgehalte beïnvloedt.

Na het gebruik van vijftig gram boter en twintig gram havermeel stijgt zowel bij normale mensen als bij diabetespatiënten het totaalvetgehalte in de meeste gevallen na 1 uur terwijl het na 4 uur weer tot het nuchtere niveau terugkeert. Voegde hij aan deze maaltijd 50 eenheden insuline toe, dan vond hij geen invloed op het lipoidgehalte.

Bij slechts drie à vier gevallen van zijn grote materiaal gingen de totaallipoiden na toediening van insuline terug, waarbij de fosphatiden de meeste invloed ondergingen. Zij daalden namelijk snel, maar herstelden zich ook weer in korte tijd.

Zijn uitkomsten zijn dus wel afwijkend van die der andere onderzoekers daar hij practisch geen invloed van het insuline op het bloedvet waarnam. Misschien dat het hieraan moet worden toegeschreven, dat zijn diabetesgevallen zeer licht waren. Hij

spreekt dan ook als zijn mening uit dat bloedsuikercurve en bloedvetcurve geheel onafhankelijk van elkaar verlopen.

W. Arnoldi en I. A. Collazo 4) vinden dat na het gebruik van dertig gram suiker de bloedsuikercurve met een maximum na 15 tot 30 minuten gedurende negentig minuten stijgt, terwijl het bloedvetgehalte gedurende twee uur daalt met het sterkste minimum na 50 tot 60 minuten. Bij vetzucht en diabetes mellitus gravis verlopen deze reacties sneller, bij matige diabetes en Morbus Basedow trager. Gaven zij een maaltijd van veertig gram vet dan trad uitsluitend bij M. Basedow, adipositas en diabetes mellitus een duidelijke stijging van de bloedsuiker op, niet bij normale personen; het bloedvetgehalte daarentegen stijgt langzaam en wel sterker bij normale personen dan bij een Basedow en diabetes mellitus patiënt en daalt daarna gedurende een tijdsduur van 7 uur en langer.

Na het gebruik van het wit van 2 eieren zien wij dezelfde verschijnselen als na het gebruik van suiker namelijk een stijging van de bloedsuiker en daling van het bloedvet maar in veel mindere mate. Zoals ik hierboven al vermeldde, verklaren zij hun uitkomsten aldus, dat na het opnemen van suiker een versterkte vorming van vet uit deze suiker wordt opgewekt, zodat de vetdepôts minder vet aan het bloed afgeven. Deze opvatting vindt zijn bevestiging bij diabetes, waar het vermogen vet uit suiker te vormen verminderd is en hyperlipaemie optreedt, welke na toediening van insuline verdwijnt.

Bij adipositas daarentegen, waar een verhoogd vermogen tot vorming van vet uit suiker bestaat, vinden wij een laag bloedvetgehalte.

Arnoldi en Collazo komen dan ook tot de conclusie, dit in tegenstelling met Hartman, dat suiker- en vetbeweging zeer nauw in verbinding staan met elkaar, waarbij de suikerstofwisseling de leiding heeft.

M. Morimoto 8) spuit pancreasloze honden in met insuline en bepaalt dan het vet- en lipoidgehalte van erythrocyten en plasma.

Hij vindt dat het vet- en lipoidgehalte van het bloed na pancreasextirpatie toeneemt en door insulinetoediening snel weer kan worden opgeheven.

Het cholesterine gehalte (165 mgr. %) en het totaal vetgehalte (395 mgr. %) van de bloedlichaampjes ondergaat noch van de

pancreasexstirpatie noch van de insulinetoediening enige verandering; in het plasma daarentegen vindt een duidelijke verschuiving plaats.

Ook Iwatsuru had hierop reeds gewezen.

H. Chr. Geelmuyden 7) deelt in een uitvoerig overzicht met literatuurvermelding tot 1928 de uitkomsten mede van Blix, die deze vond in acht gevallen van diabetes mellitus, behandeld met insuline.

Bij 6 van deze 8 gevallen daalde tegelijk met de bloedsuiker ook het bloedvet, welke daling soms snel en soms langzaam optrad.

Bij twee gevallen werd na herhaalde insulinetoediening de bloedvetcurve gedurende enige dagen vervolgd.

Bloedsuikerdaling en bloedvetteldaling gingen meest samen, maar het bloedvet ging daarna veel later stijgen dan de bloedsuiker, waaruit hij concludeert, dat de werking van het insuline op het bloedvet langer duurt dan op de bloedsuiker. In één geval werkte het insuline snel op de bloedsuiker, maar het bloedvet bleef nog minstens één week onbeïnvloed.

Werden grotere insulinegiftten toegediend, dan daalde het bloedvet later dan de bloedsuiker.

Blix concludeert evenals Arnoldi en Collazo dat de invloed van het insuline op het bloedvet afhankelijk is van de verbetering in de koolhydraat stofwisseling.

Ook onderzocht hij nog de invloed van insuline op de alimentaire lipaemie. Hij gaf hiertoe aan een diabetespatiënt eerst een gewone maaltijd met vet en groenten; enige dagen later dezelfde maaltijd met insuline. Het resultaat was dat de bloedsuiker daalde maar dat het bloedvet niet beïnvloed werd.

Verder ging hij na het verloop van de bloedvetcurve na het gebruik van brood en vlees en het scheen hem toe, dat zowel bij normale mensen als bij diabetespatiënten het toedienen van koolhydraten het bloedvet vermindert.

Labbé, eveneens geciteerd door Geelmuyden, meent op grond van eigen onderzoekingen, dat insuline niet via de koolhydraatstofwisseling maar direct op de vetstofwisseling werkt.

A. A. Christomanos 49) geeft dertig tot honderd eenheden insuline en bepaalt na 45 minuten opnieuw de serumvetten, nadat hij ze vóór de insuline toediening ook heeft bepaald.

Om de vetten, gebonden aan de eiwitten te kunnen berekenen werd een deel van het serum gedurende 3 tot 4 uur in een auto-

claf bij 8 tot 12 atmosferen verhit, waarna opnieuw met aether werd uitgetrokken.

Hij vond dat zowel bij gezonden als bij diabetici na insuline een daling optreedt van de in aether oplosbare vetten.

Nadat het serum is behandeld in de autoclaaf is de absolute hoeveelheid vet vermeerderd en wel is deze vermeerdering sterker nadat de patiënt insuline had gehad. Het bezwaar tegen deze behandeling lijkt mij, dat in de eerste plaats geen enkel bewijs aanwezig is dat alle aan eiwit gebonden vetten op deze manier worden los gemaakt en bovendien is het best mogelijk, dat nog andere omzettingen plaats vinden, dat bijvoorbeeld vetten worden afgebroken, dus teloor gaan.

I. H. Page, L. Pastenak en M. L. Burt 50) gaven aan konijnen grote doses insuline totdat krampen optraden.

Direct hierna werd hartpunctie gedaan en 20 c.c. bloed afgenomen, waarna de dieren gedood werden.

Zij vonden in het totale bloed geen karakteristieke veranderingen, het totaal vetgehalte bleef hetzelfde; alleen is de verhouding tussen vetzuren en cholesterine verschoven ten gunste van de cholesterine.

In het bloedserum daarentegen zijn de totaalvetten, de vetzuren en het joodgetal lager dan bij normale dieren, het cholesterine is verhoogd. De afwijkingen liggen echter binnen normale grenzen.

De waarden voor de phosphatiden zijn bij de insuline dieren 30 % lager dan normaal.

H. T a n g l 51) onderzoekt de insulinewerking bij gewone en pancreasloze honden.

Hij vindt dat bij een normale hond na insuline toediening het bloedvetgehalte en de hoeveelheid onverzadigde vetzuren stijgt.

Bij diabetische honden daarentegen daalt het bloedvetgehalte sterk, terwijl de onverzadigde vetzuren op dezelfde manier stijgen als bij normale dieren. Hij meent, dat insuline de vetten doet overgaan in onverzadigde vetzuren, welke weer zouden overgaan in suiker.

De onverzadigde vetzuren zouden dan vermoedelijk een tussenproduct zijn tussen vet en suiker.

W. R a a b meent uit zijn proeven te moeten besluiten dat insuline geen invloed heeft op de vetstofwisseling.

H. S. R a p e r en E. C. S m i t h 52) spuiten bij gedecerebreerde



katten insuline in en bepalen bloedsuiker-, bloedvet-, levervet- en spiervetgehalte.

Het blijkt dat, mits het bloedsuikergehalte is gedaald onder 100 mgr. % het levervetgehalte daalt met 10 % en het spiervetgehalte stijgt met 10 %. Ook het bloedvetgehalte stijgt.

Hieruit volgt dus dat de hypoglycaemie geen vetvermeerdering van de lever geeft.

J. Hepner en O. Wagner 53) doden drie uur na de insulineinjectie hun proefdieren en bepalen het levervetgehalte.

Zij menen, dat het insuline het vettransport van de periferie naar de lever remt, waardoor de desaturatie van het levervet verminderd wordt.

Zij concluderen, dat insuline bij het diabetische dier de vetafbraak versnelt en omzetting van vet in koolhydraat bevordert, terwijl bij het normale dier door insuline juist de vetafbaak geremd wordt.

De zelfde schrijvers 54) vinden na grote insulinedoses bij het hongerende dier een sterke neiging tot vetvorming in de lever. Zij menen dat het insuline twee hormonen bevat, namelijk één dat de koolhydraatstofwisseling regelt en één dat de vetstofwisseling regelt.

L. O. Randell, D. E. Cameron en J. M. Looney 71) bepaalden bij 16 schizophreanen, die behandeld werden met insuline totdat coma optrad de phosphorlipoiden, de totaallipoiden en het totaalcholesterine. Bij 14 van hen werd gedurende de hypoglycaemische fase een duidelijke vermeerdering van al deze lipoiden gevonden. Bepaald in het nuchtere bloed waren deze waarden weer volkomen normaal.

De 5 patiënten, die de sterkste vermeerdering toonden zijn ook klinisch het meest verbeterd, zodat zij een verband aannemen tussen de klinische status en de lipoidspiegel van het bloed.

## HOOFDSTUK 4.

### DE WERKING VAN GROTE DOSES INSULINE OP HET ORGANISME.

Nadat Sake1 in 1935 de behandeling der schizofrenie met insuline invoerde, heeft men de gelegenheid gekregen, ook bij mensen de werking van grote hoeveelheden van deze stof op het organisme na te gaan.

#### De werking op het witte bloedbeeld.

Jan Traczyński 55) onderzocht het bloed bij vele schizofrenen enige malen in de loop van de dagelijkse kuur. Hij vond bij allen een belangrijke leukocytose, die het sterkste was op het ogenblik van de laagste bloedsuikerwaarde en die na het onderbreken van de kuur in de loop van 24 uur tot normale waarden terugkeert. Er was geen verband tussen de hoeveelheid benodigde insuline en de graad der leukocytose. Bovendien vond hij nog naast de leukocytose een vermeerderd aantal neutrophilen en een verminderd aantal lymphocyten, terwijl het aantal monocyten bij het begin van de hypoglycaemische toestand met 20 % vermeerderd.

Hij merkte geen invloed van het insuline op het aantal erythrocyten.

Halina Jankowska 56) vond in 11 bloedbeelden een myeloïde leukocytose, gepaard met linksverschuiving en een vermindering der eosinophile cellen.

Hij verklaart deze sympathicotonische reactie van het bloedbeeld via een adrenalinaemie als beschuttingsmaatregel van het organisme bij de overigens vagotone werking van het insuline. Hij meent, dat het insuline langs centrale weg via de tussenhersenen het vegetatieve systeem beïnvloedt en dat ook de hypoglycaemie hiervan het gevolg is.

F. Georgi 57) vond in het eerste uur na de insulinetoediening in enkele gevallen bij schizofrenen een leukopenie, die in alle gevallen werd gevolgd door een leukocytose.

Z. Wechsler 58) spoot konijnen in met grote hoeveelheden

insuline en hij vond daarbij, na een voorbijgaande leukopenie een duidelijke leukocytose, gepaard gaande met een relatieve lymphopenie. Hij schrijft de eerste vermindering van het aantal leukocyten toe aan de directe werking van het insuline en de daarna volgende leukocytose aan een verhoogde adrenalineuitscheiding, terwijl dan de directe invloed van het insuline vermindert.

Bij 5 schizophrene patiënten vond hij slechts éénmaal een bloedbeeld, dat met dat van zijn konijnen overeenkwam. In één geval trad geen leukocytose op, in een ander geval met een zeer snel optredende toestand van shock kwam de leukocytose zeer spoedig zonder de anders steeds voorafgaande schommelingen.

Ook G. Heilbrunn 59) vond bij 13 van 32 onderzochte patiënten een stijging van het aantal leukocyten, die regelmatig toeneemt tot na het onderbreken van de kuur, gepaard met een lichte verschuiving naar links. Hij verklaart dit eveneens door een sympathicotonie als gevolg van een hyperadrenalinaemie.

M. Gross 60) vindt een hyperleukocytose, die reeds tijdens de suikertoediening zeer sterk daalt. Hij haalt een voorbeeld aan van 17000 leukocyten op 11000. Na deze daling volgt nog een kortdurende stijging. Bij de differentiëring vond hij een relatieve lymphopenie, terwijl de eosinophile cellen niet meedoen aan de algemene leukocytose, maar van het begin af aan een constante langzame daling vertonen. Hij verklaart dit door een verhoogde adrenalineuitscheiding, veroorzaakt door de hypoglycaemie.

Droogleever Fortuyn 61) vindt het eerste uur een gelijk blijven van het aantal leukocyten, resp. een geringe daling, waarna plotseling een duidelijke stijging, die zeker binnen het kwartier optreedt, volgt. Uit zijn waarnemingen blijkt, dat deze sterke leukocytose optreedt op hetzelfde moment als de sterke daling van het bloedsuikergehalte, de vermeerdering van de maagsapsecretie benevens de veranderingen in de dermatographie, de zweetsecretie en de somnolentie. Hieruit blijkt dus duidelijk het tegelijk optreden van de prikkeling van den N. sympathicus (Leukocytose) en den parasympathicus, den N. vagus (maagsecretie), hetgeen een centrale beïnvloeding zeker maakt.

#### De werking op de pols.

J. P. de Smet 62) vond gedurende het diepe coma meest bradycardie, zelden tachycarde.

W. Hadorn 63 en 64) zag in vele gevallen tachycardie.

G. Heilbrunn 59) zegt: de pols neemt toe bij sterker wordende hypoglycaemie.

F. F. Zimmerman 65): in het eerste en tweede uur wordt de pols sneller, daarna trager.

E. Messinger 66) maakt verschil tussen de hypoglycaemische toestand en de diepe shock. In de eerste is de pols versneld, in de tweede vertraagd om na beëindiging urenlang snel te blijven.

#### De werking op de Stofwisseling.

G. Heilbrunn 59): de stofwisseling neemt toe bij sterker wordende hypoglycaemie.

#### De werking op het calciumgehalte van het bloed.

H. Jankowska 56) die aan de hand van chemische en cytologische bloedveranderingen de werking van insuline op het vegetatieve systeem onderzoekt, concludeert, dat de resultaten niet overeenstemmen met de talrijke klinische symptomen, die erop wijzen, dat de parasymphicus wordt geprikkeld. Zo vond hij, dat de, na prikkeling van den N. vagus optredende vermindering van calcium, zich niet voordeed.

F. Georgi 57) vond het K—Ca quotient normaal met geringe schommelingen in de loop van de dag bij gevallen, die later genezen en bij niet genezende gevallen soms een subnormaal K—Ca quotient of grote dagschommelingen.

#### De werking op het Kaliumgehalte van het bloed.

F. Georgi 57) vond, dat vooral bij de verbeterde patiënten de kaliumspiegel van het bloed na het beëindigen van de kuur verhoogd is.

J. L. Clegg 67) bepaalde bij 4 gevallen het K en Ca gehalte des morgens nuchter en aan het einde van het coma. Hij vond, dat de kaliumspiegel daalde onder de beginwaarde en dat de Ca spiegel op gelijke hoogte blijft.

F. F. Zimmerman 65): de kaliumspiegel stijgt langzaam gedurende de kuur met een hoogste stand aan het einde hiervan.

De werking op het **chloor** en **ureumgehalte** van het bloed.

M. Gross 60): chloor en ureumgehalte van het bloed blijven onveranderd.

A. Koulkov en B. Kakonzina 68) vonden een verhoging van het chloorgehalte.

De werking op het **Bloedphosphorgehalte**.

M. Gross 60) vindt, dat de phosphorspiegel in het serum daalt.

Droogleever Fortuyn 61) zegt: de kalium- en phosphorgehalten van het bloed tonen in principe dezelfde veranderingen als de bloedsuikerwaarden; de sterkste veranderingen treden 60—90 minuten na de insulinetoediening op, waarna in de loop van de ochtend een neiging om terug te keren tot het normale niveau aanwezig is. Het K en P gehalte is direct na de suikertoe-diening nog niet normaal.

De werking op het **Cholesterinegehalte** van het bloed.

Hierover zijn slechts zeer weinig onderzoeken gedaan.

M. Gross 60) deelt mede, dat de hoeveelheid cholesterine onveranderd blijft.

F. Georgi 57) zegt, dat de bloedcholesterinespiegel een wisselend beeld toont.

F. F. Zimmerman 65) zag in de vierde week gedurende het maximum van de bloedbezinking soms een lage soms een hoge cholesterinewaarde met daarop volgend omgekeerd verloop.

De werking op het **Electrocardiogram**.

Door de meeste onderzoekers worden in het electrocardiogram veranderingen gevonden, die niet van blijvende aard zijn en na het eindigen van de kuur verdwijnen.

W. Hadorn 64 en 69) vindt een verandering in de T top die hij toeschrijft aan de directe werking van het insuline. De andere door hem beschreven afwijkingen, nl. intraventriculaire geleidingsstoornissen, verlenging van de systole, verlaging van de S—T lijn, tachycardie en hypertensie worden, naar zijn mening door de hypoglycaemie veroorzaakt. Zij wijzen volgens hem op een tijdelijke beïnvloeding van de hartspier, welke hiervan echter geen blijvend nadeel ondervindt.

Van Meerloo 70) vond eveneens een voorbijgaande omkering van de T top.

J. P. de Smet 62) kon bij een patiënt met een klinisch gezond hart en een volkomen normaal electrocardiogram geen veranderingen aantonen na de insulinetoediening. Waren echter van te voren in het electrocardiogram afwijkingen gevonden, dan kon het tijdens de insulinekuur tot verdere veranderingen komen, speciaal een verlaging van de S—T lijn en verlaging van T top. Ook vond hij gedurende het diepe coma vaak sinusarythmie.

D. Schmitt vermeldt in hoofdzaak stoornissen van het rythme, die bijna steeds weer geheel teruggingen na het beëindigen van de kuur.

E. Messinger 66) vermeldt tekenen van voorbijgaande ondervoeding van de hartspeer, vermoedelijk door de hyperadrenalinaemie.

#### De werking op de **Bloedplaatjes**.

Geen onderzoekingen gevonden.

#### De werking op de **Bloedbezinking**.

F. Georgi 57) vond een normaal blijven van de bloedbezinking, niettegenstaande de samenstelling van het bloedplasma labieler werd.

Ook G. Heilbrunn 59) vond een gelijk blijven van de bezinkingssnelheid der rode bloedlichaampjes.

F. F. Zimmerman 65): de bezinkingssnelheid stijgt in de loop der eerste behandelingsweken met een maximum in de vierde week, waarna een duidelijke daling optreedt, niettegenstaande de behandeling op dezelfde wijze wordt voortgezet.

#### De werking op de **Maagfunctie**.

Geen andere onderzoekingen heb ik gevonden dan die van Droogleever Fortuyn 61), die ongeveer één uur na de insulineinjectie een versterkte maagsecretie vond, gepaard soms met een vermeerderde hoeveelheid maagzuur.

#### De werking op de **Bloeddruk**.

M. Gross 60) vindt eerst een daling van de systolische bloeddruk, die echter zeer snel overgaat in een stijging, welke toeneemt

tot boven het getal van uitgang. Na onderbreking van het coma keert de bloeddruk terug tot de norm, waarna hij nog eenmaal licht daalt. De diastolische bloeddruk daalt sterker dan de systolische, maakt daarna de stijging van de systolische druk niet mede en blijft na afloop van het coma beneden zijn punt van uitgang.

Gross verklaart ook deze veranderingen door een verhoogde adrenalinewerking, veroorzaakt door de sterke hypoglycaemie en hij gaat zelfs zo ver de goede resultaten van de insulinekuur toe te schrijven aan de hyperadrenalinaemie.

B. Stokvis 72) vond een daling van de systolische bloeddruk en bovendien meer schommelingen dan normaal.

G. Heilbrunn 59) vond, dat hoe sterker de hypoglycaemie werd, hoe meer de bloeddrukamplitudo toenam. Hij meent dit te moeten toeschrijven aan een sympathicotonie ten gevolge van een compensatoire uitscheiding van adrenaline.

W. Hadorn 63 en 64) ziet bij vele gevallen hypertensie, die naar zijn mening veroorzaakt wordt door de hypoglycaemie, resp. de hyperadrenalinaemie.

F. F. Zimmerman 65) vindt in de loop van het tweede uur de hoogste bloeddrukwaarde, waarna weer daling optreedt.

E. Messinger 66) die onderscheid maakt tussen de toestand van hypoglycaemie en het daarop volgende stadium van diepe shock, vindt de bloeddruk in de eerste phase zowel systolisch als diastolisch verlaagd.

## HOOFDSTUK 5.

### METHODIEK DER VETBEPALING IN HET BLOED.

Zoals ik reeds in mijn inleiding opmerkte zijn de tot nu toe gebruikte betrouwbare methoden tot het bepalen der bloedvetten te ingewikkeld om in aanmerking te komen voor een uitgebreid klinisch gebruik.

Van Leeuwen 15) vermeldt 6 methoden, die ik hier in het kort zal mededelen, benevens nog enige andere.

1. De methode van Kumagawa-Suto (1908), gewijzigd door Shimidzu (1910). Hierbij wordt het bloed uitgetrokken met absolute alcohol, waarna het resterende bloed opnieuw met kokende alcohol gedurende enige uren in een extractieapparaat wordt behandeld. Daarna vindt verzeeping plaats met natronloog, de zeep worden ontleed met zoutzuur en de vetzuren met petroleumaether geëxtraheerd.

Ofschoon deze methode zeer betrouwbaar is, is de grote hoeveelheid bloed hiervoor nodig, nl. 10 c.c., een absolute contra-indicatie voor seriebepalingen.

2. De methode van Bing en Heckscher, waarbij volgens de schrijvers hoofdzakelijk het neutraalvet wordt bepaald. Het is een nephelometrische methode evenals

3e. de methode van Bloor. Tegen deze methode zijn vele bezwaren ingebracht, speciaal door Georgine Luden en Csonka, die Bloor hebben overtuigd, waarna hij zijn methode heeft gewijzigd. Echter ook deze wijziging bleek niet te voldoen, zodat Bloor zelf deze methode heeft verlaten.

Door Portheine werd deze werkwijze gebruikt voor zijn proefschrift.

4e. De methode van Mej. Kobus, die berust op de eigenschap van vetten, vetzuren en lipoiden om zich op een watervlak



in een monomoleculaire laag uit te breiden, waarna het oppervlak kan gemeten worden.

5e. De methode van Bang, die zeer veel is gebruikt en ook thans nog wordt toegepast. Hierbij wordt ongeveer 120 mgr. bloed gebracht op een „Bang”papiertje en daarna gewogen. Vervolgens wordt het gedurende 5 minuten in 15 c.c. alcohol op een kokend waterbad gebracht en het vet verzeept met 0,1 N loog.

1 c.c. van een calciumchlorideoplossing van bekende sterkte wordt daarna met deze zeepoplossing vanuit een microburet getitreerd totdat schuimvorming optreedt, die minstens 5 minuten blijft bestaan. Aangezien het zeer moeilijk is dit eindpunt te bepalen heeft Bang later zijn methode gewijzigd. Deze gewijzigde methode is o.a. gebruikt door van Leeuwen bij zijn bloedvetbepalingen.

Mejuffr. Johanna Maas 73) heeft tegen deze methode enkele belangrijke bezwaren ingebracht, die naar het mij toeschijnt nog niet voldoende zijn weerlegd.

G. Blix 74) heeft in 1925 een monographie gepubliceerd, waarin hij alle gebruikte methoden aan kritiek onderwerpt. Hij zegt daarin, dat noch de methode van Kumagawa-Suto, noch die van Bang of Bloor voldoende betrouwbaar is, daar de vetten niet quantitatief worden geextraheerd, respectievelijk niet quantitatief van elkaar worden gescheiden, terwijl de geextraheerde stoffen ten dele ook worden veranderd door het verzeppen en drogen.

Blix zelf maakte bij zijn bepalingen gebruik van de gemodificeerde methode van Bloor.

6e. De colorimetrische methode van J. A. Milroy, die nooit praktisch is gebruikt.

7e. De methode van Katsura en Hatakeyama, een samenvoeging van de methode van Bang en Bloor, dus tevens met de bezwaren aan beide methoden verbonden. Tot een toepassing is het nooit gekomen.

8e. De methode van Stewart en White, die door Festen 75) is gewijzigd en voor zijn proefschrift gebruikt.

Deze methode berust op het volgende: het bloedvet wordt met alcohol en aether uitgetrokken, het extract gefiltreerd en verzeept met 5 c.c. 0,1 N loog, waarna indamping tot droog op een waterbad volgt. De loog wordt nu volkomen geneutraliseerd door 5 c.c.

0,1 N zoutzuur, het koolzuur, dat zich ontwikkelt wordt door verwarming uitgedreven. Het vrij gekomen vetzuur wordt met 0,1 N loog vanuit een microburet getitreerd.

Ofschoon deze methode zeer goede uitkomsten oplevert en bij dubbelbepalingen goed kloppende resultaten geeft, is hij voor klinische toepassing volkomen ongeschikt wegens zijn grote ingewikkeldheid.

Toen ik dan ook in de Klinische Wochenschrift van 3 October 1931 een nieuwe methode door Rückert 76) vond aangegeven, een nieuwe methode, die uitgaat van een geheel gewijzigd principe, dat echter op ander gebied sinds jaren met betrouwbare uitkomsten wordt gebruikt, besloot ik voor mijn bepalingen deze methode te volgen.

Voordat Rückert tot publicatie van zijn werkwijze overging deed hij een aantal controlebepalingen volgens de methode van Stewart en White en naar blijkt uit de in zijn publicatie opgenomen tabellen, kloppen de uitkomsten zeer voldoende.

#### **Methode volgens Rückert.**

De eiwitlichamen van het bloedserum worden door zuur ge-coaguleerd en gehydrolyseerd, waardoor de eiwitten en de splitsingsproducten hiervan overgaan van de colloïdale in de moleculair disperse toestand.

Centrifugeert men de eiwitten af, dan verzamelen de vetten zich boven op de vloeistof en is het mogelijk de hoeveelheid hiervan te bepalen.

Tot nu toe was deze methode uitsluitend gebruikt bij de vetbepaling in melk volgens Gerber, waar de eiwitten worden ge-coaguleerd door geconcentreerd zwavelzuur. Deze Gerberse macromethode is nu door Rückert omgewerkt tot een micro-methode met goede uitkomsten.

Hierbij bleek, dat wanneer evenals bij de macromethode geconcentreerd zwavelzuur met S. G. 1,825 gebruikt werd, niet alleen de eiwitten werden ge-coaguleerd maar ook een deel van het serumvet verbrandde. Werd het zwavelzuur te veel verdund, dan werd het ge-coaguleerde eiwit niet gehydrolyseerd.

Na proefnemingen vond Rückert, dat zwavelzuur van 70 % met een S. G. van 1,616 aan de te stellen eisen beantwoordde mits de verhouding waarin bloedserum en zwavelzuur vermengd worden 1 op 4 bedraagt.

Aan het zwavelzuur wordt toegevoegd een kleine hoeveelheid amyalkohol en wel 10 c.c. amyalkohol (S.G. 0,815 bij 15 ° C., kookpunt 128—130 °) op 125 c.c. zwavelzuur, aangezien daardoor bereikt wordt dat de vetpartikeltjes tijdens het centrifugeren beter samensmelten en ook in het zure mengsel zich gemakkelijker bewegen.

Het mengsel van zwavelzuur en amyalkohol moet steeds vers bereid worden omdat gebleken is, dat wanneer dit niet gebeurt en men gebruik maakt van een reeds enige dagen bestaand mengsel, zich uit de amyalkohol amyleen vormt, dat mede overgaat in de vetlaag en aldus te hoge uitkomsten geeft.

Om nu de vetlaag goed te kunnen onderscheiden van de onderlaag, wordt aan het zwavelzuur toegevoegd methyleenblauw, dat niet in het vet overgaat en wel

R/methylenum coeruleum med. 0,08  
acid. sulfuricum 70 %, S.G. 1,616 ad 100.

Het zwavelzuur wordt hierdoor diepgroen gekleurd. Vindt vermenging plaats met het bloedserum, dan wordt de kleur weer donkerblauw door vermindering van de zuurgraad.

Aan de amyalkohol wordt toegevoegd een kleurstof, die wel in het vet overgaat, nl. anilinegeel volgens de verhouding

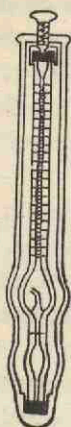
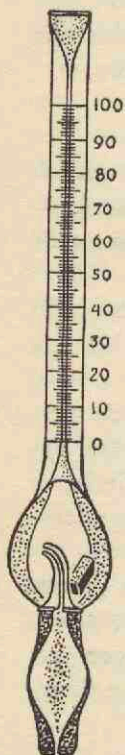
R/anilinegeel 0,150  
amyalkohol ad 100.

Hierdoor wordt het vet diepgeel gekleurd.

Een deel van dit anilinegeel lost ook op in het zwavelzuur en geeft aan het methyleenblauw een blauwviolette verkleuring. Aldus is de scheiding tussen het diepgeelgekleurde vet en de blauwviolette onderlaag zeer nauwkeurig te bepalen.

Het buisje, de haemolipokrit, waarin de bepalingen worden gedaan is zo geconstrueerd, dat met een zeer kleine hoeveelheid bloedserum kan volstaan worden.

Het bestaat uit een serumampul, die op dezelfde wijze gevuld wordt als bij de gebruikelijke pipetten ter bepaling van het aantal bloedlichaampjes, daarboven de mengruimte om het serum te vermengen met het mengsel van zwavelzuur en amyalkohol en



ten slotte een maatcapillair, die gegraduateerd is en waarin het vet zich afzet.

In de mengruimte bevindt zich een glasbolletje, waardoor een goede menging van serum en reagens mogelijk is. De onderlinge verhouding van mengruimten en maatcapillair is zo gekozen, dat zij tot elkaar staan als 25 : 125 : 1.

Na het vullen is dus in de mengruimte de vereiste verhouding van 1 deel serum tot 4 delen zwavelzuur aanwezig. Het zuur, dat zich nog in de serumampul bevindt is soortelijk zwaarder dan de inhoud van de mengruimte, zodat het bij het centrifugeren hiermee niet in aanraking komt en uitsluitend dient voor het opvullen van de serumampul.

De maatcapillair is geijkt op volumeprocenten van de serumampul. De gehele schaal is 4 ccm % en verdeeld in 100 deelstreepjes zodat ieder deelstreepje 40 cmm % betekent.

Daar het soortelijk gewicht van het totaalbloedvet ongeveer 1 is, komt de volumeprocentwaarde, die men hier afleest vrijwel overeen met de gewichtsprocentwaarde. Hoogstens kan een fout van 2 % gemaakt worden.

Is de haemolipokrit gevuld, dan wordt hij vastgezet in een daarvoor speciaal gemaakte klem, die aan beide kanten van een gummiplaatje is voorzien. Daardoor wordt voorkomen, dat het zwavelzuur door water uit de lucht wordt verdund.

### Practische uitvoering.

Het bloed, dat men wil onderzoeken, kan verkregen worden door een prik in de vinger of het oorleletje, waarna het door capillairwerking wordt opgezogen in een refractometerbuisje. Hiervoor is slechts ongeveer 0,5 c.c. bloed nodig. Na stolling wordt de bloedkoek afgecentrifugeerd. Door mij werd voor mijn onderzoekingen steeds venenpunctie gedaan in de arm en in een recordspuit 2 c.c. bloed opgezogen. Dit bloed werd verzameld in een puntvormig centrifugebuisje en na stolling werd de bloedkoek afgecentrifugeerd. Het bovenstaande heldere serum werd vervolgens afgepipetteerd en opgezogen in de serumampul tot in het begin van het haarfijn eindigende capillairtje, dat zich dan vanzelf verder vult, zodat men steeds de juiste hoeveelheid serum heeft. Voordat men hiermede begint worden 3 druppels van de soortelijk lichtere aniline-amylalkoholoplossing vermengd met 25 druppels van het methyleenzwavelzuur. Na goed schudden wordt ter vol-

komen oplossing dit mengsel verwarmd tot 60—65 °, d.w.z. zo, dat men het reageerbuisje nog net met de hand kan aanraken.

Verwarmt men te weinig, dan vindt geen goede oplossing plaats, verwarmt men te veel, dan wordt de alcohol ontleed.

De eerste druppels van het zwavelzuur zijn niet te gebruiken, daar deze te veel water uit de lucht hebben opgenomen, hetgeen goed aan de kleur te zien is.

De vermenging van de alcohol en het zwavelzuur moet gebeuren in een verhouding van 1 : 12,5. 1 c.c. amylalkohol, gedruppeld uit een standaard druppelflesje bevat 33 druppels, 1 c.c. zwavelzuur bevat 22 druppels.

Neemt men 1 c.c., dat is 33 druppels amylalkohol, dan heeft men nodig 12,5 maal 22 dat is 275 druppels zwavelzuur en op 3 druppels amylalkohol dus 275 : 11, dat is 25 druppels zwavelzuur.

Nadat de serumampul gevuld is, wordt nu het afgekoelde zwavelzuur-amylalkohol mengsel opgezogen tot ongeveer deelstreep 50, terwijl het buisje loodrecht gehouden wordt. Het opzuigen moet snel gebeuren en direct na het indopen in de vloeistof, aangezien anders het gecoaguleerde eiwit het nauwe buisje verstopt.

Daarna flink heen en weer schudden totdat alle eiwitcoagula zijn opgelost, waarna de haemolipokrit stevig in de klem wordt vastgezet.

Voordat nu tot plaatsing in de centrifuge wordt overgegaan, wordt de haemolipokrit met klem in een waterbad gedurende 3 minuten verwarmd tot 50—60 °. Dit heeft twee voordelen.

Ten eerste wordt de vloeistof in de maatcapillair hierdoor goed gemengd met de overige vloeistof, wat anders niet zo goed mogelijk is en ten tweede wordt de vetemulsie groter en daardoor makkelijker afgecentrifugeerd.

Hierna wordt gedurende 20 minuten gecentrifugeerd met een snelheid van 4—5000 omwentelingen per minuut, waarvan het aantal deelstreepjes vet is af te lezen.

Mocht de vloeistofmassa zich geheel hebben teruggetrokken in de mengampul, dan zet men het buisje enige ogenblikken in een waterbad van 45 ° en leest af nadat de kolom tot rust is gekomen.

Aangezien één deelstreepje overeenkomt met 40 gram neutraalvet en cholesterine is direct de hoeveelheid hiervan af te lezen.

Na 24 uur zet men opnieuw het buisje 3 minuten in een waterbad van 50—60 °, centrifugeert weer gedurende 20 minuten met 4—5000 omwentelingen per minuut en leest weer af.

Het vermeerderd aantal streepjes, dus de grotere hoeveelheid vetzuren thans gevonden, is afkomstig van de fosphatiden, zoals blijkt uit bepalingen van R ü c k e r t, waarbij werd uitgegaan van tevoren nauwkeurig bekende mengsels van neutraalvetten en fosphatiden. Het blijkt nl. dat de fosphatiden gedurende het eerste uur geheel intact blijven en na verloop van deze tijd zich langzaam gaan splitsen in choline, dat zich met zwavelzuur verbindt tot cholinezwavelzuur en als zodanig in oplossing blijft en in phosphorzuur, glycerinephosphorzuur en vrij vetzuur.

Na verloop van ongeveer 12 uur is deze splitsing geheel ten einde, zodat wanneer na 24 uur opnieuw wordt gecentrifugeerd men er zeker van kan zijn, dat alle fosphatiden zich afzetten.

## HOOFDSTUK 6.

### EIGEN ONDERZOEKINGEN OVER HET NORMALE BLOEDVETGEHALTE.

Voordat ik overging tot mijn vetbepalingen bij patiënten, die behandeld werden volgens de methode van Sakel met grote doses insuline, deed ik eerst een aantal normaalbepalingen.

Dit leek mij wel gewenst daar in de literatuur tot nu toe geen publicaties zijn verschenen waaruit blijkt, dat de methode van Rückert voor een groot aantal waarnemingen is gebruikt. De meeste onderzoekers pasten voor serieonderzoekingen de methode van Bang toe.

Hiertoe onderzocht ik het vetgehalte van het bloedserum bij 23 nuchtere verpleegsters des morgens om 7 uur. Deze verpleegsters hadden de vorige avond om 6 uur een gewone middagmaaltijd gebruikt terwijl zij meestal des avonds om 10 uur vóór het naar bed gaan nog een of twee boterhammen met boter nuttigden.

De door mij gevonden waarden vindt u afgedrukt in tabel 1 en in de hierbij gaande curve 1.

Daaruit blijkt, dat de waarden voor het neutraalvetgehalte, cholesterine en cholesterineesters hoofdzakelijk liggen tussen 320 en 440 mgr. per 100 c.c. bloedserum terwijl éénmaal werd gevonden een zeer lage waarde n.l. 240 mgr. en tweemaal een hogere n.l. 480 mgr. Als gemiddelde hiervoor vind ik dan ook 367 mgr. per 100 c.c. bloedserum.

Deze gemiddelde waarde is hoger dan die van Bang 11), die 270 mgr. vindt en dan die van van Leeuwen 15), die 306 mgr. opgeeft als uitkomst. Daarentegen vinden Bloor en Feigl 13) voor het totaal aetherextract, dat is dus neutraalvet en cholesterine te zamen, dus zonder de cholesterineesters nog hogere waarden n.l. 695 en 700 mgr.

Mijn uitkomsten stemmen overeen met die van Schippers 17) bij oudere kinderen, die 361 mgr. als gemiddelde opgeeft.

Hetzelfde zien wij bij het totaalvetgehalte van het bloed. Hier liggen de waarden hoofdzakelijk tussen 400 en 560 mgr. met één-

maal een waarde daaronder n.l. 320 mgr. en driemaal daarboven n.l. 600 mgr. Het gemiddelde hier is 489 mgr. per 100 c.c. bloedserum. Deze waarde is lager dan die van Schippers bij zuigelingen; met oudere kinderen is geen vergelijking mogelijk daar hij hierbij geen gemiddelde voor de phosphatiden opgeeft. Met de opgave van Bang komt hij echter vrijwel overeen, terwijl hij ook nu weer vrij belangrijk achterblijft bij de getallen van Bloor en Feigl.

De resultaten van mijn uitkomsten stemmen dus overeen met het gemiddelde der waarden, opgegeven door andere onderzoekers. Ik meen dan ook op grond hiervan te mogen concluderen, dat de methode van Rückert voor het doen van vetbepalingen in bloed volkomen betrouwbaar is en, gezien de belangrijke vereenvoudiging voor het onderzoek hierdoor verkregen, zeer zeker is aan te bevelen voor klinisch gebruik. Hierbij toch is voldoende betrouwbaarheid meer waard dan een nauwkeurigheid tot in enkele decimalen.

Evenals bij andere onderzoekers geven ook mijn uitkomsten schommelingen te zien. Deze kunnen afhankelijk zijn van fouten in de gebruikte methode maar ook veroorzaakt door normale schommelingen bij de mens.

### Conclusie.

De methode van Rückert is voldoende betrouwbaar voor het doen van vetbepalingen in bloed en haar grote voordeel is de eenvoud.

Het bloedvetgehalte bij gezonde nuchtere mensen kan vrij sterk uiteenlopen.

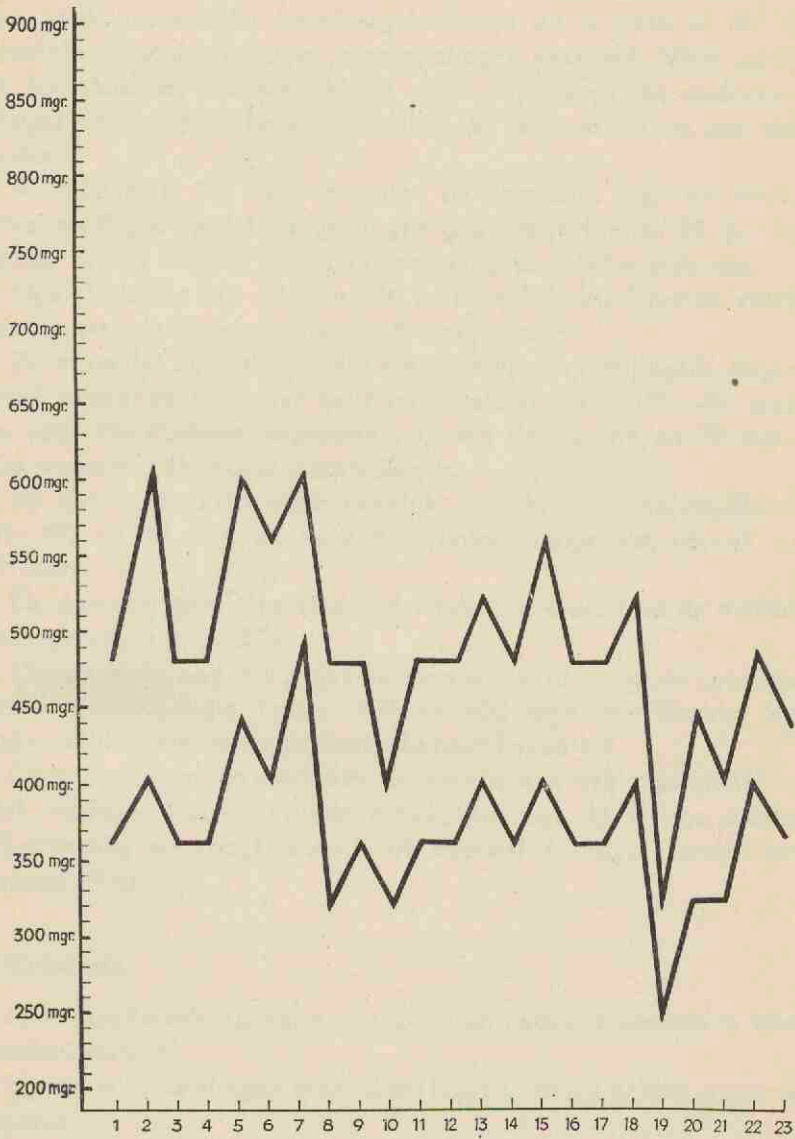
De meeste waarden voor het normale totaalbloedvetgehalte liggen tussen 400 en 600 mgr. per 100 c.c. bloedserum.



TABEL I.

No.	Leeftijd	Lengte	Gewicht	Neutraal vet, cholesterine, choleste- rineesters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
1	26 jaar	170 c.M.	68,5 Kg.	360 mgr. 0/0	120 mgr. 0/0	480 mgr. 0/0
2	24 "	162 "	57 "	400 "	200 "	600 "
3	21 "	—	—	360 "	120 "	480 "
4	27 "	164 "	63,5 "	360 "	120 "	480 "
5	22 "	163 "	59,5 "	440 "	160 "	600 "
6	32 "	159 "	68 "	400 "	160 "	560 "
7	34 "	169 "	67 "	480 "	120 "	600 "
8	20 "	159 "	54 "	320 "	160 "	480 "
9	24 "	160 "	62 "	360 "	120 "	480 "
10	24 "	166 "	85 "	320 "	80 "	400 "
11	22 "	161 "	64 "	360 "	120 "	480 "
12	20 "	164 "	75,5 "	360 "	120 "	480 "
13	23 "	160 "	64 "	400 "	120 "	520 "
14	31 "	171 "	60,5 "	360 "	120 "	480 "
15	21 "	163 "	71 "	400 "	160 "	560 "
16	31 "	151 "	53 "	360 "	120 "	480 "
17	23 "	157 "	54 "	360 "	120 "	480 "
18	35 "	170 "	74 "	400 "	120 "	520 "
19	21 "	173 "	74 "	240 "	80 "	320 "
20	24 "	166 "	65,5 "	320 "	120 "	440 "
21	25 "	160 "	54 "	320 "	80 "	400 "
22	22 "	163 "	57,5 "	400 "	80 "	480 "
23	19 "	161 "	56 "	360 "	80 "	440 "
			gemiddeld	367 mgr. 0/0	122 mgr. 0/0	489 mgr. 0/0

Curve 1





## Vervolg normale bloedvetbepalingen.

Ten slotte bepaalde ik ook nog bij 12 lichamelijk gezonde vrouwelijke psychiatrische patiënten gedurende 6 weken éénmaal per week het nuchter bloedvetgehalte om na te gaan of dit bij dezelfde persoon duidelijke schommelingen vertoont. Voor zover de literatuur mij ter beschikking stond, zijn dergelijke onderzoeken over een zo lang tijdsverloop bij mensen tot nu toe niet gedaan.

A. Fleisch 18) zegt hiervan: de spontane dag- en week-schommelingen bij het konijn liggen gewoonlijk binnen 20 %; bij enkele dieren kunnen zij bij uitzondering zeer belangrijk zijn.

Ook Schippers 17) ging dit na bij enkele kinderen en vond, dat de waarden niet steeds standvastig waren.

Zo vermeldt hij, dat bij hetzelfde kind op 3 verschillende dagen werd gevonden voor het neutraalvetgehalte: 56—105—89 mgr. en voor het cholesterinegehalte op twee dagen: 84 en 39 mgr., dus waarden, die nogal uiteen liggen.

Bij een ander kind respectievelijk voor het neutraalvetgehalte 50—102 en 93 mgr. en voor het cholesterinegehalte 66—47 en 47 mgr.

De door mij gevonden waarden vindt u in tabel 2 en de daarbij horende curve 2, I—XII.

Hieruit blijkt ook weer, dat de meeste waarden liggen voor het totaalbloedvetgehalte tussen 400 en 600 mgr. %. Slechts één onderzochte persoon komt daar éénmaal boven uit.

Over het algemeen vertonen de curven een vrij regelmatig en vlak verloop. Slechts in één geval, (nummer 3) is een sterke schommeling merkbaar, terwijl ook nummer 7 een vrij sterke inzinking toont.

## Conclusie.

Het totaalbloedvetgehalte van gezonde nuchtere mensen is niet steeds constant.

Er zijn schommelingen maar deze blijven binnen zekere grenzen beperkt.

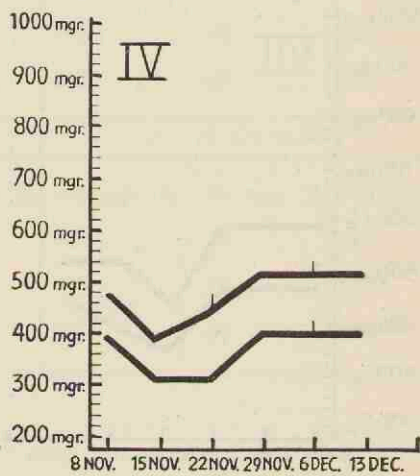
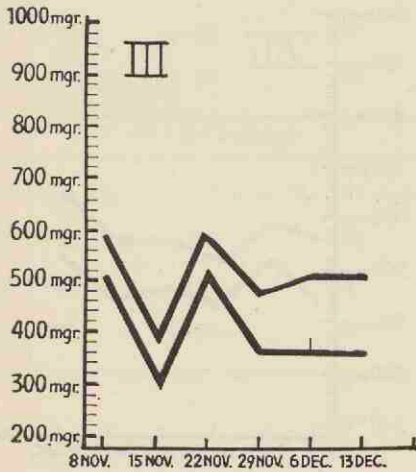
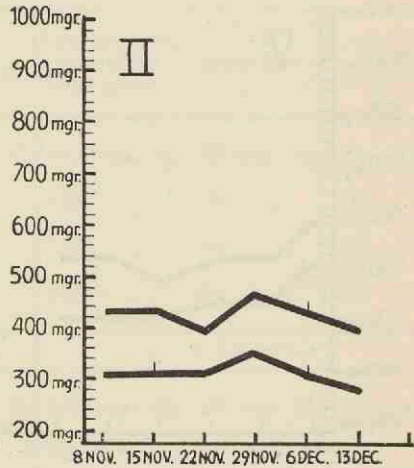
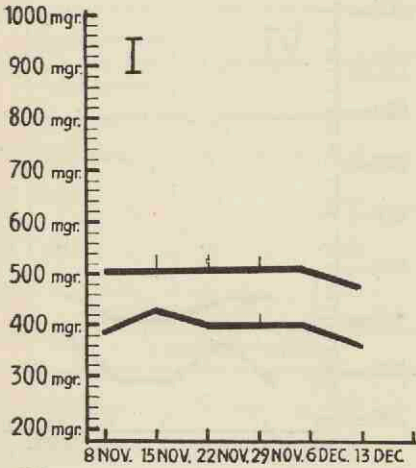
In enkele gevallen kunnen deze schommelingen sterker zijn.

Ieder mens heeft een eigen individueel nuchter bloedvetgehalte en een individuele bloedvetcurve.

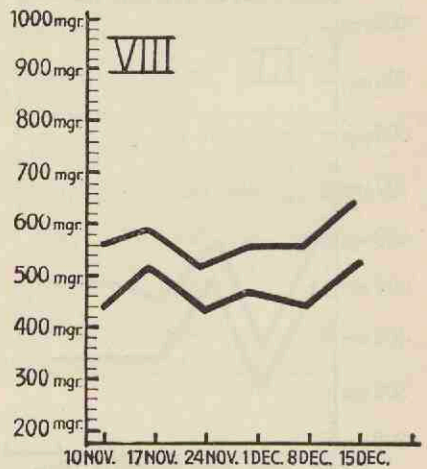
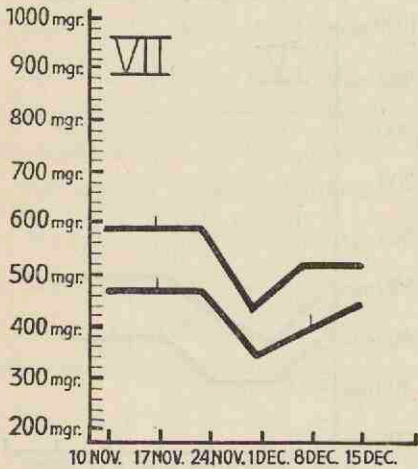
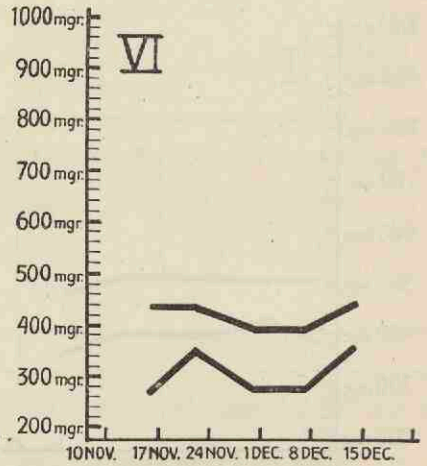
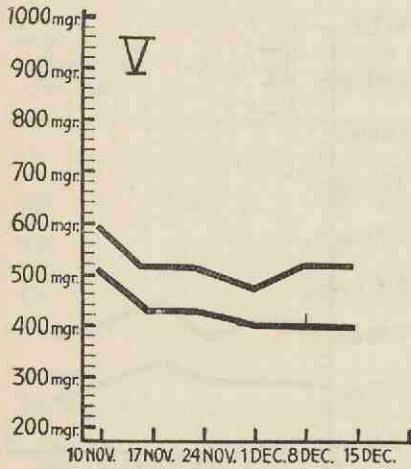
TABEL 2, I—IV.

	8 November			15 November		
	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
I	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %	440 mgr. %	80 mgr. %	520 mgr. %
II	320 "	120 "	440 "	320 "	120 "	440 "
III	520 "	80 "	600 "	320 "	80 "	400 "
IV	400 "	80 "	480 "	320 "	80 "	400 "
	22 November			29 November		
I	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %
II	320 "	80 "	400 "	360 "	120 "	480 "
III	520 "	80 "	600 "	360 "	120 "	480 "
IV	320 "	120 "	440 "	400 "	120 "	520 "
	6 December			13 December		
I	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %	360 mgr. %	120 mgr. %	480 mgr. %
II	320 "	120 "	440 "	280 "	120 "	400 "
III	360 "	160 "	520 "	360 "	160 "	520 "
IV	400 "	120 "	520 "	400 "	120 "	520 "

# Curve 2, I—IV



Curve 2, V—VIII



TABEL 2, V—VIII.

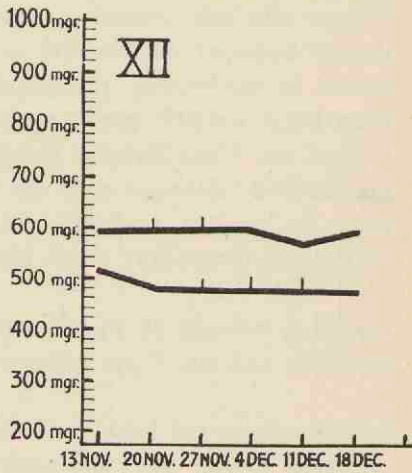
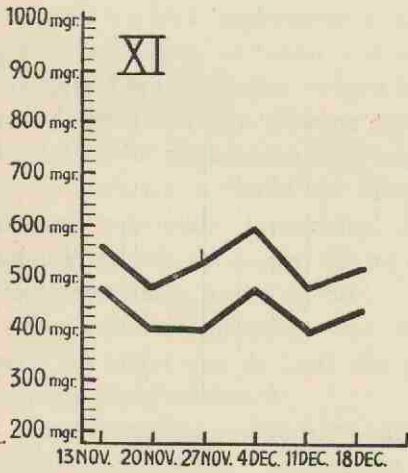
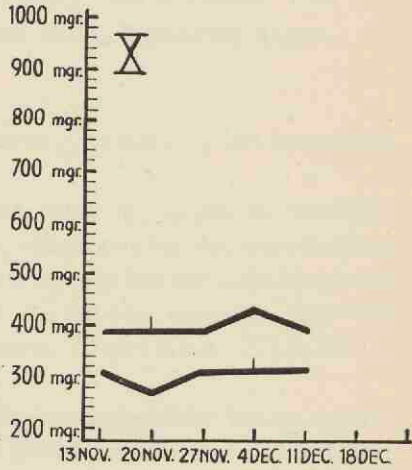
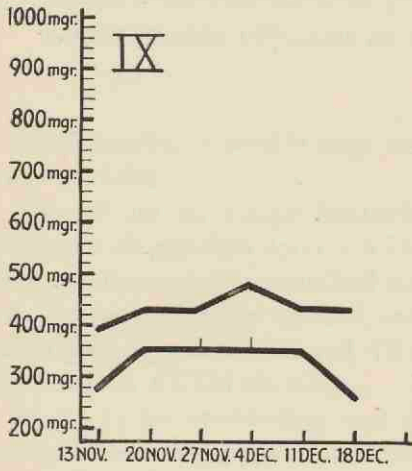
	10 November			17 November		
	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
V	520 mgr. %	80 mgr. %	600 mgr. %	440 mgr. %	80 mgr. %	520 mgr. %
VI	480 "	120 "	600 "	480 "	120 "	600 "
VII	440 "	120 "	560 "	520 "	80 "	600 "
VIII	—	—	—	280 "	160 "	440 "
	24 November			1 December		
V	440 mgr. %	80 mgr. %	520 mgr. %	400 mgr. %	80 mgr. %	480 mgr. %
VI	480 "	120 "	600 "	360 "	80 "	440 "
VII	440 "	80 "	520 "	480 "	80 "	560 "
VIII	360 "	80 "	440 "	280 "	120 "	400 "
	8 December			15 December		
V	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %	400 mgr. %	120 mgr. %	520 mgr. %
VI	400 "	120 "	520 "	440 "	80 "	520 "
VII	440 "	120 "	560 "	520 "	120 "	640 "
VIII	280 "	120 "	400 "	360 "	80 "	440 "



TABEL 2, IX—XII.

	13 November			20 November		
	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
IX	280 mgr. %	120 mgr. %	400 mgr. %	360 mgr. %	80 mgr. %	440 mgr. %
X	320 "	80 "	400 "	280 "	120 "	400 "
XI	480 "	80 "	560 "	400 "	80 "	480 "
XII	520 "	80 "	600 "	480 "	120 "	600 "
	27 November			4 December		
IX	360 mgr. %	80 mgr. %	440 mgr. %	360 mgr. %	120 mgr. %	480 mgr. %
X	320 "	80 "	400 "	320 "	120 "	440 "
XI	400 "	120 "	520 "	480 "	120 "	600 "
XII	480 "	120 "	600 "	480 "	120 "	600 "
	11 December			18 December		
IX	360 mgr. %	80 mgr. %	440 mgr. %	280 mgr. %	160 mgr. %	440 mgr. %
X	320 "	80 "	400 "	—	—	—
XI	400 "	80 "	480 "	440 "	80 "	520 "
XII	480 "	80 "	560 "	480 "	120 "	600 "

Curve 2, IX—XII





## HOOFDSTUK 7.

### EIGEN ONDERZOEKINGEN OMTRENT DE INVLOED VAN GROTE DOSES INSULINE BIJ DE KUUR VOLGENS SAKEL.

Heeft insuline, vooral in hoge dosering, invloed op het vetgehalte van het bloed?

Uit het op de vorige bladzijden door mij gegeven overzicht blijkt, dat de ernstige vorm van hyperlipaemie bij diabetes mellitus door insuline wordt verminderd maar dat op het normale bloedvetgehalte een duidelijke invloed van de insuline eigenlijk door alle onderzoekers wordt ontkend (Raab, Hartman, Nitzescu, Bickel en Collazo e.a.).

Voor de beantwoording van de bovengestelde vraag onderzocht ik een aantal psychiatrische patiënten, die een insulinekuur volgens Sakel ondergingen. Deze patiënten, die alle vrijwel geen afwijkingen vertonen wat hun lichamelijke toestand betreft (verdere bijzonderheden volgen hieronder), gebruikten de vorige avond om 5 uur een gewone middagmaaltijd. Hierna werd geen voedsel meer opgenomen. De volgende ochtend om 7 uur krijgen zij in nuchtere toestand de voor die dag bepaalde hoeveelheid insuline subcutaan toegediend. Des Zondags krijgen zij geen insuline en ook op dagen, dat zij een lichte verhoging van temperatuur vertonen, kuren zij niet.

Zover het mij mogelijk was, bepaalde ik bij nieuwe patiënten voor het begin van de kuur des morgens om 7 uur hun nuchtere normale bloedvetwaarde.

Om 11 uur des morgens wordt de kuur door het toedienen van suiker onderbroken, waarna de patienten hun eerste maaltijd, bestaande uit enige boterhammen, gebruiken.

Aangezien uit de verschillende onderzoeken blijkt, dat het bloedvetgehalte veel later veranderingen ondergaat dan de bloedsuikerwaarde, terwijl de veranderingen, wanneer zij eenmaal zijn opgetreden, lange tijd blijven bestaan, nam ik bij mijn patiënten des ochtends om ongeveer kwart voor elf, dus op het ogenblik dat

zij het langst de invloed van het insuline hadden ondergaan, door middel van venenpunctie 2 c.c. bloed af. Zoals blijkt uit de beide hierbij gaande tabellen en curven no. 3 en 4 van patiënt 5 en patiënte 8 gaat het bloedvetgehalte verder op de dag niet meer belangrijk stijgen.

Na stolling, afcentrifugeren der bloedlichaampjes en afpipetteren van het serum werd dit verder volgens de methode van Rückert onderzocht.

Het resultaat hiervan vindt u in de volgende tabellen en curven.

Op deze curven vindt u vermeld de data, dat bloedvetbepalingen werden gedaan en de dagelijks toegediende hoeveelheid insuline. Verder de gevonden waarden voor neutraalvet, cholesterine en cholesterineesters en het totaalvetgehalte van het bloed.

De meeste curven beginnen, zoals vermeld in de ziektegeschiedenissen der patiënten, met een bepaling van het normale nuchtere bloedvetgehalte.



**Patiënt 5.****TABEL 3. 10 Juli.**

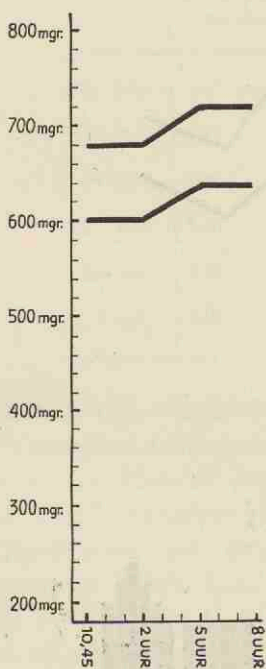
Tijdstip	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
10.45 uur	600 mgr. %	80 mgr. %	680 mgr. %
2 uur	600 "	80 "	680 "
5 uur	640 "	80 "	720 "
8 uur	640 "	80 "	720 "

**Patiënte 8.****TABEL 4. 28 Juli.**

Tijdstip	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
10.45 uur	640 mgr. %	80 mgr. %	720 mgr. %
2 uur	640 "	120 "	760 "
5 uur	640 "	80 "	720 "
8 uur	480 "	80 "	560 "

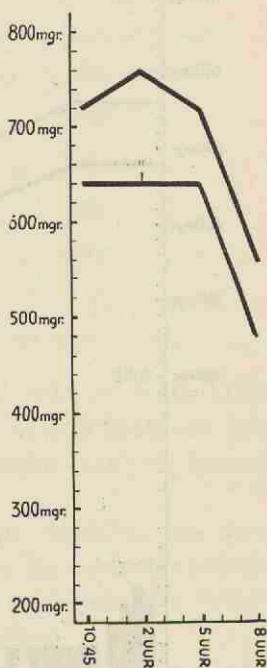
Curve 3

Patiënt 5.

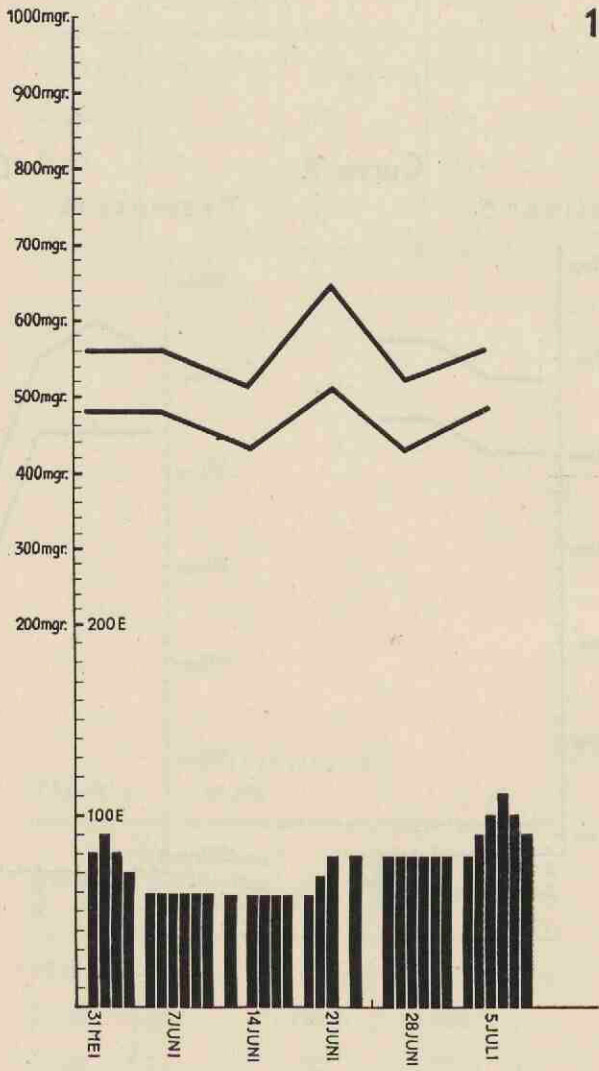


Curve 4

Patiënte 8.







### Patiënte 1.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
31 Mei	480 mgr. %	80 mgr. %	560 mgr. %
7 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
14 Juni	440 ..	80 ..	520 ..
21 Juni	520 ..	120 ..	640 ..
28 Juni	440 ..	80 ..	520 ..
5 Juli	480 ..	80 ..	560 ..

**Patiënte 1.** Geboren 1918. Diagnose : schizofrenie. Lichamelijk: een uitgesproken asthenische habitus, de pols heeft een wisselende frequentie van 84—112 slagen per minuut met vele extrasystolen, Tensie 105/55, levendige reflexen.

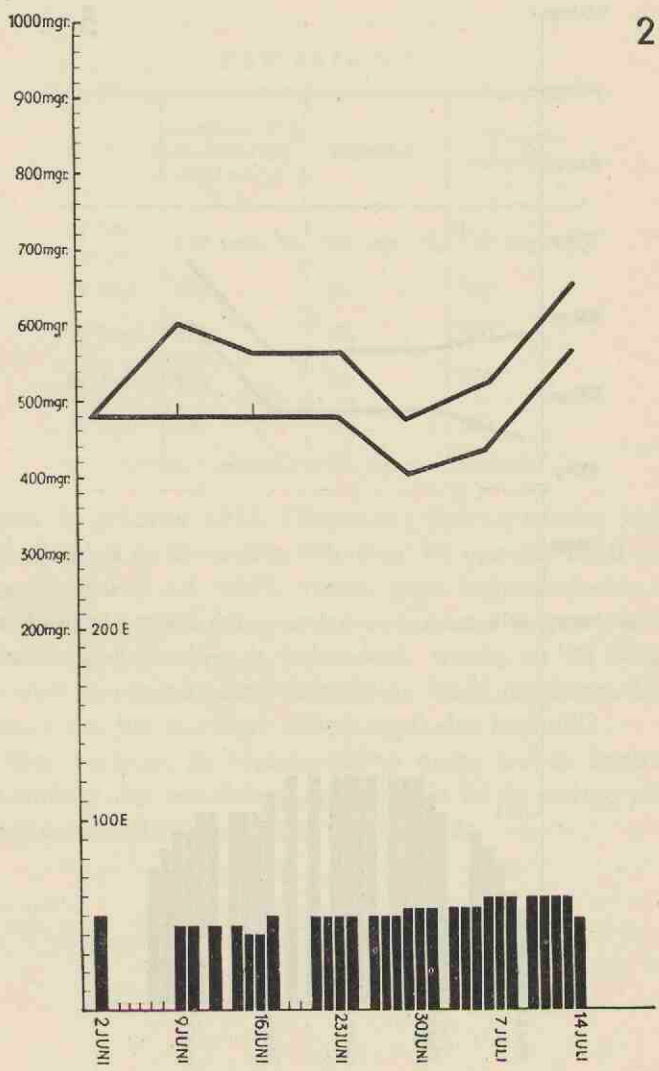
11 April wordt met de insulinekuur begonnen en deze wordt voortgezet tot 8 Juli. Daar ik 31 Mei de eerste bepaling doe, is niet het hele verloop te volgen. Wij zien eerst een lichte daling, daarna stijging gevolgd door een daling.

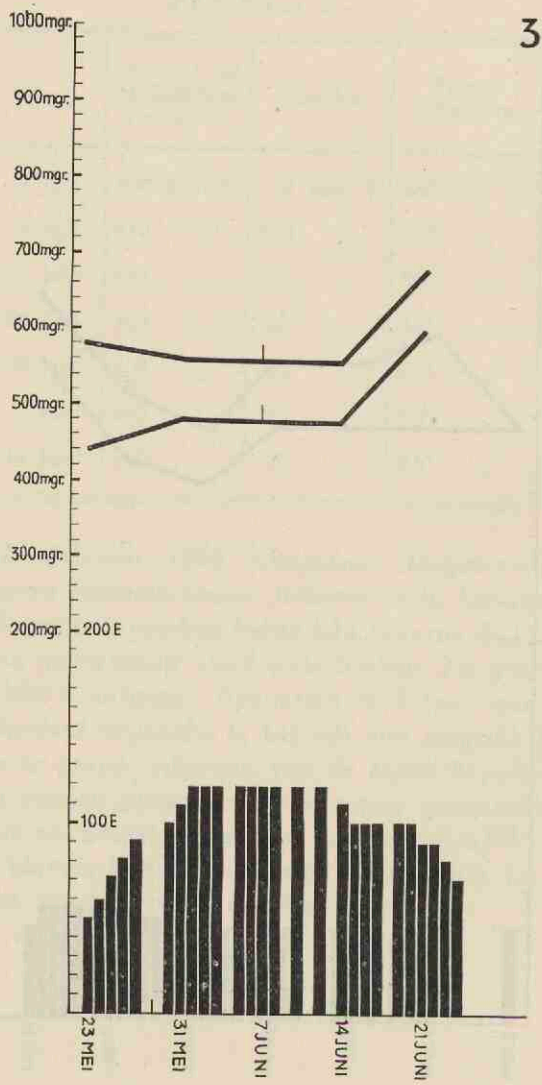
### Patiënte 2.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
2 Juni	480 mgr. %	0 mgr. %	480 mgr. %
9 Juni	480 ..	120 ..	600 ..
16 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
23 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
30 Juni	400 ..	80 ..	480 ..
7 Juli	440 ..	80 ..	520 ..
14 Juli	560 ..	80 ..	640 ..

**Patiënte 2**, geboren 1890. Diagnose: Degeneratiepsychose. Lichamelijk geen bijzonderheden. Patiënte is in Januari 1939 gedurende 10 dagen met insuline behandeld, waarna de kuur wegens verhoging van temperatuur werd onderbroken. Na genezing is de kuur op 16 Mei voortgezet. Aangezien ik 2 Juni voor de eerste maal haar bloedvet bepaalde, is het mij niet mogelijk het gehele verloop weer te geven. Afgezien van de eerste bepaling, waarbij geen lipoiden werden gevonden, hetgeen zeer vermoedelijk op een technische fout zal berusten, zien wij de bloedvetcurve eerst enige weken gelijk blijven. Daarna komt een lichte daling, die door een zeer duidelijke stijging wordt gevolgd.

2





### Patiënte 3.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
23 Mei Nuchter	440 mgr. %	140 mgr. %	580 mgr. %
31 Mei	480 ..	80 ..	560 ..
7 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
14 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
21 Juni	600 ..	80 ..	680 ..

**Patiënte 3**, geboren 1911. Diagnose: Schizophrenie. Lichame-  
lijk: opvallend is de masculine beharing; bij opname heeft patiënte  
een lage bloeddruk n.l. 95/75; verder geen bijzonderheden.

Nadat patiënte reeds enige malen opgenomen is geweest en ook  
reeds vaker met insuline is behandeld, wordt op 23 Mei 1939  
opnieuw met een insulinekuur begonnen. Vóór het begin der kuur  
wordt door mij het nuchtere bloedvetgehalte bepaald.

Ook hier verloopt de bloedvetcurve enige weken horizontaal,  
waarna, zonder dat een daling optreedt als bij de vorige patiënte,  
plotseling een duidelijke stijging plaats vindt.

### Patiënt 4.

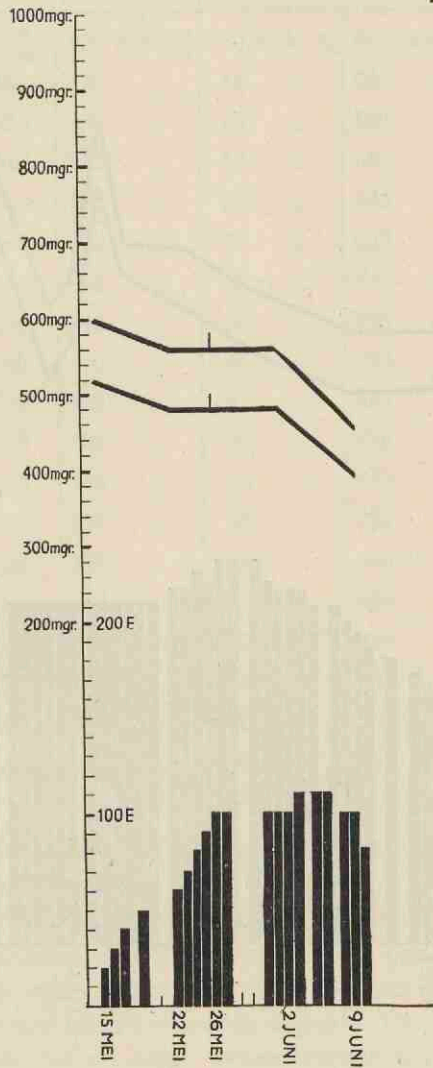
	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
15 Mei Nuchter	520 mgr. %	80 mgr. %	600 mgr. %
22 Mei	480 ..	80 ..	560 ..
26 Mei	480 ..	80 ..	560 ..
2 Juni	480 ..	80 ..	560 ..
9 Juni	400 ..	60 ..	460 ..

**Patiënt 4**, geboren 1914. Diagnose : Manie. Lichamelijk : patiënt heeft in zijn jeugd encephalitis gehad, waarvan nog resten over zijn. Zijn rechter pupil reageert minder op licht dan zijn linker, de tong wordt naar rechts uitgestoken, de rechter clavicula is minder ontwikkeld dan links, de rechter arm en hand zijn atrophisch, de vingers staan in extensiestand, het rechter been is korter dan het linker, de spieren van het rechter onderbeen zijn minder ontwikkeld dan links, rechts bestaat een pes equinus met Babinskistand van de grote teen.

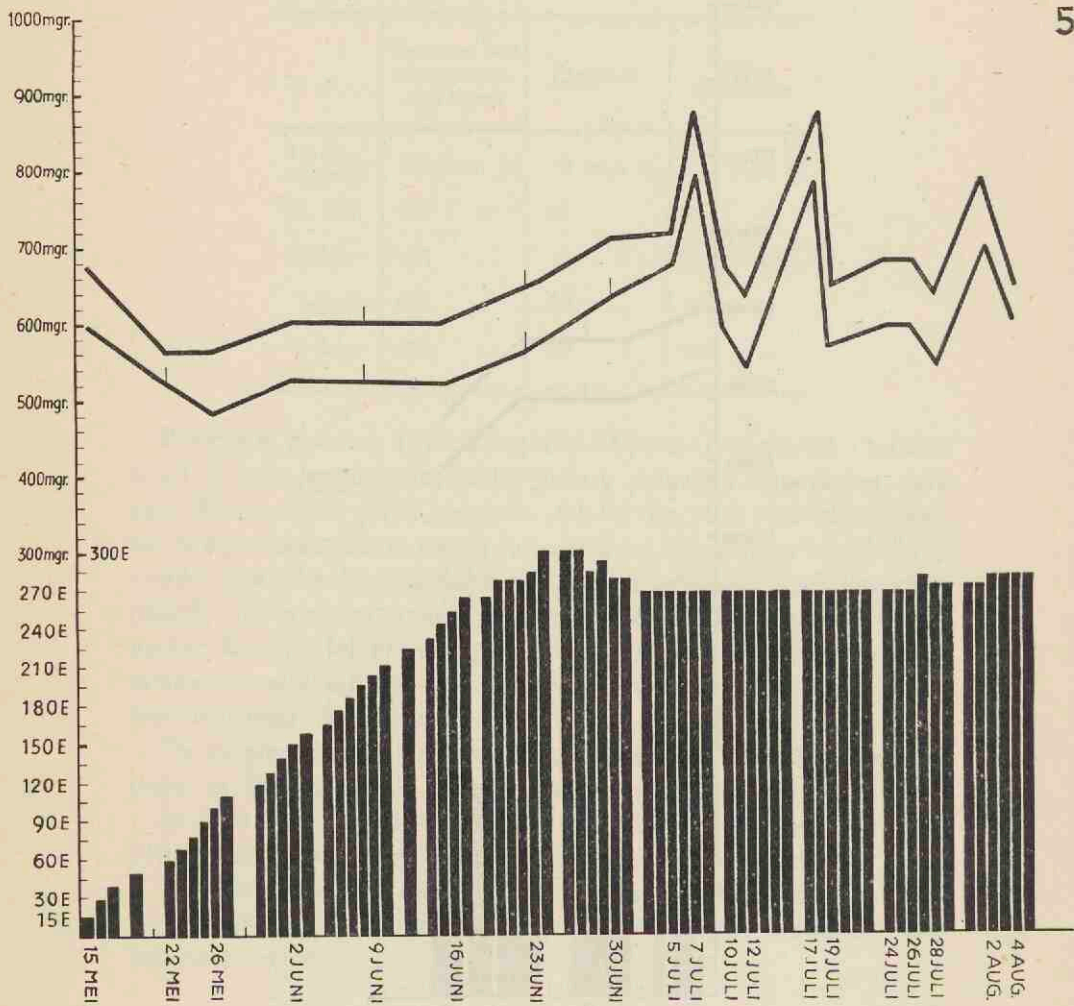
De rechter KPR is zeer levendig, de rechter APR is hoger dan links, er bestaat rechts voetclonus.

15 Mei 1939 wordt begonnen met de insulinekuur; vóór het begin van de kuur wordt het bloedvet nuchter bepaald.

De curve verloopt eerst horizontaal en daalt daarna. De kuur wordt reeds zeer spoedig gestaakt, daar patiënt duidelijke verbetering vertoont.







### Patiënt 5.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
15 Mei Nuchter	600 mgr. %	80 mgr. %	680 mgr. %
22 Mei	520 ..	40 ..	560 ..
26 Mei	480 ..	80 ..	560 ..
2 Juni	520 ..	80 ..	600 ..
9 Juni	520 ..	80 ..	600 ..
16 Juni	520 ..	80 ..	600 ..
23 Juni	560 ..	80 ..	640 ..
30 Juni	640 ..	80 ..	720 ..
5 Juli	680 ..	40 ..	720 ..
7 Juli	800 ..	80 ..	880 ..
10 Juli	600 ..	80 ..	680 ..
12 Juli	560 ..	80 ..	640 ..
17 Juli	800 ..	80 ..	880 ..
19 Juli	560 ..	80 ..	640 ..
24 Juli	600 ..	80 ..	680 ..
26 Juli	600 ..	80 ..	680 ..
28 Juli	560 ..	80 ..	640 ..
2 Aug.	680 ..	120 ..	800 ..
4 Aug.	600 ..	40 ..	640 ..

**Patiënt 5.** Geboren 1915. Diagnose: Schizofrenie. Lichame-  
lijk: geen bijzonderheden.

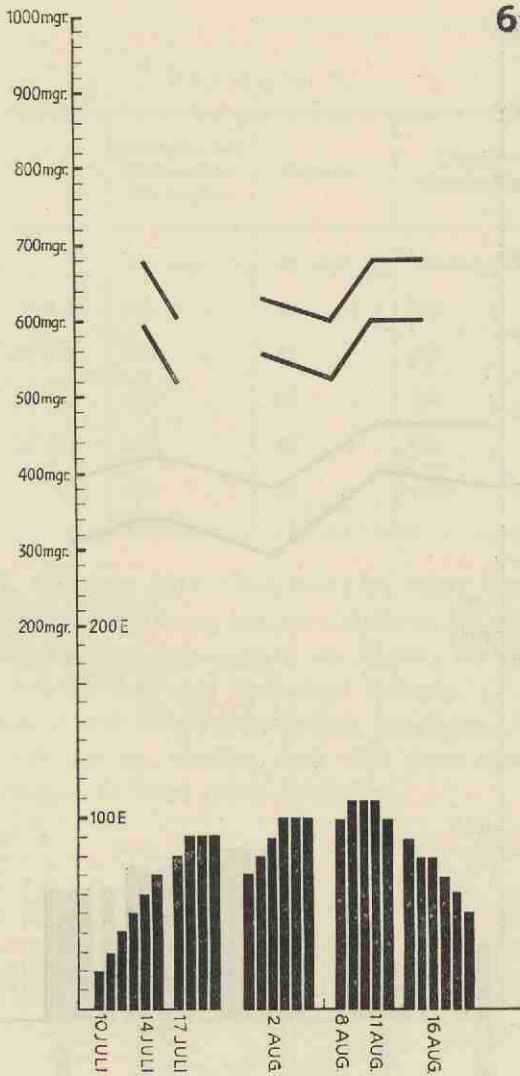
Patiënt heeft in 1938 een insulinekuur gehad, waarna patiënt naar huis terugkeerde. In 1939 wordt patiënt opnieuw opgenomen en op 15 Mei wordt weer met insuline begonnen. Vóór het begin wordt zijn nuchtere bloedvetwaarde bepaald. De curve toont eerst een daling, blijft daarna enige weken vrijwel horizontaal en gaat dan vrij steil omhoog, gevolgd door een zeer onregelmatig verloop. Hoge en veel lagere waarden volgen elkaar snel op. Opvallend is hier, dat patiënt voor het bereiken van een voldoende diep coma zeer hoge doses insuline, tot 300 E per keer nodig heeft.

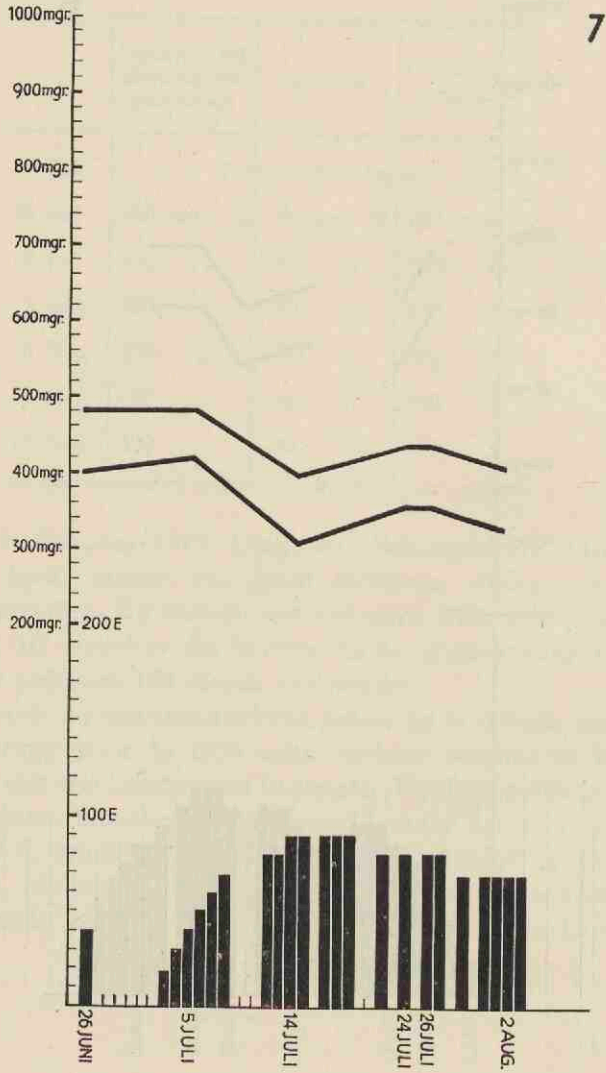
### Patiënte 6.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
10 Juli	Niet nuchter bepaald		
14 Juli	600 mgr. %	80 mgr. %	680 mgr. %
17 Juli	520 ..	80 ..	600 ..
2 Aug.	560 ..	80 ..	640 ..
8 Aug.	520 ..	80 ..	600 ..
11 Aug.	600 ..	80 ..	680 ..
16 Aug.	600 ..	80 ..	680 ..

**Patiënte 6.** Geboren 1915. Diagnose: Schizofrenie. Lichame-  
lijk: sinds jaren bestaat een goed zichtbare, diffuus vergrote  
glandula thyreoidea. Zij transpireert vrij sterk, heeft duidelijk fijne  
tremores bij het uitsteken der handen. Er is exophthalmus, in rust  
heeft zij een pols van 104 slagen per minuut.

In 1937 heeft zij een insulinekuur gehad en is daarna hersteld  
naar huis teruggegaan. In 1939 volgt opnieuw opname en 10 Juli  
wordt weer met insulineinjecties begonnen. Bij deze patiënte werd  
niet het nuchtere bloedvetgehalte bepaald, maar het eerst 14 Juli  
nadat zij 60 E insuline had gehad. Van 21—31 Juli is de kuur  
onderbroken. Na hervatting op 31 Juli zien wij de curve eerst iets  
dalen en daarna omhoog gaan. 19 Augustus wordt de kuur be-  
eindigd.





### Patiënte 7.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
26 Juni Nuchter	400 mgr. %	80 mgr. %	480 mgr. %
5 Juli	420 ..	60 ..	480 ..
14 Juli	320 ..	80 ..	400 ..
24 Juli	360 ..	80 ..	440 ..
26 Juli	360 ..	80 ..	440 ..
2 Aug.	320 ..	80 ..	400 ..

**Patiënte 7.** Geboren 1913. Diagnose : bij eerste opname in 1937 Schizophrenie. Patiënte kreeg een insulinekuur. Bij tweede opname in 1939 wordt de diagnose gesteld op Manie. Lichamelijk : sterk asthenische habitus met zeer levendige reflexen.

26 Juni wordt met insulinetoediening begonnen. Na korte tijd daalt de bloedvetcurve, waarna deze zich weer spoedig herstelt. 2 Augustus wordt de kuur reeds beëindigd.

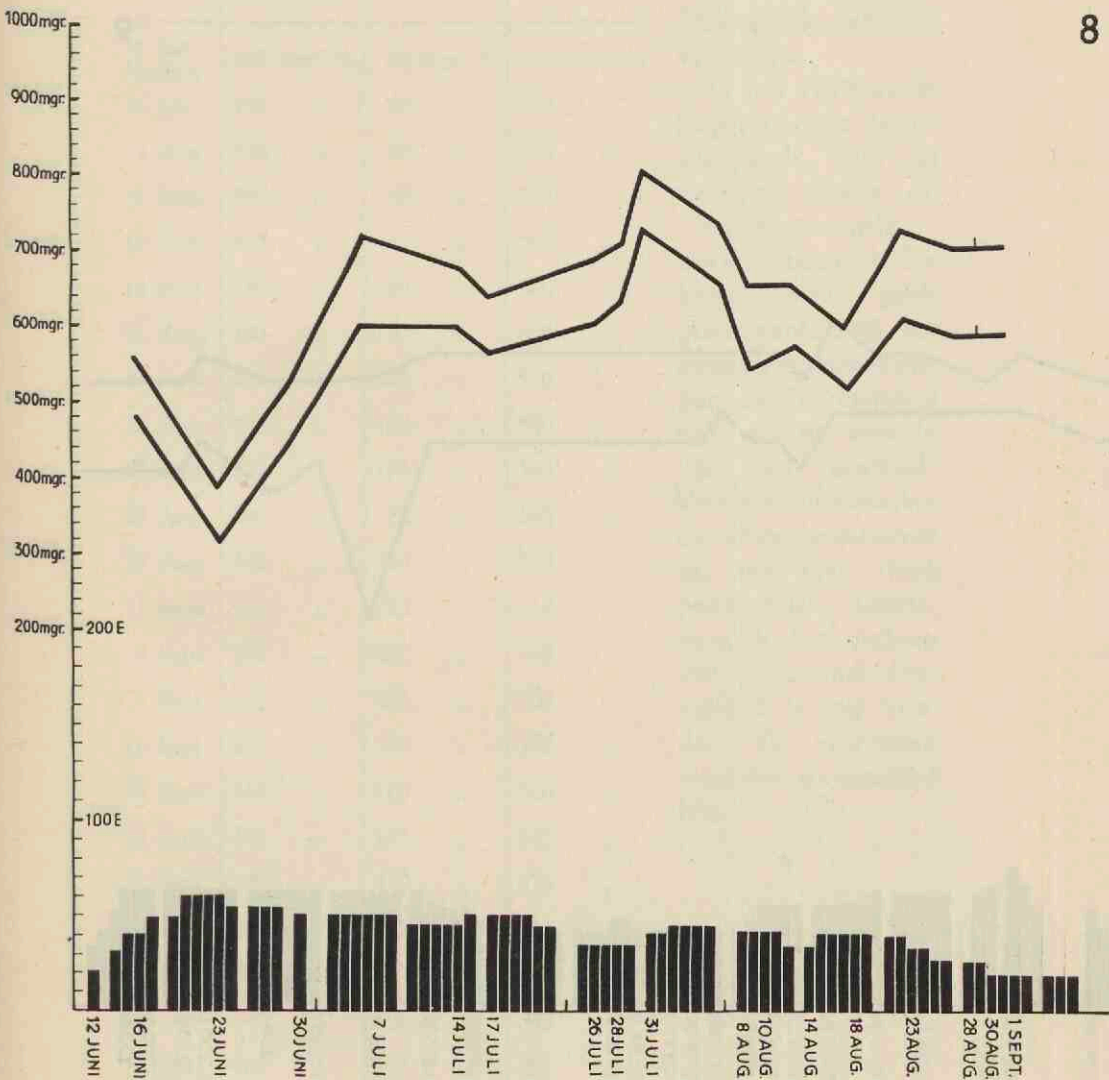
### Patiënte 8.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
12 Juni	Niet nuchter bepaald		
16 Juni	480 mgr. %	80 mgr. %	560 mgr. %
23 Juni	320 ..	80 ..	400 ..
30 Juni	440 ..	80 ..	520 ..
7 Juli	600 ..	120 ..	720 ..
14 Juli	600 ..	80 ..	680 ..
17 Juli	560 ..	80 ..	640 ..
26 Juli	600 ..	80 ..	680 ..
28 Juli	640 ..	80 ..	720 ..
31 Juli	720 ..	80 ..	800 ..
8 Aug.	640 ..	80 ..	720 ..
10 Aug.	520 ..	120 ..	640 ..
14 Aug.	560 ..	80 ..	640 ..
18 Aug.	520 ..	80 ..	600 ..
23 Aug.	600 ..	120 ..	720 ..
28 Aug.	560 ..	120 ..	680 ..
30 Aug.	560 ..	120 ..	680 ..
1 Sept.	560 ..	120 ..	680 ..

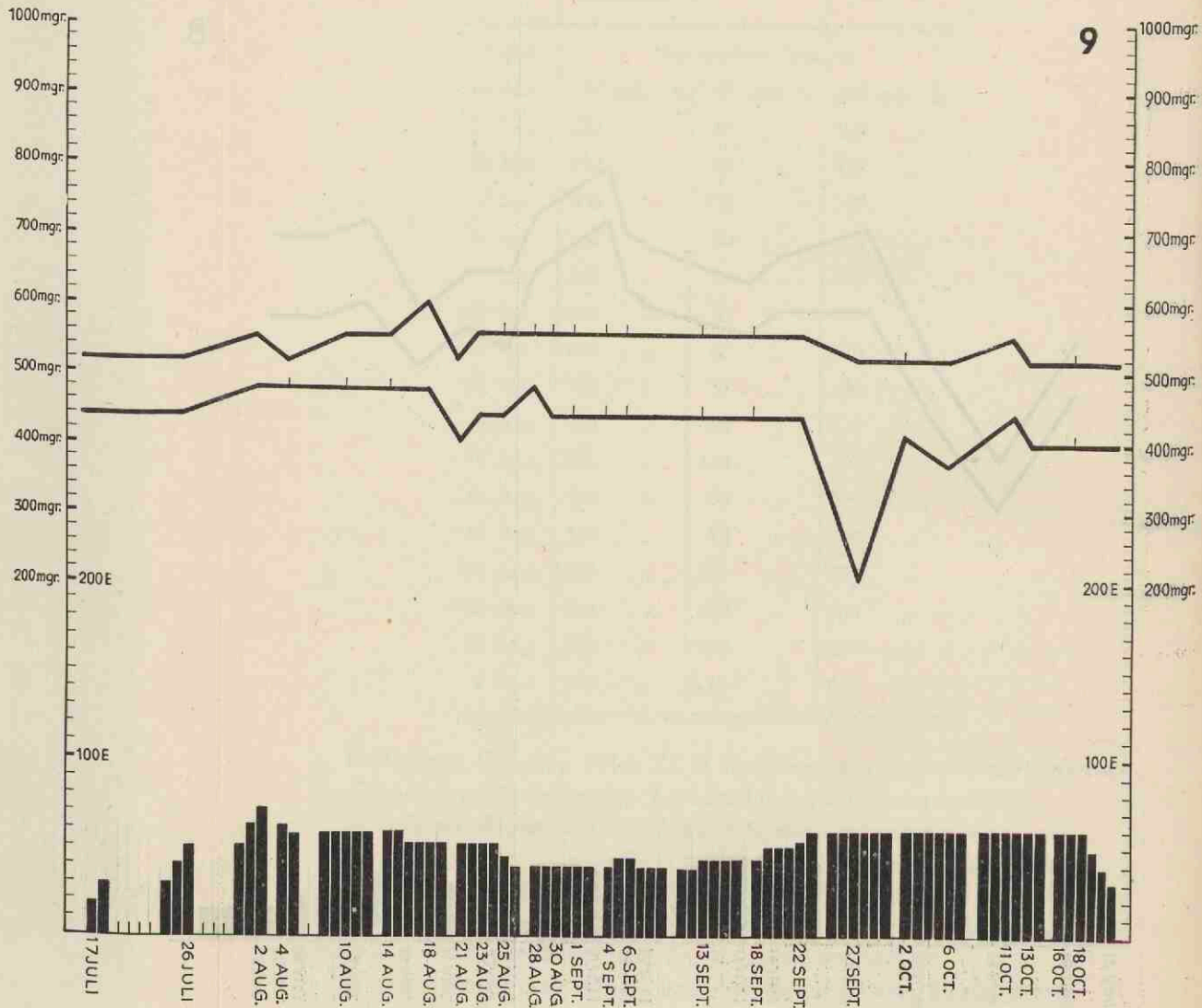
**Patiënte 8.** Geboren 1914. Zij is een tweelingzuster van patiënte 6. Diagnose : Schizofrenie. Lichamelijk : geen bijzonderheden.

In 1937 wordt patiënte voor de eerste maal opgenomen en na een insulinekuur keert zij naar huis terug. Na wederopneming in 1939 wordt 12 Juni met insulineinjecties begonnen. De nuchtere bloedvetwaarde wordt vóór het begin der kuur niet bepaald. De eerste bepaling vindt plaats 16 Juni des morgens om half 11.

Na een zeer sterke daling van de vetcurve volgt hierop direct een duidelijke stijging tot ver boven de beginwaarde. Het verdere verloop is onregelmatig, stijgingen en dalingen volgen elkaar snel en afwisselend op. Dit blijft zo tot aan het einde van de kuur.







### Patiënte 9.

	Neutraal vet, cholesterine, cholesters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
17 Juli Nuchter	440 mgr. %	80 mgr. %	520 mgr. %
26 Juli	440 ..	80 ..	520 ..
2 Aug.	480 ..	80 ..	560 ..
4 Aug.	480 ..	40 ..	520 ..
10 Aug.	480 ..	80 ..	560 ..
14 Aug.	480 ..	80 ..	560 ..
18 Aug.	480 ..	120 ..	600 ..
21 Aug.	400 ..	120 ..	520 ..
23 Aug.	440 ..	120 ..	560 ..
25 Aug.	440 ..	120 ..	560 ..
28 Aug.	480 ..	80 ..	560 ..
30 Aug.	440 ..	120 ..	560 ..
1 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
4 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
6 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
13 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
18 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
22 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
27 Sept.	200 ..	320 ..	520 ..
2 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..
6 Oct.	360 ..	160 ..	520 ..
11 Oct.	440 ..	120 ..	560 ..
13 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..
16 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..
18 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..

Geboren 1899. Diagnose: Schizophrenie, dementia paranoides. Lichamelijk geen afwijkingen.

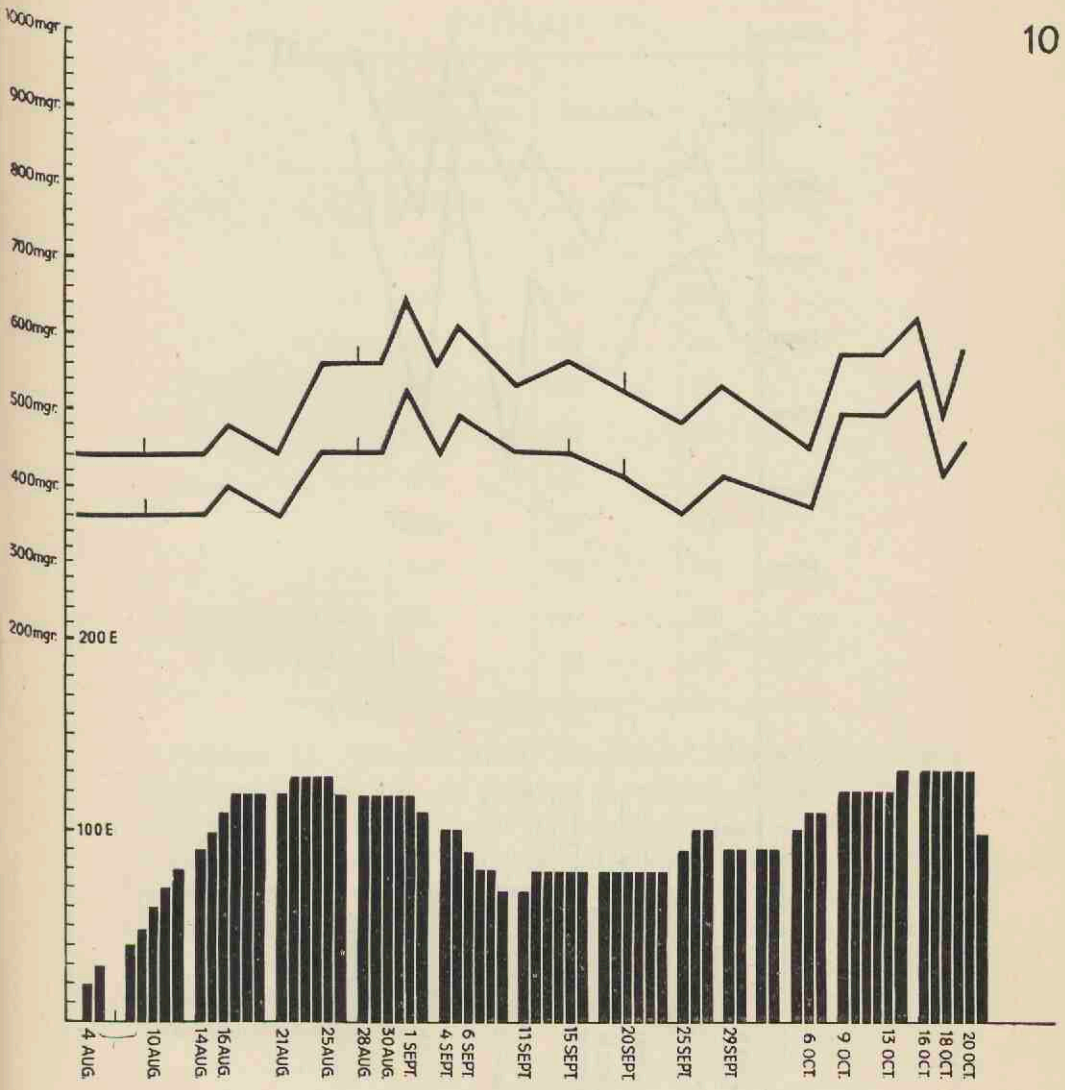
17 Juli 1939 wordt begonnen met de insulinekuur, vóór de aanvang wordt de bloedvetwaarde nuchter bepaald. De bloedvetcurve geeft geen aanleiding tot bijzondere opmerkingen. Slechts eenmaal zien wij de waarde van het neutraalbloedvet, cholesterine en cholesterineesters tot een zeer laag punt dalen. Overigens is het verloop vrij horizontaal. Opvallend is wel hier, dat de gevonden waarden zo constant zijn.

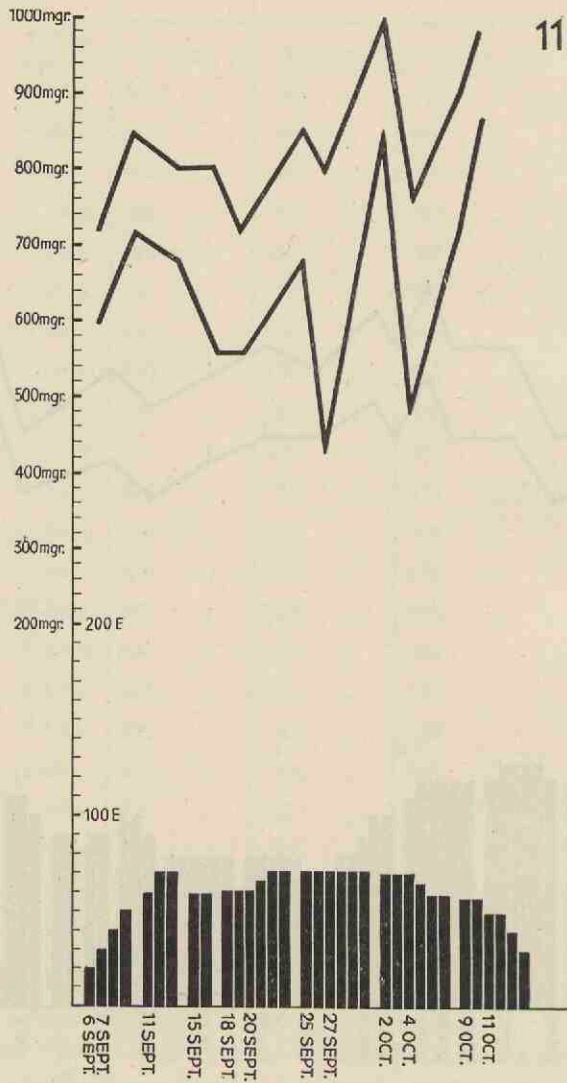
## Patiënte 10.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
4 Aug. Nuchter	360 mgr. %	80 mgr. %	440 mgr. %
10 Aug.	360 "	80 "	440 "
14 Aug.	360 "	80 "	440 "
16 Aug.	400 "	80 "	480 "
21 Aug.	360 "	80 "	440 "
25 Aug.	440 "	120 "	560 "
28 Aug.	440 "	120 "	560 "
30 Aug.	440 "	120 "	560 "
1 Sept.	520 "	120 "	640 "
4 Sept.	440 "	120 "	560 "
6 Sept.	480 "	120 "	600 "
11 Sept.	440 "	80 "	520 "
15 Sept.	440 "	120 "	560 "
20 Sept.	400 "	120 "	520 "
25 Sept.	360 "	120 "	480 "
29 Sept.	400 "	120 "	520 "
6 Oct.	360 "	80 "	440 "
9 Oct.	480 "	80 "	560 "
13 Oct.	480 "	80 "	560 "
16 Oct.	520 "	120 "	640 "
18 Oct.	400 "	80 "	480 "
20 Oct.	440 "	120 "	560 "

**Patiënte 10.** Geboren 1895. Diagnose : Schizophrenie, dementia paranoides. Lichamelijk : geen bijzonderheden.

4 Augustus 1939 wordt met de insulinekuur een aanvang gemaakt. Het bloedvet wordt vóór het begin nuchter bepaald. Het verloop van de curve is aldus : vrijwel horizontaal-geleidelijk stijgend-langzame, regelmatige daling- onregelmatige stijging en daling. Het hele verloop is onregelmatig.





### Patiënte 11.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
7 Sept. Nuchter	600 mgr. ‰	120 mgr. ‰	720 mgr. ‰
11 Sept.	720 „	120 „	840 „
15 Sept.	680 „	120 „	800 „
18 Sept.	560 „	240 „	800 „
20 Sept.	560 „	160 „	720 „
25 Sept.	680 „	160 „	840 „
27 Sept.	440 „	360 „	800 „
2 Oct.	840 „	160 „	1000 „
4 Oct.	480 „	280 „	760 „
9 Oct.	720 „	160 „	880 „
11 Oct.	840 „	120 „	960 „

**Patiënte 11.** Geboren 1894. Diagnose: Manisch-depressieve psychose. Lichamelijk: de glandula thyreoidea is even te voelen, er is een lichte exophthalmus. Verder geen bijzonderheden.

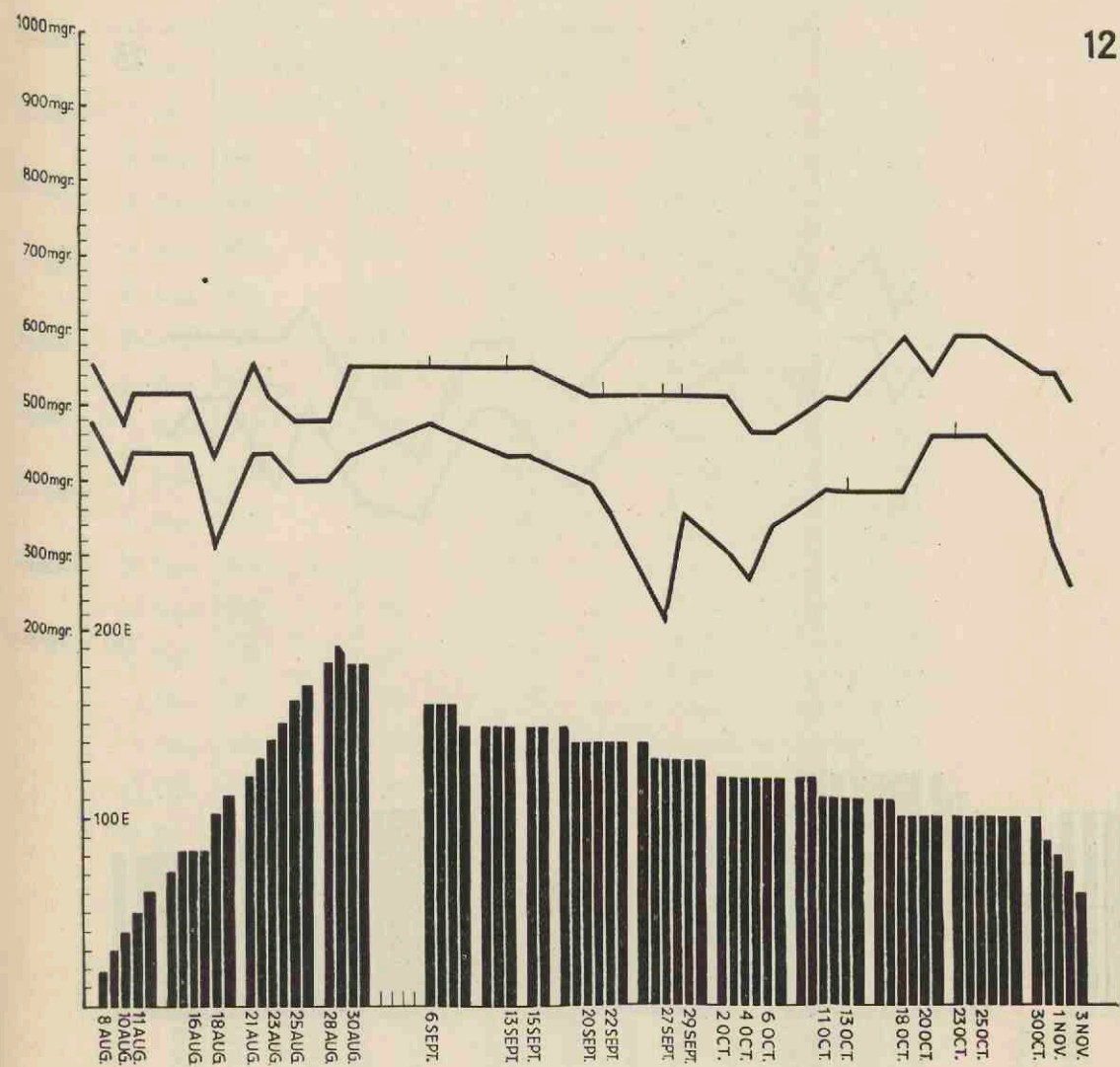
Patiënte wordt in 1939 ten tweede male opgenomen en 6 September wordt met de insulinekuur begonnen. De bloedvetwaarde, die eerst nuchter wordt bepaald, is vrij hoog. Direct na het begin der kuur stijgt de curve, daalt daarna weer, om verder een zeer onregelmatig verloop te hebben. Hoge toppen en lage waarden wisselen elkaar snel af.

## Patiënt 12.

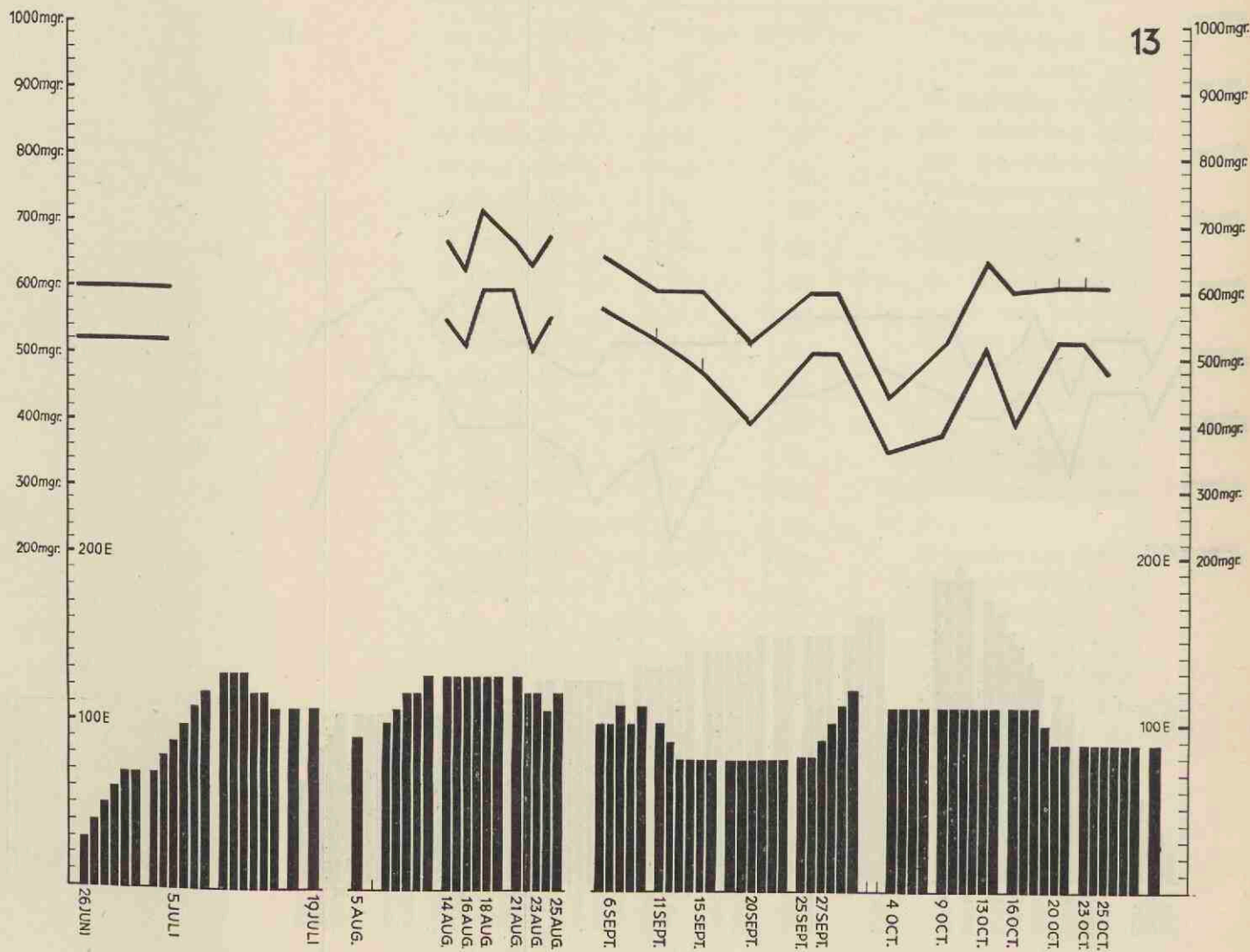
	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
8 Aug. Nuchter	480 mgr. %	80 mgr. %	560 mgr.
10 Aug.	400 ..	80 ..	480 ..
11 Aug.	440 ..	80 ..	520 ..
16 Aug.	440 ..	80 ..	520 ..
18 Aug.	320 ..	120 ..	440 ..
21 Aug.	440 ..	120 ..	560 ..
23 Aug.	440 ..	80 ..	520 ..
25 Aug.	400 ..	80 ..	480 ..
28 Aug.	400 ..	80 ..	480 ..
30 Aug.	440 ..	120 ..	560 ..
6 Sept.	480 ..	80 ..	560 ..
13 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
15 Sept.	440 ..	120 ..	560 ..
20 Sept.	400 ..	120 ..	520 ..
22 Sept.	360 ..	160 ..	520 ..
27 Sept.	240 ..	280 ..	520 ..
29 Sept.	360 ..	160 ..	520 ..
2 Oct.	320 ..	200 ..	520 ..
4 Oct.	280 ..	200 ..	480 ..
6 Oct.	360 ..	120 ..	480 ..
11 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..
13 Oct.	400 ..	120 ..	520 ..
18 Oct.	400 ..	200 ..	600 ..
20 Oct.	480 ..	80 ..	560 ..
23 Oct.	480 ..	120 ..	600 ..
25 Oct.	480 ..	120 ..	600 ..
30 Oct.	400 ..	160 ..	560 ..
1 Nov.	320 ..	240 ..	560 ..
3 Nov.	280 ..	240 ..	520 ..

Geboren 1913. Diagnose: Schizophrenie. Lichamelijk: geen bijzonderheden.

Patiënt heeft begin 1939 een aantal insulineinjecties gehad, die echter na korte tijd zijn onderbroken. 8 Augustus wordt opnieuw met een insulinekuur begonnen, de bloedvetwaarde wordt vóór het begin nuchter bepaald. Het begin der curve toont een onregelmatig verloop, daarna volgt een tijdlang een vrijwel constant blijven, waarna opnieuw een onregelmatige periode komt met nogal sterke dalingen, die direct gevolgd worden door duidelijke stijgingen, waarna opnieuw snelle dalingen.







### Patiënte 13.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
26 Juni	520 mgr. %	80 mgr. %	600 mgr. %
5 Juli	520 "	80 "	600 "
14 Aug.	560 "	120 "	680 "
16 Aug.	520 "	120 "	640 "
18 Aug.	600 "	120 "	720 "
21 Aug.	600 "	80 "	680 "
23 Aug.	520 "	120 "	640 "
25 Aug.	560 "	120 "	680 "
6 Sept.	560 "	80 "	640 "
11 Sept.	520 "	80 "	600 "
15 Sept.	480 "	120 "	600 "
20 Sept.	400 "	120 "	520 "
25 Sept.	520 "	80 "	600 "
27 Sept.	520 "	80 "	600 "
4 Oct.	360 "	80 "	440 "
9 Oct.	400 "	120 "	520 "
13 Oct.	520 "	120 "	640 "
16 Oct.	400 "	200 "	600 "
20 Oct.	520 "	80 "	600 "
23 Oct.	520 "	80 "	600 "
25 Oct.	480 "	120 "	600 "

Geboren 1911. Diagnose: Schizofrenie. Lichamelijk: geen bijzonderheden.

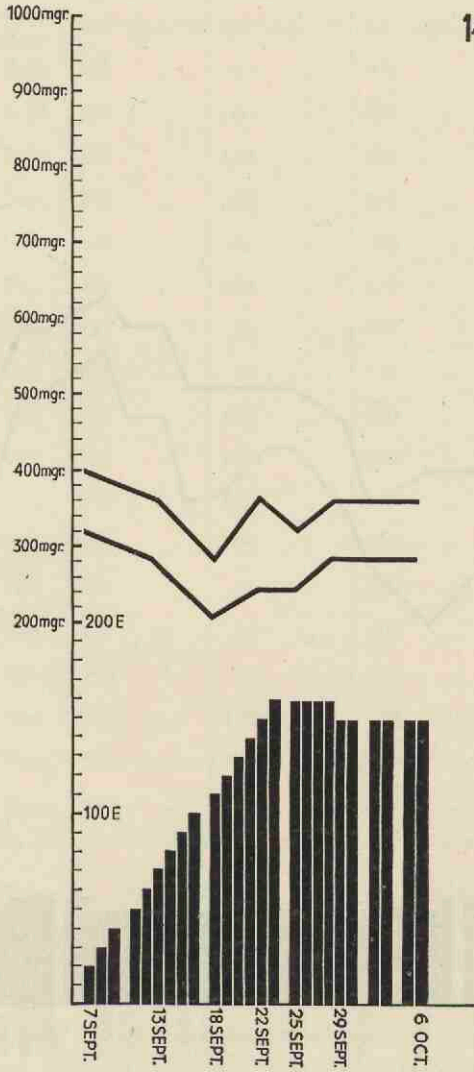
Patiënte wordt in Mei 1939 opgenomen en 26 Juni wordt met de insulinekuur begonnen. 19 Juli wordt deze gestaakt wegens verhoging van temperatuur. 5 Augustus worden de insuline-injecties hetvat. Van 25 Augustus tot 5 September vindt opnieuw een onderbreking plaats. Aangezien patiënte nauwe venen heeft en bovendien zeer onrustig is, is het niet mogelijk regelmatig vetbepalingen te doen. Later wordt zij rustiger en gaat het beter. Bij het laatste gedeelte van de curve zien wij eerst een daling, die gevolgd wordt door een stijging, waarop zeer snel opnieuw een daling volgt met een stijging. In het algemeen een onregelmatig verloop.

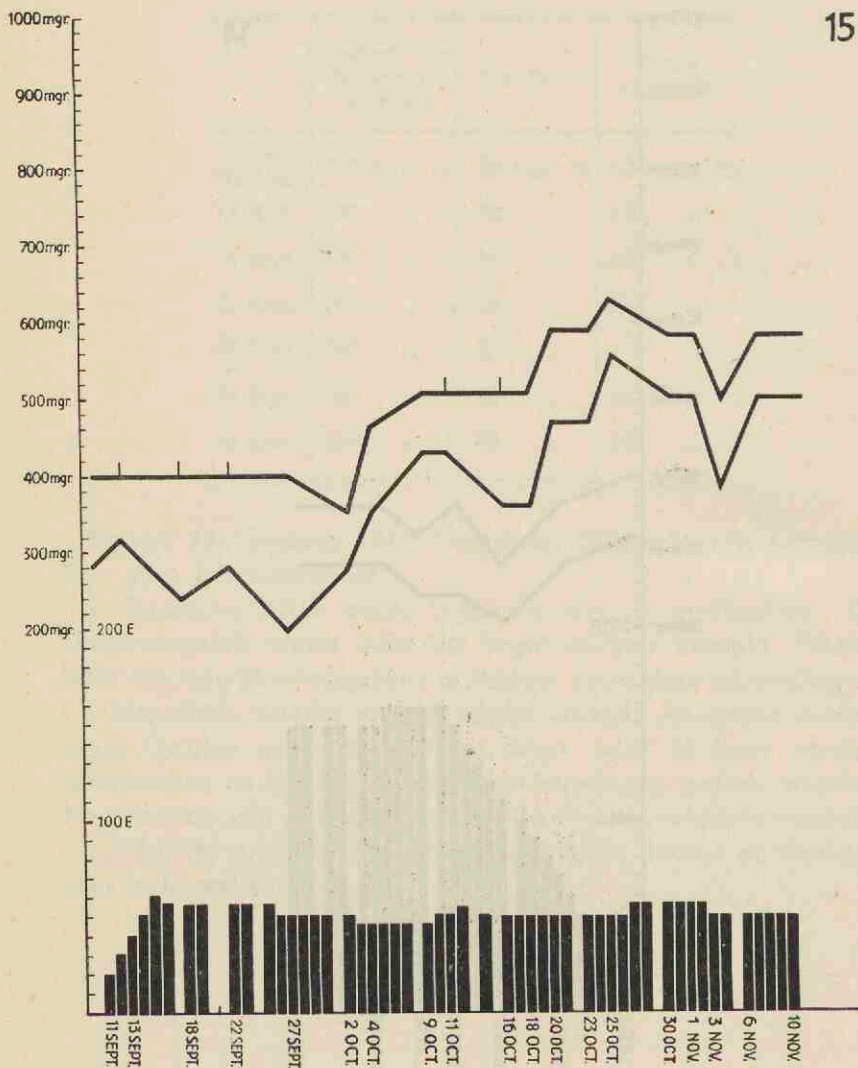
### Patiënt 14.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
7 Sept. Nuchter	320 mgr. %	80 mgr. %	400 mgr. %
13 Sept.	280 ..	80 ..	360 ..
18 Sept.	200 ..	80 ..	280 ..
22 Sept.	240 ..	120 ..	360 ..
25 Sept.	240 ..	80 ..	320 ..
29 Sept.	280 ..	80 ..	360 ..
6 Oct.	280 ..	80 ..	360 ..

**Patiënt 14.** Geboren 1919. Diagnose : Schizofrenie. Lichame-  
lijk : geen bijzonderheden.

7 September 1939 wordt begonnen met de insulinekuur. De bloedvetwaarde wordt vóór het begin nuchter bepaald. Patiënt blijkt een laag bloedvetgehalte te hebben, dat weldra tot nog lagere waarden daalt, waarna spoedig herstel intreedt. Aangezien patiënt begin October een maagbloeding krijgt, moet de kuur worden onderbroken en kunnen verder geen bepalingen gedaan worden. Na genezing van zijn maagbloeding en daarop volgende rustkuur is patiënt zover hersteld, dat er geen indicatie bestaat de insulinekuur te hervatten.





### Patiënt 15.

	Neutraal vet, cholesterine, chol.esters	Lipoiden	Totaal vetgehalte
11 Sept. Nuchter	280 mgr. %	120 mgr. %	400 mgr. %
13 Sept.	320 "	80 "	400 "
18 Sept.	240 "	160 "	400 "
22 Sept.	280 "	120 "	400 "
27 Sept.	200 "	200 "	400 "
2 Oct.	280 "	80 "	360 "
4 Oct.	360 "	120 "	480 "
9 Oct.	440 "	80 "	520 "
11 Oct.	440 "	80 "	520 "
16 Oct.	360 "	160 "	520 "
18 Oct.	360 "	160 "	520 "
20 Oct.	480 "	120 "	600 "
23 Oct.	480 "	120 "	600 "
25 Oct.	560 "	80 "	640 "
30 Oct.	520 "	80 "	600 "
1 Nov.	520 "	80 "	600 "
3 Nov.	400 "	120 "	520 "
6 Nov.	520 "	80 "	600 "
10 Nov.	520 "	80 "	600 "

**Patiënt 15.** Geboren 1912. Diagnose: Schizofrenie. Lichamelijk: geen bijzonderheden. Wasserman negatief.

11 September 1939 begint de insulinekuur. Het bloedvetgehalte wordt vóór de aanvang nuchter bepaald. Ook deze patiënt heeft een opvallend laag bloedvetgehalte, dat weldra tot nog lagere waarden afneemt. Na verloop van ongeveer 4 weken volgt hierop een duidelijke toeneming van de bloedvetwaarden, een toeneming, die gezien het oorspronkelijke lage bloedvetgehalte wel als zeer beduidend mag worden aangemerkt.

## SAMENVATTING.

Wanneer wij nu deze 15 curven eens overzien, wat is daaruit dan af te leiden?

1e. Het antwoord op de vraag of insulinetoediening invloed heeft op het vetgehalte van het bloed moet bevestigend worden beantwoord.

2e. De hoeveelheid toegediende insuline heeft op het verloop van de curve geen invloed. Er zijn patiënten, die met weinig insuline duidelijke veranderingen vertonen (no. 8 en 15), er zijn andere, die met grote hoeveelheden weinig reactie geven (no. 7).

3e. Er zijn patiënten, wier bloedvetgehalte geen verandering ondergaat (no. 9).

4e. Alle curven tonen vrijwel hetzelfde verloop.

5e. Opvallend is de lagere nuchtere waarde bij no. 14 en 15, die beide een sterke begindaling vertonen, gevolgd door een duidelijke stijging bij no. 15.

6e. Evenzo opmerkelijk is de hoge nuchtere waarde bij no. 11, waarop sterke schommelingen volgen.

7e. Het verloop van al deze curven is veel onregelmatiger dan van de curven der 12 normale nuchtere bloedvetwaarden gedurende 6 weken.

8e. Het bloedvetgehalte reageert trager dan de bloedsuiker en bovendien pas na verloop van enige dagen. Dit verklaart waarom de meeste onderzoekers geen verandering vonden.

## HOOFDSTUK 8.

### CONCLUSIE.

In de vetstofwisseling liggen nog vele onopgeloste vraagstukken. De studie van het bloedvet is van groot belang voor het vraagstuk der endocrine functies en hun stoornissen, waarschijnlijk zal het voortgezet onderzoek hiervan ons nog veel verder brengen dan zulks met de bloedsuiker het geval is geweest. Van vrijwel alle interne klieren is reeds iets bekend omtrent hun invloed op de verhouding der bloedvetten, maar onze kennis op dit punt is nog pas klein en slechts fragmentarisch. Gedeeltelijk vindt dit zijn oorzaak in de moeilijkheid en onnauwkeurigheid der methodiek van het onderzoek voor regelmatig klinisch gebruik. Met de lipocrietmethode volgens Rückert wordt aan deze bezwaren voldoende tegemoet gekomen. Zij is voor het werk in de kliniek zeer goed bruikbaar.

Dat insuline invloed heeft op het pathologische bloedvetgehalte bij diabetes mellitus was bekend. De vraag of insuline invloed heeft op het normale bloedvetgehalte moet althans ten dele in bevestigende zin worden beantwoord.

Dat Raab en andere onderzoekers geen veranderingen vonden, is uit mijn onderzoek zeer goed te verklaren. Immers Raab bepaalde het bloedvet slechts eenmaal of hoogstens enige keren achter elkaar, kort na de toediening van insuline. Uit mijn waarnemingen blijkt, dat men pas enige weken nadat dagelijks insuline is toegediend, veranderingen in de bloedvetwaarden kan aantonen.



## HOOFDSTUK 9.

### PROEVE VAN VERKLARING.

Hoe kunnen wij nu de zo juist samengevatte verschijnselen en de daaruit getrokken conclusie verklaren? Er zijn naar het mij toeschijnt de volgende mogelijkheden:

- 1e. De daling van het bloedsuikergehalte verandert ook het bloedvetgehalte.
- 2e. Het insuline werkt direct op het bloedvetgehalte, hetzij peripheer, hetzij centraal.
- 3e. De daling van de bloedsuiker beïnvloedt centraal het bloedvetgehalte.

Ad. 1e. Deze mogelijkheid moeten wij, naar ik meen, zeker uitschakelen. Al werden door mij geen bloedsuikerbepalingen gedaan, toch mogen wij, gezien de vele andere publicaties hierover, aannemen, dat daling van het bloedsuikergehalte is opgetreden en bovendien kunnen wij dit hieruit afleiden, dat bij alle patiënten een voldoende diep coma optrad. Zou nu uitsluitend onder invloed van dit lage bloedsuikergehalte een verandering van het bloedvet optreden, dan moest dit al eerder gebeuren en niet, zoals in vele gevallen blijkt, pas na enige weken.

Ad. 2e. Tegen de eerste veronderstelling hier geuit, nl. een perifere werking, is hetzelfde argument aan te voeren als ad. 1e. Zou het insuline nl. direct een verhoogde vetmobilisatie vanuit de depôts geven of wel zou door het insuline de vetafbraak in de lever zijn verminderd met als gevolg een verhoogd bloedvetgehalte of ook wel omgekeerd, dan zouden zeker reeds kort na het begin der injecties deze veranderingen merkbaar zijn.

Ad. 2e (centrale werking) en ad. 3e. Deze twee mogelijkheden lijken mij het meest waarschijnlijk. Hetzij dat het insuline in zijn geheel op het bloedvet werkt, hetzij dat het insuline een stof bevat, die uitsluitend werkt op het bloedvet en wel dat deze werking dan

optreedt via het in het diencephalon gelegen vetcentrum. Of ook dat dit gebeurt op de door mij ad. 3e genoemde manier, nl. dat de steeds weer optredende lage bloedsuikerwaarden prikkelend werken op dit diencephale vetcentrum.

Voor deze centrale werking pleit ook het over het algemeen zeer plotseling optreden der curve-veranderingen. Noch de dalingen, noch de stijgingen vinden geleidelijk plaats (zie 5, 8, 11, 14, 15). Dit toont enige overeenkomst met de bij anaemie plotseling optredende bloedvetstijgingen (de Langen, Acta Med. Scand. 1938, 97). En dan zou ook te verklaren zijn waarom pas na enige tijd deze reactie te zien is.

Smit 40) schrijft: „Bij de insulinekuur tracht men via de suikerstofwisseling een diepgaande verandering in het biologische evenwicht te brengen. In neurofysiologische zin brengt men het organisme in een toestand, waarin de parasympathicotonus overheerst. Dit gelukt echter pas na groot verzet, waarbij alle krachten, waarover het sympathico-adrenale stelsel beschikt, te hulp worden geroepen. Is de hoeveelheid ingespoten insuline groot genoeg om de weerstand te doorbreken, dan doen zich steeds duidelijker vagotone verschijnselen voor”.

Hierbij meen ik mij te moeten aansluiten en aldus de door mij gevonden veranderingen te moeten verklaren.

## SAMENVATTEND OVERZICHT.

**Hoofdstuk 1.** Nadat besproken is wat onder vetten en lipoiden verstaan moet worden volgt een overzicht van de in de literatuur door verschillende onderzoekers gepubliceerde opgaven der door hen gevonden bloedvetwaarden bij normale mensen en kinderen.

**Hoofdstuk 2.** Een samenvattend overzicht van de invloed der klieren met interne secretie op het bloedvetgehalte.

Een verhoogde werking van de **glandula thyreoidea** verlaagt het bloedvetgehalte.

Preparaten, verkregen uit de **achterkwab** van de **hypophyse** (pituitrine) hebben een verlagende invloed op de bloedvetpiegel.

Over extracten uit de **voorkwab** bestaat geen eensluidend oordeel.

Het **diencephalon**, dat in zeer nauwe samenwerking staat met de hypophyse oefent, zoals uit vele overtuigende proefnemingen blijkt een centraal regulerende invloed op het bloedvet uit.

Een verhoogde werking van het **vrouwelijk genitaal apparaat**, zoals blijkt uit waarnemingen tijdens de zwangerschap vermindert het bloedvetgehalte. Zeer waarschijnlijk is, dat deze vermindering optreedt door prikkeling van de hypophyse en vermeerderde pituitrine vorming.

Over de invloed van het **merg van de bijnier**, dat **adrenaline afscheidt** is geen mening uit te spreken.

De **bijnierschors** daarentegen is van groot belang voor de vetresorptie vanuit de darm, daar deze de phosphorylering in de epitheelcellen van de darmwand regelt. Ontbreekt deze werking, dan wordt geen vet opgenomen.

Het **pancreas** vormt behalve het insuline waarschijnlijk nog een ander hormoon, het **lipocaic**. Dit beïnvloedt in gunstige zin de pathologische ophoping van vet in de lever, die wij zien optreden bij gedepancreatiseerde honden. Deze honden, die eerst gunstig op insuline alleen reageren, worden na enige tijd overgevoelig voor insuline, scheiden geen suiker meer uit, het bloedvetgehalte daalt en een sterke vetophoping in de lever treedt op. Wordt aan deze dieren lipocaic gegeven dan treedt zeer snel genezing op.

**Hoofdstuk 3.** De mededelingen van verschillende onderzoekers over de insulinerwerking op het bloedvetgehalte worden vermeld. Over het algemeen wordt gevonden, dat insuline het bloedvetgehalte bij diabetespatiënten, wanneer dit verhoogd is, doet verminderen. Bij normale gezonde personen ondergaat het bloedvetgehalte geen verandering door insuline.

Sommige menen, dat de verandering van het bloedvet een gevolg is van die in de suikerstofwisseling, andere daarentegen zijn van oordeel, dat het insuline twee stoffen bevat waarvan de één de koolhydraatstofwisseling de ander direct de vetstofwisseling regelt.

**Hoofdstuk 4.** Veranderingen in het organisme, veroorzaakt door grote hoeveelheden insuline worden hier op grond van gedane publicaties medegedeeld.

**Het witte bloedbeeld.** Na een korte tijd durende leukopenie volgt een leukocytose met relatieve lymphonie.

**De pols** is versneld, later vaak vertraagd.

**De stofwisseling** neemt toe.

**Het electrocardiogram** vertoont afwijkingen, die wijzen op een voorbijgaande beïnvloeding van de hartspier.

**De bloeddruk** daalt korte tijd en stijgt daarna.

**Het calcium** gehalte van het bloed blijft gelijk evenals het **ureum** gehalte.

**Het kalium** gehalte schijnt toe te nemen.

**De phosphorspiegel** daalt.

Over het **chloor** en **cholesterine** gehalte van het bloed is geen oordeel te vormen op grond der tot nu toe bekende publicaties.

**De bloedbezinking** schijnt geen verandering te ondergaan.

**Hoofdstuk 5.** Na een korte vermelding van de verschillende methoden tot het bepalen van vetten in het bloed wordt de bij de bewerking van dit proefschrift gebruikte methode van R ü c k e r t en zijn praktische toepassing beschreven.

**Hoofdstuk 6.** Eigen bepalingen van het normale bloedvetgehalte bij gezonde nuchtere personen geven als resultaat, dat de waarden voor neutraalvet, cholesterine en cholesterineesters tezamen het meeste liggen tussen 320 en 440 mgr. per 100 c.c. bloedserum, gemiddeld 367 mgr. en die voor het totaalvetgehalte tussen

400 en 600 mgr. per 100 c.c. bloedserum, gemiddeld 489 mgr.

Deze uitkomsten stemmen overeen met de getallen, gevonden door andere onderzoekers, die van diverse methoden gebruik maakten. Hieruit blijkt, dat de methode van R ü c k e r t, die door zijn grotere eenvoud ons de mogelijkheid geeft serieonderzoekingen te verrichten, volkomen betrouwbaar is.

Ook werd het normale nuchtere bloedvetgehalte nagegaan bij 12 gezonde personen gedurende 6 weken, éénmaal per week. Ofschoon er schommelingen in de gevonden waarden voorkomen, toch blijken deze gering te zijn, zodat gezegd kan worden, dat ieder mens een eigen individueel nuchter bloedvetgehalte heeft.

**Hoofdstuk 7.** De uitkomsten van de toediening van grote hoeveelheden insuline bij de kuur volgens S a k e l aan psychotische patiënten worden hier medegedeeld.

Gevonden wordt, dat de bloedvetwaarde na verloop van enige tijd bij de meeste patiënten, onafhankelijk van de hoeveelheid insuline veranderingen vertoont.

**Hoofdstuk 8.** De conclusie van het onderzoek luidt, dat de vraag of insuline invloed heeft op het normale bloedvetgehalte althans ten dele bevestigend moet beantwoord worden.

**Hoofdstuk 9.** Na overwogen te hebben welke mogelijkheden er zijn om de werking van het insuline op het bloedvetgehalte te verklaren, komt onderzoeker tot de mening, dat een centrale werking van het insuline het meest waarschijnlijk is.

## ENDERGEBNIS DER UNTERSUCHUNG.

In Bezug auf den Stoffwechsel des Fettes gibt es viele, noch nicht gelöste Fragen.

Das Studium des Blutfettes ist für die Frage der endocrinen Funktionen und ihrer Abweichungen von grösster Bedeutung.

Wahrscheinlich wird nähere Forschung des Blutfettes uns noch viel mehr lehren als die Untersuchungen des Blutzuckers.

Von fast allen internen Drüsen wissen wir schon etwas hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutfette, aber unsere Kenntnisse sind nur klein und fragmentarisch. Zum Teile wird dies verursacht durch die Kompliziertheit und Ungenauigkeit der Untersuchungsmethoden für regelmässig klinischen Gebrauch. Die neue, von Rückert mitgeteilte Haemolipokritmethode beseitigt diese Schwierigkeiten zur Genüge. Sie ist für die Arbeit in der Klinik sehr gut brauchbar.

Es war bekannt, dass Insulin den pathologischen Blutfettgehalt beim Diabetes mellitus beeinflusst.

Die Frage, ob Insulin den normalen Blutfettgehalt beeinflusst muss, wenigstens zum Teil, affirmativ beantwortet werden.

Dass Raab und andere Untersucher keine Änderungen fanden, lässt sich aus meinen Ergebnissen sehr gut erklären. Bestimmt doch Raab das Blutfett nur einmal oder höchstens einige Male hinter einander, kurz nach der Verabreichung von Insulin.

Aus meinen Beobachtungen ergibt sich, dass erst einige Wochen nachdem täglich Insulin gegeben ist, Änderungen in dem Blutfettgehalt anweisbar sind.

Nach Darlegung von theoretischen Überlegungen ist Untersucher der Meinung, dass das Insulin als ganzes das Blutfett beeinflusst oder dass das Insulin einen Stoff enthält, der ausschliesslich diese Beeinflussung bewirkt.

Weiter ist er der Ansicht, dass diese Wirkung Statt findet auf dem Wege des Fettzentrums, das im Diencephalon lokalisiert ist.

## RÉSUMÉ.

Il y a une multitude de problèmes à résoudre dans le domaine du métabolisme de la graisse.

L'étude de la graisse du sang a la plus grande importance pour la connaissance des fonctions du système endocrine et de ses anomalies.

Il est très probable qu'un examen plus approfondi de la graisse du sang nous en apprendra plus long que celui du sucre sanguin.

De presque toutes les glandes internes nous savons quelque chose par rapport à leur action sur les graisses du sang. Si ces connaissances sont très peu complètes, c'est entre autres, que les méthodes d'analyse sont compliquées et inexactes et par conséquent point aptes à l'usage clinique. La méthode nouvelle, publiée par R ü c k e r t, „die Haemolipocritmethode", qui remédie à ces inconvénients se prête parfaitement à l'usage clinique.

On sait depuis longtemps, que l'insuline influe sur la teneur pathologique du sang en graisse en cas de diabète mellite.

A la question si l'insuline influe sur la teneur normale du sang en graisse, il faut répondre, en partie du moins, affirmativement.

On s'explique très bien, en voyant mes résultats, que R a a b et d'autres expérimentateurs n'ont pas trouvé de changements. R a a b détermine la graisse du sang seulement une fois ou, tout au plus, deux ou trois fois de suite, peu de temps après que l'injection d'insuline s'est faite.

Il résulte de mes expériences qu'il faut, qu'on donne régulièrement tous les jours des injections d'insuline pendant quelques semaines, pour qu'un changement se produise.

Après avoir exposé des réflexions théoriques l'observateur arrive à la conclusion suivante : L'insuline tout entière influe sur la graisse du sang ou bien l'insuline contient une substance qui, à elle seule, produit une influence.

En outre, il suppose que cette action se fait au moyen du centre de la graisse, qui est localisé au diencéphalon.

## LITERATUURVERMELDING.

1. Zentralblatt für Physiologie 1908, 21, bladz. 102.
2. Wiener Klinische Wochenschrift 1907, 20, bladz. 851.
3. Sitzungsberichte der Kaiserl. Academie der Wissenschaften 1911, 120, bladz. 127.
4. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1924, 40, bladz. 323.
5. Biochem. Zeitschrift 1925, 158, bladz. 403.
6. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1926, Band 49.
7. Ergebnisse der Physiologie 1928, 26, bladz. 1.
8. Pflügers Archiv für die ges. Physiologie 1928, 219, bladz. 733.
9. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1930, 15, bladz. 221.
10. The Journal of Biol. Chemistry 1928, 76, bladz. 1.
11. Biochem. Zeitschrift 1918, 90, bladz. 383.
12. Biochem. Zeitschrift 1918, 91, bladz. 111.
13. Biochem. Zeitschrift 1918, 86, bladz. 1.
14. Archiv für Gynaekologie 1933, 153, bladz. 571.
15. Proefschrift Leiden 1930.
16. Lehrbuch der chemischen Physiologie 1921.
17. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1920, bladz. 1081.
18. Biochem. Zeitschrift 1926, 177, bladz. 460.
19. Acta Medica Scandinavica 1938, 97, bladz. 427.
20. Biochem. Zeitschrift 1925, 158, bladz. 417.
21. Biochem. Zeitschrift 1925, 158, bladz. 422.
22. Zeitschrift für Klinische Medizin 1931, 115, bladz. 454.
23. Klinische Wochenschrift 1926, bladz. 1516.
24. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1928, 62, bladz. 366.
25. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1933, 89, bladz. 588.
26. Klinische Wochenschrift 1934, 24 Februari.
27. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1933, 90, bladz. 729.
28. The Journal of Physiology 1925, 60, bladz. 69.
29. Wiener Klinische Wochenschrift 1929, 42, bladz. 238.
30. Klinische Wochenschrift 1928, bladz. 1381.
31. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1933, 89, bladz. 615.
32. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1926, 53, bladz. 317.
33. Comptes rendus hebdomad. de la Soc. de Biologie 1930, 3, bladz. 67.
34. Skand. Archiv für Physiologie 1927, 51, bladz. 167.
35. Comptes rendus hebdomad. de la Soc. de Biologie 1931, 2, bladz. 377.
36. Acta brev. neerland. physiol. 1938, 8, bladz. 67.
37. Zeitschrift für die gesamte exper. Medizin 1937, 101, bladz. 69.
38. Verh. Deutscher Ges. innerer Medizin 1938, bladz. 242.
39. Archiv. ital. pediatr. 1935, 3, bladz. 369.
40. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1939, 46, bladz. 5456.
41. Mitteilungen Japans Ges. Gynaecologie 1935, 30.



42. Vlaamsch Geneeskundig Tijdschrift 1939, 13.
43. The Journal of the American Medical Association 1940, 6 Januari, blz. 29.
44. The Journal of the American Medical Association 1923, bladz. 1597.
45. Deutsche Med. Wochenschrift 1923, 45, bladz. 1408.
46. Deutsche Med. Wochenschrift 1923, bladz. 1546.
47. Deutsche Med. Wochenschrift 1924, bladz. 362.
48. Biochem. Zeitschrift 1924, 146, bladz. 307.
49. Biochem. Zeitschrift 1929, 214, bladz. 482.
50. Biochem. Zeitschrift 1931, 231, bladz. 113.
51. Biochem. Zeitschrift 1931, 241, bladz. 87.
52. The Journal of Physiology 1925, 60, bladz. 41.
53. Biochem. Zeitschrift 1927, 189, bladz. 322.
54. Biochem. Zeitschrift 1928, 193, bladz. 187.
55. Roczn. psychjatr. H 28, bladz. 157—164.
56. Now psychjatr. 13, bladz. 213.
57. Schweiz. Med. Wochenschrift 1936, bladz. 935.
58. Psych. neurol. Wochenschrift 1937, bladz. 343.
59. Schweiz. Med. Wochenschrift 1936, bladz. 961.
60. Schweiz. Med. Wochenschrift 1936, bladz. 689.
61. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1939, bladz. 4366.
62. Psychiatrische Bladen 1938, 42, bladz. 142.
63. Schweiz. Archiv Neurolog. 1937, 39.
64. Archiv Kreislaufforschungen 1937, 2, bladz. 70.
65. Monatschrift Psychiatr. 1938, 100, bladz. 248 en 313.
66. Ann. intern. Med. 1938, 12, bladz. 853.
67. The Lancet 1939, 1, bladz. 871.
68. Zentralblatt für Psychiatr. und Neurol., Band 93, referaat uit Russisch tijdschrift.
69. Helvet. med. acta 1936, 3, bladz. 879.
70. Psychiatrische Bladen, 40, bladz. 944.
71. The Amer. Journal of the Medical Sciences 1938, 195, bladz. 802.
72. Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 1937, bladz. 4373.
73. Biochem. Zeitschrift 1924, 144, bladz. 379.
74. Scand. Archiv für Physiologie 1926, 48, bladz. 267.
75. Proefschrift Utrecht, 1934.
76. Klinische Wochenschrift 1931, 40, bladz. 1853.





## STELLINGEN.

### I.

Het is zeer wenselijk, dat aan de grote inrichtingen voor verpleging van zenuw- en zielszieken een internist is verbonden.

### II.

Bloedvetbepalingen zijn zeker van even groot belang als bloedsuikerbepalingen.

### III.

Aangezien een objectieve maatstaf ter beoordeling van de psychische toestand bij schizofrenen ontbreekt, is het niet mogelijk thans reeds een oordeel uit te spreken over de resultaten van de kuur volgens Sakel.

### IV.

De mening van Randall en anderen, dat er verband bestaat tussen de bloedvetspiegel en de verbetering der psychose bij de Sakelse kuur, is onjuist.

### V.

De verkoop van dagénan worde beperkt tot apotheken, uitsluitend op recept, speciaal met het oog op het sociale gevaar der gonorrhoe.

### VI.

In plaats van een hoge tang doe men sectio caesarea.

### VII.

Bij röntgenkater geve men vitamine B<sub>1</sub>.

### VIII.

Een secundaire anaemie is niet te genezen door het uitsluitend toedienen van ijzerhoudende voedingsmiddelen.



IX.

Onder de exogene oorzaken, die medewerken tot het ontstaan van primair longcarcinoom, vormt het toenemend gebruik van tabak, vooral dat van sigaretten, een voorname factor.

X.

Het gebruik van volkorenbrood worde in het belang van de volksgezondheid bevorderd.

XI.

De methode van Ogin o-K n a u s is onbetrouwbaar.

XII.

Bij de z.g. essentiële hypertensie overwege men eenzijdige resectie van den Nervus splanchnicus.

XIII.

De tot nu toe geldende verklaring van de caissonziekte is niet of slechts ten dele juist.

XIV.

De toediening van sulphanilamide op grond van oogheelkundige indicatie geschiede per os.

XV.

De door Böhler voorgestelde behandeling van de wervelbreuk is zeker niet als algemeen geldende methode te aanvaarden.

XVI.

Bij de seminaristische studie der Godgeleerdheid worde de ethiek hoofdvak, zulks naar de bedoeling van het Oude en Nieuwe Testament.

Inleiding tot de zielkunde en psychologische capita selecta moeten voor theologische studenten examenvak worden.

Hun worde ook onderwijs gegeven in het gedrag aan het ziekbed.











