

Atherosclerose en
Coronair thrombose

Kamer Voorzitter G.O.

No 373

[LITERATUUROVERZICHT

OVER ATHEROSCLEROSE]

DOOR DR J. GROEN EN

R.M. VAN DER HEIDE



Kamer Voorzitter G.O.

edtherosclerose / alg Prof. Polman

la 101

Atherosclerose

20 september 56.
Postbus 297

56 H 2144.

2.

Aan de Uitgevers Wyt - Rotterdam,
Pieter de Hoeweg 111,
Rotterdam (W.).

Op verzoek van de voorzitter van de Gezondheidsorganisatie T.N.O., Prof. Dr. A. Polman, doe ik U hierbij toekomen zijn "Voorwoord" voor de publikatie "Atherosclerose en coronairthrombose". Gaarne ontvangt Prof. Polman voor het afdrucken nog een drukproef, terwijl het ook op prijs zal worden gesteld, indien U ons te zijner tijd de datum van verschijning zouwt willen opgeven.

De afdruk van het tekstgedeelte van de publikatie is hierbij gevoegd.

De secretaris,

A.E. Winkel

(A.E. Winkel)

RvdW

VOORWOORD

Het dieper inzicht, dat zich in de laatste eeuw inzake de verwekkers van talrijke infectieziekten heeft ontwikkeld, heeft het mogelijk gemaakt doeltreffender op te treden tegen vele van deze belagers van de mens. De verlenging van de gemiddelde levensverwachting van de mens vooral in de Westerse landen is voor een belangrijk deel een gevolg van de grotere mogelijkheden van effectieve bestrijding van infecties van uiteenlopende aard. Dit is uitermate verheugend. Voor ontelbaar velen werd de kans om hun normale levenscyclus af te wikkelen vergroot, velen kregen zelfs de gelegenheid oud te worden.

Het beeld van de bevolkingspathologie is in de laatste halve eeuw radicaal veranderd: acute ziekten, waaronder de infectieziekten, zijn sterk teruggedrongen, al vereisen zij grote waakzaamheid. De verheugenis wordt evenwel sterk getemperd, doordat z.g. degeneratieve ziekten een veel grotere plaats gingen innemen in de pathologie van de laatste decennia. De belangrijkste groep naast die van de maligne tumoren wordt wel gevormd door hart- en vaatziekten, de grote levensbedreigers van deze tijd. In deze groep neemt de atherosclerosis een dominerende plaats in. Het is dan ook mede om deze reden, dat de Gezondheidsorganisatie T.N.O., die tot taak heeft: te "bevorderen dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de volksgezondheid" de atherosclerosis in haar programma heeft betrokken. Dit geschiedt behalve door het beschikbaar stellen van geldmiddelen door het coördineren van onderzoekingen op dit gebied, voor zover deze zich hiervoor lenen.

De aanpak van het vraagstuk kan langs zeer verschillende kanalen geschieden en dit geschiedt dan ook in het kader van de Gezondheidsorganisatie. Een belangrijk onderdeel van het werken in georganiseerd verband op het onderhavige gebied is wel het verschaffen van een doelmatig overzicht van de gecompliceerde problematiek. De betreffende werkgroep van de Gezondheidsorganisatie heeft zich dan ook gelukkig mogen prijzen, dat een tweetal competente onderzoekers uit haar midden zich bereid verklaard heeft een dergelijk overzicht samen te stellen.

Ieder, die uit hoofde van zijn werk voor de noodzaak heeft gestaan een literatuuroverzicht samen te stellen en in de veelheid van gedachten lijn te brengen, zal beseffen, welk een enorme geestelijke arbeid ge-comprimeerd is in het onderhavige werk.

Het is te wensen, dat deze publikatie de verbreiding ontvangt, die zij verdient.

A. Polman

voorzitter van de
Gezondheidsorganisatie T.N.O.

No 373

Atherosclerose / Verslag

Met 56 H 1089, 15 mei '56 P.

2/Best. R.P. No 373

AFSCHRIFT (Bij ing. no. 56 H 0561).

met 56 H 929 d.d. 26 april '56
a / Advies

Uit de Tweede Kliniek voor Inwendige Ziekten in het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam.

Kamer Voorzitter G.O.

ATHEROSCLEROSE

Samenvattend overzicht

door

Dr. J. Groen, eerste geneesheer ')

en

R.M. van der Heide, internist ")

Inleiding.

Het heeft merkwaardig lang geduurd alvorens de clinici van de patholoog-anatomen hadden geleerd te onderscheiden tussen arteriosclerose, atheroma en atherosclerose (1). Atheroma, eigenlijk beter atherosis genoemd, is anatomisch gekenmerkt door plaque-vormige endotheel-proliferatie en de aanwezigheid van depôts van lipiden voornamelijk in de intima van grote en middelgrote arteriën (aorta en hoofdtakken, aa cerebri, renalis en coronariae cordis) in latere stadia gepaard met calcificatie en ulceratie. Dit proces dient onderscheiden te worden van arteriosclerose, een laesie van de media bij voorkeur in de periphere slagaderen (en daar vaak als "type Mönckeberg" betiteld), die gepaard gaat met veranderingen in de Amica elastica ("elastose"), fibrose en hyaline-degeneratie van collageen, focale necrose en calciumafzetting. Hoewel beide processen in zuivere vorm kunnen voorkomen, is de combinatie vooral op oudere leeftijd zeer gewoon; deze combinatie kan zowel in verschillende vaten van hetzelfde individu als in hetzelfde vat aangetroffen worden; men spreekt dan van atherosclerosis.

Doordat vroeger geen scherp onderscheid gemaakt werd tussen beide aandoeningen zijn vaak verkeerde conclusies getrokken over het ontstaan van atherosclerose. De vroeger algemeen aanvaarde mening dat atheroma en -sclerose een onvermijdelijk gevolg zouden zijn van veroudering en slijtage werd gelogenstraft door onderzoekingen, waaruit het voorkomen van atherosclerose bij jonge mensen (2)(3)(4)(4a)(5) en de afwezigheid ervan bij sommige zeer oude bleek. Weliswaar neemt de ziekte in uitgebreidheid en frequentie met de leeftijd toe, doch de correlatie is niet absoluut. Daarentegen schijnt een veel meer "rechtlijnig" verband tussen leeftijd en arteriosclerose ("elastose") te bestaan.

De laatste jaren is vooral aan de atherosis en atherosclerose aandacht gewijd, omdat de localisatie van dit proces in coronair-, nier- en hersenvaten, in geringe graad zonder klinische betekenis, aanleiding kan geven tot ernstige toestanden wanneer het proces door complicatie met thrombose, bloeding in de vaatwand of op andere wijze voert tot ischaemie van grotere of kleinere delen van de hartspier, de nieren of de hersenen. Zulke vaatafsluitingen kunnen acuut of geleidelijk verlopen, zij kunnen circumscripte of meer diffuse ischaemische veranderingen veroorzaken, waarvan verschillende klinische beelden het gevolg kunnen zijn. Vooral de groep der z.g. ischaemische hartziekten, waaronder wij dus zowel de acute coronairthrombose met het

- macroscopische -

1) Uitgewerkt verslag van een voordracht, gehouden op 18 april 1955 voor de cursus Cardiologie te Leiden en op 21 januari 1956 voor de Nederlandse Verenigingen voor Voedingsleer en Gerontologie te Amsterdam.

2) Met steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O.
T.N.O.

macroscopische hartinfarct, als de meer diffuse myodegeneratio cordis als gevolg van multipale kleine vaatafsluitingen, verstaan, vormt door haar hoge morbiditeit en mortaliteit een ernstig probleem, dat studie en oplossing vraagt. Daarbij dienen wij ons ervan bewust te zijn, dat atherosclerose en coronair-occlusie niet zonder meer het gevolg behoeven te zijn van hetzelfde proces. De klinische ervaring pleit daar zelfs tegen: Atherosclerose is evenals arteriosclerosis een langzaam voortschrijdende ziekte, waardoor de elasticiteit van de slagaderen in de loop van de jaren achteruit gaat, doch waarvan men, tot op hoge leeftijd weinig hoeft te bespeuren, mits de vaten open blijven. Daarentegen ontstaan b.v. coronaire afsluitingen meestal acuut en niet zelden bij patiënten die nog betrekkelijk weinig atheromatose van de aorta of zelfs van de coronairvaten hebben. Dit wijst erop, dat:

- a) de localisatie der atherosclerotische haarden, en
- b) het ontstaan van de vaatafsluiting (de "thrombose")

beide van groot belang voor het klinische beeld en het uiteindelijke beloop zeer wel het gevolg kunnen zijn van andere processen als die welke de intima-vervetting en proliferatie veroorzaken. Men moet deze multicausale genese der ischaemische hartziekten wel in het oog houden. Men mag b.v. uit statistieken die een hoge frequentie van de coronairthrombose bij mannen aantonen, niet concluderen, dat atherosclerose bij de man meer voorkomt dan bij de vrouw. Het is evenmin geoorloofd uit proeven over het verwekken van aorta-atheromatose bij het konijn zonder meer conclusies te trekken over de ontstaanswijze van de coronairthrombose bij de mens. Men heeft hier te doen met verwante, elkaar als regel begeleidende, bevorderende en complicerende, doch niet identieke processen.

Geografische Pathologie der Atherosclerose.

Vele jaren heeft men gemeend, dat atherosclerose een ubiquitair voorkomende ziekte zou zijn. Dit is echter geenszins het geval. De ervaring, zowel van klinici, als van patholoog-anatomen in verschillende landen, heeft belangrijke verschillen in frequentie van deze ziekte in die landen aan het licht gebracht. In de meeste westerse landen komen de hart- en vaatziekten die met atherosclerose samenhangen zeer frequent voor; in sommige oosterse landen ziet men ze, tot verbazing van de westerse artsen die daar werken, opvallend weinig (6). Dit verschil in geografische verbreiding lijkt niet zozeer samen te hangen met rasverschillen als met levensgewoonten. Chinezen in Noord-China b.v. hebben volgens Snapper weinig atherosclerose (7), terwijl bij Chinezen van rijpere leeftijd in Indonesië volgens de Langen en Hymans (6) atherosclerose en coronairthrombose frequent worden aangetroffen. Negers in Centraal Afrika hebben weinig atherosclerose (8) in tegenstelling tot hun rasgenoten die onder andere omstandigheden in Amerika leven (9). Iets dergelijks is in Israël waargenomen. Daar vindt men coronairthrombose zeer frequent onder de Joden, afkomstig uit Polen, Rusland, Duitsland en de Verenigde Staten. Bij sommige Joden uit het nabije Oosten, waarvan vooral de Yemenitische Joden als groep bestudeerd zijn, vindt men vrijwel geen gevallen van coronair-occlusie (10)(11). Dit gaat gepaard met - wat even merkwaardig is - het ontbreken van andere ziekten, zoals ulcus duodeni, hypertensie en vetzucht (12).

Deze verschillen in frequentie, afkomstig van klinische indruk en ziekenhuisstatistieken, komen overeen met verschillen zoals die door de patholoog-anatomen bij sectie van overledenen in deze streken werden vastgesteld (6)(7)(13)(14). Ook al is het in "onderontwikkelde" landen vaak moeilijk om

de juiste leeftijd van de geobduceerden precies te weten, de volkomen afwezigheid van coronairthrombose en de uiterst geringe graden van atheromatose in aorta en coronairvaten die men bij volwassenen vindt, zijn zo anders dan ten onzent, dat zelfs indien men met een overschatting van de leeftijd rekening houdt, daardoor geen voldoende verklaring voor het verschijnsel gegeven kan zijn.

Ook sterftestatistieken, voorzover deze uit sommige oosterse landen verkrijgbaar zijn, zoals b.v. uit Japan (15), wijzen in dezelfde richting. Bij de interpretatie van deze gegevens moet men echter met twee belangrijke omstandigheden rekening houden. In de eerste plaats is de diagnostiek van de coronairthrombose in vele oosterse landen nog zo gebrekkig, dat daardoor een kwasielage sterfte aan deze ziekte in de statistiek zou kunnen verschijnen. Dezelfde moeilijkheid doet zich trouwens voor, indien men sterftestatistieken uit verschillende westerse landen met elkaar wil vergelijken. Verschillen in diagnostiek, in rubricering en in nomenclatuur kunnen op het resultaat een belangrijke invloed uitoefenen. In sommige landen b.v. wordt atherosclerose als voornaamste oorzaak weinig, in andere meer gebruikt, terwijl het vaak nog een kwestie van persoonlijke interpretatie is of de artsen een hartziekte als gevolg van hypertensie dan wel atherosclerose, dan wel als "chronische nephritis" op het overlijdensbriefje invullen. Men kan deze moeilijkheid voorlopig alleen omgaan door de totale sterfte aan alle vormen van hart-, vaat- en nierziekten die met atherosclerose samenhangen, in de verschillende landen te vergelijken. Ook dan echter blijkt dat Japan een veel lager sterfte heeft aan totale cardiovasculaire ziekten dan b.v. de Angelsaksische landen, Australië, Canada, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten of Scandinavië (Tabel I).

Nog op een tweede moeilijkheid moet men verdacht zijn. Daar de gemiddelde levensduur in de oostelijke landen aanzienlijk korter is dan die in het westen, bestaat de bevolking van westerse gebieden gewoonlijk uit meer oudere individuen dan in het oosten. Zulk een relatief oudere bevolking kan uiteraard een hogere sterfte aan hart-, vaat- en nierziekten hebben zonder dat dit hoeft te betekenen, dat levensomstandigheden, andere dan die welke de mensen langer in leven houden, het ontstaan van de ziekte bevorderen (16). Deze moeilijkheid kan worden ondervangen, hetzij door de sterfte in verschillende landen op een bepaalde samenstelling der bevolking te standaardiseren, hetzij door de sterfte per leeftijdsgroepen van b.v. 5 jaar te vergelijken. Ook dit brengt, voorzover het b.v. een vergelijking van Japan met de bovengenoemde westelijke landen betreft, een veel lagere sterfte aan hart- en vaatziekten bij personen van middelbare en oudere leeftijd in Japan aan het licht (Tabel II en III).

Maar niet alleen tussen landen met een westelijke en een oostelijke cultuur bestaan grote verschillen in sterfte aan hart- en vaatziekten. Bij vergelijking van sterftcijfers in de westelijke landen onder elkaar vindt men merkwaardige discrepanties die op het eerste gezicht niet geheel duidelijk zijn. Zo blijkt dat in Nederland de sterfte aan deze ziektegroep belangrijk lager is dan in landen met een overigens vergelijkbare bevolkingssamenstelling, zoals Scandinavië, Engeland en Wales, Canada, Australië en de Verenigde Staten (15)(16)(17). Finland neemt onder de Scandinavische landen een bijzondere plaats in. Maar zelfs in hetzelfde land komen aanzienlijke verschillen voor. Zo vond Ancel Keys een verschil in het voorkomen van cardiovasculaire ziekten bij de verschillende bevolkingsgroepen van Madrid en tussen Bologna en Napels in Italië (18). Verder is in bijna alle westelijke landen de sterfte

aan deze ziekte onder de mannen aanzienlijk hoger dan onder de vrouwen, wat in Japan niet het geval is.

Daarnaast zijn in Engeland (19) en de Verenigde Staten (15)(17) statistieken gepubliceerd waaruit een werkelijke toeneming van de sterfte aan coronair-thrombose in dezelfde leeftijdsgroepen, dus afgezien van de veroudering der bevolking, vooral bij mannen duidelijk naar voren komt. Het alarmerende hiervan is dat de ziekte in de Verenigde Staten thans klinisch en patholoog-anatomisch reeds bij mannen van onder de 40 jaar niet zelden wordt gezien (2)(3)(4)(4a)(15). Deze cijfers, gevoegd bij de hierboven beschreven ervaringen vormen sterke aanwijzingen dat het verschil in frequentie van atherosclerose en ischaemische hartziekten in verschillende landen meer verband houdt met verschillen in levensgewoonten dan met raciale samenstelling of leeftijdsopbouw van de bevolking. Blijkbaar spelen in de aetiologie en het beloop van de atherosclerotische hartziekten exogene factoren een grote rol. Dergelijke vergelijkende epidemiologische studies zijn dus in staat de clinicus en experimentator belangrijke aanwijzingen te geven omtrent de aard van de factoren die mogelijk op het ontstaan van atherosclerose en coronairthrombose een invloed uitoefenen.

Exogene en Endogene Factoren.

Van deze factoren heeft men aan de volgende het meeste aandacht gewijd:

- a) Voeding.
- b) Lichaamsbeweging.
- c) Overwerk.
- d) Emotionele invloeden ("spanning, stress").
- e) Koude.
- f) Tabak en alcohol, mogelijk in verband met de voorgaande factoren c) en d).
- g) Infecties.

Daar geen enkele ziekte alléén exogeen kan ontstaan heeft men ook endogene factoren bestudeerd en daarvan voornamelijk de volgende, die wij later zullen bespreken:

- a) Leeftijd, c.q. veroudering.
- b) Vetzucht (hoewel deze toestand in belangrijke mate wordt bepaald door de onderlinge verhouding van de exogene factoren voeding en lichaamsbeweging).
- c) Concomitterende ziekten, in het bijzonder hypertensie en diabetes.
- d) Constitutionele, respectievelijk hereditaire predispositie.
- e) Stofwisselingsstoornissen. Deze staan deels in relatie tot de vorige factor, deels werken zij in samenhang met de voeding.
- f) Sexe.

In het algemeen werken deze factoren niet onafhankelijk van elkaar; zij zijn dan ook b.v. bij de studie van verschillende bevolkingsgroepen niet altijd uit elkaar te houden. Een neger uit de binnenlanden van Afrika gebruikt niet alleen een andere voeding en andere genotmiddelen, hij leeft ook onder geheel andere economische, sociale en emotionele omstandigheden dan zijn Amerikaanse rasgenoot. Verschillen in frequentie van coronairthrombose tussen mannen en vrouwen kunnen uiteraard op een verschil in chromosoom-patroon of hormoonspiegel berusten, zij kunnen echter evenzeer samenhangen met de verschillende levenswijze van de beide geslachten. Ook in de hier volgende beschouwingen zal het daarom niet altijd mogelijk zijn om iedere factor geheel gescheiden van de andere te behandelen.

Voeding.

Zowel bij de artsen als bij het publiek bestaat de wijd verbreide indruk, dat veeleterij, d.w.z. calorische overvoeding het ontstaan van "slagaderverkalking" bevordert. Deze indruk kan tot op zekere hoogte juist zijn, doch is blijkbaar moeilijk te bewijzen. Men beroept zich daarbij gewoonlijk op de statistieken der levensverzekeringsmaatschappijen. In ons land zijn deze helaas niet beschikbaar, maar in de U.S.A. tonen de statistieken der grote maatschappijen een verhoogde sterfte aan allerlei ziekten bij mensen die op het tijdstip van hun keuring voor hun leeftijd en lengte te hoog gewicht hadden (20)(21). Het is mogelijk, dat de calorische overvoeding, die tot de vetzucht heeft geleid het ontstaan van atherosclerose, respectievelijk coronairthrombose bevordert, maar het is ook denkbaar, dat bepaalde bestanddelen in de voeding, die vetzuchtigen in verhoogde hoeveelheid tot zich nemen, de oorzakelijke factoren zijn. Wij komen hierop nog terug. Bij proefdieren verwekte experimentele atherosclerose schijnt door overmatige calorietoediening bevorderd te worden (22). Dat calorische overvoeding alléén echter onvoldoende is om atherosclerose en coronairthrombose te verwekken, weet ieder clinicus die coronairthrombose en de chronische vormen van hartziekten weliswaar vaker ziet bij overvoede patiënten, doch ook en zelfs in niet geringe frequentie bij volstrekt niet overmatig veel-etende mannen.

Het is vooral Ancel Keys (23)(24)(25) die uit statistieken heeft trachten af te leiden, dat het niet zozeer de totale calorieënopneming is als wel het aandeel dat vetten daarin leveren, dat verantwoordelijk is voor het verschil in sterfte aan hart- en vaatziekten tussen de verschillende landen. Hij heeft daartoe deze sterfte vergeleken met het gebruik van vet per hoofd der bevolking zoals dat door economen is berekend. In deze statistieken blijkt een zeer hoge correlatie te bestaan tussen deze mortaliteit en het vetgebruik. De Verenigde Staten staan in beide opzichten bovenaan: 40 % van het totaal aantal calorieën van het menu van de gemiddelde Amerikaan, wordt geleverd door vet. In Italië en Japan is dit cijfer resp. 20 % en 8 %; in deze landen is inderdaad de mortaliteit aan hart- en vaatziekten veel geringer. In China en Indonesië, waar cijfers voor vetgebruik en mortaliteit niet met zekerheid bekend zijn, is de ervaring van clinici en voedingsonderzoekers van dien aard, dat ook hier het vrijwel afwezig zijn van ischaemische hartziekten onder de inheemse bevolking gezegd mag worden gepaard te gaan met een zeer vetarme voeding.

Er zijn ook pathologisch-anatomische waarnemingen die op hetzelfde wijzen. Henschen (26) b.v. heeft een aantal jaren de graad van atherosclerose nagegaan in drie verschillende steden van Zweden, in het noorden, in Stockholm en in het zuiden. Terwijl de rassamenstelling van de bevolking van Zweden vrijwel homogeen is, is er een aanzienlijk verschil in voeding tussen deze gebieden, waarbij Noord-Zweden zich vooral onderscheidt doordat de voeding er karig aan vet is. De geobduceerde lijken in Noord-Zweden vertonen inderdaad opvallend veel minder atherosclerose dan die in Stockholm en Lund.

Men kan er in dit verband op wijzen, dat in de meeste welvarende landen de laatste halve eeuw het gebruik van vet in de voeding aanzienlijk is gestegen. Deze stijging gaat nog gestadig door (27), ook in Nederland (28)(29)(30). Dit lijkt dus te correleren met de stijging in de frequentie van een sterfte aan atherosclerotische hartziekten die in de meeste landen is waargenomen.

Een andere steun voor deze correlatie vormen de ervaringen in verschillende landen tijdens de laatste wereldoorlog. Niet alleen klinisch, doch ook patholoog-anatomisch werden toen minder atherosclerotische complicaties gezien

in Noorwegen, Finland en Zweden. Malmros (31) beschreef een daling in de mortaliteit aan atherosclerose van hart- en bloedvaten in deze drie landen tijdens de jaren van voedselbeperking die voornamelijk eieren en vetten betrof. In de Verenigde Staten, waar geen voedsel- respectievelijk vetschaarste heerste, kwam zulk een daling niet voor. Dedichen c.s. (32) en Ström en Jensen (33) beschreven soortgelijke waarnemingen. In Nederland, waar een stijgende tendens in het voorkomen van en de sterfte aan hart-vaatziekten kort voor de oorlog begonnen was (16) zette deze zich nog korte tijd voort, in 1943 en 1944 was er echter een duidelijke daling volgens clinici (34) en statistici (35). Na de oorlog nam de frequentie weer snel toe. Aschoff (36) had trouwens reeds vele jaren geleden gewezen op de vermindering van atherosclerose in Duitsland tijdens en na de eerste wereldoorlog.

In arme "onontwikkelde" landen en tijdens oorlogsomstandigheden is de vetconsumptie echter niet de enige factor in de voeding die verandert. Vet-arme voedingen bevatten meestal méér koolhydraten, méér ruwe vezelstof, daarentegen minder eiwit vooral van dierlijke aard en minder cholesterol. Uit de curven van Malmros (31) is b.v. ook een verband tussen sterfte aan hart-vaatziekten en de consumptie van eieren (naar verhouding de rijkste bron voor cholesterol) in de voeding af te lezen. In Denemarken, waar tijdens de oorlog wel het vetgebruik, maar niet het gebruik van eieren afnam, daalde de sterfte aan atherosclerotische hartziekten niet. Zo kan men door epidemiologische gegevens dus wel correlaties tussen sterfte aan en frequentie van ischaemische hartziekten enerzijds en voedselgebruik anderzijds aantonen; een oorzakelijk verband met één bepaald bestanddeel in de voeding volgt daaruit echter niet zonder meer. In het bijzonder geldt dit voor de vraag in hoeverre het gebruik van cholesterol met de voeding een rol speelt in het ontstaan van atherosclerose. Wij komen hier op een aspect van het atherosclerosevraagstuk dat zozeer de aandacht in beslag heeft genomen, dat wij er uitvoeriger op in moeten gaan.

De volgende factoren wijzen op een mogelijke betekenis van cholesterol in dit opzicht:

- 1) In de haarden van atherosclerose bevindt zich veel cholesterol. Windaus (37) vond in 1910 dat plaques in de menselijke aorta 7-20 keer zoveel cholesterol en cholesterolsters bevatten als normale aorta's. Uiteraard behoeft het cholesterol daarin niet als gevolg van een eenvoudige afzetting van met het voedsel opgenomen cholesterol aanwezig te zijn, daar zich b.v. ook in oude bloedingen cholesterol afscheidt.

Experimentele atheromatose.

- 2) Een meer direct causaal verband volgde uit het werk over het experimenteel verwekken van atherosclerose bij dieren door cholesterolrijke voeding. De geschiedenis hiervan begint reeds in 1908. In dat jaar gaf de Czaar aan de Militair Geneeskundige Academie te Petersburg opdracht de oorzaak te zoeken van de vaak dodelijke diarree onder de soldaten van het toenmalige Russische leger. Men dacht aan het gebruik van ondeugdelijk vlees en Ignatowski (38) voederde daarom bedorven vlees aan konijnen. Hij vond daarbij tot zijn verbazing atherosclerose van de intima van de aorta en dit was zo belangrijk, dat hij (althans men krijgt die indruk uit zijn publikatie!) de oorspronkelijke opdracht van de Czaar geheel vergat. Volgende konijnen werden nu gevoerd met vers vlees, later met eieren of melk; ook deze proefdieren kregen atherosclerose zodat het wel duidelijk was, dat het bederf met deze bevinding niets te maken had en dat de verwekking van de atherosclerose evenmin aan het vlees als zodanig geweten kon worden.

Men dacht aanvankelijk, dat dierlijk eiwit de oorzaak zou kunnen zijn. Maar andere onderzoekers toonden aan, dat voeding met het wit van ei nauwelijks atherosclerose verwekte, terwijl het geel hiertoe wel in staat was; bovendien gaf ook zuivere caseïne geen atherosclerose. Daarop gelukte het Anitschkow in 1913 atherosclerose bij konijnen te verwekken door de voeding met zuiver cholesterol, toegediend in zonnebloemolie (39)(40).

Deze onderzoeken zijn lang genegeerd. Men meende, dat deze proeven bij planteneters niet zonder meer op de atherosclerose bij de mens mochten worden overgebracht. Bovendien hield het idee, dat atherosclerose onafwendbaar aan ouderdom gebonden was, de verdere ontwikkeling van het experimentele onderzoek tegen. Jaren later werd hetzelfde onderzoek echter verricht bij kippen en ook bij deze omnivore dieren bleek atherosclerose verwekt te kunnen worden (41)(42). Eveneens gelukte dit bij honden wanneer men de dieren een hypothyreoïdie bezorgde, hetzij door het wegnemen van de schildklier, hetzij door het toedienen van anti-thyreoïde stoffen (43)(44)(45). Bij apen schijnt cholesteroltoediening alleen tot atherosclerose te leiden, indien tevens een deficiëntie aan zwavelhoudende aminozuren (cystine, methionine) bestaat (46). Ook door pyridoxine deficiëntie is bij apen-atheromatose verwekt (46a). Hoe men dit moet interpreteren is nog niet duidelijk, maar in elk geval heeft men thans bij de meeste proefdieren, uitgezonderd de rat, atheromatose verwekt door het toedienen van grote doses cholesterol, eventueel met bijzondere kunstgrepen.

Het is nog steeds een open vraag of men de kunstmatig verwekte atherose wel geheel vergelijkbaar mag achten met de menselijke aandoening (36)(44)(47)(48)(48a)(49)(50). Bij het konijn is de localisatie anders: de meest uitgebreide laesies worden in de thoracale aorta gevonden, niet (zoals bij de mens) in de bifurcatie. Er zijn bij het konijn ook weinig laesies in de niervaten, geen in hersen- en retinavaten. Morphologisch lijken de vaatlaesies bij verschillende proefdiersoorten inderdaad op meer of minder ver gevorderde menselijke atheromateuze laesies: echter worden veel minder laesies in de media en eigenlijk nooit de verst gevorderde afwijking: de atheromateuze zweer gezien. Een coronairafsluiting (doch geen thrombose!) is alleen bij honden in enkele gevallen waargenomen. Bij het met cholesterol gevoede konijn vindt men, vooral wanneer grote doses cholesterol worden toegediend, behalve de atherosclerose een vergroting van de lever en milt waarin microscopisch grote hoeveelheden cholesterol in de endotheelcellen afgezet blijken te zijn. Bij de mens is dit niet of nauwelijks het geval. Ook moet men bedenken, dat de hoeveelheid cholesterol, die men aan proefdieren moet geven, naar verhouding veel groter is dan de mens zelfs in een "rijke" voeding ooit gebruikt. Een voeding die bij konijnen b.v. atherosclerose verwekt, bevat 2 % cholesterol, d.w.z. ongeveer 5 mg cholesterol per calorie. Dit betekent, dat een menselijk dieet van 3000 calorieën ongeveer 15 g. cholesterol zou moeten bevatten, hetgeen 10-20 maal meer is dan in een menselijke voeding met een cholesterolgehalte aan de hoge kant gebruikt wordt (23)(24). Toch wil dit niet zeggen, dat de zich over jaren uitstrekkende ontwikkeling van atherose bij de mens niet door exogeen toegediend cholesterol zou kunnen ontstaan. De onderzoeker heeft meestal haast; hij wil bij proefdieren liefst binnen enkele maanden of een jaar cholesterolafzetting zien en geeft dus grote doses. Met zekerheid uitgesloten is de overdraagbaarheid dezer dierproeven op de mens dus allerminst.

Bij alle dierproeven, waarbij atheromatose wordt verwekt, ziet men tevens hypercholesterolaemie ontstaan. Het cholesterolgehalte in het bloedplasma bedraagt bij konijnen normaal ongeveer 50 mg %; bij de hond ongeveer

150 mg %. Wanneer atheromatose langs experimentele weg ontstaat, stijgt het gehalte tot 400-800 mg % en soms nog hoger. De rat, het enige proefdier, dat geen hypercholesterolaemie krijgt, is ook resistent tegen het verwekken van atherosclerose. In het dierexperiment wordt ook verder duidelijk een parallelisme gevonden tussen hypercholesterolaemie en het voorkomen van atheromatose. Sommige konijnen zijn "resistent". Zulke konijnen die geen hypercholesterolaemie ontwikkelen, krijgen ook geen atherosclerose (51).

Mede onder indruk van deze dierproeven kwam dus ook in de menselijke pathologie naast een rechtstreeks verband tussen voeding en atherosclerose, ook het verband tussen voeding, cholesterolaemie en atherosclerose in de belangstelling te staan.

Geografische Pathologie der Cholesterolaemie.

- 3) In die landen waar atherosclerose zelden voorkomt, is het gemiddelde cholesterolgehalte van het bloed bij de bevolking inderdaad lager dan wij in het westen plegen te zien (6)(7)(18)(23)(24)(25)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61). Ook dit is het eerst door Nederlandse onderzoekers in het toenmalige Nederlands Oost-Indië vastgesteld. In de z.g. "onderontwikkelde" landen is niet alleen het cholesterolgehalte in het bloed gemiddeld lager, maar schijnt ook de geweldige interindividuele variatie minder sterk te zijn dan ten onzent.

Daarnaast zijn, eveneens door Keys en zijn medewerkers, interessante verschillen gevonden tussen het cholesterolgehalte van het bloed van verschillende sociale groepen in dezelfde bevolking. In Madrid (58) hebben de armere bevolkingsgroepen een lager cholesterolgehalte in het bloed, althans op rijpere leeftijd, dan de meer welgestelden, wier gemiddelde cijfers met die in Minneapolis, Londen en Amsterdam overeenkomen. Hier is dus tevens een aanwijzing, dat levenswijze meer dan ras de oorzaak is van de verschillen die er tussen de westerse en oosterse volkeren of tussen Europeanen en Bantoe-negers in Zuid-Afrika bestaan. Zoals reeds eerder gezegd zijn er n.l. in landen waar de bewoners tot verschillende rassen horen veelal ook aanzienlijke sociale verschillen tussen de rassen. Zo vonden Groen en zijn medewerkers (62) dat het gemiddeld cholesterolgehalte in het bloed bij de Joodse bloedgevers in Amsterdam hoger was dan dat van de niet-Joden. Bij nader onderzoek bleek echter, dat de groepen van Joden en niet-Joden die zij hadden onderzocht ook in voedingswijze verschilden. Hetzelfde geldt voor de Europeanen en Javanen in Indonesië en voor de blanke en gekleurde bevolking van de Kaap-kolonie. In de meest recente studie van Bronte, Stewart, Keys en hun medewerkers bleek b.v., dat er tussen de Bantoes en de blanken in Zuid-Afrika een enorm verschil in inkomen bestond, waarmee een verschil in voeding gepaard ging (61).

Uit de literatuur krijgt men zelfs de indruk dat de grootte van de verschillen in het cholesterolgehalte van het bloed des te sterker uitgesproken zijn naarmate het verschil in welstand tussen de vergeleken groepen groter is. Zo bedroeg in Amsterdam het gemiddeld verschil in cholesterolgehalte tussen de Joodse en niet-Joodse bloedgevers slechts 17 mg %; in Madrid tussen de armen en welgestelden 44 mg %; in Zuid-Afrika tussen de Bantoes en de blanken 68 mg %. In de Kaap-kolonie leven bovendien een groep halfbloeden, die in sociale status en inkomen tussen de Bantoes en de blanken in staan. Het gemiddeld cholesterolgehalte in het bloed ligt bij deze groep ongeveer halverwege tussen Bantoes en blanken.

In nog niet gepubliceerde onderzoeken vonden Groen en zijn medewerkers (12) een significant lager cholesterolgehalte in het bloed van de sober levende Trappistenmonniken dan zij vroeger bij de Amsterdamse bloedgevers hadden vastgesteld. Dat hier de voeding waarschijnlijk de voornaamste oorzaak van het verschil is, wordt waarschijnlijk gemaakt doordat bij een vergelijkbare groep Benedictijnerkloosterlingen, die een gemiddelde voeding gebruiken, met de Amsterdamse gehalten vergelijkbare waarden werden gevonden.

In Israël vonden Tour, Agmon en Allalouf (63) bij een groep uit Yemen afkomstige Joden een gemiddeld cholesterolgehalte van het bloed van omstreeks 150 mg % (met slechts weinig stijging bij toenemende leeftijd) bij hen die nog slechts korte tijd (minder dan twee jaar) in Israël verbleven en zich nog grotendeels op "Yemenitische" wijze voedden. Een groep Yemenitische Joden die reeds 8 jaar in Israël was en als gevolg daarvan in levensgewoonten en voeding meer "westers" was, had een cholesterolgehalte in het bloed van omstreeks 190 mg %. Ook dit is een aanwijzing voor de invloed van de levenswijze, waarvan de voeding in dit opzicht waarschijnlijk een der belangrijkste factoren vormt. Dat de voeding de enige invloed zou zijn, is echter uiteraard niet zeker.

Bij al deze vergelijkingen van cholesterolgehalten tussen verschillende bevolkingsgroepen moet men er steeds aan denken, dat, daar het cholesterolgehalte in het bloed met de leeftijd stijgt (55)(62)(64)(65)(66), alleen groepen van overeenkomstige leeftijd vergeleken mogen worden. Daarbij is het echter interessant om op te merken, dat de mate van stijging met de leeftijd ook weer met de boven geciteerde verschillen in levenswijze verband lijkt te houden. In groepen met een sobere levenswijze en een laag cholesterolgehalte in het bloed is de stijging gewoonlijk veel geringer dan bij de meer welgestelde bevolkingen. In de jeugdige leeftijdsgroep van omstreeks 25 jaar zijn de verschillen in cholesterolgehalte in het bloed daardoor slechts gering; op middelbare leeftijd is het verschil het duidelijkst; op hogere leeftijd wanneer het cholesterolgehalte niet verder stijgt of zelfs iets daalt, is het verschil ook weer iets minder. Dit verschijnsel correleert dus met het naar voren komen van de grootste verschillen in sterfte aan hart- en vaatziekten tussen de westerse en oosterse bevolkingen in de middelbare leeftijdsgroepen.

In Nederland is door Groen en medewerkers (62) er op gewezen, dat het gemiddelde cholesterolgehalte van het bloed, zoals dat door verschillende onderzoekers in de loop der jaren bij gezonde personen is gevonden, in de laatste 40 jaar vrij aanzienlijk is toegenomen. Van 1912 tot 1920 werden door drie onderzoekers getallen van 182 tot 187 mg % opgegeven. Kort voor de eerste wereldoorlog werd een gemiddelde van 204 mg % gevonden, terwijl bij het onderzoek van Groen c.s. in 1948 het gemiddelde 245 mg % bedroeg. Deze toename kan niet alleen door verschil in methodiek worden verklaard; zij is in overeenstemming met de indruk van de meeste klinici in ons land die tegenwoordig als normaal beschouwen wat vroeger aan de hoge kant of zelfs iets boven het normale lag. Cholesterolgehalten in het bloed van 180 mg % of lager worden bij gezonde mensen van middelbare leeftijd in ons land, althans in onze grote steden, nog maar zelden gevonden. Het is verleidelijk deze stijging in verband te brengen met het toegenomen gebruik van vet en cholesterol in de Nederlandse voeding in de laatste 50 jaar (28)(29)(30), doch ook hier is uiteraard in onze levenswijze meer veranderd dan alleen het vetgehalte van de voeding.

- Voeding -

Voeding en Cholesterolaemie.

- 4) Nadat aldus verschillende aanwijzingen zijn besproken, dat er een zeker verband, althans correlatie, bestaat tussen "westerse" voedingswijze en het frequent voorkomen van atherosclerose enerzijds en hoog bloedcholesterolgehalte anderzijds, willen wij thans nagaan wat er bekend is omtrent de invloed van de voeding op het cholesterolgehalte van het bloed. In de eerste plaats dienen wij dan de eventuele invloed van calorische overvoeding te beschouwen. In zijn klassieke proef omtrent de invloed van calorische ondervoeding bij gezonde vrijwilligers vonden Keys en zijn medewerkers (67) dat ondervoeding het cholesterolgehalte doet dalen, al bereikt dit gehalte daarbij nooit die zeer lage waarden die in sommige bevolkingsgroepen als regel gevonden worden. Volkomen vasten heeft of geen of zelfs een geringere invloed op het bloedcholesterolgehalte dan calorische ondervoeding. Dit moet waarschijnlijk verklaard worden doordat het lichaam onder zulke omstandigheden geheel of gedeeltelijk van eigen eiwit en vet gaat leven.

Mann en Stare (67a) vermelden proeven van calorische overvoeding, eveneens bij gezonde vrijwilligers, waarbij een excès aan calorieën, toegediend in de vorm van koolhydraten, een stijging van het cholesterolgehalte van het bloed verwekte. Interessant zijn hun latere waarnemingen dat calorische overvoeding alleen dan het cholesterolgehalte van het bloed doet stijgen wanneer deze leidt tot gewichtstoename: toen bij drie proefpersonen de hoeveelheid toegediende calorieën werd verdubbeld, doch tevens door intensieve lichaamsbeweging de verbranding zo steeg, dat het lichaamsgewicht op peil bleef, was geen invloed van overvoeding op het cholesterolgehalte vast te stellen. Deze waarneming die uit een oogpunt van stofwisselingsfysiologie zéér interessant is, zou er dus op wijzen, dat hetzij het te hoog lichaamsgewicht als zodanig, hetzij de overwegend anabole stofwisselingstoestand waarin deze individuen verkeren van invloed is op het cholesterolgehalte van het bloed. Op enkele andere waarnemingen die eveneens een verband tussen vetzucht respectievelijk lichaamsbouw en bloedcholesterolgehalte aantonen komen wij later nog terug.

Dat vetzucht echter evenmin als het de enige oorzaak kan zijn van de hoge sterfte aan hart- en vaatziekten in sommige landen, evenmin de volledige verklaring levert voor het hoger bloedcholesterol in die landen, volgt uit waarnemingen van Keys in Madrid (58). Wanneer men n.l. uit de door hem onderzochte groepen Madrilenen afkomstig uit de rijkere en de armere standen, de vetzuchtigen elimineert, zodat lichaamsgewicht en leeftijd in beide groepen gelijk zijn, blijft toch het verschil in cholesterolgehalte bestaan. Er moeten dus nog andere verschillen in levenswijze, respectievelijk voedingswijze tussen de meer en minder ontwikkelde landen, respectievelijk beter en minder gesitueerde bevolkingsgroepen bestaan, die hier van belang zijn. Inderdaad is de voeding bij deze groepen in velerlei opzichten verschillend. Het gebruik van eiwit, vooral van dierlijk eiwit, is in het westen hoger; hetzelfde geldt van het gebruik van vet en voornamelijk van dierlijk vet. In de armere bevolkingsgroepen is in het algemeen de voeding meer overwegend van plantaardige aard en daardoor dus ook rijker aan koolhydraten, en cellulose (ruwe vezelstof). Ten slotte is het gebruik van cholesterol zelve in de westerse voeding van de grootte-orde 600 tot 1200 mg per dag, terwijl in een overwegend plantaardige (oosterse) voeding het cholesterolgehalte meestal niet meer dan 100 mg per dag en soms nog aanzienlijk minder bedraagt. Daarnaast moeten wij er rekening mee houden, dat er bepaalde ons nog niet bekende voedingsbestanddelen kunnen zijn, die in het westen het cholesterolgehalte van het bloed doen toenemen, respectievelijk in het oosten doen dalen. Hier ligt dus een groot terrein voor verder onderzoek braak, dat o.i. nog lang niet volledig is bewerkt.

- Dat -

Dat een vegetabele voeding het cholesterolgehalte van het bloed doet dalen is door verschillende onderzoekers bewezen. Schönheimer (68) gaf een patiënte met essentiële xanthomatose een zuiver plantaardig dieet, waarop het cholesterolgehalte van het bloed tot de norm terug ging. Hardinge en Stare (69) bestudeerden een groep Amerikaanse vegetariërs waarbij zij onderscheid maakten tussen lactovegetariërs en zij die een volkomen vegetarisch dieet gebruikten. In gelijke leeftijdsgroepen vonden zij het cholesterolgehalte van het bloed het hoogst in de niet-vegetarische contrôlegroep, het laagst bij de zuivere vegetariërs, terwijl het bij de lactovegetariërs daar tussen in lag. Ook Donath en de Wijn (69a) vonden bij volkomen vegetabel zich voedende "veganisten" veel lager cholesterolgehalten in het bloed dan bij contrôlepersonen die een gemengde voeding gebruikten. Groen en zijn medewerkers (70)(71) gaven aan drie groepen van gezonde Nederlandse vrijwilligers achtereenvolgens drie verschillende diëten gedurende drie maal drie maanden. Het onderzoek was zo opgezet, dat iedere groep achtereenvolgens de drie diëten gebruikte, waardoor vergelijkingen zowel tussen de groepen op hetzelfde tijdstip als successievelijk in iedere groep mogelijk werden. Het bleek, dat het cholesterolgehalte in het bloed significant het hoogst was tijdens het gebruik van een "rijke" voeding, die veel vlees, vet, eieren en boter bevatte. Op een zuiver plantaardige voeding, waarin ook het vet van plantaardige oorsprong was, daalde het cholesterolgehalte van het bloed aanzienlijk; op een gemiddelde Nederlandse voeding lagen de waarden tussen deze beide uitersten in.

Het lag voor de hand om in analogie met het dierexperiment, waarbij door toedienen van cholesterol hypercholesterolaemie kan worden verwekt, het verschil in cholesterolgehalte van het bloed tussen vegetariërs en niet-vegetariërs in de opneming van cholesterol met de voeding te zoeken. Cholesterol bevindt zich n.l. alleen in dierlijke organen en produkten. Plantaardige voedingsmiddelen bevatten phytosterolen, die in het darmkanaal niet of nauwelijks geresorbeerd worden. Verschillende overwegingen wijzen er echter op, dat deze eenvoudige verklaring bij de mens niet juist kan zijn. In de eerste plaats moet men proefdieren om bij hen hypercholesterolaemie te verwekken hoeveelheden cholesterol toedienen die veel groter zijn dan de mens zelfs op een cholesterolrijk dieet gebruikt. Maar in de tweede plaats is door verschillende onderzoekers beschreven, dat toediening van grote hoeveelheden cholesterol als zodanig of in de vorm van zes of acht eidooiers per dag, het cholesterolgehalte van het bloed bij proefpersonen niet doet stijgen of althans niet zoveel als dat bij de overgang van "vegetabel" op "animaal" dieet in de proeven van Groen c.s. (71) het geval was (23)(24)(25)(72)(73)(74)(75). Dit doet er aan denken, dat niet alleen het cholesterol, maar ook andere bestanddelen van de voeding hierbij van belang zijn.

Ancel Keys meent zelfs, dat het voedselcholesterol bij de mens geen enkele betekenis heeft, doch dat uitsluitend het vetgehalte in de voeding het cholesterolniveau in het plasma bepaalt. Leest men zijn desbetreffende publicatie echter kritisch dan is zulk een conclusie in zijn absolute vorm uit zijn eigen cijfers eigenlijk niet verantwoord (23)(24)(25)(72). Laten wij de feiten spreken. Bewezen is, dat sommige diëten het cholesterolgehalte in het bloed snel doen dalen. Indien men b.v. normale proefpersonen of patiënten een voeding van rijst, vruchten en groenten geeft (zoals bij het "Kempner-dieet" het geval is) dan kan men regelmatig een daling van het cholesterolgehalte van het bloed waarnemen (76)(77)(78). Hetzelfde effect is beschreven

- door -

door Machella en zijn medewerkers op een kunstmatige voeding van dextromaltose en eiwithydrolysaat (79). Deze laatste waarneming wijst erop, dat het niet zozeer de eiwitarmoede kan zijn waardoor het Kempner-dieet dit gevolg heeft, althans niet wanneer het eiwit uit caseïne bestaat. Al deze diëten zijn arm aan velerlei bestanddelen, o.a. aan cholesterol en vet. Sommige onderzoekers hebben nu aan zulk een vet- en cholesterolvrije voeding plantaardige vetten toegevoegd. Bij gebruik van zulke vetbevattende doch cholesterolvrije diëten werd door verschillende waarnemers toch een stijging van het plasmacholesterol waargenomen (23)(24)(25)(80). Vooral Ancel Keys heeft daaruit de conclusie getrokken dat vet, in welke vorm ook, de factor is die het niveau van het plasmacholesterol bepaalt. Deze conclusie was dus in strijd met de proeven van Groen en zijn medewerkers die op een zuiver vegetabel dieet dat gemiddeld 97 gram plantaardig vet per dag bevatte een significante daling van het plasmacholesterol bij hun proefpersonen hadden gevonden. De oplossing van deze controverse is deels te zoeken in het feit, dat de bovengenoemde proeven van Keys, Hildreth en anderen bij betrekkelijk weinig proefpersonen gedurende korte periode zijn verricht. Maar inmiddels werd door Kinsell en zijn medewerkers (81) het resultaat van de proeven van Groen bevestigd. Toevoeging van plantaardig vet aan een basale voeding van koolhydraten en calciumcaseinaat bracht het cholesterolgehalte van het bloed bij zijn patiënten tot dalen! Door het werk van Ahrens (82), herhaald door Malmros (83) en Groen (84) is nu gebleken, dat verschillende vetten onafhankelijk van hun dierlijke of plantaardige oorsprong een verschillend effect hebben op het cholesterolgehalte van het bloed. Maisolie, sojaboonolie en olijfolie doen dit gehalte dalen, cocosvet en vooral botervet doen het gehalte sterk stijgen, reuzel staat wat effect betreft hiertussen. Keys en Hildreth vermelden niet welke plantaardige vetten zij voor hun proeven gebruikten, Kinsell gaf een combinatie van katoenzaadolie en soja-olie, Maier arachisolie of "margarine", Groen's proefpersonen gebruikten deels zonnebloemolie, deels margarine die bereid was uit een mengsel van cocos-, soja- en palmolie. Het schijnt alsof deze specifieke invloed van de verschillende vetten op het cholesterolgehalte van het bloed begrijpelijk kunnen maken waarom in de onderzoekingen van Groen c.s. een daling van het bloed ontstond op een vegetarisch dieet, waarvan het vetgehalte volstrekt niet laag was.

Deze ervaringen maken, dat sommige van de statistieken die Ancel Keys en zijn medewerkers hebben gepubliceerd over het verband tussen vetgebruik en bloedcholesterolgehalte, respectievelijk sterfte aan hart- en vaatziekten, een correctie behoeven. Het is niet alleen het totale vetgehalte, respectievelijk het door vetten geleverde caloriepercentage, doch de verhouding van de verschillende vetten, niet alleen gesplitst in plantaardig en dierlijk, doch zo nauwkeurig mogelijk op hun afkomst aangegeven, dat wij dienen te weten. Hier komt dus uit wat eens een eenvoudige vraag scheen een probleem voort, dat om een uitgebreid onderzoek vraagt.

De mogelijkheid moet verder onder de ogen worden gezien, dat niet alleen de aard van het gebruikte vet, doch ook bepaalde naast het vet in de voeding aanwezige stoffen een rol kunnen spelen. Enkele jaren geleden berichtten Peterson (85), Chaikoff en medewerkers (86)(87) en Pollak (88) dat sommige plantaardige sterolen, en wel dehydrocholesterol en sitosterol, indien gelijktijdig met cholesterol aan kippen en konijnen toegediend, de stijging van het cholesterolgehalte van het plasma bij deze proefdieren, en daarmee de experimentele atherosclerose kon voorkomen. De verklaring werd gezocht in het feit, dat het plantaardige sterol dat zelf niet geresorbeerd wordt,

in het darmkanaal van het proefdier een "dubbelkristal" met cholesterol vormt en dit daardoor eveneens aan de resorptie onttrekt. Later is meer aan blokkering van de voor de resorptie noodzakelijke verestering van het cholesterol in het darmepitheel gedacht (87). Op grond van deze dierproeven hebben Pollak (89) en Best, Duncan, van Loon en Wathen (90)(91) aan gezonde mensen en patiënten bij de voeding sitosterol toegediend. De eerste rapporten over deze resultaten wezen op een gelijksoortig effect als in de dierproeven, doch uit volgende onderzoeken is wel duidelijk geworden, dat, terwijl het effect bij het konijn onmiskenbaar is, de toediening van sitosterol per os bij de mens, geen of nauwelijks invloed heeft op het cholesterolgehalte van het bloed (82)(84)(92)(93). In elk geval kan worden vastgesteld, dat er voor een daling van het cholesterolgehalte bij de mens zoals dat door de eerste onderzoekers is beschreven hoeveelheden sitosterol zouden moeten worden gegeven (van 20 tot 25 gram per dag) die veel hoger zijn dan in de menselijke voeding ooit voorkomen. Het lage bloedcholesterolgehalte bij personen die een overwegend plantaardige voeding gebruiken kan dus niet op het sitosterolgehalte van deze voeding berusten.

Deze onderzoeken die uiteraard voor eventuele prophylaxe van de atherosclerose bij de mens van het grootste belang kunnen zijn verdienen intense aandacht. Zou het inderdaad zo zijn, dat onze voeding een rol speelt bij het ontstaan van deze zo frequente, ernstige ziekte van de middelbare en oudere leeftijd, dan zou dit een aanwijzing kunnen zijn om in de voeding van de westerse bevolking aanzienlijke veranderingen aan te brengen. Het is echter duidelijk, dat vóór de arts een dergelijk advies van zo ingrijpend economisch karakter kan geven, wij hiervoor een wetenschappelijk hechter fundament moeten hebben dan thans het geval is.

Ancel Keys doet het in verschillende van zijn publikaties voorkomen alsof het probleem van de atherosclerose en de daarmee verbonden hartziekten met de voeding opgelost is. Het verband ligt volgens hem aldus: Hoog vetgebruik verwekt hypercholesterolaemie, dit bevordert atherosclerose. Volgens hem zou onze voeding dus eigenlijk de oorzaak van de dood aan verschillende vormen van ischaemische hartziekten in de westerse bevolkingsgroepen zijn. Ongetwijfeld heeft zijn werk een aantal indices aan het licht gebracht, die ernstige overweging verdienen. Dat de situatie echter niet zo eenvoudig kan zijn, volgt reeds uit enkele epidemiologische gegevens: In Nederland waar het vetgehalte in de voeding hoog is en gelijk wij zagen ook het cholesterolgehalte in het bloed op het westerse niveau van gemiddeld 245 mg % bij personen van middelbare leeftijd, is de sterfte aan hart- en vaatziekten niettemin aanzienlijk lager dan in de Verenigde Staten, Australië, het Verenigd Koninkrijk en sommige landen van Scandinavië. In de tweede plaats is vooral in de Verenigde Staten de sterfte aan hart- en vaatziekten op atherosclerotische bodem onder de mannen van middelbare leeftijd veel hoger dan onder de vrouwen. Of hieraan een verschil in voedingsgewoonten tussen mannen en vrouwen ten grondslag ligt is voorzover wij weten niet nauwkeurig onderzocht; wel is zeker, dat het verschil in cholesterolgehalte van het bloed tussen mannen en vrouwen slechts betrekkelijk gering is en niet in staat is om dit grote verschil in sterfte zonder meer te verklaren. Ook is door verschil in voeding alléén onduidelijk waarom de verhouding van mannen en vrouwen in de sterftestatistiek in Nederland, tot voor de oorlog, juist omgekeerd was. Ook de clinicus kan op grond van zijn ervaring wel een zeker verband tussen voeding, cholesterolgehalte en atherosclerose aanvaarden; dat echter de pathogenese van de coronairthrombose, respectievelijk de myodegeneratio cordis, alleen van het cholesterolgehalte van het bloed afhankelijk zou zijn, is in strijd met zijn dagelijkse waarnemingen.

Cholesterolaemie en Ischaemische Hartziekten.

- 5) Het is dan ook hoog nodig, dat wij na de opsomming der gegevens ontleend aan de chemische analyse, het dierexperiment, de voedingsleer en het vergelijkend onderzoek van het cholesterolgehalte van het bloed in verschillende bevolkingsgroepen, nagaan welke klinische aanwijzingen er bestaan voor een verband tussen cholesterolgehalte van het bloed en atherosclerose, respectievelijk de daarmee samenhangende hartziekten. Voor een verband tussen hypercholesterolaemie en atherosclerose pleit in de eerste plaats de klinische en patholoog-anatomische waarneming, dat bij ziekten waarbij een hoog cholesterolgehalte in het bloed voorkomt, zoals hypothyreoïdie (94)(95)(96) en nephrose (97) dikwijls atherosclerose gevonden wordt, al dienen wij daarbij te vermelden, dat coronairthrombose niet duidelijk frequenter is beschreven bij lijders aan deze ziekten (98). Daarentegen is bij patiënten met diabetes, familiale tubereuze xanthomatose (99) en essentiële hyperlipaemie (100) coronairsclerose frequent, zodat sommige lijders aan deze aandoeningen zelfs op jeugdige leeftijd reeds aan angina pectoris lijden en aan coronairthrombose sterven. Formijne heeft b.v. een kind beschreven van 3 jaar, dat leed aan familiale hypercholesterolaemie met xanthomatose, dat aan een mors subita overleed en waarbij post mortem uitgebreide atheromatose van aorta en coronairvaten gevonden werd (101).

De toets voor de overweging in hoeverre het cholesterolgehalte van het bloed betekenis heeft voor het ontstaan van de met atheromatose samenhangende hartziekten, moet uiteraard geleverd worden door de beantwoording van de vraag of patiënten met atherosclerose, respectievelijk ischaemische hartziekten, een hoger cholesterolgehalte in het bloed hebben dan anderen. De onderzoekingen die hierop betrekking hebben, zijn onder elkaar niet altijd vergelijkbaar. Dit hangt samen met de moeilijkheid, dat onder de westerse bevolking atherosclerose zo verbreid voorkomt, dat het niet eenvoudig is twee groepen te vinden, waarvan de ene de ziekte wel en de ander niet heeft. Zo heeft men zich tevreden moeten stellen met vergelijkingen van het cholesterolgehalte van het bloed tussen personen die méér en andere die minder atherosclerose hebben. Ook dit is echter moeilijk, daar wij immers in de kliniek nog steeds niet beschikken over methoden om de graad en uitgebreidheid van de atherosclerose op een bepaald ogenblik tijdens het leven met zekerheid vast te stellen. Verschillende onderzoekers hebben daarom het cholesterolgehalte van het bloed van patiënten die een coronairthrombose hadden doorstaan, vergeleken met dat van mensen van dezelfde leeftijd zonder coronairthrombose. Anderen vergeleken patiënten met angina pectoris met overige patiënten of met gezonden.

Poindexter en Burger (102) vonden bij 24 patiënten met arteriosclerotische hartziekten een gemiddeld cholesterolgehalte in het bloed van 248 mg %; 19 patiënten met hartziekten ten gevolge van hypertensie hadden een gehalte van 246 mg %. Bij een normale groep van 33 personen bedroeg het gehalte daarentegen 195 mg %, zodat deze onderzoekers tot de conclusie kwamen, dat het cholesterolgehalte van het bloed bij de eerstgenoemde vormen van hartziekte significant verhoogd was. In de publikatie werd de mogelijkheid van invloed van de leeftijd op het cholesterolgehalte van het bloed verworpen, zodat geen leeftijdsverdeling van de onderzochte groepen werd opgegeven. Davis en zijn medewerkers (103) geven op hogere gehalten gevonden te hebben bij lijders aan angina pectoris en arteriosclerose dan bij "gezonden". Van 59 patiënten met angina pectoris hadden 35 een gehalte van meer dan 250 mg %, van 54 gezonden slechts 16. Ook Morrison c.s. (104) vonden in 1948 bij vergelijking

van patiënten met bewezen acute hartinfarcten een gering verschil in cholesterolgehalte in het bloed ten opzichte van normalen, althans bij patiënten onder het 60ste jaar. Gertler c.s. uit de kliniek van Paul O. White (105)(5) vonden, dat het gemiddelde totaal cholesterolgehalte van 97 mannen die voor hun 40ste jaar een hartinfarct hadden doorgemaakt, 39 mg % hoger was dan dat van een even grote groep normale mannen, die in leeftijd en beroep overeenstemden met de patiënten. Jones, Gofman c.s. (106) beschreven een groep van 64 mannen die een hartinfarct hadden overleefd, die een gemiddeld cholesterolgehalte bleek te hebben van 288 mg %, terwijl het cholesterolgehalte van 273 "normale" mannen gemiddeld 243 mg % bedroeg. Deze mannen hadden een leeftijd van 41 tot 50 jaar. Bij twee groepen van 51 tot 60 jaar was het verschil minder duidelijk. Het cholesterolgehalte bedroeg hier 280 mg % voor de 92 patiënten en 265 mg % voor de 126 "normalen". Ook Steiner (45) vond, dat het cholesterolgehalte van patiënten met klinisch zeker vastgestelde coronair-sclerose significant hoger was dan dat van normale personen van dezelfde leeftijdsgroep. De gemiddelde gehalten in 572 bepalingen bij 15 patiënten varieerden van 308 mg % tot 499 mg % met een groeps-gemiddelde van 355 mg %. Bij 15 normale individuen waren deze getallen respectievelijk 214 tot 334 mg % en 254 mg %. Uitbreiding van het aantal onderzochte personen door enkelvoudige bepalingen bij 50 andere patiënten en 50 andere normale individuen van overeenkomstige leeftijd had tot resultaat een gemiddeld cholesterolgehalte van 336 mg % bij de eerste en 236 mg % bij de tweede groep. In ons land vonden Groen c.s. (70) geringe doch significante verschillen in dezelfde richting, tussen respectievelijk 299 (var. breedte 200-485 mg %) en 272 mg % bij 63 patiënten en 53 gezonden van dezelfde leeftijdsverdeling. Afzonderlijk moet genoemd worden het onderzoek van Landé en Sperry (107) die geen correlatie vonden tussen het cholesterolgehalte van het serum (post mortem bepaald) en de graad van pathologisch-anatomisch vastgestelde atherosclerose bij 123 mensen die plotseling door geweld waren omgekomen.

Vatten wij het bovenstaande samen dan achten wij het op het ogenblik zool niet bewezen, dan toch zeer aannemelijk dat het cholesterolgehalte van het bloed, indien verhoogd, een bevorderende invloed op het ontstaan van atherosclerose en de daarmee samenhangende hartziekten heeft. De aanwijzingen daarvoor zijn vooral duidelijk indien men groepen vergelijkt waarvan de één een zeer laag en de ander een hoog cholesterolgehalte in het bloed hebben. Bij alle onderzoeken die hieromtrent zijn gedaan is het vrijwel niet voorkomen van atherosclerotische hartziekten in de groep met lage cholesterolgehalten tot omstreeks 150 mg % vastgesteld. Men vraagt zich daardoor onwillekeurig af of de cholesterolgehalten die in de westerse landen als gemiddelde voor "normale" personen gevonden worden, wel fysiologisch normaal genoemd mogen worden en of niet de z.g. lage waarden van 150 mg % bij de oosterse bevolkingsgroepen eigenlijk de normale zijn. Vergelijkt men in de westerse landen zelve groepen met meer of minder atherosclerose, respectievelijk met al of niet gediagnostiseerde atherosclerotische complicaties, dan is een verband met het cholesterolgehalte van het bloed eveneens vastgesteld, doch kwantitatief minder indrukwekkend. Er is dan veel "overlapping", dat wil zeggen, dat bij hoge cholesterolgehalten (van b.v. 300 mg %) de frequentie der atherosclerotische hartziekte wel hoger is dan bij de groepen met "normaal" gehalte van 200-250 mg %, doch dat de ziekten bij personen met dit gehalte zeker niet ontbreken.

- Cholesterolhuishouding. -

Cholesterolhuishouding.

Bij de erkenning, dat het cholesterolgehalte in het bloed beïnvloed wordt door de voeding, dienen wij niet te vergeten, dat het cholesterol in het lichaam niet uitsluitend van exogene oorsprong is. Het organisme is in staat zelf cholesterol op te bouwen uit acetaat en andere vetzuren met korte koolstofketens. Deze endogene synthese die de laatste jaren is aangetoond, waarbij men gebruik heeft gemaakt van de techniek der radio-actieve isotopen (108)(109)(110)(111) is kwantitatief van zo groot belang, dat een aanzienlijk deel van het cholesterolgehalte in het lichaam op deze wijze ontstaat. Dit wil uiteraard niet zeggen, dat deze endogene cholesterol-synthese niet door uitwendige factoren beïnvloed zou kunnen worden, doch het maakt dat men de relatie voeding-bloedcholesterol niet zonder meer als een eenvoudige verhouding van opneming tot transport mag beschouwen.

De meeste weefsels zijn in staat uit de juist genoemde eenvoudige vetzuren cholesterol op te bouwen, zij het in zeer verschillende mate. De hersenen van volwassenen, zoals bekend zeer rijk aan cholesterol, zijn het enige orgaan, dat in het geheel geen cholesterol kan opbouwen; de vaatwanden zijn hiertoe in geringe mate in staat. Voor onze bespreking is het belangrijkste, dat vrij zeker is aangetoond, dat het cholesterol van het bloedplasma voor het allergrootste deel afkomstig is uit de lever. Bij de bestudering van het verband tussen cholesterol-aemie en atherosclerose moeten wij dus thans de stofwisseling, zowel van het exogene als het endogene in de lever opgebouwde cholesterol in onze beschouwingen betrekken (112)(113).

Deze chemisch vrij inerte, doch fysiologisch uiterst belangrijke stof is in vrijwel alle dierlijke cellen aanwezig. De concentratie is vooral hoog in het centrale zenuwstelsel, de lever en de bijnierschors. Voor de resorptie van cholesterol van uit het darmkanaal is althans bij het proefdier de aanwezigheid van vetten (114)(115) en galzuren (116) die beide het cholesterol in geëmulgeerde toestand houden, noodzakelijk. Kristallijn cholesterol wordt niet geresorbeerd. Zelfs onder de meest gunstige omstandigheden echter wordt cholesterol uit de darm niet compleet opgenomen (115)(116)(117). Een deel ontsnapt aan de resorptie en wordt door bacteriën in het darmkanaal omgezet, hetzij in dihydrocholesterol, hetzij in het isomere coprosterol, onder opneming van twee waterstofatomen waarbij de dubbele binding in de eerste ring verdwijnt. Bij ratten wordt ongeveer 40 % van een per os toegediende dosis geresorbeerd, bij de mens vonden wij in de literatuur uiteenlopende cijfers van 10 - 20 % voor de resorptie van radio-actief tritium, dat in cholesterol was toegediend. Gewone balansstudies zijn voor deze onderzoeken n.l. moeilijk bruikbaar, deels door de reeds genoemde omzetting in coprosterol en dihydrocholesterol, deels doordat met de gal en met afgesloten epitheelcellen een voortdurende uitscheiding van cholesterol plaatsvindt, alsmede door het feit, dat de bacteriën in de faeces eveneens cholesterol bevatten en waarschijnlijk produceren.

Na resorptie waarbij het cholesterol in het darmepitheel opnieuw veresterd wordt, komt de stof bijna geheel in de chylusvaten terecht (118). Er schijnt vrijwel geen cholesterol uit de darm via het portale stelsel vervoerd te worden. In de chylus vindt men het cholesterol voor het grootste deel geëmulgeerd in de vorm van kleine vetbolletjes, die via de ductus thoracicus in het bloed belanden en daar reeds lang bekend zijn onder de naam van haematoconia, thans gewoonlijk chylomicra genaamd (119). Deze deeltjes hebben een grootte van ongeveer 0,1 tot 1/4 μ ; zij bestaan uit aan eiwitten

- gebonden -

gebonden cholesterol, neutrale vetten en andere lipoiden, in verschillende verhoudingen, en geven na een vetrijke maaltijd aan de darmlymphe haar melk-wit uiterlijk. In het bloed kan men bij donkerveld-belichting de chylomicra zien en tellen (120). Door op regelmatige tijdstippen na een vetrijke maaltijd een aantal tellingen in het plasma uit te voeren kan men een chylomicra-curve construeren die bij oudere mensen een hoger en langduriger beloop heeft dan bij jongere individuen. Een zo sterke troebeling, dat deze macroscopisch zichtbaar is (lipaemie) komt na vetrijke maaltijd vrijwel alleen bij oudere en niet bij jongere mensen voor. Waarop dit verschil berust is onbekend. Het verdwijnen van de troebeling uit het plasma is waarschijnlijk een gevolg van het wegvangen van de deeltjes door de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Dat dit bij de rat, het konijn en de hond een belangrijk mechanisme is, is duidelijk aangetoond door onderzoeken van Friedmann en Bijers (121)(122). Zij blokkeerden bij deze proefdieren het reticulo-endotheliale systeem door injectie o.a. van O.I.inkt. Na het toedienen van cholesterol in olie per os bleek nu het cholesterolgehalte en het totale lipidegehalte van het bloed veel sterker te stijgen dan bij de contrôledieren. Bij de rat ontstond na deze ingreep een troebeling van het serum na het gebruik van de cholesteroloplossing, hetgeen bij deze dieren wanneer het reticulo-endotheliale-apparaat normaal kan functioneren, niet ontstaat.

Naast dit mechanisme is door Hahn (123), en Anderson en Fawcett (124) nog een humorale factor ontdekt, die in staat is lipaemisch serum op te helderen. Geeft men een volwassen mens een vetrijke maaltijd, b.v. melk, zodat het plasma lipaemisch wordt en injecteert men daarna een kleine hoeveelheid heparine, b.v. 5 tot 20 mg, dan blijkt wanneer men enkele minuten later weer bloed afneemt, de troebeling verdwenen. Dit is geen direct gevolg van de heparinewerking, want heparine in vitro toegevoegd aan lipaemisch plasma veroorzaakt geen opheldering. Neemt men echter plasma van iemand die met heparine is ingespoten, en voegt dit bij lipaemisch plasma, dan verdwijnt de troebeling in vitro. Onder invloed van heparine, zo is de gedachtengang, ontstaat er een stof, die in het plasma circuleert en de opheldering teweeg brengt. Deze stof heeft men voorlopig "clearing factor" genoemd. Een jeugdig individu zou, zo neemt men aan, na een vetrijke maaltijd reageren met de productie van deze "clearing factor" waardoor het serum dus helder blijft. Indien men de hypothese zo ver durft uitbreiden, dat de "clearing factor" in het reticulo-endotheliale-apparaat gevormd wordt, heeft men tevens een verband gelegd met de hierboven beschreven waarnemingen van Friedmann en Byers.

Het is uiteraard volkomen speculatief of het ontstaan van troebel plasma na een vetrijke maaltijd bij oudere mensen iets te maken heeft met het geleidelijk ontstaan van atherosclerose op rijpere leeftijd (120)(125). Het troebele serum na een vetrijke maaltijd is n.l. niet of nauwelijks rijker aan cholesterol geworden. Dit komt waarschijnlijk omdat de kleinere deeltjes, die veel cholesterol bevatten, zeer efficiënt in het reticulo-endothel worden opgevangen, terwijl de grotere, die voornamelijk uit neutraal vet bestaan tot in het perifere bloed kunnen doordringen en pas geleidelijk daaruit verdwijnen. Ook verandert het cholesterolgehalte in troebel plasma niet, wanneer men door toevoeging van de "clearing factor" daarin opheldering teweeg brengt. Alleen de deeltjesgrootte waarin het vet en, zij het in mindere mate, het cholesterol zich bevindt, verandert in dien zin, dat in het algemeen vooral de deeltjes van groot volume "opgelost" worden. Men heeft getracht het "clearing mechanisme" met atherosclerose in verband te brengen o.a. door na te gaan of mensen met atherosclerose een lager heparinegehalte van het bloed

- hebben -

hebben dan anderen (126), doch zulk een bepaling is uiterst moeilijk en de resultaten zijn nog onzeker (127)(128). De "clearing factor" zelve is nog niet geïsoleerd. Voorlopig is het dus onzeker of een stoornis in het "clearing mechanisme" bij het ontstaan der atherosclerose een rol speelt.

Het lichaam verliest cholesterol door omzetting tot galzuren en uitscheiding hiervan in de gal. Tot voor kort dacht men dat de lever ook het cholesterol uit het bloed met de gal uitscheidde. Dit bleek echter althans bij de rat niet zo te zijn. Het cholesterol in de gal is geen uitscheidingsprodukt van het plasmacholesterol, doch bestaat geheel uit endogeen uit acetaat gesynthetiseerde moleculen (129).

Hoewel het niet de bedoeling is in dit overzicht een compleet beeld van onze kennis van de cholesterolhuishouding te geven en wij ons moeten beperken tot die feiten, die verband houden met het ontstaan van atherosclerose, willen wij dit gedeelte besluiten met een enkele opmerking over de functie van deze merkwaardige in alle dierlijke cellen aanwezige stof.

Zeer grote hoeveelheden worden gevonden in het centraal zenuwstelsel, althans in de witte stof waarin het cholesterol een isolerende functie zou vervullen, waardoor de in de millioenen zenuwvezels verlopende bio-elektrische verschijnselen elkaar niet storen. Ook in de celwand wordt de selectieve permeabiliteit waarschijnlijk mede bepaald door complexen die cholesterol bevatten. Het lijkt ons niet onmogelijk, dat een soortgelijke isolatie van verschillende ruimtelijke structuren, in de cellen zoals de mitochondria ten opzichte van elkaar mede onder invloed van cholesterol gehandhaafd blijft. Ten slotte dient cholesterol als moederstof voor de opbouw van geslachts- en bijnierschors-hormonen. Hoewel uiteraard van groot fysiologisch belang, betreft dit een hoeveelheid die slechts enkele procenten uitmaakt van wat er in de vorm van galzuren en gal-cholesterol het lichaam verlaat. Tot een echte afbraak van het ringsysteem van het cholesterol schijnt het lichaam niet in staat te zijn. Alleen de zijketen kan tot CO_2 en H_2O worden geoxydeerd, waarvan het eerste in de uitademingslucht is teruggevonden.

Op welke wijze de hierboven beschreven invloed van het vet in de voeding op het cholesterolgehalte van het bloed tot stand komt is volkomen onopgehelderd. Vet wordt in het lichaam afgebroken waarbij uiteindelijk acetaat ontstaat. Slechts een zeer klein gedeelte hiervan wordt echter voor cholesterol-synthese gebruikt. Het lijkt waarschijnlijk, dat er een reguleringsproces bestaat, waardoor bepaald wordt, welke fractie van het in de lever ontstane acetaat verbrand wordt tot koolzuur en water, welke fractie voor opbouw van hogere vetzuren en dergelijke is bestemd en hoeveel er tot cholesterol wordt verwerkt. Bij dieren heeft men gevonden, dat naarmate meer exogeen cholesterol wordt toegevoerd (130)(131), de endogene cholesterolproductie daalt, en omgekeerd. Hoe bij de mens dergelijke regulatorische mechanismes werken is onbekend. Dit is een betreurenswaardig hiaat in onze kennis daar het b.v. niet onmogelijk is dat niet slechts één bepaald voedingsbestanddeel zoals cholesterol of vet in deze van belang is, als wel de verhouding waarin deze voedingsbestanddelen ten opzichte van andere nutriënten b.v. van plantaardige afkomst in de voeding voorkomen. Ook dient men op de mogelijkheid van een specifieke invloed van verschillende vetten op de resorptie van het cholesterol bedacht te zijn, een punt waaraan o.i. in de literatuur te weinig aandacht is besteed. Een uitgebreide kennis omtrent deze vragen zou uiteraard voor een eventuele prophylaxe van hypercholesterolaemie en daarmee van de atherosclerose van de grootste betekenis zijn.

Cholesterol-complexen.

Het is hier de plaats om nader in te gaan op de vorm waarin het cholesterol, hetzij vanuit de darm geresorbeerd, hetzij in het lichaam opgebouwd, in het bloedplasma circuleert. Afgescheiden van het feit, dat het plasma-cholesterol voor ongeveer $\frac{2}{3}$ bestaat uit esters (met vetzuren) en voor $\frac{1}{3}$ uit vrij cholesterol, bevinden zich beide fracties in het plasma, gebonden aan eiwitcomplexen die bovendien nog andere lipiden en "lipoïden" dragen (132)(133). Deze macromoleculen, lipoproteïnen genaamd, en die behalve eiwit voornamelijk cholesterol, fosfolipiden en neutrale vetten bevatten, kunnen gesplitst worden in verschillende fracties die al naar gelang van hun samenstelling verschillen in soortelijk gewicht; naarmate de deeltjes relatief rijker zijn aan eiwit, zijn ze soortelijk zwaarder, naarmate ze meer cholesterol en vet bevatten, is het soortelijk gewicht lager. Gofman en zijn medewerkers (106)(134)(135)(136) hebben de laatste jaren het gedrag van deze lipoproteïnefracties in het plasma bestudeerd met behulp van de ultracentrifuge, een techniek waarmee krachten van vele duizenden malen de zwaartekracht zijn op te wekken. Wanneer moleculen in een oplossing onderworpen worden aan deze krachten gaan zij drijven, of sedimenteren, al naarmate ze lichter of zwaarder zijn dan de omgevende vloeistof. Op dit principe heeft Gofman zijn methode uitgewerkt voor het bepalen van de concentratie van lipoproteïnen (137). In verband met het lage soortelijk gewicht van deze stoffen maakt hij door NaCl toe te voegen het soortelijk gewicht van het serum hoger, zodat de lipoproteïnen bij het ultra-centrifugeren gaan drijven. De snelheid waarmee dit gebeurt en de concentratie van de verschillende fracties kunnen bepaald worden uit de afbeelding van de bewegende grens tussen het gedeelte van de oplossing waarin zich de betreffende moleculen nog bevinden en dat gedeelte waar ze uit geslingerd zijn. Dit gebeurt op regelmatige tijdstippen nadat de ultracentrifuge op toeren is gekomen. Als eenheid van flotatiesnelheid wordt door Gofman de S_f -eenheid gebruikt (S. van Svedberg, f van flotation). Wanneer b.v. een molecule met een snelheid van 5×10^{13} cm per seconde per eenheid van krachtveld gaat drijven, bedraagt de S_f -waarde 5; het molecule behoort tot de $S_f 5$ -klasse. Het S_f -getal zegt dus niet direct iets omtrent de grootte, doch omtrent het soortelijk gewicht der macromoleculen. In hoeverre de techniek van Gofman fysisch en chemisch vrij van foutbronnen is kunnen wij niet beoordelen.

Door talloze menselijke sera te onderzoeken zijn Gofman c.s. tot een indeling van de lipoproteïnen in een aantal S_f -groepen gekomen. De $S_f 3-8$ klasse komt bij iedereen voor, al varieert de concentratie van deze fractie van individu tot individu; bij bepaling op verschillende tijdstippen in het serum van dezelfde persoon zou de waarde constant blijven. De concentratie van macromoleculen met een S_f -waarde van 75 of hoger (tot 40.000 toe) is na een vetrijke maaltijd verhoogd. In de groep met zeer hoge S_f -waarden behoren o.a. de chylomicra die overwegend uit vet bestaan. Ook de concentratie van de $S_f 30-70$ groep wordt door een maaltijd beïnvloed. Van bijzonder belang bleek de groep $S_f 10-20$ te zijn, omdat de waarden in het plasma van deze fractie bij patiënten van wie aangenomen kon worden dat zij leden aan atherosclerose (b.v. mensen die een hartinfarct hadden doorgemaakt en lijders aan diabetes), gemiddeld hoger waren dan bij "gezonden". Volgens de onderzoeker was deze correlatie hoger dan die van atherosclerose met het cholesterolgehalte zoals dat op de gewone chemische wijze bepaald was. Ook in proeven met experimenteel verwekte atherosclerose bij konijnen vonden Gofman c.s. een stijging van de $S_f 10-20$ lichamen.

Keys (138) heeft echter de getallen van Gofman opnieuw statistisch bewerkt en daarbij aangetoond, dat de concentratie van deze macromoleculen niet beter met de aanwezigheid van atherosclerose correleert dan het totale cholesterolgehalte. Later is Gofman zonder de juistheid van deze kritiek toe te geven er toe over gegaan om een wat ruimer genomen fractie in zijn beschouwingen te betrekken. Hij schrijft althans dat het niet de scherp gedefinieerde S_f 10-20 maar de S_f 12-100 groep is die correleert met atherosclerose. In nog latere publikaties noemt hij de S_f 12-400 groep van belang voor het onderscheid tussen mensen met atherosclerose en "normalen" (139) (140). Uit deze onderzoeken blijkt dus dat één vrij grote groep van macrolipoproteïnemoleculen correlatie vertoont met atherosclerose en dat de aanvankelijke verwachting van Gofman de oorzaak van de ziekte in één circumscript deeltje te kunnen localiseren niet in vervulling is gegaan.

Barr (141)(142) meende een scherpere scheiding in de "atherogene" fracties te bereiken door met de precipitatiemethode der microfractionering volgens Cohn (143) alpha- en bèta-lipoproteïnen van elkaar te scheiden. De lipoproteïnen worden n.l. verdeeld in deze beide groepen, al naarmate de lipiden gebonden zijn aan alpha- of bèta-globulinen, die o.a. door uitzouting te scheiden zijn. Bij lijders aan coronairthrombose en atherosclerose is volgens Barr speciaal het bèta-lipoproteïnegehalte relatief en absoluut toegenomen, het alpha-lipoproteïnegehalte verminderd (144).

Ahrens en Kunkel (145)(146)(147) zochten de correlatie tussen serum-lipoiden en atherosclerose in andere richting. Op algemeen chemische gronden achtten zij het mogelijk, dat fosfolipiden een stabiliserende invloed uitoefenen op een emulsie. Zij hebben daarom nagegaan of de verhouding tussen het totaal cholesterol- en het fosfolipidgehalte in het plasma (het C/P-quotiënt) een betere correlatie zou vertonen met atherosclerose dan het cholesterolgehalte zelf. Stijgt dit quotiënt boven 1, dan zou dit gepaard gaan met meer kans op het ontstaan van atherosclerose. Is het quotiënt laag, dan zou ook bij hoog cholesterolgehalte weinig atherosclerose aanwezig zijn. Zij kwamen tot deze opvatting door waarnemingen bij patiënten met chronische galgangobstructie. Bij 17 vrouwen met biliaire cirrhose die zij 2-11 jaar konden vervolgen vonden zij naast een verhoogd gehalte aan vrij cholesterol en neutraal vet, een sterk verhoogd fosfolipidgehalte terwijl het serum helder was. Bij patiënten bij wie het totale vetgehalte van het serum langdurig boven de 2000 mg was, ontwikkelde zich een uitgebreide xanthomatose van de huid. Tussen 2000 en 1300 mg % zagen zij alleen xanthelasmata van de oogleden; bij gehalten onder de 1300 mg % ontstonden tijdens de observatieperiode geen huidafwijkingen. Bij klinisch elektrocardiografisch en röntgenologisch onderzoek waren bij deze patiënten geen tekenen van atherosclerose aan te tonen. Later beschreven zij zeven secties: vier patiënten hadden weinig atheromatose ondanks uitgebreide huidafwijkingen en een ziekte duur van 2-4 jaar. Drie patiënten, die in het "prae-xanthomateuze stadium" ter sectie kwamen, hadden echter meer atherosclerose dan in verband met de leeftijd verwacht werd. Bij deze laatste was de verhouding tussen het cholesterol en het fosfolipidgehalte in het bloed, het C/P quotiënt, hoger dan normaal. Door talrijke bepalingen te verrichten bij de door hen geobserveerde patiënten met galwegobstructie bleek nu dat met het stijgen van het totale lipidgehalte in het bloed het quotiënt lager werd, d.w.z. dat het fosfolipidgehalte meer steeg dan het cholesterolgehalte. De patiënten met uitgebreide xanthomatose zonder atheromatose hadden een C/P quotiënt binnen normale grenzen of zelfs lager dan normaal. Bij controlebepalingen bij een groep nephroselidiers werd steeds een verhoogd quotiënt gevonden.

- De -

De opvatting die betekenis toekent aan het C/P quotiënt voor de ontwikkeling van atherosclerose wordt ondersteund door de onderzoeken van Kellner, Correll en Ladd (148)(149) en door die van Payne en Duff (150). Het gelukte deze onderzoekers hyperlipaemie bij konijnen te verwekken door intraveneuze toediening van stoffen die de oppervlaktetension verlagen. Bij voeding met een normaal dieet zagen zij door injectie van Tween 80 en Triton A 20 niet alleen het cholesterolgehalte in het bloed stijgen, maar ook de fosfolipiden en het totale lipidengehalte. De toeneming van het cholesterolgehalte na één injectie bedroeg 46 - 26 %, die van het fosfolipidengehalte 111-338 %. Door herhaling van injectie gelukte het cholesterolgehalten te bereiken die vergelijkbaar waren met de waarden, die ontstaan na enige weken cholesterolrijk dieet. Deze hypercholesterolaemie ging gepaard met een overeenkomstige stijging van het fosfolipidengehalte, hetgeen bij toediening van cholesterol slechts in betrekkelijk geringe mate het geval is. Bij vergelijking nu van twee groepen konijnen, beide met cholesterolrijk dieet gevoederd, waarvan de ene groep intraveneus Tween 80 of Triton A 20 kreeg en de andere groep als controlegroep diende, bleek bij de eerste groep atherosclerose van de aorta in veel mindere mate te ontstaan dan in de laatste. Ook hierbij scheen dus een remmende invloed op de ontwikkeling van atherosclerose door hoge fosfolipidengehalten van het bloed te bestaan.

Dezelfde conclusie volgt uit waarnemingen bij alloxandiabetische konijnen door Duff en zijn medewerkers (151)(152). Bij konijnen die met alloxan diabetisch zijn gemaakt volgt slechts een tijdelijke stijging van het cholesterol van het bloed, waarvan geen invloed werd gezien op de ontwikkeling van atherosclerose. Door voeding met cholesterol na het verwekken van diabetes wordt een voortdurende hypercholesterolaemie veroorzaakt. De ontwikkeling van atherosclerose bleek echter geringer te zijn dan bij een groep controle-dieren, die eenzelfde voeding hadden gekregen maar niet diabetisch waren gemaakt. Bij onderzoek van het bloed werd gevonden, dat wanneer een stijging van het fosfolipidengehalte en het neutrale vetgehalte met het cholesterolgehalte parallel ging, zoals dat bij de meeste alloxan-diabetische dieren het geval was, minder atherosclerose ontstond. Ook voor de ontwikkeling van de experimentele cholesterol-atherosclerose lijkt dus de onderlinge verhouding van de lipiden van belang.

Verschillende van deze proeven laten ook andere verklaringsmogelijkheden toe. In de kliniek is de betekenis van het C/P-quotiënt tot nu toe slechts van twee zijden bevestigd. Gertler c.s. (105) vonden een hogere waarde van het C/P-quotiënt in het serum van mensen, die een coronairinfarct hadden door-gemaakt dan bij gezonde mensen van overeenkomstige leeftijd, n.l. respectievelijk 0,90 en 0,78. Ook enkele andere analyses zijn in overeenstemming met deze resultaten. Evenals Oncley (133) vonden Barr (153) en zijn medewerkers bij gezonde personen practisch alle plasmacholesterol in de alfa- en bèta-lipoproteïnen fracties en wel respectievelijk 30 % in de alfa- en 70 % in de bèta lipoproteïnen. Het lipoidfosforgehalte is in beide fracties ongeveer gelijk, zodat het C/P-quotiënt van de alfa-lipoproteïnen ongeveer 0,50 bedraagt, terwijl het in bèta-lipoproteïnen fractie $\pm 1,34$ is. Bij oudere mannen, en daarvan vooral bij atherosclerotici, diabetici en patiënten met xanthomatosis, neemt speciaal het cholesterolgehalten dat zich in de bèta lipoproteïnen fractie bevindt toe, en daardoor dus gewoonlijk ook het C/P-quotiënt. Deze stijging behoeft niet in alle gevallen tot uiting te komen in een stijging van het cholesterol/fosfolipidengehalte van het totale serum. Barr meent daarom, dat het cholesterolgehalte van de bèta lipoproteïnen een betere indicator zou zijn voor de aanwezigheid van atherosclerose dan het

- totale -

totale cholesterolgehalte, het C/P-quotiënt van het serum of de concentratie van de S_f 10-20 fractie van Gofman. In zijn statistiek brengt hij echter bepalingen bijeen uit verschillende laboratoria bij groepen mensen die niet alle dezelfde leeftijdsverdeling hebben.

De laatste jaren wordt de bepaling van het lipoproteïnegehalte in het plasma in vele laboratoria uitgevoerd met behulp van de papierelektrophorese (154)(155), waarbij de aldus gesplitste fracties gekleurd worden met een vetkleurstof, b.v. Soedan III of Soedan-zwart. Ook met deze methodiek is gevonden, dat met het stijgen van de leeftijd vooral de concentratie der bèta-lipoproteïnen toeneemt, dat mannen een iets hoger gehalte aan bèta-lipoproteïnen hebben dan vrouwen en dat bij patiënten met atherosclerotische complicaties de bèta-lipoproteïnen-fractie iets hoger is en/of de alpha-fractie wat lager dan bij de overigen. Uit al deze onderzoeken krijgt men de indruk, dat de bevorderende invloed van een hoog plasma-cholesterol op het ontstaan van atherosclerose vooral uitgaat van die fractie van het cholesterol die als bèta-lipoproteïnen-complex circuleert. Het parallelisme is echter alleen statistisch aanwezig. Er is voorlopig dan ook geen sprake van dat men deze fractie voor de diagnose van atherosclerose of voor de mate van de uitgebreidheid van het proces in aorta, coronair- of niervaten laat staan voor een prognose in individuele gevallen zou mogen gebruiken. In het bijzonder is nog niet met zekerheid aangetoond, dat een der ingewikkelde methoden waarbij gebruik gemaakt wordt van het C/P-quotiënt, bepaalde S_f-groepen of bepaling van de bèta- en alpha-lipoproteïnen, de voorkeur verdienen boven de eenvoudige totale cholesterolbepaling van het serum voor de beoordeling van patiënten in de kliniek.

Pathogenese.

Wanneer atherosclerose door een hoog cholesterolgehalte in het bloed bevorderd wordt, is het nog niet zonder meer duidelijk op welke wijze dit geschiedt. Hieromtrent beschikken wij op het ogenblik eigenlijk over meer theorieën dan feiten. Van deze theorieën kan men voornamelijk drie onderscheiden:

1. Een theorie, afkomstig van de man, die als eerste buiten Rusland de betekenis van het cholesterol voor het ontstaan van atherosclerose inzag. T. Leary, uit Boston (49)(156)(157). Hij stelde zich voor, dat de chylomicra die cholesterol bevatten, opgevangen zouden worden door de Kuppfer'se stercellen in de lever. Zijn deze cellen eenmaal met vetachtige stoffen vol, dan laten ze los en komen zo via de levercapillairen en de Vv. hepaticae in de V.cava inferior en vandaar via hart en longen in de aorta. Hier zouden deze cellen die volgens hem kleverig zijn, door de bloedstroom met zo grote kracht tegen oppervlakkige lagen van de wand worden geslingerd, dat zij er in dringen. Hij wijst daarbij op de bekende gele streepjes in de arcus aortae waar zich bij beginnende atherosis cholesterol het eerst afzet en die als het ware de stroomlijnen aangeven waar de deeltjes tegen de wand geslingerd worden. Hetzelfde geldt voor de bifurcatio aortae waar atherosclerose immers bij voorkeur gelocaliseerd is. Op andere plaatsen, b.v. om de afgangplaatsen van de Aa.intercostalis zijn het volgens hem de wervelingen van het bloed die het indringen veroorzaken. De met vetten en cholesterol gevulde schuimcellen vallen in de aortawand uiteen, waarbij het cholesterol in het weefsel vrijkomt. Dat in de arteriae en venae pulmonales minder atherosclerose voorkomt, wordt volgens Leary

- veroorzaakt -

veroorzaakt door de geringere bloeddruk waarmee de cellen hier langs de wand stromen. Leary's opvatting zou kunnen verklaren waarom atherosclerose nooit diffuus begint maar altijd gedissemineerd. Tegen Leary's voorstelling pleit echter het feit, dat wanneer cholesterol in emulsie direct intraveneus bij konijnen wordt ingespoten, reeds binnen drie uur afzetting van lipide materiaal in de aortawand wordt gevonden (44). Ook een onderzoek van Simonton en Gofman (158) schijnt met dit deel van de opvatting van Leary in strijd te zijn. Zij vonden n.l. bij het verwekken van atherosclerose door cholesterolvoeding bij konijnen, na beladen van de reticulo-endotheliale cellen met radio-actief thorium géén activiteit in de atheromateuze laesies van de aorta, terwijl in de Kuppfer'se cellen en in macrofagen van milt en beenmerg wel een hoge concentratie werd gevonden. Dit pleit dus tegen de theorie van versleping van met cholesterol beladen macrofagen naar de arteriewanden.

2. Een tweede theorie is door Hueper (159)(160) voorgesteld. Door het injecteren van macromoleculaire suspensies van polyvinylalcohol en enkele andere stoffen gelukte het deze onderzoeker op atherosclerose gelijkende laesies te verwekken bij honden, konijnen en ratten. De endotheelcellen der arteriën namen blijkbaar deze macromoleculaire lichaamsvreemde stof op en vormden na proliferatie min of meer dikke ophopingen van schuimcellen. Door verder binnendringen in de weefselspletten ontstonden ook vettige degeneratie met vorming van schuimcellen en vetophoping in de spiercellen van de media met hyalinisatie en desintegratie van elastische vezels. De pathogenese dacht Hueper zich als volgt: Deze stoffen blijven doordat zij macromoleculair zijn en gekenmerkt door een betrekkelijk grote chemische stabiliteit, lange tijd in de bloedbaan circuleren; zij hebben echter de neiging als een dunne film op de binnenbekleding van de vaten en op de oppervlakken van de erythrocyten neer te slaan. Daardoor wordt de normale uitwisseling van gasvormige en vloeibare voedingsstoffen en van afvalprodukten tussen bloed en binnenste lagen van de vaatwand belemmerd. Door deze anoxie en gestoorde voeding worden de endotheelcellen beschadigd en dringt de vreemde stof ook in de cel binnen waardoor nog sterkere remming van de uitwisseling ontstaat met als gevolg vettige degeneratie en hyalinisatie. Een steun voor deze opvatting vormen experimenten waarbij de oxygenatiesnelheid van erythrocyten van met polivinylalcohol behandelde honden, minder bleek te zijn dan van contróle-erythrocyten.

Op soortgelijke wijze acht Hueper het mogelijk, dat atherosclerose een gevolg is van het circuleren in het bloed van cholesterol of daarop fysisch-chemisch gelijkende substanties. Of hij daarmee ook de macromoleculaire toestandsvorm bedoelt is niet geheel duidelijk. Dat de aandoeining gelocaliseerd voorkomt zou een gevolg zijn van de inwerking van complicerende statische en functionele factoren.

3. De derde theorie stamt van Winternitz (161). Deze bestudeerde de anatomie der vasa vasorum van de bloedvaten met behulp van een vernuftige injectietechniek, ten einde na te gaan hoe de verschillende lagen van de arteriewand van bloed worden voorzien. Bij verschillende diersoorten bestaat daartoe een uitgebreid vaatnet in de arteriewand, dat zijn oorsprong deels vindt uit de adventitia en deels direct uit het lumen. In de menselijke aortae, nierarteriën en arteriën van geamputeerde ledematen vond hij, nu, speciaal op oudere leeftijd en het sterkst op plaatsen van pathologische veranderingen van de arteriewand, uitgebreide vaatnetten, vooral bij

vertakkingen van de bloedvaten, In de aldus opgespoten arteriewanden werden dikwijls lichte exsudatieve veranderingen en bloedingen gezien in de intima, media en adventitia, juist op plaatsen die een voorkeur voor atherosclerose vertoonden en waar tevens een uitgebreid capillairnet bestond. De op zijn waarnemingen gebaseerde theorie luidt nu als volgt: Op een of andere beschadigende invloed reageert de vaatwand met een ontstekingsréactie in de vorm van exsudatie en proliferatie. Is de proliferatie sterk, dan vormen zich ter plaatse vele jonge fibroblasten en nieuwe capillairen. Deze nieuw gevormde capillairen laten gemakkelijk bloed door, waardoor het tot bloedingen in de vaatwand komt. Daarnaast kunnen haemorrhagische exsudaten ontstaan. Deze haemorrhagische exsudaten en intramurale bloedingen, gewoonlijk van weinig meer dan microscopische afmeting, kunnen vaak niet compleet door proliferende fagocyten worden verwijderd. Er ontstaan dan haarden van met vettig materiaal gevulde fagocyten, vooral in de intima en media en soms ook in de adventitia. De in de laesies aanwezige lipiden zijn dus volgens Winternitz afkomstig van bloedingen en haemorrhagisch exsudaat in de vaatwand. Deze laesies vormen het begin van de arteriosclerotische afwijkingen waarin zich later grotere bloedingen met als gevolg thrombose van het lumen, organisatie, verkalking e.d. kunnen voordoen. Paterson (162) en in ons land onlangs Schornagel (163)(164) hebben op de betekenis van deze bloedingen vooral in de wand van de ramus descendens van de linker kransslagader, voor het ontstaan van de coronair- en atherosclerose en van de coronaire thrombose nog eens in het bijzonder gewezen.

Over de eerste oorzaak van deze bloedingen en ontstekingsverschijnselen en de woekering van de vasa vasorum, dus over de eigenlijke aetiologie van atherosclerose en arteriële thrombose geeft Winternitz geen duidelijke voorstelling. Hij acht exogene factoren, infectie e.d., misschien endogene veranderingen van hormonale aard, van invloed, doch negeert het cholesterol ten ene male.

Het is interessant deze drie opvattingen die ieder iets juist in zich schijnen te hebben, in onderling verband te bekijken. Het werk van Hueper die de aandacht vestigde op de betekenis van de fysisch-chemische eigenschappen van hoog-molculaire chemisch vrij inerte stoffen voor het ontstaan van atherosclerose, is ongedwongen te verenigen met de cholesterol-theorie, nu er zoveel aanwijzingen zijn, dat het cholesterol als onderdeel van macromoleculen in het plasma circuleert. Leary's voorstelling van het kleven van met cholesterol beladen macrophagen aan de arteriewanden is als zodanig waarschijnlijk onjuist, doch is zonder bezwaar over te dragen op wat er met de macromoleculen zelf gebeurt, wanneer zij door de kracht van de bloedstroom tegen en in de vaatwand worden geschoten; dit zou de localisatie bij voorkeur op bepaalde plaatsen verklaren.

Ook Winternitz's theorie geeft een andere voorstelling van de grote rol die locale veranderingen in de vaatwand in het ontstaan van de atherosclerose spelen. Al is zijn mening, dat al het in de vaatwand afgezette cholesterol van bloedingen afkomstig is, niet waarschijnlijk, zo is toch aannemelijk, dat binnengedrongen cholesterolhoudende lipoproteinen in normale vaatwanden weinig houvast vinden, respectievelijk daaruit snel weer opgeruimd worden, terwijl zij in een beschadigd gedeelte, waar reeds intima-proliferatie, exsudatie en bloeding bestaat, hetzij makkelijker worden afgezet, hetzij, indien eenmaal afgezet, moeilijker geresorbeerd worden. Zo ontstaat de voorstellingswijze dat de haarden van atherosclerose ontstaan door afzetting van macromoleculaire lipoproteinen, waarvan het eiwit wordt afgesplitst, terwijl het

cholesterol als regel door macrophagen wordt opgenomen en weggevoerd. Deze afzetting ontstaat speciaal in reeds beschadigd intimaweefsel. Indien de hoeveelheid afgezet cholesterol te groot is, of indien de beschadiging te sterk is, vallen de macrophagen ter plaatse uiteen en komt het cholesterol in het weefsel vrij. Deze voorstelling is analoog aan die, welke door Zeeman en Groen (165) en van Herwaarden (166) voor het ontstaan van de lipoïdosis corneae is gegeven en door zijn proeven waarschijnlijk is gemaakt.

Van af dit stadium verloopt een aantal processen naast en door elkaar. De zuivere atheromatose en de verder gaande beschadiging van de intima met exsudatie en bloeding, waarbij zich nu secundaire processen voegen als hyalinisatie, organisatie, verdere intimawoekering, capillairvorming, necrose, nieuwe bloeding, ulceratie, calcificatie en niet te vergeten thrombose. Indien daar op rijpere leeftijd nog de typische elastica-veranderingen in de media bijkomen ontstaat zo ten slotte het bekende bonte beeld van de atherosclerosis vulgaris.

Een experimenteel argument voor de opvatting dat algemene processen (infiltratie van cholesterolhoudende lipoproteïnen) en locale beschadigingen, in combinatie, voor het ontstaan van atherosclerose verantwoordelijk zijn, is onlangs geleverd van twee zijden. In de eerste plaats heeft Evans (167) aangetoond, dat, wanneer tegen een menselijke aorta in vitro rhythmisch pulserend bloedplasma wordt gepompt, cholesterol vooral dan in de aortawand treedt, wanneer dit plasma van oudere individuen afkomstig is. Bloedplasma van jonge mensen geeft deze veranderingen in vitro in veel geringere mate.

Nog belangrijker zijn de onderzoeken van Hass en Taylor (168) die bij konijnen de wand van de aorta na blootlegging door bevriezing, beschadigden. Daardoor ontstonden necrose en regeneratie van de wand met plaatselijke hyalinisatie en verkalking. Het proces leek enigszins op de menselijke arteriosclerose met het onderscheid, dat er vrijwel geen vervetting ontstond en dat ook de typische intimaproliferatie minder duidelijk was. Wanneer echter dezelfde proef werd uitgevoerd bij konijnen die door cholesteroltoediening hypercholesterolaemisch waren gemaakt, bleek dat de aldus beschadigde vaatwanden electief door het atheromateuze proces in beslag genomen werden. Terwijl gewoonlijk bij hypercholesterolaemische konijnen atherosclerose zich gelijkelijk in de aorta, A. renalis en A. iliaca afzet, kwam thans een duidelijke voorkeur voor de beschadigde aorta aan het licht. Bovendien viel op, dat de regeneratieve verschijnselen in de aldus geproduceerde haarden minder op de voorgrond traden dan in de vroegere proeven.

Als resultaat ontstond een complex van intima- en media- veranderingen, dat veel meer op de uit de menselijke pathologie bekende combinatie van athero- en arteriosclerose leek dan de zuiver atheromateuze laesies bij hypercholesterolaemische konijnen. Deze onderzoekers knopen aan hun verslag nog de interessante suggestie vast, of ook bij de mens arteriosclerose van de media niet op soortgelijke wijze een electieve localisatie van de intima-atheromatose zou kunnen bevorderen, waardoor de frequente combinatie van beide begripelijk zou worden. Hier komt dus een veronderstelling naar voren die ons zou doen begrijpen waarom (afgescheiden van de leeftijd als bevorderende factor in beide processen) atheroma en mediasclerose bij de mens zo vaak samengaan.

Uiteraard lossen de bevriezingsexperimenten van Hass en Taylor de vraag niet op wat dan de oorzaak van de plaatselijke beschadiging van de vaatwand bij de menselijke atherosclerose zou zijn. Hierover kan men slechts speculeren. Men zou b.v. aan de invloed van spasmus kunnen denken, een factor die

ook Hueper noemt. Het is immers alleszins aannemelijk, dat bij spasmus van een arterie de vasa vasorum afgeknepen worden, zodat er plaatselijke gebieden van ischaemie en zelfs necrose of bloeding kunnen ontstaan. Hoe dan ook, onze voorstelling van het ontstaan van atherosclerose ontwikkelt zich steeds meer tot een hypothese omtrent het samengaan van verschillende processen (atherosis, mediasclerosis, bloeding en thrombose) die ieder voor zich andere oorzaken hebben, waarvan wij thans de leeftijd, de voeding, de stofwisseling en eventueel locale beschadiging van de vaatwand hebben leren kennen.

Thrombose en Intramurale bloeding.

De laatste jaren is er voornamelijk door het werk van Duguid (169)(170) (171)(172) nog een andere visie op het ontstaan van atherosclerose en de ischaemische hartziekten naar voren gekomen n.l. de mogelijkheid dat het gehele proces door thrombose-achtige veranderingen wordt ingeleid.

Deze onderzoeker heeft n.l. een aantal jaren geleden opnieuw de aandacht gevestigd op de oude opvatting van Rokitansky dat atherosclerose ingeleid zou worden door de afzetting van fibrine op de binnenwand van de slagaderen waarna een laagje intimacellen zich over het aldus afgezette fibrinebeslag zou schuiven en het daardoor als het ware bij de vaatwand zou inlijven. Zulk een fibrine-incorporatie waarin zich ook plaatjes, erythro- en leucocyten kunnen bevinden evenals dat bij de wandstandige veneuze thrombose het geval is, verliest wanneer het eenmaal met een endotheellaagje is bedekt, zijn fibrinekarakter en maakt bij kleuring meer de indruk van een hyaline-afzetting. Volgens Duguid komen dan in zulke afzettingen secundair intima-proliferaties en vervetting tot stand, zodat degene die zulk een plek later microscopiseert niet spoedig op het denkbeeld komt, dat hij in een dergelijke atheromateuze haard het resultaat van een organisatie van een thrombose met secundaire vervetting voor zich heeft. Als argumenten voor zijn opvatting voert Duguid behalve afbeeldingen uit beginnende menselijke laesies ook dierexperimenten aan, waaruit blijkt, dat experimenteel bij het konijn ingespoten fibrine-emboli, in de longslagaderen, inderdaad met een endotheel-laagje bedekt, worden teruggevonden. Tegen het argument dat men een atheromateuze omzetting in de gewone veneuze thrombus nooit ziet, voert Duguid aan, dat dit proces ook alleen maar plaatsvindt bij wandstandige thrombi die voortdurend aan de slagaderlijke bloeddruk zijn blootgesteld, hetgeen iets anders is dan de veranderingen in een gewoonlijk occluderende veneuze thrombus. Toch gaat Duguid niet zo ver, dat hij fibrine-incorporatie als de enige ontstaanswijze van de atherosclerose beschouwt. Hij geeft toe, dat de bij konijnen door cholesterolvoeding verwekte atherosis door de infiltratie van cholesterol in de intima en daarop volgende secundaire veranderingen moeten zijn veroorzaakt. Ook de bekende oppervlakkig gelegen vette streepjes in de menselijke arcus aortae die o.a. bij zuigelingen worden gezien berusten volgens hem niet op georganiseerde wandstandige thrombi. Hij geeft toe, dat ook primaire vervetting met verval en atheromateuze zweervorming mogelijk is. Zijn werk heeft echter de grote verdienste, dat het een nieuw element, dat eveneens voor onderzoek toegankelijk is, n.l. de betekenis van de thrombusvorming voor de pathogenese van de atherosclerose en vooral van de vaatafsluiting, aan de orde heeft gesteld.

Dit is daarom zo belangrijk omdat, gelijk wij reeds in de aanvang van dit overzicht zeiden, atherosclerose, indien alleen aanleiding gevend tot veranderingen in de wand van de slagaderen, hoogstens verantwoordelijk zou kunnen zijn voor verlies aan elasticiteit en daardoor verwijding van de vaten. Het is echter de afsluiting van lumina die de ziekte haar gevaarlijke karakter in

hart, hersenen en nieren verleent. Zelfs dienen wij ons er rekenschap van te geven dat in de coronairvaten af en toe door patholoog-anatomen thrombotische afsluitingen gevonden worden bij jonge mensen die weinig of geen atherosclerose hebben. Daarnaast staan ervaringen zoals b.v. door Vischer en Roulet (173) beschreven zijn, die onlangs de resultaten publiceerden van de lijk-opening bij twee mensen die beide meer dan 100 jaar oud geworden waren. Beide patiënten hadden atherosclerose van aorta, coronair- en hersenvaten van een ongewoon ernstige graad. Toch waren zij aan de coronair- of hersenthrombose ontsnapt. Dergelijke waarnemingen die ieder patholoog-anatoom kan bevestigen, doen ons erop verdacht zijn, dat naast de factoren die tot atherosclerose voeren, de arteriële thrombose in coronair- en hersenvaten een afzonderlijke oorzaak kan hebben.

Voorals Morris (19) heeft in één van zijn eerste publicaties op de mogelijkheid gewezen, dat atheromatosis en coronairthrombose wel vaak samengaan, doch niet altijd en dat in het bijzonder coronairthrombose een andere oorzaak zou kunnen hebben dan atherosclerose. Terwijl zowel de klinische ervaring als de sterfte-statistieken op een toeneming in de frequentie van de sterfte aan coronaire hartziekten wijzen die sterker is dan door veroudering der bevolking of betere diagnostiek kan worden verklaard, toonde ook een analyse van 6000 sectieverslagen van de pathologisch-anatomische afdeling van London Hospital in de jaren 1907 tot 1949 dat coronairthrombose en hartinfarct sinds de eerste wereldoorlog steeds frequenter waren geworden. Maar in dezelfde jaren werd eerder een vermindering in de graad van atheroma (en calcificatie) van de coronairvaten bij de overledenen aan alle oorzaken, waargenomen. Deze studie is daarom zo belangrijk omdat in deze pathologisch-anatomische afdeling al jaren een bijzondere belangstelling voor de coronairvaten bestond en er dus weinig kans is dat deze bevindingen op onnauwkeurige waarnemingen of notities berusten. Veeleer wijst deze tegengestelde "trend" in frequentiebeloop erop, dat coronairthrombose en de daaraan verbonden hartziekten niet een direct gevolg zijn van atheroma, respectievelijk atherosclerosis.

Wat dan wel de oorzaak der coronairthrombose kan zijn is onduidelijk. Hiervoor zou men, zonder veel directe bewijzen, aan spasmen kunnen denken, die zoals reeds gezegd tot locale ischaemie van de vaatwand en daarmee tot plaatselijke necrose kunnen leiden. Zulk een necrotische plek kan of georganiseerd worden onder bindweefselvorming en vascularisatie, waarbij uit de aldus ontstane vaak wijde capillairen een intramurale bloeding kan volgen, of zulk een bloeding kan direct in de necrose tot stand komen. Een intramurale bloeding kan microscopisch klein beginnen, maar zij kan ook macroscopische afmetingen aannemen en over een grotere of kleinere afstand de intima van de media splijten en door haar massa het lumen vernauwen. Deze vernauwing of een op de bloeding volgende thrombose kunnen dan het vat afsluiten en tot het klinische beeld van het hartinfarct leiden (162).

De clinicus vindt in deze voorstelling een verklaring voor de "kleine prodromen" die vaak enkele uren of dagen aan het ontstaan van de manifeste verschijnselen van hevige pijn e.d. voorafgaan. Wij nemen aan, dat spasmen een reeds atheromateus veranderd vat meer beschadigen dan een gezond vat en dat ook de intima-en media-veranderingen der atherosclerose zich bij voorkeur ontwikkelen in gebieden van de vaatwand die door spasmen beschadigd zijn. Op de factoren die het optreden van deze (voorlopig nog hypothetische) spasmen veroorzaken of bevorderen, zal in de volgende gedeelten nader worden ingegaan. Het is interessant dat men op deze wijze komt tot een voorstelling

van het ontstaan der coronairthrombose die parallel loopt aan de hypothese die o.a. door de Vries (162a) is uitgewerkt, over het ontstaan der thrombose in hersenvaten en van de apoplexie, waarbij deze laatste als acuut herseninfarct werd opgevat.

Ook aan het stollingsmechanisme bij atherosclerotische patiënten als mogelijke oorzaak voor de thrombose van de coronairvaten is de laatste jaren aandacht gewijd (174). Men meent te hebben aangetoond, dat er een verkorting van de stollingstijd ontstaat na een vetrijke maaltijd doch dit is door anderen niet bevestigd. Of het merkwaardige samengaan van de zeldzaamheid van coronairthrombose met de eveneens zeer lage frequentie van veneuze thrombose onder de oosterse volkeren (175) op eenzelfde oorzaak berust, is onvoldoende bekend. Ook in deze richting van het onderzoek is nog vrijwel alles terra incognita.

Lichaamsbeweging.

Er zijn enkele feiten bekend die geïnterpreteerd zouden kunnen worden als wijzend op een samenhang tussen lichaamsbeweging en atherosclerose, in die zin, dat groepen of individuen die door werk of gewoonte meer lichaamsbeweging hebben minder aan atherosclerotische hartziekten zouden lijden dan personen met een meer zittende levenswijze. Over de hogere sterfte o.a. aan hart- en vaatziekten bij vetzuchtigen spraken wij reeds; daar het ontstaan van vetzucht in belangrijke mate door de verhouding van calorie-opneming tot lichaamsbeweging wordt bepaald, zou hierin een aanwijzing in deze richting kunnen schuilen. Eveneens geldt dit voor het door Morris (176) uit de sterf-testatistiek van het Verenigde Koninkrijk aangetoonde verschil in sterfte aan coronaire hartziekten tussen de verschillende sociale klassen. Daarbij bleek, dat in Engeland en Wales de gestandaardiseerde sterfte, althans voor de mannen, in de hogere welstandsklassen hoger was dan in de sociaal lagere groepen. In dezelfde richting zou kunnen wijzen de hogere sterfte aan deze ziekten in de steden dan op het platteland, eveneens bij de mannen in Engeland en Wales vastgesteld, terwijl de voeding tussen stads- en plattelandsbevolking weinig verschillend bleek te zijn. Een mogelijke invloed van lichaamsbeweging blijkt misschien ook uit het merkwaardige verschil in sterfte aan coronairthrombose tussen conducteurs en wagenbestuurders van de Londense autobussen (177). De wagenbestuurders hebben ongeveer tweemaal hogere sterfte dan de conducteurs. Sommigen zien hierin een gunstig effect van het ontelbare malen daags op en af klauteren van het trapje dat het bovendek van de autobus met de onderste verdieping verbindt. Hetzelfde vond Morris voor de postbodes. In Malmö (Zweden) vonden Biörck (178) c.s. een veel geringere frequentie van hartinfarcten onder de arbeiders die zwaar lichamelijk werk verrichtten dan onder mensen met zittende levenswijze. Over verschillen in voeding of/ en verschillen in cholesterolgehalte van het bloed bij deze groepen is niets bekend. Wel vonden Keys en zijn medewerkers in Napels een significant lager cholesterolgehalte in het bloed bij de arbeiders in de metaalfabrieken dan bij brandweerlieden en kantoorbedienden (59). Het hoeft echter nauwelijks onderstreept te worden, dat er behalve in lichaamsbeweging nog vele andere verschillen in de levenswijze tussen de sociale klassen en tussen stads- en plattelandsbevolking bestaan. Deze eventuele gunstige invloed van regelmatige lichaamsbeweging moet niet verward worden met de eenmalige zware lichamelijke inspanning die men af en toe in de anamnese hoort van patiënten die op het ogenblik zelf in zulk een voor hen ongewoon zware inspanning hun coronairthrombose krijgen. Het feit is onmiskenbaar maar wat er door zulk een inspanning precies in de coronairvaten gebeurt is voorzover ons bekend, onvoldoende onderzocht.

- Overwerk. -

Overwerk.

Het is al vele artsen opgevallen, dat vooral onder de mannelijke patiënten die op relatief jeugdige leeftijd een coronairthrombose krijgen, er velen zijn die hard of te hard hebben gewerkt. Vaak zijn dit overbezette zakenlieden, politici of intellectuelen die door overlading of uit eigen aandrang lange werkdagen maken en weinig rust en ontspanning nemen. Onder de overmatig lang werkende handarbeiders zag men dit in vroeger tijden blijkbaar veel minder. Hoe zulk geestelijk overwerk tot een coronairbeschadiging kan leiden is niet duidelijk, maar de casuïstiek spreekt hier een zo duidelijke taal, dat wij geestelijk overwerk in dit overzicht nadrukkelijk moeten noemen.

Wellicht is dit tevens de plaats om aandacht te vragen voor een ander interessant onderzoek, dat door Morris en zijn medewerkers (179) is verricht over het verschil in frequentie van coronairthrombose en angina pectoris tussen medici practici enerzijds en andere artsen, respectievelijk de algemene bevolking van Engeland anderzijds. Morris ontleende zijn cijfers aan de statistieken van een onderlinge verzekeringsmaatschappij van de Engelse artsen tegen ziekte en invaliditeit, waarbij ongeveer een kwart van alle artsen in Engeland tot het 65ste jaar is aangesloten. Daar aangenomen kan worden, dat de diagnostiek in deze groep aan hoge eisen van betrouwbaarheid voldoet, zijn de verkregen cijfers van speciaal belang. Wat de algemene frequentie van coronairthrombose en angina pectoris betreft, bleek deze ziekte de doodsoorzaak te zijn van ongeveer een derde van alle artsen. De waarschijnlijkheid, dat een practicus een aanval van coronairthrombose of angina pectoris zal krijgen voordat hij de 65-jarige leeftijd bereikt, wordt door Morris op ongeveer 1 op 5 berekend en de kans, dat hij er aan zal overlijden op ongeveer 1 op 14. In totaal bleken in de leeftijdsgroep van 60 tot 65 jaar ongeveer 9 % van alle verzekerde artsen aan angina pectoris te lijden of één of meer aanvallen van coronairthrombose te hebben doorgemaakt. Merkwaardig was, dat van deze overlevenden slechts ongeveer de helft ongeschikt was om hun werk te doen; iets meer dan de helft deed weer of nog dienst als arts. De prognose voor hen wier ziekte als angina pectoris begon bleek aanzienlijk beter dan voor hen bij wie de ziekte zich klinisch als coronairthrombose manifesteerde.

In het verband met onze beschouwingen is nu vooral de moeite waard, dat bij medici practici tweemaal zoveel gevallen van coronairthrombose tussen het 40ste en 64ste jaar voorkwamen als bij andere artsen, d.w.z. bij specialisten en arts-ambtenaren. De sterfte aan coronairthrombose bleek onder de specialisten en arts-ambtenaren slechts weinig hoger dan onder de rest van de mannelijke bevolking, zij is dus onder de practici uitzonderlijk hoog. Opgemerkt moet slechts worden, dat het aantal verzekerden van de laatste categorieën aanzienlijk kleiner was dan van de practici. Maar hoe dit ook zij, de cijfers van Morris vormen een voor artsen bijzonder indrukwekkend voorbeeld van het verband tussen levenswijze en de frequentie en sterfte aan ischaemische hartziekten. Of het dag-en-nacht-in-touw-zijn der practici zich aldus wreekt? Of dat bovendien verschillen in lichaamsbeweging of andere factoren verantwoordelijk zijn? Dit is uiteraard moeilijk na te gaan.

Emotionele spanningen.

Men kan in de onderzoekingen van Morris ook een aanwijzing zien, dat emotionele factoren bij het ontstaan en beloop van ischaemische hartziekten een rol spelen. Men meent dan, dat in de hogere sociale klassen, waar de verantwoordelijkheid voor het werk in leidende functies groter is, onder de

- stadsbevolking -

stadsbevolking waar het leven in ingewikkelder en sneller tempo verloopt, en bij de wagenbestuurders die hun bussen in emotionele spanning door het moderne verkeer sturen, deze aandoeningen om deze redenen frequenter voorkomen dan respectievelijk onder minder geschoolde arbeiders, plattelandsbevolking en busconducteurs. Wat het verschil tussen practici en specialisten betreft moet men vrijwel onafgebroken spanningen, verbonden aan het beroep van de practici, hun teleurstellingen, door de onrechtvaardige devaluatie van de huisarts in de ogen van het publiek van de laatste jaren, en de aanslag op hun vrije bestaan door de voortschrijdende maatregelen van de "wellfare state" inderdaad niet gering achten. Voor dit laatste zou misschien ook pleiten, dat ofschoon de cijfers van 1940 tot 1946 onvolledig zijn, er vrijwel geen overwegen van de sterfte onder de practici boven de specialisten in die jaren merkbaar was. Er is geen reden te veronderstellen, dat practici en specialisten toen een gelijke hoeveelheid lichaamsbeweging hadden, terwijl juist daarin in de jaren 1946 tot 1952 een verschil zou zijn ontstaan. Maar wel valt uiteraard in deze jaren de strijd om de invoering van de National Health Act, die door de practici meer als een bedreiging van hun bestaan werd beleefd dan door de specialisten.

Deze overwegingen maken tevens duidelijk hoe speculatief het verband tussen emotionele spanningen en het voorkomen, respectievelijk de sterfte aan ischaemische hartziekten is. Het is inderdaad merkwaardig hoe weinig de bij publiek en medici zeer verbreide indruk, dat zulk een verband bestaat, steunen kan op kritisch getoetst feitenmateriaal. Weliswaar maakt iedere arts die zich voor de levenssituatie van zijn patiënten interesseert, gevallen mee, waarin coronairthrombose ten tijde van emotionele spanning ontstaat. Wanneer dit personen betreft die een hoge positie in het maatschappelijk leven bekleden, maakt dit grote indruk in wijde kring. Het optreden van angina pectorisaanvallen bij patiënten met coronairsclerose tijdens een emotie is eveneens een alledaagse waarneming. Van beide is het beroemde verhaal van John Hunter (180) een bekend voorbeeld, dat uiteraard vooral bij medici bekend is. De moeilijkheid is, dat men aan zulke, op de casuïstiek der klinische praktijk gegrondveste indrukken geen wetenschappelijke bewijskracht mag toekennen en toch zulk een indruk van ervaren clinici ook niet als waardeloos mag afdoen. Evenmin kan zonder meer ontkend worden, dat de reeds meerdere malen gesignaleerde opvallend lage frequentie van coronairthrombose onder de z.g. onderontwikkelde bevolkingen zou kunnen berusten op de van de onze zo verschillende tussenmenselijke verhoudingen waaronder deze mensen leven. Door de Amsterdamse psychosomatische werkgroep is in verschillende publikaties de nadruk gelegd op de invloed van het onderdrukken van emoties als factor die het ontstaan van lichamelijke afwijkingen van psychogene aard begunstigt (181)(182)(183). Inderdaad wordt in de meeste vormen van z.g. primitieve beschaving, de ontlading van sommige emoties vrijer toegestaan dan dat in de westelijke cultuur mogelijk is, zodat beheerste emotionele spanningen daar minder schijnen voor te komen. Ook kan gewezen worden op de toenemende spanning verbonden aan het werk in het emotionele leven van de westerse mens, welke bij "primitiever" bevolkingsgroepen vrijwel ontbreekt. De positie van de man ten opzichte van de vrouw is in het westen, vooral de laatste anderhalve eeuw, geheel veranderd. De onbetwiste dominantie van de man, in het oosten nog bijna overal aanwezig, heeft in het westen, vooral in de U.S.A. plaats gemaakt voor een juridische en sociale gelijkheid waarbij de man opgevoed wordt tot beheerst en ridderlijk optreden tegenover de vrouw, waardoor hij haar niet meer door zijn lichamelijk overwicht tot submissie

kan dwingen en tegenover wie hij dus ter bevrediging van zijn verlangen naar hartelijkheid en liefde in een economisch beschermende, doch emotioneel afhankelijke positie is komen te staan.

Het verband van deze psychosociale verhoudingen met het ontstaan van, respectievelijk de sterfte aan ischaemische hartziekten is echter, zoals Arnott (184) onlangs nog scherp in het licht heeft gesteld, nog volkomen speculatief.

Het verband van dit alles met het ontstaan en verloop van hartziekten is echter nog volkomen speculatief (184). Er bestaat grote behoefte aan kritisch getoetste onderzoekingen waarin het verband tussen beheerste emotionele spanningen en het ontstaan van coronairthrombose resp. andere vormen van ischaemische hartziekten, nader wordt onderzocht. Zulke onderzoekingen zouden zowel moeten plaatsvinden in de kliniek (185)(186)(187), in het laboratorium (188) als in het epidemiologische veld (189). Bij dit zoeken zal men steeds scherp moeten onderscheiden tussen de rol die emoties zouden kunnen spelen in het ontstaan en voortschrijden van atherosclerose (71) en in het optreden van de acute veranderingen, b.v. spasmen, die meer onmiddellijk aan de coronairthrombose voorafgaan.

Koude.

Koude is een der factoren, die bij lijders aan angina pectoris een aanval kunnen oproepen. Maar bij verschillende patiënten die met coronairthrombose de laatste jaren in onze kliniek werden opgenomen kreeg men de indruk, dat expositie aan koude ook een rol had gespeeld in het ontstaan van deze ziekte. Meestal was het dan de combinatie van voor hun ongewoon zware lichamelijke inspanning in koude buitenlucht (sneeuwruimen voor iemand die dit niet gewend was; een vermoeiende bergtocht bij opeens ingetreden felle koude waarvoor men onvoldoende gekleed was, een tocht op een zwaar beladen fiets tijdens de koude hongervinter) waarbij dan tevens een zekere emotionele spanning een rol scheen te hebben gespeeld. Op de betekenis van de koude als praecipiterend moment voor het ontstaan van een hartinfarct kan ook wijzen de duidelijke stijging van het sterftecijfer aan deze ziekte tijdens de wintermaanden en de daling tijdens de zomermaanden zoals o.a. uit de Engelse sterf-testatistieken blijkt (190).

Deze gedachtengang verder uitspinnende, is het de moeite waard eraan te denken, dat het in de oosterse landen waar de sterfte aan coronairthrombose zo laag is, ook minder koud is dan in de meeste landen met de westerse cultuur! Zou de hoge sterfte aan de ischaemische hartziekten in Finland met het klimaat kunnen samenhangen? Alweer vragen waarop het antwoord slechts door toekomstig onderzoek kan worden gegeven.

Tabak en alcohol.

De clinici hebben reeds lang een ongunstige invloed van het roken op het ontstaan van atherosclerotische hartziekten menen vast te stellen. Terwijl deze indruk echter voorzover het betreft het ontstaan van ziekte van Buerger in de periphäre vaten door vrijwel niemand wordt ontkend, was de opinie der clinici omtrent de betekenis van tabaksmisbruik voor het ontstaan van coronairsclerose en thrombose veel minder eensluidend. De laatste jaren is daarin een verandering gekomen door de publikatie van de indrukwekkende cijfers van Hammond en Horn (191). In een onderzoek in de Verenigde Staten, dat bijna 200.000 mensen betrof, en dat oorspronkelijk opgezet was om de invloed van het roken op de sterfte aan longcarcinoom vast te stellen, bleek

een dusdanige hogere frequentie van coronairthrombose onder de sigarettenrokers dan onder sigarenrokers, pijprokers en niet-rokers, dat aan een correlatie hier niet meer te twijfelen valt. Weliswaar is het verband anders dan bij het ontstaan van longcarcinoom. Deze laatste ziekte komt zeer weinig voor onder niet-rokers, terwijl de frequentie bij hen die een pakje sigaretten of meer per dag hebben gerookt meer dan 10 maal zo hoog is. Coronairthrombose daarentegen komt in aanzienlijke mate ook bij niet-rokers voor; de frequentie is onder de sigarettenrokers "slechts" ongeveer $1\frac{1}{2}$ maal zo hoog, al is het verschil in hoge mate statistisch significant. Doll en Hill (192) vonden soortgelijke verschillen in sterfte aan coronaire hartziekten tussen rokende en niet-rokende artsen in Engeland.

Al bestaat er dus een positieve correlatie tussen sigaretten roken en het ontstaan van respectievelijk sterfte aan coronairthrombose, de oorzakelijke relatie is minder eenvoudig vast te stellen. Hebben wij hier te maken met een direct intoxicatie-effect? (193). Zo ja, waarop berust dan de betrekkelijke onschadelijkheid van het sigaren en pijp roken, in dit opzicht? Is het mogelijk, dat speciaal individuen van een bepaald constitutie-type, b.v. geneigd tot beheersing van emotionele spanningen zoals hierboven beschreven, misbruik van sigaretten maken? Of komt sigaretten roken meer voor bij hen, die een zittende levenswijze hebben? Een sigaretten rokend collega uitte onlangs de veronderstelling, dat het niet zozeer de sigaret zelf was, dan wel de irritatie door het voortdurend bemoeien van de echtgenote met het roken, dat ongunstig zou kunnen zijn! Ook hier liggen blijkbaar nog vele vragen die op wetenschappelijk onderzoek wachten. In dit verband mogen wij niet vergeten te vermelden, dat parallel met de recente toeneming van de sterfte aan coronairthrombose in de Verenigde Staten inderdaad een sterke toeneming van het cigarettengebruik in dit land is geregistreerd, terwijl Hammond en Horn niet in gebreke blijven de door Ström en Jensen (33) en anderen tijdens de laatste wereldoorlog in Scandinavië waargenomen vermindering in de sterfte aan coronairthrombose, niet zozeer met de sobere voeding als met het gebrek aan tabak in die landen gedurende de oorlog in verband te brengen! Zo blijken dezelfde feiten in verschillende hypothesen te passen; zoals zo vaak in de wetenschap is het vaststellen van een correlatie nog geen bewijs voor een causale relatie.

Een verband tussen alcoholmisbruik en het ontstaan, respectievelijk bevorderen van atherosclerose schijnt veel minder zeker. Er zijn zelfs enkele aanwijzingen dat een hoog alcoholgebruik het ontstaan van atherosclerose zou kunnen tegengaan. Wijlen Dr. Fokke Meursing, patholoog-anatoom te Amsterdam, placht aan de studenten te demonstreren hoe weinig atherosclerose er meestal in de aorta en coronairvaten van alcoholisten te zien was. Het schijnt niet onmogelijk, dat de eenzijdige voeding van alcoholisten, die grotendeels van alcohol en koolhydraten leven, hierbij een rol gespeeld kan hebben. In Frankrijk schijnt in districten waar veel alcoholisme voorkomt de sterfte aan coronairthrombose opvallend gering te zijn (194). Ook dit kan uiteraard samenhangen met de sociale degeneratie en armoedige levensomstandigheden van deze alcoholisten waardoor zij een deficiënte voeding gebruiken. Deze eenzijdige voeding speelt een belangrijke rol in het ontstaan van de z.g. alcoholische ziekten; zij schijnt voor de lijders althans dit povere voordeel te hebben, dat zij daardoor voor vroegtijdige coronairthrombose beschut blijven. Ook de patholoog-anatoom Wilens (195) die de geringere graad van atherosclerose bij alcoholisten in zijn materiaal kon bevestigen, schrijft deze toe, deels aan de jeugdiger leeftijd waarop de alcoholisten komen te overlijden, deels aan een mogelijk bij hen in geringer frequentie voorkomen van hypertensie.

Infecties.

Lues, virusziekten en reumatische aandoeningen kunnen door beschadiging van de vaatwand een locus minoris resistentiae scheppen waarin zich cholesterol zou kunnen afzetten. Hiervoor ontbreekt echter het bewijs. Aan de sectietafel valt het soms op, dat lijders aan chronisch uitputtende infecties betrekkelijk weinig atherosclerose vertonen. Dit hoeft echter niet op de infectie per se te berusten, doch zou kunnen samenhangen met de langdurige ondervoeding, die deze patiënten de laatste maanden hebben doorgemaakt. Door Steiner (196) en Groen c.s. (71) is gevonden, dat tijdens koorts en infectie het cholesterolgehalte daalt en tijdens de convalescentie stijgt, soms boven de uitgangswaarde. Het verschijnsel hangt wellicht samen met een veranderde bijnierschorsfunctie gedurende en na de infectie (197)(198)(199). Of dit van betekenis kan zijn voor het afzetten van cholesterol in de arteriewanden is onbekend.

Leeftijd respectievelijk veroudering.

Reeds een aantal malen noemden wij de toeneming in frequentie en intensiteit van de atherosclerose met de leeftijd. Daarbij werd tegelijkertijd erop gewezen, dat atherosclerose toch niet zonder meer van de leeftijd afhankelijk kan worden gesteld, gezien het afwezig zijn van de afwijking bij oude mensen in sommige bevolkingsgroepen en de alarmerende frequentie onder mannen van middelbare en zelfs jeugdige leeftijd in de westerse landen. Aschoff (36) heeft bovendien al de aandacht gevestigd op het feit, dat men in de aorta van zuigelingen niet zelden gele puntjes en streepjes vindt die bij microscopisch onderzoek het typische beeld der beginnende atheromatose vertonen. Volgens hem zouden deze streepjes op wat latere leeftijd weer verdwijnen om nog weer later plaats te maken voor de beginstadiën van de atherosclerose van de middelbare en rijpere leeftijd.

Daar individuen van dezelfde leeftijd een zeer verschillende graad van atherosclerose vertonen, is het blijkbaar niet zozeer de chronologische leeftijd als wel een proces, dat met de biologische veroudering samenhangt, dat verantwoordelijk is voor de toeneming van de ziekte met de jaren. Daar wij over de essentie van het verouderingsproces nog onvoldoende ingelicht zijn (200)(201)(202)(203)(204)(205) is het moeilijk aan te geven welke factor hier in het spel is. Wel schijnt het vruchtbaar ook de invloed van de veroudering te splitsen in een effect op de afzetting van lipoiden in de vaatwand, een effect op de veranderingen in de media en een eventuele invloed op het ontstaan van intramurale bloeding en thrombose.

Wat het eerste betreft krijgt men uit de beschikbare feiten de indruk, dat de leeftijd alleen een rol speelt in zoverre deze de expositieduur aan een verhoogde cholesterolspiegel in het bloed en daarmee de kans op cholesterolafzetting en de mate waarin dit gebeurt, verhoogt. Zo althans kan men op de eenvoudigste wijze verklaren, dat bij individuen waar het cholesterolgehalte, hetzij door stofwisselingseigenaardigheden, hetzij door voeding verhoogd is, atheroma op des te jeugdiger leeftijd en des te sterker wordt waargenomen, naarmate het cholesterolgehalte van het bloed hoger is. Atheroma zou dus een functie zijn van de hoogte van de cholesterolspiegel maal de tijd.

Wat de mediaveranderingen betreft schijnt het alsof hier de ouderdom een rol speelt via de "slijtage" die aan het voortdurend pulseren van de arteriën verbonden is, waarbij dan nog komen de extra krachten die b.v. op de afsplitsingsplaatsen van de arteriae intercostales in zijdelingse richting inwerken.

- Ook -

Ook mechanische beschadiging door korter of langer durende bloeddruk verhogingen en spasmen schijnen invloed te hebben. Onder invloed van deze mechanische factoren komt op den duur (en des te eerder op de plaatsen waar de mechanische beschadiging het sterkst is) een chemische en morphologische verandering in het elastine tot stand. Lansing b.v. heeft aangetoond, dat wanneer men elastine langs mechanische weg uit de aortawand isoleert, het kalkgehalte van een dergelijk preparaat vrijwel rechtlijnig met de leeftijd toeneemt (202)(203). Of er bovendien met de veroudering nog andere biochemische processen in de arteriewand plaatsvinden, is weinig bekend. Schornagel (163)(164) heeft onlangs opnieuw gewezen op de afzetting van ceroid, een der z.g. seniele slijtagepigmenten in de wand van de arteria coronaria cordis, hetgeen eveneens met de leeftijd toeneemt. Of in de emotionele sfeer de spanningen verbonden aan de veroudering en de daarmee gepaard gaande veranderingen in de tussenmenselijke verhoudingen in het gezin en de maatschappij hierbij een rol spelen kunnen wij slechts vermoeden. Of ouderdom thrombosevorming nog op andere wijze kan bevorderen dan door de bovengenoemde verandering in de vaatwand is eveneens onbekend.

Vetzuucht.

Bij de bespreking van de exogene factoren voeding en lichaamsbeweging werd reeds de mogelijkheid genoemd, dat calorische overvoeding alléén, respectievelijk gepaard met te weinig lichaamsbeweging (hetgeen uiteraard tot vetzuucht moet leiden) een bevorderende invloed zouden kunnen hebben op het ontstaan van atherosclerose en coronairthrombose. Wij kwamen daarbij tot de conclusie, dat al zijn er aanwijzingen in deze richting, het waarschijnlijk is, dat calorische overvoeding en/of weinig lichaamsbeweging wel een bevorderende, doch geen belangrijke causale rol in de genese der atherosclerose spelen. De dagelijkse ervaring van de clinicus leert, dat coronairthrombose zowel bij jeugdige als bij oudere individuen, wellicht vaker voorkomt bij vetzuchtige patiënten, doch evenzeer bij gespierde, athletisch gebouwde, volstrekt niet overvoede mannen. Door Gertler en White is deze ervaring statistisch vastgelegd (206)(5). De reeds genoemde statistieken van grote levensverzekeringsmaatschappijen, vooral in de U.S.A., tonen inderdaad een verhoogde sterfte bij mensen, die op het tijdstip van hun keuring een voor hun leeftijd en lengte te hoog gewicht hebben. Onder de oorzaken van deze verhoogde sterfte nemen de ziekten van de coronairvaten echter niet de grootste plaats in (20)(21). Wanneer men uit de statistieken van deze levensverzekeringsmaatschappijen de individuen met te hoog lichaamsgewicht elimineert (207), blijkt de sterfte aan hart- en vaatziekten onder de overblijvenden nog altijd veel hoger te zijn dan b.v. in Japan (15) of in Nederland (15)(16).

De patholoog-anatoom Wilens (208) heeft getracht een vergelijking te maken tussen de graad van atherosclerose van aorta en coronairvaten bij 395 lijken met obesitas, bij 372 overledenen die in gemiddelde voedingstoestand verkeerden en 483 die in sterk vermagerde toestand ter obductie kwamen, alle van 35 jaar of ouder. Hij vond daarbij dat inderdaad de vetzuchtige groep gemiddeld tweemaal zoveel atherosclerose had als de ondervoede groep; de groep in gemiddelde voedingstoestand stond daar tussen in. Bij de interpretatie van deze resultaten mag men althans de mogelijkheid niet uit het oog verliezen, dat bij ondervoeding en bij uitterende ziekten atheromateuze haarden zouden kunnen teruggaan, respectievelijk verdwijnen (36)(209).

In een ongepubliceerde voordracht (210) citeerde Morris onlangs interessante cijfers uit het Londense Bernard Baron Institute of Pathology. Daar heeft men nagegaan de frequentie van littekens van oude hartinfarcten in de lijken van 300 patiënten die aan carcinoom, ongevallen, e.d., in elk geval niet aan hartziekten, overleden waren. De frequentie van dergelijke oude littekens bleek in de goed gevoede lijken ongeveer tweemaal zo hoog als in de ondervoede. Deze waarnemingen laten zich in verschillende opvattingen passen. Men zou er zowel uit kunnen afleiden, dat het te hoge lichaamsgewicht zelve, b.v. door mechanische overbelasting van het hart, tot atherosclerose praedisponert, alsook dat calorische overvoeding of te weinig lichaamsbeweging een rol heeft gespeeld, of dat bepaalde bestanddelen van de voeding, b.v. sommige vetten, door vetzuchtigen meer gebruikt dan anderen, hier de oorzaak vormen.

Ook de reeds geciteerde waarnemingen, dat de sterfte aan ischaemische hartziekten tijdens de laatste wereldoorlog in de door Duitsland bezette landen daalde, laten zich zowel als aanwijzing voor een invloed van de vetzucht als voor een invloed van speciale bestanddelen van de voeding interpreteren. Koekenheim en Groen (16) wezen op het merkwaardige feit, dat terwijl in de meeste landen de sterfte aan chronische hart-, vaat- en nierziekten bij de mannen groter is dan bij de vrouwen, in Nederland, althans tot vóór de laatste oorlog, de verhouding omgekeerd was. Als verklaring opperden zij de mogelijkheid, dat dit zou kunnen samenhangen met het merkwaardige feit, dat terwijl in de meeste landen der westerse cultuur de mannen dikker zijn dan de vrouwen, dit in Nederland, vanaf het 45ste jaar althans, omgekeerd is. Het is echter duidelijk, dat ook dit evenzeer een gevolg van verschillen in voeding of verdere levenswijze zou kunnen zijn.

Ook naar een eventueel verschil in cholesterol- en andere lipoproteïnegehalten in het bloed tussen vetzuchtigen en personen met gemiddeld lichaamsgewicht is gezocht. Ancel Keys wees erop, dat in de landen waar het cholesterolgehalte van het bloed onder de bevolking laag is, vetzucht zeker onder oudere vrouwen, vrij frequent voorkomt. Ook kon hij aantonen, dat vetzuchtige individuen daar geen significant hoger cholesterolgehalte van het bloed hadden dan de niet-vetzuchtigen (57)(58). Hiertegenover staat een publikatie van Gofman (211) die weliswaar geen verschillen vond in cholesterolgehalte, doch wel een hogere waarde voor de S_f 35-100 lichamen in het serum bij vetzuchtigen vergeleken met personen met een te laag lichaamsgewicht. Ook noemen wij reeds de onderzoeken van Keys (23)(24)(25), Walker, Mann and Stare, die aantoonde, dat experimentele overvoeding bij vrijwilligers, wanneer deze tot gewichtsvermeerdering leidde, het cholesterolgehalte van het bloed aanzienlijk deed toenemen, bij enkele proefpersonen ging dit gepaard met een stijging der bèta-lipoproteïnen in het plasma (212)(213). Over het gehalte aan cholesterol in het bloed van patiënten met "endogene" vetzucht, zoals men dat b.v. bij de ziekte van Cushing vindt, zijn ons weinig statistische gegevens bekend, in één door ons geobserveerd geval bestond een duidelijke hypercholesterolaemie met praemature atherosclerosis.

Samenvattend menen wij, dat de betekenis van vetzucht voor het ontstaan van atherosclerose respectievelijk coronairthrombose als bevorderende doch in geen geval als enige causale factor kan worden beschouwd. Deze bevorderende invloed is waarschijnlijk niet zozeer een gevolg van vetzucht per se als wel van de combinatie van gebrek aan lichaamsbeweging met een verhoogde opname van bepaalde voedingsmiddelen. Op het constitutionele aspect van lichaamsbouw en atherosclerose komen wij nog terug. Over de betekenis van emotionele factoren bij de vetzuchtigen is in dit verband niets met zekerheid te zeggen.

Ten einde niet te worden misverstaan willen wij er de nadruk op leggen, dat deze beschouwingen niet afdoen aan de statistisch en klinisch vastgestelde feiten van de verhoogde sterftekans van vetzuchtige individuen, het bij hen frequenter voorkomen van diabetes, galstenen, hypertensie, enz. Evenmin is het onze bedoeling deze beschouwingen te laten gelden tegen de urgentie van een therapie en prophylaxe van de vetzucht als tot ziekte praedisponerende toestand. Het was ons er alleen om te doen het eventuele verband tussen vetzucht en ischaemische hartziekten, als geïsoleerde relatie scherper te formuleren en vooral om deze relatie met de exogene factoren, in het bijzonder de voeding, in verband te brengen.

Hypertensie.

Het samengaan van hypertensie met atherosclerose is zowel in de kliniek als aan de obductietafel een zo gewone bevinding, dat lange tijd beide ziekten als identiek of van dezelfde oorsprong zijn beschouwd. Dit is zoals wij thans weten, niet juist. Hypertensie ontstaat door vernauwing van de arteriolen (vnl. van de nieren), kan dus hoogstens in verband staan met arteriolo-sclerosis, doch niet met atherosclerosis der grote en middelgrote vaten. Ook komen coronair-atherosclerose, coronairthrombose en de meer chronische vormen van ischaemische hartziekten voor bij vele mensen die altijd een normale bloeddruk hebben gehad. Wel zijn de meeste artsen geneigd een bevorderende invloed van hypertensie op het ontstaan van atherosclerose in de aorta, nieren, hersenen en coronairvaten aan te nemen. Men dient echter te bedenken, dat, wanneer twee aandoeningen ieder voor zich zeer verbreid zijn, de combinatie uiteraard ook veel moet voorkomen; dit geldt a fortiori bij personen op rijpere leeftijd. De klinische en patholoog-anatomische indruk van de hoge frequentie en uitbreiding van atherosclerose bij patiënten die tijdens hun leven aan hoge bloeddruk hebben geleden kan bovendien versterkt zijn doordat vele artsen reeds van hypertensie spreken, wanneer alleen de systolische bloeddruk verhoogd is. Nu kan vooral bij oudere individuen, wanneer de aorta sterk sclerotisch is en zijn windketelfunctie daardoor minder goed kan uitoefenen, de systolische bloeddruk stijgen terwijl de diastolische bloeddruk gelijk blijft of zelfs daalt. Dit is dan echter niet een uiting van essentiële hypertensie, doch een gevolg van de elasticiteitsvermindering van de aorta. Of hiervan atherosclerose dan wel arteriosclerose (respectievelijk "ouderdoms-elastose") de oorzaak is, dan wel zoals meestal, de combinatie van beide, is onvoldoende onderzocht. Het is wel waarschijnlijk, dat daardoor in sommige sterftestatistieken het cijfer voor de hypertensieve hartziekten te hoog en voor de atherosclerose te laag wordt opgegeven.

Indien men zich kritisch rekenschap geeft van de bevindingen die erop schijnen te wijzen, dat hypertensie het ontstaan van atherosclerose bevordert, blijven er niet zo heel veel over. Bekend is uiteraard, het voorkomen van atherosclerose in de arteria pulmonalis bij patiënten die tijdens hun leven aan een hoge druk in dit vat hebben geleden, (b.v. door mitraalstenose) en van de aorta boven de vernauwing bij isthmus stenose (208). Men kent ook de voorkeur van atherosclerose in de aorta voor plaatsen waar de stroom een hoge druk tegen de wand uitoefent, zoals ter hoogte van de bifurcatie. Het is echter niet duidelijk of de hypertensie alleen localiserende (door plaatselijke beschadiging van de vaatwand) dan wel algemeen-pathogenetische betekenis heeft. De experimentele atherosclerose bij het konijn en de hond wordt door gelijktijdig verwekte hypertensie volgens sommige onderzoekers wel, volgens anderen niet of nauwelijks beïnvloed. Pickering (215) geeft in zijn recente monografie een overzicht van het over dit vraagstuk verrichte werk. Hij komt tot de conclusie, dat zowel bij de mens als bij het proefdier

- hypertensie -

hypertensie een bevorderende invloed op het ontstaan van atherosclerose heeft, doch dat er geen correlatie bestaat tussen de hoogte van de hypertensie en de graad of uitgebreidheid der atherosclerotische afwijkingen.

In de meeste primitieve bevolkingsgroepen waar coronairthrombose en atheromatose weinig voorkomt is ook hypertensie zeldzaam. Volgens Scrimshaw en zijn medewerkers zou dit echter bij de inheemse bevolking van Guatemala niet kloppen. Zij vonden daar vrijwel geen atheromatose (althans onder de lagere klassen) (216) maar wel hypertensie (217). Of hypertensiepatiënten een hoger cholesterolgehalte in het bloed hebben (welke indruk men klinisch soms krijgt), hetgeen ook een bevorderende invloed op atheromatose zou kunnen hebben, is onvoldoende statistisch onderzocht (102). Uit zulk een statistiek zou men uiteraard de hypertensiepatiënten met atherosclerotische complicaties moeten verwijderen. Bij zulke "zuivere" hypertensiepatiënten vond Gofman géén verhoging van de S_f 10-20 macromoleculen (218).

Diabetes.

Over de bevorderende invloed van diabetes op het ontstaan van atheromatose bij jongere en oudere individuen bestaat een uitgebreide literatuur (219)(220)(221)(222). Weinig onderzoekers ontkennen, dat zulk een bevorderende invloed bestaat. In het algemeen kan gezegd worden, dat diabetespatiënten statistisch vaker aan atheromatose lijden dan gezonden en dat de complicaties die met atherosclerose samenhangen bij hen op jeugdiger leeftijd en in grotere frequentie voorkomen dan bij vergelijkbare contrôlegroepen, en dat de atheromatose bij hen tot verder in de periphere vaten zich uitbreidt dan bij anderen. Het is echter minder duidelijk waardoor deze frequentie en vaak ernstige verwikkeling bij de diabetes ontstaat. In ons land heeft Groen (223) erop gewezen, dat het niet per se de ziekte zelf hoeft te zijn die deze ongunstige invloed heeft, als wel het gewoonlijk daartegen voorgeschreven dieet. Tot voor kort gaf men diabetespatiënten vrij algemeen een **voeding die zeer rijk** was aan vet, veelal bestaande uit boter en andere vetten van dierlijke afkomst, vlees en eieren, terwijl daarentegen het gehalte aan koolhydraten en voedingsmiddelen van plantaardige herkomst in het algemeen gering was. Diabetespatiënten met andere woorden, werden behandeld met een voeding waarvan door vele onderzoekers wordt aangenomen, dat zij een bevorderende invloed heeft op het ontstaan van atherosclerose. Het hoge cholesterolgehalte in het bloed, dat bij de meeste diabetespatiënten wordt gevonden, kan eveneens door deze voedingswijze worden verklaard. In zijn publikatie wijst Groen erop, dat de bevorderende invloed van diabetes op atherosclerose in de Verenigde Staten in veel ernstiger mate is waargenomen dan te onzent, hetgeen hij in verband brengt met de overmatige rijkdom aan vet in de algemene voeding en a fortiori van de diabetespatiënten in dit land. In deze opvatting passen ook recente bevindingen bij Trappisten (12). Deze monniken leven zoals bekend op een streng vegetarisch, vetarm dieet. Diabetes is vooral onder de ouderen van hen niet zeldzaam. Merkwaardig is nu, dat deze diabetespatiënten die een vegetarisch vetarm dieet gebruiken, lage cholesterolgehalten in het bloed hebben en dat bij hen (evenals bij de "gezonde" Trappisten) atherosclerose eerder minder dan meer schijnt voor te komen, althans vergeleken met de rest van de bevolking.

De meeste artsen menen echter, dat de verhoogde kans op atherosclerose bij diabetespatiënten niet zozeer berust op het dieet als wel door een bij deze ziekte zelve bestaande stofwisselingsstoornis waarvan o.a. de hypercholesterolaemie een uitingvorm zou zijn. Dit is tot op zekere hoogte toch een voedingskwestie want door de **diabetische** stofwisselingsstoornis blijft een

deel van de toegediende koolhydraten onbenut. Het organisme verbrandt daarvoor méér eiwit en vet dan bij gezonden, leeft dus, zoal niet van een exogeen, dan toch van een endogeen hoog vetgebruik. Dit geldt a fortiori tijdens de diabetische ketosis. Volgens Joslin (220) bestaat er een omgekeerd verband tussen de contrôle van de diabetes en het ontstaan van atherosclerotische complicaties: Bij patiënten die nooit in coma zijn geweest en geregeld door in acht-neming van de dieetvoorschriften en gebruik van insuline aceton- en suikervrij zijn gebleven, komt atherosclerose volgens hem niet vaker voor dan bij gezonden. Het zijn de volgens hem slecht ingestelde diabetespatiënten die door verwaarlozing van de dieetvoorschriften of onregelmatige insuline-toediening gedesequibreerd zijn en één of meer keren in hun leven een coma hebben doorgemaakt, die het meest aan deze complicatie ten offer vallen. Waarschijnlijk spelen beide factoren, dieet en stofwisselingsstoornis, een rol.

Inmiddels is over de gehele wereld een tendens merkbaar om de voeding van diabetespatiënten niet alleen zo te regelen, dat zij de patiënt suikervrij houdt, doch ook zo, dat de voeding een normale samenstelling zo goed mogelijk benadert (224). De vroegere vetrijke diëten ziet men dan ook overal verdwijnen. De vermindering van de atherosclerose als diabetische complicatie kan dan ook zowel door deze veranderde dieetbehandeling als door de betere correctie van de stofwisselingsstoornis verklaard worden.

Constitutionele respectievelijk hereditaire praedispositie.

Iedere structuur en iedere functie van het organisme is het resultaat van de interactie van constitutionele, resp. aangeboren factoren en de invloeden die vanuit de omgeving op het organisme inwerken. Ditzelfde geldt ook voor iedere ziekte. Er zijn enige aanwijzingen dat de constitutie respectievelijk de erfelijke aanleg mede een rol speelt in het ontstaan en beloop van atherosclerose.

Iedere arts kent uit ervaring zekere families waar coronairthrombose, soms op jeugdige leeftijd meer slachtoffers maakt dan met het toeval overeenkomt. Deze klinische indruk is door Adlersberg en Boas met hun medewerkers nader uitgewerkt (225)(226)(227)(228). Zij vonden inderdaad onder de familieleden van patiënten, die wegens coronairsclerose of thrombose opgenomen waren, een vrij grote frequentie van deze ziekte benevens een aanzienlijk aantal personen met andere aandoeningen. Volgens hen berust dit niet zozeer op bepaalde levenswijzen in deze families, doch op erfelijke aanleg. Interessant was hun bevinding, dat het cholesterolgehalte in het bloed van deze familieleden, ook wanneer zij niet aan manifeste coronairsclerose of thrombose leden, vaak aanzienlijk boven het gemiddelde verhoogd was. Ook xanthelasmata en arcus senilis kwamen bij deze mensen vaak voor, in enkele gevallen ook echte xanthelasmata, zodat Adlersberg c.s. tot de conclusie kwamen, dat er een erfelijke aandoening bestond, door hen "idiopathische hypercholesterolaemie" genoemd, die de betrokkenen zou praedisponeren voor het ontstaan van coronair-aandoeningen. Ook diabetes scheen in deze families frequent te zijn. Het exacte mechanisme van de overerving konden zij niet ophelderen, doch zij hadden de indruk, met een dominantie te maken te hebben. Daarbij scheen echter een verschillend vermogen tot penetratie van het betreffende gen een rol te spelen, want, naast patiënten die de stoornis in zeer duidelijke mate vertoonden, kwamen ook "forme frustes" voor. Misschien berust dit op homozygotie respectievelijk heterozygotie van de betreffende factor. Bij Joden vonden zij deze idiopathische hypercholesterolaemie frequenter dan bij niet-Joden, bij negers vonden ze de ziekte niet.

Deze resultaten brachten een publikatie in herinnering van Thannhauser en Magandantz (229), die reeds 10 jaar eerder naast de erfelijke xanthomatose een ziektebeeld hadden beschreven, dat zij "forme fruste van xanthomatose" hadden genoemd. Zij verstonden hieronder een syndroom van hoog cholesterolgehalte in het bloed, vaak gepaard met licht diabetische bloedsuikercurve of soms klinische diabetes met xanthelasmata aan de ogen. Zulke patiënten hadden meestal geen manifeste bezwaren, hoogstens klaagden zij over moeheid. Ook Wilkinson, Hand en Fliegelman (230) hebben aan hetzelfde ziektebeeld een publikatie gewijd. Het is echter merkwaardig, dat de erfelijkheidsonderzoekingen van Adlersberg zo weinig navolging in andere landen hebben gevonden. Dit is zeker nodig, daar zij geen contrôle-onderzoek bij de familieleden van een willekeurig gekozen groep andere patiënten hebben verricht en ook geen gegevens over de levenswijze der onderzochten worden medegedeeld.

Een andere aanwijzing voor het bestaan van een "constitutionele" factor die mede het cholesterolgehalte in het bloed bepaalt, volgt uit het onderzoek van Groen en zijn medewerkers (71). Bij hun studie van de invloed van verschillende diëten op het cholesterolgehalte van het bloed vonden zij, dat weliswaar al hun proefpersonen op de diëten reageerden, doch dat er in dit opzicht een grote individuele variabiliteit bestond. Sommige vrijwilligers neigden tot hypocholesterolaemie; zij kregen zelfs op het cholesterol- en eiwitrijke dieet nooit zeer hoge bloedwaarden. Anderen hadden reeds toen de proef begon een vrij hoog bloedcholesterolgehalte, dit daalde wel op het volkomen plantaardige dieet maar bleef toch ten opzichte van de anderen vrij hoog. Onder de 60 proefpersonen was er geen enkele wiens bloedcholesterolgehalte niet reageerde, doch het scheen alsof sommige proefpersonen op dezelfde voeding meer neigden tot een hoger en anderen tot een lager cholesterolgehalte. Of hier een bepaalde constitutionele stoornis aanwezig was bij degenen die tot hypercholesterolaemie neigden, dan wel of deze personen de uitersten vormden van één continu-variabele reeks, waarvan men aan het andere einde de proefpersonen met "idiopathische hypocholesterolaemie" zou moeten plaatsen, en in hoeverre deze eigenaardigheid erfelijk dan wel verworven was, konden de Nederlandse onderzoekers niet uitmaken. Het is echter duidelijk, dat verder onderzoek naar de oorzaak van het sterk individuele verschil in cholesterolgehalte van het bloed bij dezelfde voeding, van groot belang kan zijn.

Bij een discussie verleden jaar in Washington gehouden, vestigden sommige sprekers er de aandacht op, dat ook onder konijnen vrij grote verschillen voorkomen in hun reactie op toegediend cholesterol. De meeste dieren ontwikkelen hypercholesterolaemie en atherosclerose, doch de graad waarin zowel het bloedcholesterol als de arteriewanden reageren, loopt bij verschillende proefdieren nogal uiteen; ongeveer 10 % van de konijnen is zelfs resistent tegen de experimentele atherosclerose. Ook hier ligt een interessant veld voor nader onderzoek open.

Een geheel ander argument voor de mogelijkheid van een invloed van de constitutie op het cholesterolgehalte van het bloed en daardoor indirect op het ontstaan van atherosclerose, is naar voren gebracht door Tanner (231). Bij een vergelijkend onderzoek van de lichaamsbouw van een aantal jonge mannen met behulp van de anthropometrische methode van Sheldon (232) en het cholesterolgehalte vond hij, dat in het algemeen endomorphie en mesomorphie met een hoger cholesterolgehalte correleerden dan ectomorphie. In de gewone terminologieën komt dit overeen met een hoger cholesterolgehalte in het bloed van pycnici en atleten dan van leptosomen. Ook onder de proefpersonen van

Groen c.s. leek zulk een correlatie te bestaan. Tot een dergelijke conclusie kwamen Spain en zijn medewerkers (233) die als gerechtelijke geneeskundigen een onderzoek deden bij 157 personen die acuut overleden waren, door geweldige dood in het verkeer, door moord of zelfmoord, of die aan een acute coronairthrombose overleden waren. Zij bepaalden geen cholesterolgehalte, doch vonden een sterk positieve correlatie tussen het gehalte aan bèta-lipoproteïnen van het post mortem afgenomen bloedserum en de graad van atherosclerose van de aorta en coronairvaten. Deze correlatie was echter bij de endomorphe en mesomorphe types veel hoger dan bij de ectomorphen, terwijl onder het gehele materiaal de ectomorphen ook veel minder coronairsclerose en thrombose hadden. Gertler en White vonden de kans op een recidief, respectievelijk mors subita bij hun jeugdige lijders aan coronairthrombose hoger onder de mesomorphen dan onder de andere groepen; ook zij vonden het endo-mesomorphe type voorbeschikt voor coronairthrombose (5). In Amsterdam kon Brouwer (234) deze bevindingen echter niet bevestigen.

Het bovenstaande moge duidelijk maken, dat ook de constitutioneel hereditaire factoren in de genese der atherosclerose nog onvoldoende onderzocht zijn en nadere studie behoeven. Daarbij dient men zich evenals bij de andere facetten van het probleem er voortdurend van bewust te blijven, dat, ook al speelt de cholesterolhuishouding een belangrijke rol, hiermee slechts één der aspecten der constitutionele voorbeschiktheid voor het verwerven van coronairthrombose is belicht. In het bijzonder weten wij nog vrijwel niets van de eventuele betekenis van de constitutionele persoonlijkheidsstructuur, eventueel via de reactie op bepaalde conflictsituaties, als praedisponerende factor voor het ontstaan van coronairthrombose (186)(187).

Stofwisselingsstoornissen.

Van de stofwisselingsstoornissen die mede kunnen leiden tot het ontstaan van atherosclerotische hartziekten hebben wij er reeds enkele genoemd. De essentiële xanthomatose en de essentiële hyperlipaemie scheiden wij tegenwoordig beter dan vroeger; het is zeer waarschijnlijk, dat bij betere herkenning vooral de essentiële hyperlipaemie minder zeldzaam zal blijken te zijn dan tot voor kort werd gedacht. Het schijnt niet onmogelijk, dat ook van deze stofwisselingsstoornis, waarvan de aetiologie ons voorshands onbekend blijft, lichte vormen frequenter zijn dan de meer manifeste ziektebeelden. In hoeverre zulke formes frustes samen vallen met de door Adlersberg als constitutionele hypercholesterolaemie aangeduide toestanden, zal door later onderzoek moeten worden opgehelderd.

Sexe.

In de meeste landen der westelijke cultuur wijzen de statistieken van de algemene sterfte en van de diagnoses in ziekenhuizen op een hogere frequentie van coronairthrombose en hartziekten in het algemeen, bij mannen dan bij vrouwen (Tabel I, II en III). Dit verschil is het duidelijkst op middelbare leeftijd. Het is niet waarschijnlijk, dat dit een kwestie van diagnose zou kunnen zijn; er is geen reden om aan te nemen, dat de Amerikaanse of Engelse artsen de diagnose coronairthrombose beter zouden kunnen stellen bij het mannelijk dan bij het vrouwelijk geslacht. Of dit ook betekent, dat vrouwen van middelbare leeftijd in deze landen minder atherosclerose hebben is onzeker. Bij vele patholoog-anatomen bestaat de indruk, dat atherosclerose van de aorta bij de vrouwen na de dood niet minder gevonden wordt dan bij de mannen. Ook coronairsclerose schijnt niet veel zeldzamer te zijn; het verschil is echter

bijzonder duidelijk voorzover het betreft de coronairthrombose, de afsluiting van één of meer der grote coronairvaten. Merkwaardig is dat een dergelijke voorkeur voor het mannelijk geslacht op oudere leeftijd minder uitgesproken is, maar vooral, dat in die landen waar atherosclerose en coronairthrombose zeldzaam zijn, zulk een praedilectie bij de mannen niet is beschreven. In Nederland konden Koekenheim en Groen (16) althans vóór de oorlog evenmin een overwogen van het mannelijk boven het vrouwelijk geslacht vaststellen; na de oorlog schijnt echter ook te onzent hetzelfde verschijnsel zich voor te doen.

Wat is de oorzaak van dit verschil? Men kan daarover verschillende theorieën opstellen; voor ieder daarvan is wel iets aan te voeren. Zoekt men de oorzaak in de chromosomen, dan kan men daarvoor steun vinden in een verschil in histologische bouw van de coronairvaten, waarop vooral door Dock is gewezen (235). De coronairvaten hebben in het algemeen een dikkere bekleding met intimaweefsel dan de andere arteriën. Op sommige plaatsen zoals aan bifurcaties is deze verdikking het meest uitgesproken. Merkwaardig is nu, dat men reeds bij pasgeborenen een duidelijk verschil tussen jongens en meisjes vindt. Bij mannelijke zuigelingen is de intima aanzienlijk dikker dan bij vrouwelijke. Deze intima vertoont uiteraard bij de pasgeborenen nog geen lipoidinfiltratie, doch het is denkbaar, dat deze anatomische structuur een latere afzetting van lipoiden en daarmee het ontstaan van atheroma bevordert. Hiervoor zou ook pleiten, dat eveneens reeds vanaf de geboorte de intima van de linker arteria coronaria, vooral in zijn afdalende tak, dikker is dan van de rechter.

Zij die het verschil tussen mannelijke en vrouwelijke individuen meer in een verschil in hormonenpatroon zoeken, kunnen op andere feiten wijzen. Door Amerikaanse onderzoekers (134)(141)(155) is vastgesteld, dat bij vrouwen, vooral van rijpere leeftijd, niet zozeer het totale cholesterolgehalte van dat bij mannen verschilt, doch dat er een klein, doch significant verschil in de verhouding van alpha- tot bèta-lipoproteïnen tussen de geslachten bestaat. Het gehalte aan bèta-lipoproteïnen in het bloedplasma is bij mannen significant hoger en van de alpha-lipoproteïnen lager dan bij vrouwen. Door mannen grote doses oestrogene stoffen toe te dienen kon Barr bij hen een verlaging van dit verhoogde bèta-lipoproteïnegehalte bereiken (236). Wüst en zijn medewerkers (237) vonden bij gecastreerde vrouwen meer coronairsclerose dan bij een vergelijkbare controlegroep. Uit deze onderzoekingen kan de gedachte opkomen, dat het vrouwelijk hormoon een zekere beschuttende werking uitoefent ten opzichte van het ontstaan van coronairthrombose.

Aanvankelijk vond deze opvatting in het dierexperiment geen steun. Met cholesterol gevoede vrouwelijke konijnen krijgen evenveel atheromatose als de mannelijke soortgenoten. Sinds enkele jaren echter hebben Katz en zijn medewerkers (42)(238)(239)(240) in een reeks publikaties over het verband tussen hormonen en experimentele atherosclerose bij de kip andere feiten tot onze kennis gebracht. Zij vonden, dat toediening van grote doses stilboestrol aan gecastreerde jonge haantjes, die tevens cholesterol ontvingen, weliswaar geen verandering bracht in de graad van de aldus verwekte atheromatose van de aorta, doch dat er door de toediening van oestrogene stoffen wel een duidelijke bescherming tegen de afzetting van cholesterol in de coronairvaten ontstond. In verband met wat vroeger over de verhouding der verschillende lipidenfracties is meegedeeld, is het interessant, dat de aldus behandelde proefdieren, vergeleken met de dieren die alléén cholesterol kregen, een even hoog totaal cholesterolgehalte in het bloed ontwikkelden, doch dat bij hen tevens een verhoging van het fosfolipoidgehalte ontstond, zodat het C/P-quotiënt normaal bleef.

- Soortgelijke -

Soortgelijke resultaten werden bereikt toen voor het onderzoek geen jonge gecastreerde haantjes, doch volwassen dieren werden gebruikt. Toen bleek, dat volwassen kippen (die normaliter een hoog oestrogeen niveau hebben) bij voeding met cholesterol wel atheromatose kregen, doch van localisatie van het proces in de coronairvaten vrij bleven, terwijl bij volwassen hanen het cholesterol zich zowel in de aorta als in de coronairvaten afzette. Wanneer volwassen kippen gesteriliseerd werden door onderbinding van de eileiders bleef deze "immunitet" ten opzichte van experimentele atheromatose van de coronairvaten bestaan, hetgeen dus wijst op een invloed van de interne reactie van het ovarium. Op grond van deze feiten is het begrijpelijk, dat zowel Barr als Katz thans bezig zijn met onderzoeken om na te gaan in hoeverre behandeling van patiënten, die eenmaal een coronairthrombose hebben doorgemaakt, met oestrogene hormonen, een beschutting kan geven voor een recidief, vergeleken met een contrôlegroep, die deze experimentele therapie niet ontvangt. Resultaten van deze zeer belangrijke onderzoeken zijn nog niet bekend. Wel vermeldt Barr (236) dat om de door hem vastgestelde daling van het bèta-lipoproteïnegehalte van het serum te verkrijgen onfysiologisch grote doses oestrogene stoffen gegeven moeten worden, zodat onaangename verschijnselen van feminisatie bij de mannelijke patiënten ontstaan. Zelfs indien in deze hormoonbehandeling dus een therapie zou schuilen, lijkt het weinig waarschijnlijk, dat wij deze maatregelen ooit voor een prophylaxe van de coronairthrombose bij mannen op ruime schaal zouden kunnen aanbevelen.

Zij die aan omgevingsinvloeden een rol toekennen voor het frequenter ontstaan der coronairthrombose bij mannen dan bij vrouwen kunnen voor hun opvatting zich beroepen op het reeds gemelde geografische verschil tussen de verschillende landen ter wereld wat betreft deze praedilectie van het mannelijk geslacht. Het lijkt b.v. weinig aannemelijk, dat Nederlandse mannen ten opzichte van hun vrouwen op een ander hormonaal niveau leven dan hun Amerikaanse sexegenoten. Men kan zich afvragen of in de Angelsaksische landen de man een naar verhouding calorie- en vetrijker voeding gebruikt dan de vrouw. In dit verband past, dat in de Verenigde Staten vetzucht frequenter schijnt te zijn onder de mannen dan onder de vrouwen, terwijl in Nederland, althans na het 45ste jaar, de vrouwen een hoger gemiddeld lichaamsgewicht dan de mannen bleken te hebben (241)(242). Ook wat betreft het cigarettен roken zijn de mannen in de Verenigde Staten meer aan schadelijke invloeden blootgesteld dan de vrouwen, een factor die onder de, tot voor kort overwegend sigaren rokende, mannelijke Nederlanders wat later zijn invloed deed gelden dan in de Angelsaksische landen. Voorzover het de rol van emotionele spanningen in het ontstaan van de coronairthrombose betreft, noemden wij reeds de mogelijke betekenis van spanning tijdens het werk, hetgeen uiteraard bij de man in de westelijke cultuur frequenter is dan bij de vrouw. Ook de door de normen der cultuur opgelegde noodzaak van "flink doen" en zelfbeheersing geldt in de westerse landen meer voor de man dan voor de vrouw. Wellicht is de veranderde dominantie-submissie positie van de geslachten ten opzichte van elkaar, het meest uitgesproken in de Verenigde Staten, hiermede van belang. Al deze veronderstellingen dienen voorlopig echter meer een onderwerp voor onderzoek te zijn dan een grondslag voor een verklaring. In elk geval is het van belang te bedenken, dat ook al overweegt in onze cultuur de frequentie van en de sterfte aan coronairthrombose onder het mannelijk geslacht, dit geenszins betekent, dat de vrouw vrij zou zijn van deze aandoening. Wat dan ook de betekenis van de factor "sexe" later zal blijken te zijn, zij kan nooit meer zijn dan één van de factoren in een multicausale genese van het ziektebeeld.

- Overwegingen. -

Overwegingen.

De vooruitgang in onze kennis van de atherosclerose en de daarmee samenhangende hartziekten berust in de eerste plaats op een betere formulering der problemen. Door in het ziekteproces der ischaemische hartziekten te onderscheiden tussen atheroma, arteriosclerosis, atherosclerosis (de combinatie van beide), bloeding in de vaatwand en occluderende thrombose, en door niet a priori aan te nemen, dat eenzelfde oorzaak verantwoordelijk is voor al deze processen, is duidelijk geworden, dat velerlei factoren, gewoonlijk in samenwerking, in de aetiologie en pathogenese van deze processen een rol spelen. Het feit, dat de meeste van deze processen met de leeftijd toenemen in intensiteit en in frequentie is geen reden om deze problemen niet afzonderlijk en in combinatie aan te vatten met alle middelen van het moderne medische onderzoek.

Dit onderzoek blijkt zich met vrucht te kunnen voltrekken op velerlei gebied. Terwijl het uitgangspunt en de toetsing gelegen blijven in de klinische waarneming en empirie, steunend op de solide basis der pathologische anatomie, zijn daarnaast vele andere benaderingswijzen vruchtbaar gebleken: Epidemiologische studies, op internationaal en nationaal niveau hebben het merkwaardige feit aan het licht gebracht, dat het ziektecomplex der atherosclerose in sommige bevolkingsgroepen vele malen frequenter is dan in andere. Verder onderzoek in deze richting zou kunnen ophelderen waaraan dit verschil is toe te schrijven. In het laboratorium is zowel door proeven op dieren als bij menselijke vrijwilligers de betekenis van de voeding voor het ontstaan van hypercholesterolaemie en atheroma bewezen. Voor de klinische voedingsleer is, na de ontdekking van de aetiologie der avitaminoses en van de levercirrhose, de rol van de voeding in het ontstaan der atherosclerose daardoor de meest belangrijke en tevens meest dankbare opgave van onze dagen geworden. De stofwisseling van het cholesterol, die innig verknoopt blijkt te zijn met de acetaathuishouding en de synthese der steroïde hormonen is thans door het onderzoek, voornamelijk met behulp van de techniek der radio-actieve isotopen veel duidelijker geworden; enkele, voor het onderhavige probleem juist zeer belangrijke, hiaten in deze kennis zullen in de komende jaren door het werk der biochemici zeker nadere aanvulling vinden.

Veel minder gevorderd is onze kennis omtrent de factoren die een rol spelen bij het ontstaan van de bloedingen in de vaatwand en de afsluiting van het lumen door thrombose, twee factoren, die vooral van belang zijn voor het ontstaan der acute en chronische gevolgen van de onvoldoende voeding van de hartspier. Ook de oorsprong der processen die tot de veranderingen in de wand van de media der arteriën voeren, is ons nog vrijwel geheel onbekend. Hier ligt een grote taak voor de cardiologen. Hetzelfde kan gezegd worden van de mogelijke betekenis van emotionele en enkele andere invloeden die, eventueel via spasmen, tot het ontstaan van de plaatselijke afwijkingen in de slagaderen zouden kunnen bijdragen en om kritisch getoetst psycho-somatisch spoorwerk vragen.

Het is onze bedoeling geweest in dit overzicht een globaal beeld te geven van wat op de genoemde gebieden reeds is bereikt en daarbij vooral te wijzen waar de onopgehelderde problemen liggen, in de hoop Nederlandse onderzoekers tot werk op dit terrein te prikkelen. Aan dit streven moest hier en daar de volledigheid der literatuuropgaven worden opgeofferd.

Wij hebben ons zoveel mogelijk onthouden van therapeutische en prophylactische aanwijzingen. Het is reeds nu duidelijk, dat met de ontraadseling van de factoren, die het gecompliceerde proces der atherosclerose in gang zetten en tot zijn dodelijke complicaties voeren, een aantal omstandigheden

aan het licht zijn gekomen die mogelijkheden openen tot een doeltreffende behandeling en preventie van deze tot nu toe als ongeneeslijk en onontkoombaar beschouwde "degeneratieve" hartziekten. Voorlopig is het echter nog niet zover, dat wij met enige graad van zekerheid bepaalde rationele maatregelen zouden kunnen aanbevelen, behalve dan zulke, door het gezond verstand en de klinische empirie ingegeven, adviezen als het betrachten van matigheid in voeding, roken, emotionele spanningen en het nut van gepaste lichaamsbeweging. Hopelijk is de tijd niet ver meer, dat ook aan een causale therapie en prophylaxe van de atherosclerotische hartziekten een overzicht gewijd zal kunnen worden.

Tabel I.

Sterfte aan hart- en vaatziekten per 100.000 in 1951
mannen en (vrouwen) in verschillende landen (alle leeftijden).

	Alle hart- en vaatziekten		Ath.scler. hartziekten	
U.S.A.	530	(396)	342	(204)
Canada	420	(325)	277	(167)
Australië	468	(397)	302	(201)
Engeland + Wales	558	(566)	347	(307)
Finland	356	(345)	231	(153)
Zweden	390	(413)	212	(193)
Denemarken	357	(368)	205	(175)
Noorwegen	284	(309)	128	(108)
Nederland	251	(262)	146	(128)
Frankrijk	366	(377)	50	(34)
Italië	307	(320)	148	(161)
Japan	190	(189)	41	(43)

Tabel II.

Sterfte aan hart- en vaatziekten per 100.000 in 1951.
 In enkele middelbare leeftijdsgroepen per 100.000
Mannen en (Vrouwen).

	40 - 44		50 - 54		60 - 64	
U.S.A.	194	(99)	659	(323)	1589	(878)
Canada	118	(72)	480	(227)	1294	(786)
Australië	121	(68)	472	(277)	1444	(792)
Engeland + Wales	86	(59)	363	(204)	1215	(708)
Finland	185	(64)	579	(278)	1612	(924)
Zweden	57	(35)	233	(180)	839	(648)
Denemarken	50	(33)	239	(152)	831	(638)
Noorwegen	38	(20)	213	(102)	573	(451)
Nederland	48	(26)	181	(115)	599	(472)
Frankrijk	66	(46)	262	(160)	805	(499)
Italië	70	(60)	253	(181)	784	(631)
Japan	92	(94)	308	(283)	1016	(768)

Tabel III.

Sterfte aan atherosclerotische hartziekten, inclusief ziekten van
de coronairvaten in 1951 in verschillende landen
voor mannen en (vrouwen) per 100.000.

	Alle leeftijden	40 - 44	50 - 54	60 - 64
U.S.A.	342 (204)	127 (31)	453 (127)	1081 (448)
Canada	277 (167)	97 (29)	365 (90)	922 (412)
Australië	302 (201)	69 (17)	309 (94)	935 (342)
Engeland + Wales	347 (308)	47 (12)	233 (62)	755 (305)
Finland	231 (153)	128 (28)	426 (112)	1099 (426)
Zweden	212 (193)	22 (8)	137 (54)	477 (273)
Denemarken	205 (174)	25 (8)	140 (44)	477 (270)
Noorwegen	128 (108)	20 (5)	124 (30)	311 (143)
Nederland	146 (128)	26 (8)	120 (37)	376 (203)
Frankrijk	50 (34)	13 (3)	60 (15)	156 (58)
Italië	148 (161)	43 (36)	144 (83)	384 (297)
Japan	41 (43)	36 (37)	82 (68)	199 (153)

Literatuur.

1. Cowdry, E.V.:
 2. French, A.J., W. Dock:
 3. Yater, W.M., A.H. Traum,
W.G. Brown, R.P. Fitzgerald,
M.A. Geisler, B.B. Wilcox:
 4. Moon, H.D., J.F. Rinehart:
 - 4a. Enos, W.F., R.H. Hohnes,
J. Beyer:
 5. Gertler, M.M., P.D. White:
 6. Radsma, M., C. de Langen,
A. Hymans:
 7. Snapper, I.:
 8. Donnison, C.P.:
 9. Stamler, J.R.:
 10. Asher, G.:
 11. Dreyfuss, F.:
 12. Groen, J.:
 13. Steiner, P.:
 14. Higginson, J., W.J. Pepler:
 - 15.
 16. Koekenheim, L., J. Groen:
 17. Spiegelman, M.:
- Arteriosclerosis, New York (1933).
- Fatal coronary arteriosclerosis in young soldiers. J.A.M.A. 124, 1233 (1944).
- Coronary artery disease in men eighteen to thirty-nine years of age. Am. Heart J. 36, 334, 481 en 683, (1948).
- Histogenesis of coronary arteriosclerosis. Circ. 6, 481, (1952).
- Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. J.A.M.A. 152, 1090 (1953).
- Coronary Heart Disease in Young Adults. Harvard University Press, (1954).
- Comptes rendus 2me Conf. Int. de Path. Géogr., Utrecht (1934).
- Chinese lessons to western medicine. Interscience, New York, (1941).
- Blood pressure in the African native. Its bearing upon the aetiology of hypertension and arteriosclerosis. Lancet, 1 6, (1929).
- Proc. Symposium on arteriosclerosis. Minn. Heart Ass. Univ. Minn. (in press).
- Myocardial infarction in Israel. Dapim Refuum J. 199, (1948).
- The incidence of myocardial infarctions in various communities in Israel. Am. Heart J. 45, 749, (1953).
- Ongepubliceerde waarnemingen.
- Necropsies on Oinawans. Arch. Path. 42, 359, (1946).
- Fat intake, serum-cholesterol concentration and atherosclerosis in the South African Banta.
- Part II. Atherosclerosis and coronary artery disease. J.Clin.Inv. 33, 1366, (1954).
- Gegevens, ontleend aan sterftestatistieken, gepubliceerd door de Wereld Gezondheids Organisatie.
- De sterfte aan chronische hart-, vaat- en nierziekten in Nederland (1903-1940). Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 94, 3022, (1950).
- Cardiovascular-renal mortality in western countries. Stat. Bull. Metrop. Life Ins. Comp. 35, 78, (1954).

18. Keys, A.: International Congress of Nutrition 1954 (Amsterdam).
19. Morris, J.N.: Recent history of coronary disease. Lancet, 1, 1 en 69 (1951).
20. Armstrong, D.B., L.I. Dublin, G.M. Wheatley, H.H. Marks: Obesity and its relation to health and disease. J.A.M.A. 147, 1007, (1951).
21. Dublin, L.I.: The problem of obesity. New Engl. J. Med. 248 971 (1953).
22. Firstbrook, J.B.: Factors influencing the atherosclerotic process. Circ. 2, 464, (1950) (abstract).
23. Keys, A.: Diet and the incidence of heart disease. Bull. Univ. Minn. Hosp. 24, 376, (1953).
24. Keys, A.: Atherosclerosis: A problem in newer public health. J.Mt. Sinai Hosp. 20, 118, (1953).
25. Keys, A., J.T. Anderson: Diet and atherosclerosis in Man; in: Symposium on Atherosclerosis. Publication 338. National Academy of Sciences, Washington D.C., (1954).
26. Henschen, F.: Geographic and historical pathology of arteriosclerosis J. Geront. 8, 1, (1953).
27. Ontleend aan Statistieken van de F.A.O. en W.H.O.
28. Beek, E.S., J. Groen: Het vetverbruik in Nederland van 1923 tot en met 1938. Voeding 2, 157 (1940).
29. Mulder, T.: De voeding in Nederland. Voeding 13, 124 (1952) Geneesk. Bladen, reeks 37, 6, (1939).
30. Mulder, T.: De voeding in Nederland, Voeding 16, 900, (1955).
- 31..Malmros, H.: The relation of nutrition to health. A statistical study of the effect of wartime on arteriosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis and diabetes. Act. Med. Scand. Suppl. 246, 137, (1950).
32. Dedichen, J., A. Ström, R. Adelsten-Jensen, K. Closs: Incidence of atherosclerosis disease during war years. "Factors regulating blood pressure". Tr. 5th. Conf. Josiah Macy Jr. Found, New York (1951).
33. Ström, A., R.A. Jensen: Mortality from circulatory diseases in Norway 1940-1945. Lancet, 1, 126, (1951).

34. De Langen, C.D., P.J.M. Schweitzer, I. Boerema: Medische ervaringen in Nederland tijdens de bezetting, bl. 260 (1947).
35. Neurdenburg, M.G.: In idem, blz. 380, 381.
36. Aschoff, L.: Vorträge über Pathologie, bl. 62, Jena (1925).
37. Windaus, A.: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Ztschr. f. Phys. Chem., 67, 174, (1910).
38. Ignatowski, A.: Über die Wirkung des tierisches Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen. Virch. Arch. f. path. Anat. 198, 248, (1909).
39. Anitschkow, N.: Über die Veränderungen der Kaninchen-aorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. z. path. Anat. u.z. Allg. Path. 56, 379, (1913).
40. Anitschkow, N.: Pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie der Arteriosklerose. In: Comptes rendus 2me Conf. Int. de path. Geogr. bl. 44, Utrecht (1934).
41. Dauber, D.V., L.N. Katz: Experimental Cholesterol atheromatosis in an omnivorous animal, the chick. Arch. Path. 34, 937, (1942).
42. Katz, L.N., J. Stamler: Experimental atherosclerosis; Charles C. Thomas, Springfield (Ill.) U.S.A. (1953).
43. Steiner, A., F.E. Kendall: Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil. Arch. Path. 42, 433, (1946).
44. Cholesterol metabolism and arteriosclerosis (Combined Staff Clinics) Am. J. Med. 6, 103 (1949).
45. Steiner, A.: Cholesterol in arteriosclerosis with special reference to coronary arteriosclerosis. Med. Clin. of N. Amer. 34, 673, (1950).
46. Mann, G.V., S.B. Andrus, F.J. Stare: Experimental atherosclerosis in Cetus monkeys. J. Exp. Med. 98, 195 (1953).
- 46a. Rinehart, J.F., L.D. Greenberg; Arteriosclerotic lesions in pyridoxine deficient monkeys. Am. J. Pat. 25, 481 (1949).
47. Anitschkow, N., E.V. Cowdry: Arteriosclerosis, New York, 1933.

48. Duff, G.L.: Experimental cholesterol arteriosclerosis and its relationship to human arteriosclerosis. Arch. Path. 20, 81 en 259 (1935).
- 48a. Duff, G.L., G.C. Mc Mallan: Pathology of atherosclerosis. Am. J. Med. 11, 92, (1951).
49. Leary, T.: The genesis of atherosclerosis. Arch. Path. 32, 507, (1941).
50. Ricketts, H.T.: Serum lipids and atherosclerosis. Diabetes, 2, 316, (1953).
51. Leary, T.: Persoonlijke mededeling.
52. Langen, C.D. de: Cholesterine-stofwisseling en rassenpathologie. Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind. 56, blz. 1, (1916).
53. Verhoef, A.W.: Onderzoekingen naar aanleiding van het cholesterinegehalte van het bloed bij verschillende rassen. Diss. Amsterdam, (1920).
54. Radsma, W., M. Pirngadi: Over het gehalte aan vette stoffen in het bloed bij Europeanen en Indonesiërs in de tropen. Geneesk. Tijdschr. Ned. Ind. 69, 479 en 492, (1929).
55. Keys, A., F. Fidanza, V. Scareli, G. Berganmi: The trend of serum cholesterol level with age. Lancet, 2, 209, (1952).
56. Keys, A.: The cholesterol problem. Voeding, 13, 539, (1952).
57. Keys, A., F. Fidanza, V. Scardi, G. Berganmi, M.H. Keys, F. di Lorenzo: Studies on serum cholesterol and other characteristics of clinically healthy men in Naples. Arch. Int. Med. 93, 328, (1954).
58. Keys, A., F. Vivanco, J.L. Rodriguez Minon, M.H. Keys, H. Castro Mendosa: Studies on diet, body fatness and serum cholesterol in Madrid, Spain. Metab. 3, 195, (1954).
59. Keys, A., F. Fidanza, M.H. Keys: Further studies on serum cholesterol of clinically healthy men in Italy. Voeding 16, 492, (1955).
60. Walker, A.R.P., U.B. Arvidsson: Fat intake, serum cholesterol concentration, and atherosclerosis in the South African Bantu. Part I. Low fat intake and the age trend of serum cholesterol concentration in the South African Bantu. J. Clin. Inv. 33, 1358, (1954).
61. Bronte-Stewart, B., A. Keys, J.F. Brock, A.D. Moodie, M.H. Keys, A. Antonis: Serum cholesterol, diet, and coronary heart disease. An inter-racial survey in the Cape peninsula. Lancet 2, 1103, (1955).

62. Groen, J., Chr.E. Kamminga,
J.H. Reisel, A.F. Willebrands: Het cholesterolgehalte in het bloedserum van Joodse en niet-Joodse normale bloedgevers.
Ned. Tijdschr. v. Gen. 94, 728, (1950).
63. Toor, M., J. Agmon, D. Allalouf: Changes of serum total lipids, total cholesterol and lipid-phosphorus in Jewish Yemenite immigrants after 20 years in Israel.
Bull. Res. Couc. Isr. 4, 202, (1954).
64. Keys, A.: The biology of the individual as an approach to a quantitative physiology of man.
Federation Proceedings, 8, 523, (1949).
65. Keys, A., O. Michelsen,
E.V.O. Miller, E.R. Hayes,
R.L. Todd: The concentration of cholesterol in the blood serum of normal man and its relation to age.
J. Clin. Inv. 29, 1347, (1950).
66. Gertler, M.M., S.M. Garn,
E.F. Bland: Age, serumcholesterol and coronary artery disease. Circ, 2, 517, (1950).
67. Keys, A., J. Brozek, A. Henschel,
O. Michelsen, H. Longstreet Taylor: The biology of human starvation. The Univ. of Minn. Press. Minneapolis, 1950.
- 67a. Mann, G.V., F.J. Stare: Nutrition and atherosclerosis.
Symposium Washington. Publ. 338, Nat. Ac. Sci. & Nat. Res. Council. 1954.
68. Schönheimer, R.: Über eine Störung der Cholesterin-Ausscheidung (ein Beitrag zur Kenntnis der Hypercholesterinäemien).
Ztschr. Klin. Med. 123, 749 (1933).
69. Hardinge, M.G., F.J. Stare: Nutritional studies of vegetarians.
2. Dietary and serum levels of cholesterol.
Am. J. Clin. Nutr. 2, 83, (1954).
- 69a. Donath, W.F., I.A. Fischer,
H.C. van der Meulen-van Eysbergen,
J.F. de Wijn: Gezondheid, voeding en veganisme.
Voeding, 14, 153 (1953).
70. Groen, J., B.K. Tjiong,
Chr.E. Kamminga, A.F. Willebrands: Onderzoekingen over de invloed van de voeding en van enkele andere factoren op het cholesterolgehalte van het bloedserum, in verband met het vraagstuk der atherosclerose.
Verh. Kon. Vlaamse Acad. voor Geneesk. Belg. 13, 152, (1951).
71. Groen, J., B.K. Tjiong,
Chr.E. Kamminga, A.F. Willebrands: The influence of nutrition, individuality and some other factors, including various forms of stress, on the serum cholesterol; an experiment of nine month's duration in 60 normal human volunteers.
Voeding, 13, 556, (1952).
72. Keys, A.: The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood.
Science, 112, 79, (1950).
73. Wilkinson, C.F., E. Blecha,
A. Reimers: Is there a relation between diet and blood cholesterol.
Arch. Int. Med. 85, 389 (1950).

74. Mayer, G.A., W. Ford Connell, Diet and plasma cholesterol levels.
M.S. de Wolfe, J.M.R. Beveridge: Am. J. Clin. Nutr. 2, 316, (1954).
75. Menssinger, W.J., J. Porosowska, Effects of feeding egg yolk and cholesterol
J.M. Steele: on serum cholesterol levels.
Arch. Int. Med. 86, 189, (1950).
76. Kempner, W.: Treatment of hypertensive vascular
disease with rice diet.
Am. J. Med. 4, 545, (1948).
77. Schwartz, W.B., J.K. Merlin: Nitrogen balance studies in Kempner-rice
diet. J.Clin.Inv. 27, 406, (1948).
78. Chapman, C.B., T. Gibbons, The effect of the ricefruit diet on the
A. Henchel: composition of the body.
New Engl. J. Med. 243, 899, (1950).
79. Mellinkhoff, S.M., T.F. Machella, The effect of a fat-free diet in causing
J.G. Reinhold: low serum cholesterol.
Am. J. Med. 220, 203, (1950).
80. Hildreth, E.A., B.M. Mellinkhof, The effect of vegetable fat ingestion on
G.W. Blair, D.M. Hildreth Sr.: human serum cholesterol concentration.
Circ. 5, 641, (1951).
81. Kinsell, L.W., G.D. Michaels, Effect upon serum cholesterol and phos-
J.W. Partridge, L.A. Boling, pholipids of diets containing large
H.E. Balch, G.C. Cochrane: amounts of vegetable fat.
J. Clin. Nutr. 1, 224, (1953).
82. Ahrens Jr., E.H., T.T. Tsaltas, Effect of dietary fats on the serum lipids
J. Hirsch, W.J. Insull: of human subjects. J.Clin.Inv. 34, 918 (1955).
83. Malmros, H.: Paper given before the conference on
atherosclerosis, Sept. 1955, Minnesota.
84. Groen, J.: Ongepubliceerde waarnemingen.
85. Peterson, D.W.: Effect of soy-bean sterols on plasma and
liver-cholesterol in chicks.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 78, 143,
(1951).
86. Nichols, C.W., M.D. Siperstein, Effect of dehydro-cholesterol on plasma
I.I. Chaikoff: cholesterol and atherosclerosis in the
rabbit.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 756, (1952).
87. Hernandez, H.H. D.W. Peterson, Absorption of cholesterol in rats fed
I.I. Chaikoff, W.G. Dauben: mixed soy-beans sterols and beta sitosterol.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 498, (1953).
88. Pollak, O.J.: Succesful prevention of experimental
hypercholesteremia and cholesterol
atherosclerosis in the rabbit.
Circ. 7, 696, (1953).
89. Pollak, O.J.: Reduction of blood cholesterol in man.
Circ. 7, 702, (1953).

90. Best, M.M., C.H. Duncan,
E.J. van Loon, J.D. Wathen: Lowering of serum cholesterol by the administration of a plant sterol. *Circ.* 10, 201; (1954).
91. Best, M.M., C.H. Duncan,
E.J. van Loon, J.D. Wathen: Effects of sitosterol on serum lipids. *Am. J. Med.* 19, 61, (1955).
92. Wilkinson, C.F., E. Boyle,
R.S. Jackson, M.R. Benjamin: The effect of varying the intake of dietary fat and the ingestion of sitosterol on the lipid fractions of human serum. *Abstract. Circ.* 8, 444, (1953).
93. Wilkinson, C.F., E. Boyle,
R.S. Jackson, M.R. Benjamin: The effect of varying the intake of dietary fat and the ingestion of sitosterol on the lipid fractions of human serum. *Abstract. Metabolism*, 4, 302, (1955).
94. Fisberg, A.M.: Arteriosclerosis in thyroid deficiency. *J.A.M.A.* 82, 463, (1924).
95. Higgins, W.H.: The heart in myxedema: Correlation of physical and postmortem findings. *Am. J. Med. Sci.* 191, 80, (1936).
96. Means, J.H.: The thyroid and its diseases. Philadelphia (1937).
97. Steiner, A.; B. Domanski: Serum cholesterol and atherosclerosis in chronic glomerulonephritis. *Am. J. Med. Sci.* 204, 79, (1942).
98. Blumgart, H.L., A.S. Freedberg,
G.S. Kurland: Hypercholesteremia, myxedema and atherosclerosis. *Am. J. Med.* 14, 665, (1953).
99. Engelberg, H., B.A. Newman: Xanthomatosis. A cause of coronary artery disease in young adults. *J.A.M.A.* 122, 1167, (1943).
100. Malmros, H., B. Swalm,
E. Truedsson: Essential hyperlipaemia. *Acta Med. Scand.* 149, 91, (1954).
101. Formijne, P.: Ouderdom en bloedvaten. *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 94, 2046, (1950).
102. Poindexter, C.A., M. Burger: Cholesterol content of the blood in heart disease. *Arch. Int. Med.* 61, 714, (1938).
103. Davis, D., B. Stern, G. Lesnick: The lipid and cholesterol content of the blood of patients with angina pectoris and arteriosclerosis. *Ann. Int. Med.* 11, 354, (1937).
104. Morrison, L.M., L. Hall,
A.L. Cheney: Cholesterol metabolism: blood serum cholesterol and ester levels in 200 cases of acute coronary thrombosis. *Ann. J. Med. Sci.* 216, 32, (1948).
105. Gertler, M.M., S.M. Garn,
J. Lerman: The interrelationships of serum cholesterol, cholesterol esters and phospholipids in health and in coronary artery disease. *Circ.* 2, 205, (1950).

106. Jones, H.B., J.W. Gofman, F.T. Lindgren, T.P. Lyon, D.M. Graham, B. Shisower, A.V. Nichols: Lipoproteins in atherosclerosis. Am. J. Med. 11, 358, (1951).
107. Landé, K.E., W.M. Sperry: Human atherosclerosis in relation to cholesterol content of blood serum. Arch. Path. 22, 301, (1936).
108. Bloch, K.: Biological synthesis of cholesterol. The Harvey Lectures, 1952-1953, New York Acad. Press. (1954).
109. Gould, R.G.: Studies on factors controlling cholesterol synthesis in the body, in: Studies in Medicine, Springfield (Ill).
110. Gould, R.G.: Lipid metabolism and atherosclerosis. Am. J. Med. 11, 209, (1951).
111. Gould, R.G.: Sterol-metabolism and its control in symposium on atherosclerosis. Publication 338, Nat. Ac. of Sciences, Wash. R.C. (1954).
112. Lehninger, A.: Lipid metabolism and the atherosclerosis problem. A general introduction. Symposium on atherosclerosis, (1954).
113. Friedman, M., R.H. Rosenman, S.O. Byers: Deranged cholesterol metabolism and its possible relationship to human atherosclerosis: a review. J. Geront. 10, 60, (1955).
114. Cook, R.P.: Cholesterol feeding and fat metabolism. Biochem. J. 30, 1630, (1936).
115. Cook, R.P.: Comparable aspects of lipid absorption and secretion. Biochem. Soc. Symposia no. 9, 14, (1952).
116. Friedman, M., S.O. Byers, E. Shibata: Observations concerning the production and secretion of ingested cholesterol. J. Exp. Med. 98, 107, (1953).
117. Biggs, M.W., D. Kritchevsky, J.W. Colman, H.B. Jones, F.T. Lindgren, G. Hyde, T.P. Lyon: Observations on the fate of ingested cholesterol in man. Circ. 6, 359, (1952).
118. Biggs, M.W., M. Friedman, S.O. Byers: Intestinal lymphatic transport of absorbed cholesterol. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 78, 641, (1951).
119. Byers, S.O., M. Friedman: Role of chylomicra in transport of cholesterol and lipid. Am. J. Phys. 179, 79, (1954).
120. Becker, G.H., J. Meyer, H. Necheless: Fat absorption and atherosclerosis. Science, 110, 529, (1949).

121. Friedman, M., S.O. Byers,
R.H. Rosenman: Demonstration of the essential rôle of
the hepatic reticulo-endothelial cell
(Kupffer cell) in the normal disposition
of exogenously derived cholesterol.
Am. J. Phys. 177, 77, (1954).
122. Feigenbaum, L., S.O. Byers,
M. Friedman: Rôle of reticulo-endothelial system and
disposition of dietary cholesterol in
various mammalian species.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 85, 530,
(1954).
123. Hahn, P.F.: Abolishment of alimentary lipaemia follow-
ing injection of heparin.
Science 98, 19, (1943).
124. Anderson, N.G., B. Fawcett: An antichylomicronemic substance produced
by heparin injection.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 74, 768,
(1950).
125. Moreton, J.R.: Atherosclerosis and alimentary hyperlipemia.
Science, 106, 190, (1947).
126. Antonini, c.s.: Relationship between lipoproteins,
heparinoid substances in plasma and the
pathogenesis of atherosclerosis.
Old age in the modern world, 3d Congress
of the International Gerontological
Congress. London (1954), 52.
127. Engelberg, H.: Plasma heparin levels in relation to sex,
age and serum lipids. Id. bl. 635.
128. Engelberg, H.: Correlation of plasma heparin levels and
serum low density lipoproteins.
Circ. 10, 604, (1954).
129. Byers, S.O., M. Friedman: Production and excretion of cholesterol
in mammals; VII Biliary cholesterol:
increment and indication of hepatic synthe-
sis of cholesterol.
Am. J. Phys. 168, 297, (1952).
130. Gould R.G., C.B. Taylor: Effect of dietary cholesterol on hepatic
cholesterol synthesis.
Feder. Proc. 9, 179, (1950).
131. Taylor, C.B., R.G. Gould: Effect of dietary cholesterol on rate of
cholesterol synthesis in the intact animal
measured by means of radioactive carbon.
Circ. 2, 467, (1950).
132. Macheboeuf, M.A.: Recherches sur les phosphoaminolipides et
les stérides du sérum et du plasma
sanguins.
Bull. Soc. Chim. Biol. 11, 268, 485, (1929).

133. Oncley, J.T., F.R.N. Gurd,
M. Melin: Preparation and properties of serum and
plasma proteins. XXV Composition and
properties of human serum beta lipopro-
tein. J.Am.Chem.Soc. 72, 458, (1950).
134. Gofman, J.W., E.T. Lindgren,
H. Elliott, J. Hewitt,
B. Strisower, V. Herring,
T.P. Lyon: The rôle of lipids and lipoproteins in
atherosclerosis.
Science 111, 166, (1950).
135. Gofman, J.W., H.B. Jones,
F.T. Lindgren, T.P. Lyon,
H. Elliott, B. Strisower: Blood lipids and human atherosclerosis.
Circ. 2, 161, (1950).
136. Gofman, J.W., H.B. Jones,
T.P. Lyon, F. Lindgren,
B. Strisower, D. Colman,
V. Herring: Blood lipids and human atherosclerosis.
Circ. 5, 119, (1952).
137. Gofman, J.W., F.T. Lindgren,
H. Elliott: Ultracentrifugal studies of lipoproteins
of human serum.
J. Biol. Chem. 179, 973, (1949).
138. Keys, A.: Cholesterol, "Grant molecules" and
atherosclerosis.
J.A.M.A. 147, 1514, (1951).
139. Glazier, F.W., A.R. Tamplin,
B. Strisower, O.F. DeLalla,
J.W. Gofman, T.R. Dawber,
E. Phillips: Human serum lipoprotein concentrations.
J. Geront. 9, 395, (1954).
140. Tamplin, A.R., B. Strisower,
O.F. DeLalla, J.W. Gofman,
F.W. Glazier: Lipoproteins, aging and coronary artery
disease. J. Geront. 9, 404, (1954).
141. Russ, M., H.A. Eden, D.P. Barr: Protein-lipid relationship in human plasma:
In normal individuals.
Am. J. Med. 11, 468, (1951).
142. Barr, D.P., E.M. Russ, H.A. Eden: Protein-lipid relationship in human plasma
atherosclerosis and related conditions.
Am. J. Med. 11, 480, (1951).
143. Cohn, F.J., F.R.N. Gurd,
D.M. Surgenor, B.A. Barnes,
R.K. Brown, G. Deronau,
J.M. Gillespie, F.W. Kahut,
W.F. Léver, C.H. Lin,
D. Mittleman, R.F. Monton,
K. Schmid, E. Uroma: A system for the separation of the compo-
nents of human blood quantitative proce-
dures for the separation of the protein
components of human plasma.
J.A.M.Chem. Soc. 72, 465, (1950).
144. Barr, D.P. W. Dock, A.W. Drury,
A. Kellner: Arteriosclerosis and atherosclerosis.
In Fortner C.E.: Practitioners' Conferen-
ces Vol. II, 268, (1955).
145. Ahrens, E.H., H.G. Kunkel, The stabilization of serum lipid emulsions
by serum phospholipids.
J. Exper. Med. 90, 409, (1949).

146. Ahrens Jr., E.H., H.G. Kunkel: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. J. Clin. Invest. 28, 1565, (1949).
147. Ahrens Jr., E.H.: The lipid disturbance in biliary obstruction and its relationship to the genesis of arteriosclerosis. Bull. New York Acad. Med. 26, 151, (1950).
148. Kellner, A., J.W. Correll, A.T. Ladd: Sustained hyperlipemia induced in rabbits by means of intravenously injected surface-active agents. J. Exper. Med. 93, 373, (1951).
149. Kellner, A., J.W. Correll, A.T. Ladd: The influence of intravenously administered surface-active agents on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. J. Exp. Med. 93, 385, (1951).
150. Payne, T.P.B., G.L. Duff: Effect of tween 80 on the serum lipids and the tissues of cholesterol-fed rabbits. Arch. Path. 51, 379, (1951).
151. Duff, G.L., G.C. Mc Millan: The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. J. Exp. Med. 89, 611, (1949).
152. Duff, G.L., T.P.B. Payne: The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. J. Exp. Med. 89, 611, (1949).
153. Barr, D.P.: Some chemical factors in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ. 8, 641, (1953).
154. Kunkel, H.G., R.J.L. Slater: Lipoprotein patterns of serum obtained by zone electrophoresis. J. Clin. Invest. 31, 677, (1952).
155. Rosenberg, I.N., E. Young, S. Proger: Serum lipoproteins of normal and atherosclerotic persons studied by paper electrophoresis. Am. J. Med. 16, 818, (1954).
156. Leary, T.: Experimental atherosclerosis in the rabbit, contained with human atherosclerosis. Arch. Path. 17, 453, (1934).
157. Leary, T.: Atherosclerosis: etiology. Arch. Path. 21, 459, (1936).
158. Simonton, J.H., J.W. Gofman: Macrophage migration in experimental atherosclerosis. Circ. 4, 557, (1951).
159. Hueper, W.C.: Arteriosclerosis, the anoxemia theory. Arch. Path. 89, 117, 187, (1945).

160. Hueper, W.C.: The etiology and the causative mechanism of arteriosclerosis and atheromatosis. *Medicine*, 20, 397, (1941).
161. Winternitz, M.C., R.M. Thomas, P.M. le Compte: The biology of arteriosclerosis. Charles C. Thoas, Springfield (Ill), (1938).
162. Paterson, J.C.: The reaction of the arterial wall to intramural haemorrhage.
- 162a. De Vries, W.M.: Over apoplexia cerebrî. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 72, 650, (1928).
163. Schornagel, H.E.: Ceroid en ijzerpigment in kransslagaderen. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 99, 3086, (1955).
164. Schornagel, H.E.: IJzer en ceroid-pigment in kransslagaderen in verband met pathogenese en therapie van het hartinfarct. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 99, 3092 (1955).
165. Zeeman, W.P.C., J. Groen: Lipoidosis corneae. *Geneesk. Bladen* 41, 375, (1947).
166. van Herwaarden, A.: Arcus lipoides corneae bij de experimentele hypercholesterinaemie van het konijn. *Acad. Proefschr.*, Amsterdam (1937).
167. Evans, S.M., H.K. Ihrig, J.A. Means, W. Zeit, E.E. Hausulter: An in vitro study of the pathogenesis of atherosclerosis. *Am. J. Clin. Path.* 22, 354, (1952).
168. Hass, G.M., C.B. Taylor: Vascular structure in relation to human and experimental arteriosclerosis. Symposium on Atherosclerosis. National Acad. Sciences, Nat. Research Council, Publication 338, (1955), blz. 24 en 74.
169. Duguid, J.B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J. Path. a. Bact.* 58, 207, 212 (1946).
170. Duguid, J.B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J. Path. a. Bact.* 60, 57-61, (1948).
171. Duguid, J.B.: Pathogenesis of atherosclerosis. *Lancet* 2, 925, (1949).
172. Duguid, J.B.: Mural thrombosis in arteries. *Brit. Med. Bull.* 11, 36, (1955).
173. Vischer, A.L., F.C. Roulet: Beobachtungen an zwei Hundertjährigen. *Virchows Archiv.* 321, 652, (1952).
174. Report of the Royal Society of Medicine: Coronary thrombosis: Rôle of diet in atherosclerosis. Fullerton, E.H.W., *Brit. Med. J.* 1, 662, (1955).

175. Unnik, J. van, M. Straub: The frequency of thrombosis and pulmonary embolism in East and West. Docum. Med. Geog. et Trop. 5, 261, (1953).
176. Morris, J.N.: An epidemiological approach to coronary artery disease. Paper before the American Public Health Ass., Buffalo, Oct. 1954.
177. Morris, J.N., J.A. Heady, P.A.B. Raffle, C.G. Roberts, J.W. Parks: Coronary heart disease and physical activity of work. Lancet 2, 1053 en 1111 (1953).
178. Biörck, G., W. Overbeck, C. Grönvald: Coronarkrankheit und Herzinfarkt in Malmö. Cardiologia 25, 232, (1954).
179. Morris, J.N., J.A. Heady, R.G. Parley: Coronary heart disease in medical practitioners. Brit. Med. J. 1, 503, (1952).
180. Peete, D.C.: The psychosomatic genesis of coronary artery disease. Charles C. Thomas, Springfield Ill. (1955).
181. Groen, J., L. v.d. Horst, J. Bastiaans: Grondslagen der klinische psychosomatiek. Haarlem, 1950.
182. Groen, J.: De betekenis van biologische en sociale factoren voor het ontstaan der psychosomatische stoornissen in: Psychosomatiek, Geneeskunde en Mensbeschouwing. Amsterdam, Scheltema & Holkema, 1952.
183. Groen, J.: De mens als psychosomatische totaliteit van reactiepatronen. Ned. Tijdschr. v. Psych. 10, 187, (1955).
184. Arnott, E.M.: The changing etiology of heart disease. Brit. Med. J. 1, 891, (1954).
185. Chambers, W.N., M.F. Reiser: Emotional stress in the precipitation of congestive heart failure. Psychosom. Med. 15, 38, (1953).
186. Miles, H.H.W., S. Waldfogel, E.L. Barrabee, S. Cobb: Psychosomatic study of 46 young men with coronary artery disease. Psychosom. Med. 16, 455, (1954).
187. Pelser, H.E., P.F. Kits van Heyningen, J. Groen: Ongepubliceerde onderzoeken.
188. Stevenson, J., C.H. Duncan: Alterations in cardiac function during periods of life stress in patients with cardiovascular disease. In: Life Stress and bodily disease, Rec. Publ. Ass. Res. in Nerv. and Ment. Dis. 29, 799, (1950).
189. Reid, D.D.: Increased mortality from coronary heart disease in London and England during the "Blitz". Persoonlijke mededeling.
190. Reid, D.D.: Seasonal variation in mortality from coronary heart disease. Persoonlijke mededeling.

191. Hammond, E.C., D. Horn: Human smoking habits and death rate. J.A.M.A. 155, 1316, (1954).
192. Doll, R., A.B. Hill: The mortality of doctors in relation to their smoking habits. Brit. Med. J. 1, 1451 en 1480, (1954).
193. Editorial. Brit. Med. J. 1, 91, (1955).
194. Anjalen, E.: Persoonlijke mededeling.
195. Wilens, S.L.: The relationship of chronic alcoholism to atherosclerosis. J.A.M.A. 135, 1136, (1947).
196. Steiner, A., K.B. Turner: Observations on the serum cholesterol in acute infections as recorded during and after pneumonia. J. Clin. Invest. 19, 373, (1940).
197. Adlersberg, D., L.E. Schaefer, S.R. Drachman: Hormonal control of serum lipid partition in man. J. Clin. Endocrin. 11, 67, (1951).
198. Conu, J.W., W.D. Vogel, S.S. Fajans: Serum cholesterol as a precursor of adrenal cortical hormones. J. Lab. Clin. Med. 35, 504, (1950).
199. Mann, G.V., H.S. White: The influence of stress on plasma cholesterol levels. Metab. 2, 47, (1953).
200. Cowdry, E.V.: Problems of ageing. London (1939).
201. Sleeswijk, J.G, e.a.: De ouderdom van geneeskundig standpunt beschouwd. "Kosmos", Amsterdam (1948).
202. Lansing, A.I.: Some physiological aspects of ageing. Phys. Rev. 31, 274, (1951).
203. Wolstenholme, G.E.W., M.P. Cameron: Ciba Foundation Colloquia on ageing. Vol. I, Churchill (1955).
204. Binet, L., Fr. Bourlière: Précis de Gérologie. Parijs (1955).
205. Groen, J.: Algemene physiologie der veroudering. Voordracht 3es Journées diététiques. Rome, Sept. 1955 (in druk).
206. Gertler, M.M., S.M. Garu, H.B. Sprague: Cholesterol, cholesterol esters and phospholipids in health and in coronary artery disease. II. Morphology and serum lipids in man. Circ. 2, 380, (1950).
207. Keys, A.: Obesity and degenerative heart disease. Am. J. Publ. Health 44, 864, (1954).
208. Wilens, S.L.: Bearing of general nutritional status of atherosclerosis. Arch. Int. Med. 79, 129, (1947).
209. Leary, T.: Cholesterol lysis in atheroma. Arch. Path. 37, 16, (1944).
210. Morris, J.N.: Ongepubliceerde voordracht. Nov. 1955.
211. Gofman, J.W., H.B. Jones: Obesity, fat metabolism and cardiovascular disease. Circ. 5, 514, (1952).

212. Walker, W.J.: Relationship of adiposity to serum cholesterol and lipoprotein-buds. Ann. Int. Med. 39, 705, (1953).
213. Walker, W.J., E.Y. Lawry, D.E. Love, G.V. Mann, S.A. Levins, F.J. Stare: Effect of weight reduction and caloric balance on serum lipoprotein and cholesterol levels. Am. J. Med. 14, 654, (1953).
214. Deelman, H.T.: Leerboek der Pathologische Anatomie.
215. Pickering, G.W.: High blood pressure. J. en A. Churchill., 1955.
216. Mann, G.V., J.A. Munot, N.S. Scrimshaw: The serum lipoprotein and cholesterol concentrations of Central and North Americans with different dietary habits. Am. J. Med. 19, 25, (1955).
217. Scrimshaw, N.E.: Persoonlijke mededeling.
218. Gofman, J.W.: Blood lipid transport in hypertensive patients and its relation to atherosclerotic complications; in: Hypertension, A Symposium. Univ. of Minn. Press., Minn. 1951.
219. Hymans van den Bergh, A.A.: Voordrachten over suikerziekte. Utrecht, 1925, p. 2.
220. Joslin, E.P.: The treatment of diabetes mellitus. 8th Ed. 1946, p. 481.
221. Wilder, R.M.: Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism. 1941, p. 327.
222. Allen, E.V., N.W. Barker, E.A. Hines: Peripheral vascular diseases. 2nd Ed. 1955, 221.
223. Groen, J.: De tegenwoordige stand van de dieetbehandeling bij diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 92, 2810, (1948).
224. Groen, J.: Standaardvoeding en standaarddiëten. Scheltema & Holkema, Amsterdam, 1943.
225. Adlersberg, D., A.D. Paret, E.P. Boas: Genetics of atherosclerosis: Studies of families with xanthoma and unselected patients with coronary artery disease under the age of 50 years. J.A.M.A. 141, 246, (1949).
226. Adlersberg, D., L.E. Schaefer, S.R. Drachman: The incidence of hereditary hypercholesterolemia. J. Lab. and Clin. Med. 39, 237, (1952).
227. Adlersberg, D.: Hypercholesteremia with predisposition to atherosclerosis. Am. J. Med. 11, 600, (1951).
228. Schaefer, L.E., S.R. Drachman, A.G. Steinberg, D. Adlersberg: Genetic studies of hypercholesteremia: frequency in a hospital population and in families of hypercholesteremic index patients. Am. Heart. J. 46, 99, (1953).
229. Thannhauser, S.J., H. Magendantz: Different clinical groups of xanthomatosis diseases; clinical physiological study of 22 cases. Ann. Int. Med. 11, 1662, (1938).

230. Wilkinson Jr., C.J., E.A. Hand, M.T. Fliegelman: Essential familial hypercholesteremia. Ann. Int. Med. 29, 676, (1948).
231. Tanner, J.M.: The relation between serum cholesterol and physique in healthy young men. J. Phys. 115, 371, (1951).
232. Sheldon. W.H., S.S. Stevens, W.E. Tucker: The varieties of human physique. Harper & Bros., New York (1940).
233. Spain, D.M., V.A. Bradess, I.J. Greenblatt: Post mortem studies on coronary atherosclerosis, serum beta-lipoprotein and somatotypes. Am.J.Med.Sci. 229, 294, (1955).
234. Brouwer, D.: Ongepubliceerde waarneming.
235. Dock, W.: The predilection of atheromatosis for the coronary arteries. J.A.M.A. 131, 875, (1946).
236. Russ, E.M., H.A. Eder, D.P. Barr: Influence of gonadal hormones on protein-lipid relationships in human plasma. Am. J. Med. 19, 4, (1955).
237. Wuest Jr., J.H., T.J. Dry, J.E. Edwards: The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. Circ. 7, 801, (1953).
238. Katz, L.N., J. Stamler, R. Pick: The rôle of the hormones in atherosclerosis. In: Symposium Atherosclerosis. Publ. 338, Nat. Acad. of Sci. Nat. Res. Council, Washington, (1954), p. 236.
239. Stamler, J., L.N. Katz, R. Pick, S. Rodbard: Dietary and hormonal factors in experimental atherogenesis. Rec. Progr. in Horm. Res. 11, 401, (1955).
240. Katz, L.N.: The rôle of diet and hormones in the prevention of myocardial infarction. Ann. Int. Med. 43, 930, (1955).
241. Gussenhoven, G.A.: De prognose van de initiële longtuberculose. Acad. Proefschr. Leiden (1949).
242. Sittig, J., H. Freudenthal: De juiste maat. De Bijenkorf (1951).

AFSCHRIFT (bij ing.no. 56 H 01080)

Choline-Deficiëntie.

Van de bestanddelen uit de voeding, die misschien een antagonistische invloed hebben op de ontwikkeling van de atherosclerose zijn vooral de lipotrope-factoren bestudeerd. Toediening van choline en methionine immers verlengt het leven van pancreasloze honden doordat zij de vervetting van de lever, waaraan de dieren anders te gronde gaan, voorkomen. Daar bij toediening van cholesterol aan proefdieren een stapeling van vet en vetachtige stoffen in de lever en andere organen optreedt is de gedachtengang duidelijk: Misschien kunnen lipotrope stoffen ook deze ophoping van vetachtige stoffen en wellicht zelfs de atheromatose in de vaten voorkomen.

Het experimentele onderzoek over dit probleem heeft niet tot eensluidende resultaten geleid. Steiner (1a, 2a) voederde twee groepen van 19 konijnen met 3 maal per week 1 gram cholesterol. Een van de groepen kreeg bovendien 0,5 gram choline per dag. 10 konijnen van deze groep, gedood tussen de 40e en 80e dag van het experiment hadden geen macroscopische atheromata in de aorta, terwijl dit bij 10 van 11 controle-dieren wel het geval was. Na de 80e dag waren er echter geen verschillen in de laesies van de aorta tussen beide groepen meer waar te nemen. In een grotere groep van 29 konijnen bleek de atherosclerose bij toediening van méér choline per dag (1 gram) nog later en in nog mindere mate tot ontwikkeling te komen. Steiner komt dus tot de conclusie dat choline een remmende werking heeft op de ontwikkeling van experimentele atherosclerose bij konijnen, maar deze niet voorkomt. Verder vond hij bij vergelijking van kleine groepen konijnen die na het verwekken van experimentele atherosclerose een normaal dieet met en zonder 0,5 gram choline per dag kregen, aanwijzingen dat reabsorptie van atheromateuze laesies van de konijnaorta onder invloed van choline kan plaats hebben (3a).

Morrison en Rossi (4a) toonden dit eveneens aan. Van 21 konijnen die gedurende 184 dagen 0,5 gram cholesterol bij hun voeding kregen toegediend en daarna gedurende 185 dagen een normale voeding gebruikten, hadden alle macroscopische atheromatose van de aorta. Van 23 konijnen, die op dezelfde wijze waren behandeld, maar gedurende de laatste 185 dagen tevens 1 gram choline nuttigden, bleken 17 geen atheromatose te hebben, terwijl de 6 overige dieren de afwijking in geringe graad vertoonden. Himsworth (5a) daarentegen zag geen invloed van choline in deze dosering, noch op de ontwikkeling, noch op de regressie van experimentele konijnen-atheromatose. Zowel Steiner als Himsworth hadden in elk van beide groepen konijnen op cholesterolrijk dieet met en zonder choline een gelijke stijging van het gemiddelde bloedcholesterolgehalte gevonden. Kesten en Silbowitz (6a) echter die aan konijnen soya-lecithine (dat choline in het molecule bevat) toedienden, zagen zowel een beperking van de hypercholesterolaemie als van de experimentele atheromatose.

Konijnen, gevoed met 150 mg cholesterol per dag, kregen in vier maanden een serumcholesterolgehalte van 430 mg %; controles die bovendien resp. 5 gram en 1 gram ruwe soya-lecithine ontvingen hadden na vier maanden slechts gemiddeld 210 en 300 mg %. Opgemerkt dient hierbij te worden dat de ruwe soya-lecithine ook 2 % phytosterolen bevatte, stoffen die zoals inmiddels is aangetoond een remmende invloed hebben op de resorptie van cholesterol uit de darm bij het konijn.

Ook bij kippen kon Herrmann (7a) een verlaging van het totale cholesterolgehalte en van het cholesterol-estergehalte in het bloed en in de aorta, hartspeer en lever aantonen door choline-toediening bij een

gewoon dieet gedurende 4 tot 10 weken. Katz en Stamler (42) (8a) zagen echter geen invloed van een voeding van 1 % choline en 1 % inositol op de hypercholesterolaemie, wanneer die bij kippen verwekt werd door 0,25, 0,5 of 2 % cholesterol-toediening bij de voeding. Ook de ontwikkeling van de thoracale en abdominale aortalaesies werd niet geremd.

Een andere bijdrage tot het probleem is de laatste jaren geleverd door waarnemingen bij ratten, die onderworpen werden aan een choline-deficiëntie in de voeding. Hartroft en zijn medewerkers uit het laboratorium van Best (9a) zagen bij 26 van 116 ratten die op deze wijze behandeld waren veranderingen in de aorta, aa.carotidae, en aa.coronarariae. Zestig van deze dieren waren macroscopisch en microscopisch onderzocht, 56 alleen macroscopisch wegens te sterke post-mortale veranderingen voor microscopisch onderzoek. De laesies bestonden uit afzetting van klourbaar vet in de endotheelcellen van de intima. In een verder ontwikkeld stadium ontstond proliferatie van de intima-cellen tot kleine plâques. In de grote vaten, aorta en a.carotis vertoonde de media necrose en calcificatie, zodat het beeld meer leek op de mediaveranderingen van Mönckebergse sclerose. Echte atheroma-vorming ontstond dus niet. De histologische bouw van deze grote vaten bij de rat komt ook meer overeen met die van de a.femoralis en a.radialis van de mens. Deze laesies bij choline-deficiënt gevoederde ratten kunnen in uitbreiding en intensiteit versterkt worden door gelijktijdige toediening van cholesterol, zoals blijkt uit een recent onderzoek van Wilgram, Best en medewerkers (10a). Bij deze dieren ontstond in het bloed echter geen hypercholesterolaemie, hyperlipaemie of beta-hyperlipoproteinaemie.

Daar choline-deficiëntie tot nierbeschadiging met hypertensie leidt, moet nog worden onderzocht of het verergerend effect van cholesterol op choline-deficiënte weefsels een gevolg is van directe atherogene werking op de vaatwand of van toeneming van de choline-deficiënte nierbeschadiging.

Choline en lecithine zijn in zeer veel natuurlijke voedsels van plant-aardige en dierlijke afkomst aanwezig. Daar choline-deficiëntie bij de mens dus uiterst zeldzaam moet zijn, en atherosclerose juist in streken met een rijkelijke voeding het meest voorkomt, is het niet waarschijnlijk dat deze factor een rol speelt bij het ontstaan van de menselijke atherosclerose.

Wel hebben verscheidene onderzoekers de invloed nagegaan van lipotrope stoffen op de klachten en verschijnselen bij lijders aan angina pectoris en patiënten, die een hartinfarct hadden doorstaan. Morrison (11a) vond geen invloed van choline op het cholesterolgehalte van de mens. Felch c.s. (12a) zag dalingen van ± 100 mg bij lijders die minstens zes maanden tevoren een hartinfarct hadden overleefd en bij wie het cholesterolgehalte van het bloed vóór de proef $\pm 400 - 500$ mg % bedroeg. Zij gaven 3 gram inositol per dag. Verder waren de patiënten geïnstrueerd niet van hun vroegere dieetgewoonten af te wijken. Jackson en medewerkers (13a, 14a, 15a) onderzochten 40 patiënten met angina pectoris. Zij gaven één groep eerst gedurende 6 maanden een choline-inositol mengsel, in stroop en daarna 6 maanden dezelfde stroop als placebo. De andere groep kreeg preparaten in omgekeerde volgorde. Tussen beide perioden werd gedurende een korte tijd een mengdrank gebruikt wegens het geringe smaakverschil tussen beide drankjes. Zowel aan de patiënt als aan de onderzoekers was onbekend in welke volgorde de beide preparaten gebruikt werden. De patiënten moesten op een kaart dagelijks de relatieve intensiteit van de pijn en het aantal gebruikte nitroglycerine-tabletten noteren. Er werd

echter geen invloed van het choline-inositol mengsel vastgesteld op de klachten en het gebruik van nitroglycerine-tabletten. Het gemiddelde cholesterol en phospholipidengehalte van het bloed bleek significant hoger tijdens het choline-inositol-gebruik. De verhouding tussen het phospholipidengehalte en het gehalte aan vrij cholesterol in het bloed bleek niet te veranderen. Greenberg en Bruger (16a) hadden al eerder bij 11 lijders aan coronairinsufficiëntie of myocardinfarct geen invloed gezien van 4 gram choline per dag op het serumcholesterol, serum-phospholipidengehalte en de phospholipiden/cholesterolverhouding. Met granulestin, een soya-lecithine-preparaat, in een hoeveelheid van 20 gram per dag, bleken 6 van 25 patiënten met angina pectoris van Goulder c.s. (17a) subjectief te verbeteren. Het serumcholesterolgehalte daalde tijdens de behandeling in geringe mate, nl. gemiddeld 11 %, het phospholipidengehalte echter veel meer, nl. 34 % zodat de C/P-verhouding steeg! Deze chemische veranderingen zagen zij zowel bij de patiënten die klinisch verbeterden als bij hen, die dit niet deden. Zij bleken slechts van tijdelijke aard te zijn: Na drie tot vier maanden werden ondanks voortgezette therapie de uitgangswaarden weer bereikt. Pomeranze en Chessin (18a) tenslotte zagen geen verandering van het cholesterolgehalte van het bloed onder invloed van een polysorlate-80-choline-inositol complex.

Dit alles maakt het door onze landgenoot van Handel uitgesproken vermoeden onwaarschijnlijk, dat een deficiëntie aan phospholipoiden, in de Westerse voeding ontstaan door het gebruik van uit geraffineerde oliën bereide margarine en wittebrood, de oorzaak der atheromatose zou zijn. Aan de margarine wordt terwille van de smaak na het raffineren weer lecithine toegevoegd, maar vooral is van belang dat choline (waaruit voor zover wij weten het organisme zijn phospholipoiden kan synthetiseren) in zo'n grote variëteit in voedingsmiddelen aanwezig is dat alleen door gebruik van wit brood een choline-deficiëntie bezwaarlijk verwacht kan worden. De vele proeven over het verschil in effect van bruin en wit brood hebben zulk een verschil ook nooit opgeleverd. Verder zijn slechts in de experimentele pathologie mogelijk enige aanwijzingen te vinden voor een remmende invloed van lipotrope stoffen op het ontstaan van atherosclerose. Voor prophylactische of therapeutische toepassing van deze preparaten bij de mens zijn echter weinig argumenten te vinden. Wellicht zou een zeer langdurig onderzoek bij twee groepen oudere mensen waarvan één choline of lecithine zou gebruiken, die beide regelmatig gecontroleerd zouden worden en waarbij tenslotte pathologisch-anatomische controle mogelijk zou zijn, uitsluitel kunnen geven.

Literatuur.

- 1a. Steiner, A. : Effect of choline on production of experimental atherosclerosis in rabbits. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 38, 231 (1938)
- 2a. Steiner, A. : Effect of choline in the prevention of experimental atherosclerosis. Arch.Path. 45, 327, (1948)
- 3a. Steiner, A. : Action of choline on experimental aortic atherosclerosis. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 38, 411, (1938)
- 4a. Morrison, L.M.
Rossi, A. : Absorption of aortic atherosclerosis by choline feeding. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 69, 283 (1948)
- 5a. Himsworth, H.P. : Experimental atherosclerosis. Act.Med.Scand. suppl. 90, 158 (1938)
- 6a. Kesten, H.D.
Silbowitz, R. : Experimental atherosclerosis and soya-lecithin. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 49, 71 (1942)
- 7a. Herrmann, G.R. : Effect of choline on blood and tissues with especial reference to cholesterol in old hens. Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. 61, 302, (1946)
- 8a. Katz, L.N. : Experimental atherosclerosis. Circ. 5, 101 (1952)
- 9a. Hartroft, W.S.,
Ridont, J.H.,
Sellers, E.A.,
Best, C.H. : Atheromatous changes in aorta, carotid and coronary arteries of choline-deficient rats. Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. 81, 384 (1952)
- 10a. Wilgram, G.F.,
Best, C.H.,
Lewis Lena A. : The aggravating effect of cholesterol on cardiovascular disease induced by choline deficiency. Circ. 12, 490 (1955) (Abstr.)
- 11a. Morrison, L.M.(c.s): The significance of cholesterol variations in human blood serum. J. Lab.and Clin.Med. 34, 1473 (1949)
- 12a. Felch, W.C.,
Keating, J.H.,
Dotti, L.B. : The depressing effect of inositol on serum cholesterol and lipid phosphorus in hypercholesteremic myocardial infarct survivors. Am.Heart J. 44, 390 (1952)
- 13a. Jackson, R.S.,
Wilkinson, C.F.Jr.,
Meyers, L.,
Bruno, M.S.,
Benjamin, M.R. : An evaluation of the effect of choline and inositol on the clinical course and serum lipids in patients with angina pectoris. Circ. 10, 588 (1954) (Abstr.)
- 14a. Jackson, R.S.,
Wilkinson, C.F.Jr.,
Meyers, L.,
Bruno, M.S.,
Benjamin, N.R., : Id. Annals Int. Med. 42, 583(1955)
- 15a. Wilkinson, C.F.Jr. : Effects of lipotropes and sitosterol on the level of blood lipids and the clinical course of angina pectoris. J.A.M.Ger.Soc. 3, 381 (1955)
- 16a. Greenberg, S.U.,
Bruger, M. : The effect of choline on the serum cholesterol and phospholipids in patients with coronary artery disease. Circ. 6, 472, (1952) (Abstr.)
- 17a. Goulder, N.E.,
Kissaul, R.W.,
Bohl, R.W. : Provocative aspects of lipotropic therapy in angina pectoris. Am.Heart J. 48, 908 (1954)
- 18a. Pomeranze, J.,
Chessin, M. : Decholesterolizing agents. Am.Heart J. 49, 262 (1955)