

Controversen rond de pathogenese en behandeling van diabetische neuropathie

B. BRAVENBOER, A. C. KAPPELLE, H. J. A. JEBBINK, P. H. HENDRIKSEN, W. H. GISPEN EN D. W. ERKELENS

INLEIDING

Polyneuropathie is een veel voorkomende en potentieel onderschatte aandoening bij zowel patiënten met diabetes mellitus type I als patiënten met diabetes mellitus type II. De gepubliceerde prevalentiecijfers variëren van 5 tot 80%. Het lijkt erop dat bij patiënten met een lang bestaande ziekte de prevalentie hoger is dan bij patiënten met kort tevoren ontstane diabetes. De opgegeven getallen variëren sterk door verschillen in screeningmethode en heterogene criteria.^{1,2}

Neuropathie is een syndroom dat veel verschijningsvormen kent; de meest voorkomende is de gecombineerde sensibel-motorische autonome neuropathie.^{3,4} Klachten die hierbij op de voorgrond staan zijn paresthesieën en een doof gevoel, beginnend in de distale delen van de onderste extremiteiten en zich langzaam uitbreidend naar proximaal. Deze klachten kunnen gepaard gaan met spierkrachtverlies, beginnend in de distale musculatuur. Door de combinatie van sensibiliteitsstoornissen en krachtverlies kunnen problemen bij het lopen optreden.^{1,5}

Naast deze vorm zijn er bijzondere vormen van diabetische neuropathie, zoals acuut optredende mononeuropathieën.^{1,6} Symptomen zijn hierbij afhankelijk van de aangedane zenuw. Zo kan mononeuropathie van de N. femoralis leiden tot uitval van de M. quadriceps femoris.

Een andere vorm van neuropathie is de proximale motorische neuropathie die leidt tot acute, symmetrische uitval van de proximale beenmusculatuur, waardoor de patiënt niet meer kan lopen.⁷

Bij de genoemde sensibel-motorische neuropathie kan ook een neuropathie van het autonome zenuwstelsel optreden. Soms is deze autonome neuropathie asymptomatisch; ze is dan slechts op te sporen met specifieke tests, die verderop ter sprake komen. De symptomatische vorm openbaart zich in verschijnselen als orthostatiese hypotensie, rusttachycardie, obstipatie, nachtelijke diarree, gestoorde maagontlediging, overmatig transpireren uitgelokt door reuksensaties ('gustatory sweating syndrome') en impotentie.⁸ De gestoorde maagontlediging in combinatie met insulinetoediening circa een half uur voor de maaltijd kan leiden tot onverwachte symptomatische hypo- of hyperglykemie. Dit kan een van de oorzaken zijn van slechte metabole regulatie van de

Zie ook het artikel op bl. 819.

diabetes, resulterend in 'broosheid' van de instelling of, zoals de Angelsaksen het noemen, 'brittle diabetes'.^{9,10}

Ten slotte komen klachten door neuropathie veel voor bij diabetespatiënten, maar worden ze veelal niet als zodanig onderkend. Uiteraard betekent dit niet dat elke vage klacht bij een patiënt met diabetes zonder meer aan neuropathie kan worden toegeschreven.

OPSPORING

Er staan de huisarts, de internist en de neuroloog vele mogelijkheden ter beschikking om diabetische polyneuropathie op te sporen. Allereerst zal men een periodieke, nauwkeurige anamnese opnemen waarbij wordt gelet op het vóórkomen van specifieke symptomen, zoals doffe of zeurende pijn, paresthesieën en een doof gevoel in het distale deel van de onderste extremiteiten. Er dient aandacht geschonken te worden aan klachten passend bij autonome neuropathie, zoals duizeligheid bij opstaan, impotentie en obstipatie. Bij lichamelijk onderzoek dient gelet te worden op tekenen van spieratrofie, trofische stoornissen (droge huid en brokkelige nagels), motoriek, sensibiliteitsverlies, coördinatiestoornissen en uitval van peesreflexen, met name de achillespeesreflex.

Internist en neuroloog kunnen gebruik maken van neurofysiologische meetmethoden voor vroege diagnostiek of bevestiging van de diagnose: meting van vibratie- en temperatuurzin en elektromyografie (EMG), die zowel geleidingsonderzoek als concentrische-naaldonderzoek omvat.⁴ Onder strikte voorwaarden kan voor research gebruik gemaakt worden van 'single fibre'-EMG en N. suralis-biopsie.^{11,12}

Voor het opsporen van autonome neuropathie worden de cardiovasculaire proeven van Ewing gebruikt.¹³ Hiermee kan men het verdwijnen van de fysiologische variatie in hartfrequentie door diepe in- en expiratie, Valsalva-manoeuvre en houdingsverandering aantonen. Er wordt gebruik gemaakt van het meten van het RR-interval op een standaard-ECG-afleiding. Door middel van bloeddrukmeting kan een excessieve bloeddrukdaling bij houdingsverandering van liggen naar staan of het ontbreken van een fysiologische bloeddrukstijging bij isometrische spierbelasting worden opgespoord. Door sommige auteurs wordt een verlengd QTc-interval als een indicatie voor autonome neuropathie gezien.¹⁴ Een experimentele methode bestaat uit pupilconstrictiemetingen (pupillometrie).¹⁵

Het gebruik van klachtenscores levert onbetrouwbare informatie op, daar subjectieve pijnklachten en objectieve bevindingen meestal niet correleren. Er is vaak een

Academisch Ziekenhuis, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Inwendige Geneeskunde: B.Bravenboer, H.J.A.Jebbink en prof.dr.D.W.Erkelens, internisten.
Afd. Neurologie: P.H.Hendriksen, neuroloog.
Rudolf Magnus Instituut, Utrecht.
A.C.Kappelle; prof.dr.W.H.Gispén, farmacoloog.
Correspondentie-adres: B.Bravenboer.

slechte reproduceerbaarheid van de diverse methoden om neuropathie te kwantificeren, zodat het aanbeveling verdient een combinatie van meetmethoden te gebruiken voor follow-up van patiënten met diabetische neuropathie.

PATHOGENESE

Naar de pathogenese van diabetische polyneuropathie is de laatste jaren veel onderzoek verricht. Men kan de verschillende theorieën in 3 categorieën verdelen. Allereerst is er de metabole theorie.¹⁶⁻¹⁹ De basis van deze theorie is dat bij chronische hyperglykemie binnen in de zenuwcel glucose door het enzym aldosereductase wordt omgezet in sorbitol en vervolgens in fructose (de 'polyol-pathway'). Door sorbitolstapeling treedt er een tekort op aan myo-inositol.²⁰⁻²¹ Het tekort aan myo-inositol ontstaat enerzijds door de toegenomen activiteit van de polyol-pathway en anderzijds door competitieve inhibitie door glucose van een specifiek natriumafhankelijk transportmechanisme voor myo-inositol.²¹⁻²² Myo-inositol is een belangrijk glycolipide voor de functie van het neuron. Een tekort leidt tot een verminderde adenosinetrifosfatase-activiteit en vervolgens tot een gestoorde prikkelgeleiding.

Veel experimenteel werk met diabetische diermodellen heeft aannemelijk gemaakt dat door remming van het enzym aldosereductase of het suppleren van myo-inositol functionele en morfologische veranderingen in de perifere zenuw uitgesteld kunnen worden.²²⁻²⁴

Hiertegenover staat als tweede de vasculaire theorie. Het essentiële hiervan is dat door chronische hyperglykemie structurele veranderingen in de vasa nervorum optreden met dientengevolge een vermindering van de bloedstroom naar perifere axonen. Dit heeft een chronische hypoxie tot gevolg en daardoor een stoornis van alle van zuurstof afhankelijke processen in de zenuw, resulterend in zenuwdegeneratie.²⁵⁻²⁸

In de derde theorie wordt glycosylering van neurale eiwitten als oorzaak van neuropathie beschouwd. Naar analogie van het ontstaan van geglycosyleerde hemoglobine (HbA_{1c}) kan er irreversibele binding optreden van glucose aan functioneel belangrijke neurale eiwitten. Dit kan leiden tot veranderingen in de functie van deze eiwitten. Het is beschreven dat myeline geglycosyleerd kan worden, waarbij door macrofaagactivering excessieve myelineafbraak geïnduceerd kan worden.²⁹⁻³⁰

Waarschijnlijk zijn, zoals zo vaak in de geneeskunde, de 3 genoemde mechanismen alle in mindere of meerdere mate werkzaam bij het ontstaan van diabetische neuropathie en kan geen van de 3 theorieën het exclusieve 'oorzaak-recht' opeisen. Vermeldenswaard is dat nieuwe hypothesen opduiken ten aanzien van de autonome neuropathie door het werk van Rabinow. Hij vermoedt dat auto-antistoffen autonome neuropathie kunnen initiëren en onderhouden.³¹

BEHANDELING

Een eenduidige afdoende behandeling van diabetische neuropathie bestaat op dit moment niet. Wij bespreken 2 aspecten van de behandeling: de algemene en ondersteu-

nende behandeling, en de mogelijk oorzakelijke behandelingen.

Algemene en ondersteunende behandeling. Bij de algemene behandeling staat een goede metabole regulatie voorop. Bij slechte metabole regulatie is de prevalentie van diabetische neuropathie hoog.² De Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), opgezet om prospectief de samenhang tussen kwaliteit van metabole controle en het ontstaan van complicaties te onderzoeken, zal ons hierin meer inzicht verschaffen.³² De eerste resultaten van deze trial worden in 1992 verwacht. Het is overigens reeds aangetoond dat verbetering van de metabole controle door middel van therapie met een insulinepomp neuropathieklachten kan doen verminderen.³³ Vanzelfsprekend dienen andere factoren die de kans op neuropathie vergroten te worden vermeden. Daarbij moet men denken aan roken, alcoholgebruik, toxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld isoniazide), vitamine B₁-tekort en intoxicaties met zware metalen.

Men kan de bij neuropathie optredende klachten zoals pijn en paresthesieën symptomatisch behandelen. Voor de beoordeling van effecten van de behandeling is het goed zich te realiseren, dat neuropathische pijnklachten na 6 maanden tot 1 jaar spontaan kunnen overgaan.³⁴ Naast gewone analgetica, zoals paracetamol (4 dd 500 mg), is amitriptyline (in een dosering beginnend met 25-50 mg ante noctem en opklimmend tot 3 dd 50 mg) een veel gebruikt middel. Deze methode is vaak effectief als het erom gaat neuropathische pijn te verlichten.³⁵⁻³⁶ Een nadeel is dat dit middel eventuele orthostatische hypotensie kan verergeren. In ernstige gevallen kan amitriptyline gecombineerd worden met een neurolepticum, bijvoorbeeld flufenazine (1-6 mg per dag).³⁵ Amitriptyline kan vervangen worden door mianserine (30-90 mg ante noctem).³⁶ Andere middelen die gebruikt kunnen worden zijn carbamazepine,³⁷ en mexiletine.³⁸

Oorzakelijk behandeling. De afgelopen jaren heeft de aandacht zich wat de oorzakelijke behandeling betreft gericht op 2 groepen van farmaca: de aldosereductaseremmers en de gangliosiden.

Over aldosereductaseremmers is een aantal onderzoeken gepubliceerd bij relatief grote groepen patiënten met diabetes mellitus type I of type II die neuropathie hadden. Hoewel de resultaten in dierexperimentele modellen veelbelovend waren,²²⁻²⁴ bleken de resultaten bij neuropathiepatiënten teleurstellend. Het onderzoek werd verricht met 3 aldosereductaseremmers, te weten tolrestat, ponalrestat en sorbinil. Wegens onvoldoende therapeutisch resultaat en te veel bijwerkingen zijn de laatste twee teruggetrokken.³⁹⁻⁴⁰ Tolrestat is inmiddels in Italië en Ierland geregistreerd.

Wanneer wij de klinische onderzoeken met aldosereductaseremmers evalueren, blijken de resultaten tegenstrijdig: sommige melden een negatief resultaat,⁴¹⁻⁴³ andere tonen een gering gunstig effect op de motorische geleidingssnelheid.⁴⁴⁻⁴⁵ Ten aanzien van de sensorische geleidingssnelheid kon een gunstig effect niet worden aangetoond. Wat betreft de vibratie- en temperatuurzin zijn geen sluitende gegevens voorhanden of als ze er zijn, is de uitkomst negatief. Al eerder is in dit verband

Nederlands onderzoek besproken.^{46,47} Inmiddels zijn er sterkere aldosereductaseremmers in ontwikkeling met mogelijk een gunstig therapeutisch profiel.

In Italië zijn spectaculaire resultaten geboekt met de toediening van gangliosiden.⁴⁸ Na 6 weken behandeling werd een verbetering van de zenuwgeleidingssnelheid met 6 m/s gevonden bij patiënten met diabetische neuropathie.⁴⁹ Onlangs is ook een gunstig effect beschreven van toediening van gangliosiden op het herstel bij dwarslaesiepatiënten.⁵⁰ Er zijn overigens meldingen dat een op de ziekte van Guillain-Barré lijkend syndroom kan ontstaan als bijwerking van gangliosidentoediening.⁵⁰ Verder onderzoek dient afgewacht te worden voordat deze middelen kunnen worden toegepast.

Men kan zich afvragen of de neurofysiologische meetmethoden die ons ten dienste staan voldoende sensitief en specifiek zijn om geringe veranderingen van de zenuwfunctie aan te tonen bij de relatief korte behandelingsduur van 1 jaar in grote interventie-onderzoeken bij patiënten die al gedurende lange tijd schade ondervinden van hyperglykemie.

Er zijn naast de genoemde stoffen andere farmaca in onderzoek voor de behandeling van diabetische neuropathie: prostaglandineagonisten worden uitgetest wegens hun vaatverwijdend vermogen,⁵¹ γ -linoleenboterzuur wordt onderzocht vanwege het feit dat het trombocytenuitstrooming remt en vaatverwijding en angiogenese bevordert,^{52,53} en het ACTH-analoon Org 2766 wordt getest omdat het een neurotrofische werking heeft op beschadigd zenuwweefsel.^{54,55}

Conclusie. Een causale behandeling van diabetische neuropathie is op dit moment niet mogelijk, ondanks vooruitgang in het inzicht betreffende de pathogenetische mechanismen. Het is te hopen dat er in de komende jaren voor diabetespatiënten een oorzakelijke behandeling van hun neuropathie zal komen, nu er aanzienlijke vooruitgang is geboekt in de metabole behandeling van de diabetes zelf.

LITERATUUR

- Dyck PJ, James J, O'Brien PC. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and association with other complications. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D, eds. Diabetic neuropathy. Philadelphia: Saunders, 1987: 36-44.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 168-252.
- Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. Ann Neurol 1984; 15: 2-12.
- Dyck PJ. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 1988; 11: 21-32.
- Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. Ann Intern Med 1987; 107: 546-59.
- Fraser DN, Campell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Mononeuropathy in diabetes mellitus. Diabetes 1979; 28: 96-101.
- Buren M van, Wokke JHJ, Bravenboer B. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 2425-7.
- Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. In: Watkins PJ, ed. Clinics in endocrinology and metabolism: long-term complications of diabetes. London: Saunders, 1986; 15: 855-88.
- Deponti F, Fealy RD, Malegaleda JR. Gastrointestinal syndromes due to diabetes mellitus. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D, eds. Diabetic neuropathy. Philadelphia: Saunders, 1987: 155-61.
- Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 1986; 82: 29-35.
- Stolberg E, Trontel JV. Single fibre electromyography. Old Woking, Surrey: Mirvalle, 1979.
- Sima AAF, Brill V, Nathaniel V, et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. N Engl J Med 1988; 319: 548-55.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985; 8: 491-8.
- Gonin JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr EJ, Vinik AI. Corrected Q-T interval prolongation as diagnostic tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Diabetes Care 1990; 13: 68-71.
- Hreidarsson AB, Gundersen HJG. The pupillary response to light in type 1 (insulin dependent) diabetes. Diabetologia 1985; 28: 815-21.
- Greene DA, De Jesus Jr PV, Winegrad AI. Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. J Clin Invest 1975; 55: 1326-36.
- Greene DA, Lattimer SA. Sodium- and energy-dependent uptake of myo-inositol by rabbit peripheral nerve. Competitive inhibition by glucose and lack of insulin. J Clin Invest 1982; 70: 1009-18.
- Mayhew JA, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects. Diabetologia 1983; 24: 13-5.
- Greene DA, Lewis RA, Lattimer SA, Browne MG. Selective effect of myo-inositol administration on sciatic and tibial motor nerve conduction velocity parameters in streptozotocin-diabetic rat. Diabetes 1983; 31: 573-8.
- Dyck PJ, Sherman WR, Halleher LM, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol 1980; 8: 590-6.
- Finegold D, Lattimer SA, Nolle S, Bernstein M, Greene DA. Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism: a suggested relationship in pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes 1983; 32: 988-92.
- Mayer JH, Tomlinson DR. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia 1983; 25: 433-8.
- Tomlinson DR, Moriarty RJ, Mayer JH. Prevention and reversal of defective axonal transport and motor nerve conduction velocity in rats with experimental diabetes by treatment with the aldose reductase inhibitor sorbinil. Diabetes 1984; 33: 470-6.
- Tomlinson DR, Townsend J, Fretten P. Prevention of defective axonal transport in STZ diabetic rats by treatment with Statil (ICI 128, 436), an aldose reductase inhibitor. Diabetes 1985; 34: 907-12.
- Low PA. Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Muscle Nerve 1987; 10: 121-8.
- Low PA, Tuck RR, Dyck PJ, Schmelzer JD, Yao JK. Prevention of some electrophysiologic and biochemical abnormalities with oxygen-supplementation in experimental diabetic neuropathy. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 6894-8.
- Low PA, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. Am J Physiol 1986; 250: E94-9.
- Nukada H. Increased susceptibility to ischaemic damage in streptozotocin-diabetic nerve. Diabetes 1986; 35: 1058-61.
- Vlassada H, Brownlee M, Cerami A. Excessive non enzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes 1983; 32: 670-4.
- Vlassada H, Brownlee M, Cerami A. Non enzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes 1983; 32: 670-4.
- Rabinowe SL. Immunology of diabetic and polyglandular neuropathy. Diabetes & Metabolism 1991; 6: 169-88.
- The DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. Diabetes 1986; 35: 530-45.

- ³³ Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386-90.
- ³⁴ Archer A, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 491-9.
- ³⁵ Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA, Schultz TA, Wallin JD. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *JAMA* 1977; 238: 2291-2.
- ³⁶ Young RJ, Clarke BF. Pain relief in diabetic neuropathy: the effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabetic Med* 1985; 2: 363-6.
- ³⁷ Rull JA, Quibrera R, Gonsales-Millan H, Lazano-Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): a double-blind cross-over study. *Diabetologia* 1969; 5: 215-8.
- ³⁸ Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; i: 9-11.
- ³⁹ Anonymus. Current status of aldose reductase inhibitors. *Diabetes Care* 1987; 10: 123-5.
- ⁴⁰ Florkowski CM, Rowe BR, Nightingale S, Harvey TC, Barnett AH. Clinical and neurophysiological studies of aldose reductase inhibitor ponalrestat in chronic symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1991; 40: 129-33.
- ⁴¹ Guy RJC, Gilbey SG, Sheehy M, Asselman P, Watkins PJ. Diabetic neuropathy in the upper limb and the effect of twelve months sorbinil treatment. *Diabetologia* 1988; 31: 214-20.
- ⁴² Martyn CN, Reid W, Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Six-month treatment with sorbinil in asymptomatic diabetic neuropathy; failure to improve abnormal nerve function. *Diabetes* 1987; 36: 987-90.
- ⁴³ O'Hare JP, Morgan MH, Alden P, Chissel S, O'Brien IAD, Corral RJM. Aldose reductase inhibition in diabetic neuropathy: clinical and neurophysiological studies of one year's treatment with sorbinil. *Diabetic Med* 1988; 5: 537-42.
- ⁴⁴ Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS, et al. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 119-25.
- ⁴⁵ Boulton AJM, Lenin S, Comstock J. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 431-7.
- ⁴⁶ Gerven JMA van. Aldose reductase inhibitor treatment in diabetic complications. Leiden, 1990. Proefschrift.
- ⁴⁷ Erkelens DW, Bravenboer B. Aldosereductaseremmers bij diabetische neuropathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 775-6.
- ⁴⁸ Gorio A, Aporli F, Di Gregorio F, Schiavinato A, Siliprandi R, Viladello M. Ganglioside treatment of genetic and alloxan-induced diabetic rats. In: Ledeen RW, Yu RK, Rapport MM, Suzuki K, eds. *Advances in experimental medicine and biology*. New York: Plenum, 1984; 174: 549-64.
- ⁴⁹ Lingetti M, Cerqua R, Corgliano G, et al. Gangliosides for the treatment of diabetic neuropathy. A dose-finding study. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl): A1533.
- ⁵⁰ Geisler FH, Dorsey FC, Coleman W. Recovery of motor function after spinal cord injury - a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991; 324: 1829-38.
- ⁵¹ Sonobe M, Yasuda H, Hisanaga T, et al. Amelioration of nerve NA⁺-K⁺-ATPase activity independently of myo-inositol level by PGE₂ analogue OP-1206.a-CD in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991; 40: 726-30.
- ⁵² Jamal GA, Carmichael HA, Weir AI. Gammalinolenic acid in diabetic neuropathy. *Lancet* 1986; i: 1098.
- ⁵³ Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Essential fatty acid supplementation. Effects on peripheral nerve function and caillarization in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991; 40: 532-9.
- ⁵⁴ Zee van de I, Gerritsen van der Hoop R, Gispen WH. Beneficial effect of Org 2766 in treatment of peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1989; 38: 225-30.
- ⁵⁵ Bravenboer B, Kappelle AC, Buren T van, Erkelens DW, Gispen WH. ACTH-analogue org 2766 can ameliorate existing neuropathy in diabetic rats. *Diabetologia* 1991; 34: A21.

Aanvaard op 5 december 1991

Bladvulling

Fracturen in beweging

Ik mag niet ontkennen dat ik, toen ik voor het eerst hoorde van massage bij fracturen, wat verwonderd opkeek; maar toen ik deze behandelingsmethode beter leerde kennen, leerde ik haar meer en meer waardeeren.

Alleen mag niet uit het oog verloren worden, dat het doelwit, dat men bij de behandeling van alle andere fracturen nastreeft, n.l. de beenige vereeniging, bij de fractura patellae als bijzaak beschouwd wordt en beschouwd kan worden; zonder beenige vereeniging toch loopt de lijder na zijn herstel meestal uitstekend, en het nadeel, dat voortspruit uit een niet-beenige vereeniging, weegt niet op tegen de resultaten door massage verkregen: de spoedige wegruiming van het bloed-extravasaat uit het gewricht en het in beweging houden van het lid, twee zaken, die zoo gunstig inwerken op het behoud der functie.

Het denkbeeld, om fracturen in het algemeen met massage te genezen, gaat dan ook meer uit van het principe, dat een minder absolute rust voor het tot stand komen der beenige vereeniging geen hinderpaal is (absolute rust is zelfs schadelijk - men denke aan de schedel-fracturen, die dikwerf niet genezen ten gevolge van de bijna absolute fixatie der fractuur-randen door periost en omliggend weefsel), dat - ik herhaal - minder absolute rust voor het tot stand komen der beenige vereeniging geen hinderpaal is, en anderdeels de massage functioneele stoornissen in de gewrichten en omliggende spieren en pezen, resp. vergroeiing van deze voorkomt.

(Ned Tijdschr Geneesk 1892; 36 I: 603.)

Goed voor anaemici

De heer p. heeft in de Société de biologie een belangrijke mededeeling gedaan over den invloed van de hoogte van het klimaat op de productie van haemoglobine en over de daarop steunende indicatie om anaemici naar de bergen te zenden. Hij herinnert vooraf, dat ongeveer twintig jaar geleden JOURDANET opgemerkt had, dat Europeanen, die zich betrekkelijk spoedig naar de hoogvlakten der Cordilleras of naar Mexico begaven, daar spoedig ziek werden met verschijnselen, die gelijken op een langzame asphyxie. Zij die daaraan weerstand boden en in die hooge streken bleven wonen, herstelden spoedig van de *pu a*, zooals de inlanders de ziekte noemden; zij acclimatiseerden zich en bleven verder even gezond als de inboorlingen. Hetzelfde was altijd het geval met de dieren, die zij met zich brachten.

JOURDANET verklaarde die acclimatisatie op de volgende wijze. In het hooge klimaat aangekomen, vonden de van de lagere landen afkomstige menschen de zuurstof onder te geringe spanning om er in hun bloed de noodige hoeveelheid van op te nemen; zij waren als dieren in een klok onder verdunde lucht. Konden zij een tijdlang dien toestand uithouden, dan vormden zich in hun bloed meer roode bloedlichaampjes en werd daardoor de geringe spanning der zuurstof gecompenseerd, zij konden er zodoende meer van opnemen en waren geacclimatiseerd.

(Wetenschappelijke Mededeelingen. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 36 II: 279.)