Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Een familiaire vorm van tubéreuse sclérose: een klinische en histo-pathologische studie

https://hdl.handle.net/1874/275984

EEN FAMILIAIRE VORM VAN TUBÉREUSE SCLÉROSE

KLINISCHE EN HISTO-PATHOLOGISCHE STUDIE

F. S. VAN BOUWDIJK BASTIAANSE

Met Hoogachting, en Dank
Aangeboden door den Schr.

EEN FAMILIAIRE VORM VAN TUBÉREUSE SCLÉROSE

KLINISCHE EN HISTO-PATHOLOGISCHE STUDIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. J. A. C. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP

DINSDAG 28 MAART 1922

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR DOOR

FRANS SUSAN VAN BOUWDIJK BASTIAANSE,

ARTS TE 's-GRAVENHAGE

GEBOREN TE BEMMEL.

AANGEBODEN:

AAN MIJN VADER

OP DEN DAG VAN ZIJN 40-JARIG
JUBILEUM ALS ARTS.

OPGEDRAGEN AAN:

MIJNE OUDERS
MIJNE VROUW
MIJNE KINDEREN.

Het schrijven van mijn proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid U Hoogleeraren en Lectoren der medische faculteit aan de Utrechtsche Hoogeschool te danken voor de overvloedig geboden leiding tijdens mijn studie. De liefde voor de wetenschap, de liefde voor den lijdenden mensch uit Gij dagelijks op ondubbelzinnige wijze.

Mijn oud-leermeester Prof. Heilbronner kan mijn dank hier niet meer in ontvangst nemen. Met weemoed herinner ik mij zoo vaak, hoe Gij U geheel aan Uw taak kondet geven, Uw eigen gezondheid telde niet mee, wanneer hoogere belangen in het spel waren. Gij hadt een bijzondere gave bij Uw leerlingen belangstelling op te wekken voor alle onderdeelen van Uw wetenschappelijken arbeid. Mevrouw Heilbronner zeer erkentelijk ben ik U voor U steeds bereidwillige hulpvaardigheid en voor de vele aangename uurtjes, die Gij ons boodt in Uw gezelligen familiekring.

Hooggeleerde Winkler, Hooggeachte Promotor! Uw warme belangstelling voor mijn werk was mij een voortdurende prikkel. De zelfstandigheid die Gij mij liet, bij het bewerken van mijn proefschrift maakte dit werken tot een aangenamen taak.

Behalve Uw groote gaven van verstand bezit Gij een zoo warm hart voor Uw medemenschen, dat ieder, die met U in aanraking komt, zich hierdoor getroffen gevoelt.

Mijn allerhartelijksten dank betuig ik U professor Jelgersma, dr. Janssens en dr. de Vries voor de op zoo buitengewone wijze mij geboden hulp. Gij stelde Uw laboratorium met al zijn hulpmiddelen geheel ter mijner beschikking. Het materiaal, dat voor U zelf van zooveel waarde was, de fraaie, in de litteratuur eenige, ziektegeschiedenissen van de gevallen 4 en 10, de praeparaten van geval 10, boodt Gij mij op zeldzaam altruïstische wijze ter verwerking aan.

Professor van der Hoeve onderzocht de oogen van al mijn gevallen, op uren die hem niet steeds schikten. Zijn verlangen om wetenschappelijk werk te steunen deed hem zijn persoonlijke belangen opofferen.

Ik kan nooit hartelijk genoeg mijn dank aan U allen uitspreken.

Nog een geneesheer moet ik speciaal danken voor de voortdurende

zorgen aan mij besteed en voor zijn opwekking tot wetenschappelijk werken. Mijn beste Vader, met groote dankbaarheid vervuld, bied ik U dit werk op den dag, dat Gij voor 40 jaren Uw diploma als arts verkreeg. Na 40 jaren zonder aan U zelf te denken dag en nacht U aan de belangen van Uwe patienten en van Uw gezin gegeven te hebben, gaat Gij rusten, Uw werk aan jongeren toevertrouwend.

Ten zeerste voel ik mij verplicht tegenover mijn vroegere medeassistenten aan de Utrechtsche Psychiatrisch-Neurologische Kliniek.

Door Uw buitengewone hulpvaardigheid tijdens mijn langdurige mobilisatie collega de With, was het mij mogelijk mijn positie als 1e geneesheer van St. Bavo te kunnen handhaven. De ervaring aan het groote materiaal in St. Bavo opgedaan zal mijn leven lang haar nut afwerpen.

INHOUD.

Bldz.

Inleiding 1-3

HOOFDSTUK I. ALGEMEEN OVERZICHT DER LITTERATUUR . 3

De eerste gevallen Hartdegen 3

Bourneville 4

Litteratuurgeschiedenis, Polioencéphalite tubéreuse (Bourneville) . . . 5

Glioma gangliocellulare cerebri congenitum (Hartdegen): Tumoren van de marginale glia (Berdez); de ziekte berust op ontwikkelingsstoornissen (Pellizzi) 6

De diagnostiek der tubereuse sclérose (Vogt); de hoogste leeftijd (Nieuwenhuijse); de ziekte berust op een „geschwulstmäszigen Entwicklung der Neurogliaelementen" (Bielschowsky) 9

De tubéreuse sclérose en de neurofibromatosis zijn een en dezelfde ziekte, met slechts verschil in localisatie (Bielschowsky, Orzechowski en Nowicki). 10

Nieuwenhuyse bestrijdt deze opvattingen 11

Familiariteit (Berg) Oogfundus afwijkingen (v. d. Hoeve): tegenwoordig standpunt betreffende de kliniek 12

Betreffende de genese 13

HOOFDSTUK II. DE FAMILIE H. 14

Vader 14

Moeder, Kinderen 15

Geval I (tubereuse sclerose) II, III 16

IV (tubéreuse sclérose, epileptische psychose, epileptisch karakter) . . 18

Geval V (geen epilepsie, normaal verstand, tumor cerebri). 23

Geval VI en VII (tubéreuse sclérose, absences, facialis- en hypoglossis parese, afwijkingen in de oogfundus, pupillairmembraan, larynxluchtzakken, chagrijnleerhuid op den rug, naevus op het hoofd, beginnend adenoma sebaceum in het gelaat. Uitgebreid intern onderzoek (Dr. Peutz) 25-28

Geval VIII en IX (abortus), geval X Tubéreuse sclérose; absences; toevallen van het Jackson'sche type; hemiparese 28-29

Aanhang: enkele andere familieleden 29

Samenvatting der klinische waarnemingen 30

Uit het beschouwen der beginleeftijden blijkt, dat we met een progessief degeneratieproces te doen hebben 32

HOOFDSTUK III. SAMENVATTING VAN DE LITTERATUUR BETREFFENDE DE KLINIEK DER TUBÉREUSE SCLÉROSE. . . 33

Het verband tusschen de hersenafwijkingen en die der organen (Vogt) 34

De eerste publicaties van gevallen zonder idiotie (Kaufmann-Fischer) . 35

Het oudste geval (Nieuwenhuijse) 36

Bldz.

De tubéreuse sclerose en de neurofibromatosis zouden dezelfde ziekte zijn. De eerste gevallen tijdens het leven gediagnosticeerd (Kufs) . 37
Klinische symtomen van hersentumor (Schuster) 38
Oogfundus afwijkingen (v. d. Hoeve) 39

HOOFDSTUK IV. **ALGEMEEN OVERZICHT VAN DE KLINIEK DER TUBÉREUSE SCLÉROSE** 40

Aetiologie en familieanamnese. Het begin der ziekte 40
Leeftijd van overlijden, verloop, prognose. Tuberculose en tubéreuse sclérose. Doodsoorzaken. Ontwikkelingsstoornissen 41
Intellectsstoornissen 42
Debilitas en normaal verstand, Epilepsie 43
Geestelijke stoornissen samenhangend met epilepsie. Haardsymptomen . 44
Huidafwijkingen 45
Tumortjes in den mond, van den oogfundus 47
Niertumoren. Harttumoren. Hersentumoren 48
Andere tumoren. Familiair optreden. 49
De later geborenen krijgen de ziekte op jeugdiger leeftijd 50
De verwantschap met andere endogene héréditaire ziekten 52

2e GEDEELTE.
OVER DE
PATHO-HISTOLOGIE DER TUBEREUSE SCLÉROSE.

HOOFDSTUK V. **SAMENVATTING DER LITTERATUUR OVER DE PATHO-HISTOLOGIE DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.**

A. de voorstanders der theorie van de ontwikkelingsstoornis van het parenchymateuse weefsel (Pellizzi) 57
De tubéreuse sclérose de genuine epilepsie en de diffuse sclérose verschillen slechts in intensiteit, niet in qualiteit (Perusini). 59
Heterotopieën (Geitlin, Vogt). Afzonderlijke gangliëncellen in het merg 60
Groote cellen 61
De groote cellen zijn ontstaan uit de neuroblasten (Geitlin) de groote cellen stammen af van het neuraalepitheel (Vogt). 62
Verband tusschen de groote cellen en gliaweefsel (de Montet); ze zijn van glieusen aard (Bonfigli); subependymaire heterotopieën . . . 63
Ventrikeltumoren. Ventrikelknobbels bij microcephalie (Vogt) Gliawoekering 64
Samenvatting der meeningen van de voorstanders der theorie van de ontwikkelingsstoornis. 65
B. *De voorstanders der theorie van de primaire blastomateuse gliawoekering* 66-70
Samenvatting van de meeningen van Bielschowsky 70
Nieuwenhuyse en Jakob contra Bielschowsky 71

HOOFDSTUK VI. **ENKELE FEITEN UIT DE ONTWIKKELINGSGESCHIEDENIS VAN HET HERSENWEEFSEL** (Brodmann, Held, Ranke, Vogt). 74

Het kenmerkende van de misvorming 78

Bldz.

HOOFDSTUK VII. PATHOLOGISCH ANATOMISCH EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK DER EIGEN GEVALLEN 79

Samenvatting 95

HOOFDSTUK VIII. AFWIJKINGEN IN DE ANDERE ORGANEN. . 99

A. microscopisch onderzoek van de huidafwijkingen 99

B. van de niertumoren 100

C. Hartafwijkingen 101

Andere tumoren 103

HOOFDSTUK IX. DE OPVATTINGEN VAN BIELSCHOWSKY VERGELEKEN MET MIJN BEVINDINGEN. 104

HOOFDSTUK X. VERWANTSCHAP VAN DE TUBÉREUSE SCLÉROSE MET ANDERE ENDOGENE HÉRÉDITAIRE ZIEKTEN VAN HET ZENUWSTELSEL (NEUROFIBROMATOSIS MICROCEPHALIE. EPILEPSIE, PSEUDOSCLÉROSE, WILSONSCHE ZIEKTE ENZ. 113

HOOFDSTUK IX. DE GENESE DER TUBÉREUSE SCLÉROSE . . 119

Litteratuur 121

INLEIDING.

Het klinisch belang der tubéreuse sclérose blijkt daaruit, dat bij deze ziekte beschreven zijn behalve de afwijkingen op het zenuwgebied, tumoren van de huid, de nieren, de oogen, het hart, de schildklier, de lever, de hersenen, het maagdarmkanaal, de uterus.

Echter ook voor het bestudeeren der pathogenese van de tumoren in het algemeen heeft deze zeldzame ziekte veel waarde. Men moet toch voor het ontstaan van alle tumoren bij de tubéreuse sclérose een gemeenschappelijke factor aannemen. In het volgende hoop ik met voldoende zekerheid te kunnen aantoonen, dat die gemeenschappelijke factor in ontwikkelingsstoornissen te zoeken is, zoodat met stelligheid blijkt, dat althans een gedeelte der tumoren in het algemeen haar ontstaan aan ontwikkelingsstoornissen te danken heeft.

Het mag wel als een bijzondere merkwaardigheid gelden, dat van deze zoo zeldzame ziekte zoovele gevallen in een familie voorkomen en dat het obductiemateriaal van de gesuccombeerden in een hand kwam.

In het R.-K. ziekenhuis van Den Haag bevond zich, toen ik daaraan werd verbonden, een meisje met verschijnselen van hersentumor. Zij had sterke subjectieve klachten, hoofdpijn en braken, verschijnselen van hydrocephalus internus, ataxie, temperatuurverhoogingen, was vroeger voor l. middenoorontsteking behandeld geworden, het l. mastoïd was drukpijnlijk. Waar wegens de sterke subjectieve klachten (ze was reeds blind zoodat hier niets meer te redden viel) decompressie wenschelijk was, stelde ik de indicatie tot trepanatie boven het cerebellum met daarna een proefpunctie, de mogelijkheid aannemend, dat er een abces der kleine hersenen aanwezig zou kunnen zijn. Dit werd niet gevonden, 's avonds volgende op de operatie succombeerde de patiënt. Bij de obductie werd gevonden een ventrikeltumor en de typische knobbels der tubéreuse sclérose.

In dezelfde week werd haar broer opgenomen met een status epilepticus. Volledig onderzoek was niet meer mogelijk. Het familiair

optreden der tubéreuse sclérose was mij niet bekend (alleen Berg had een familie gepubliceerd van vader en dochter, terwijl de grootvader overleed aan niertumor) toch werd gedacht aan tubéreuse sclérose, wegens de epilepsie. De typische huidveranderingen waren er niet.

Bij de obductie werd tubéreuse sclérose gevonden.

Daarna ging ik de rest der familie na, die de interessante gevallen bevatte, die ik hier zal mededeelen.

De verschillende oogonderzoekingen werden verricht door Prof. VAN DER HOEVE, de ziektegeschiedenissen van gevallen 4 en 10 stammen van resp. ENDEGEEST en VOORGEEST. De interne status van 7 werd in het R.-K. ziekenhuis gemaakt. Ik zeg den heeren Prof. VAN DER HOEVE, Dr. JANSSENS, Dr. DE VRIES en Dr. PEUTZ nogmaals mijn hartelijken dank.

HOOFDSTUK I.

ALGEMEEN OVERZICHT DER LITTERATUUR.

Hartdegen. De tubéreuse sclérose werd het eerst waargenomen door HARTDEGEN nl. in Mei 1878 bij een pasgeboren kind, waarvan de ongehuwde moeder beviel in de „Geburtshülflichen Klinik in Leipzig". Hij publiceerde het in 1881 in het Archiv f. Psychiatrie Bd. XI onder den titel „Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns nebst „histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel „(Glioma gangliocellulare) bei einem Neugeborenen".

De vader en de moeder van het kind waren gezond, het kind was voldragen. De jongen bewoog de ledematen goed, schreeuwde goed, maar toch maakte het den indruk van slapte. Het bleek te lijden aan spina bifida sacrolumbalis met gedeeltelijke adermie. Het kind nam de borst niet, het werd door ingieten met melk moeilijk gevoed. Binnen twee dagen overleed het onder tonische krampen van armen en beenen.

Bij de sectie werd gevonden een aantal verhardingen in de hersenen, ongeveer een dozijn. Hij beschrijft ze als volgt: „Knollige „Verdichtungen, fast von Knorpelresistenz, den Windungen folgend, „nach Innen zu von rundlicher oder spindliger Form, einzeln oder „confluirend von Erbsen bis Haselnuszgrösse". Ze werden het meest gevonden in de voorhoofdskwab en in de rechterparietaalkwab. Bovendien onregelmatig verspreid in het merg. Op doorsneden waren de grenzen nauwelijks waar te nemen, men kon de knobbels door hun hardheid gemakkelijk voelen. Ook in de zijventrikels vond hij knobbels.

Verder was er een leptomeningitis purulenta. In de overige organen werd niets bijzonders gevonden, speciaal niets wat wees op héréditaire lues.

De anatomische diagnose luidde: „Sclerosis multiplex congenita „cerebri. Tumores sclerotici ventriculorum lateralium".

Ook de belangrijkste microscopische bijzonderheden zijn dezen onderzoeker niet ontgaan nl. de „groote" cellen. Zoo schrijft hij

„In diesem Gewebe zerstreut liegen zahlreiche, triagonale und poly-
„gonale auffallend grosse Gangliënzellenartige Gebilde, und zwar
„ganz unregelmäszig, bald in Gruppen bei einander, bald einzeln,
„aber im ganzen überall reichlich. Dieselben differiren in Grösse
„und Form bedeutend von einander, besitzen deutliche, zuweilen
„weithin sich erstreckende Ausläufer, einen grossen ovalen Kern mit
„bei genauer Einstellung deutlich sichtbaren Kernkörperchen und
„ein homogenes nicht pigmentirtes Protoplasma". Een paar fraaie teekeningen lichten deze beschrijving toe.

Over de ventrikeltumortjes schrijft hij nog, dat deze liggen onder het geheel intacte ependym; vlak onder het ependym komt eerst een net van uiterst dunne vezeltjes, uitgaande van spoelvormige cellen. In de diepere lagen vond hij weer de „groote" cellen, die hij met gangliëncellen identificeert, die toch blijkbaar van de „groote" cellen in de schors verschillen daar hij zegt, dat aan die der ventrikeltumortjes slechts weinig uitloopers waar te nemen zijn.

Hij diagnosticeert „glioma gangliocellulare cerebi congenitum", zegt, dat deze in de litteratuur nog niet beschreven zijn, zoodat de mededeeling „für die eventuelle Beobachtung künftiger Fälle einigen „Werth haben dürfte".

Vermoedelijk zijn enkele gevallen van tubéreuse sclérose reeds eerder waargenomen, echter niet nauwkeurig onderzocht bijv. van Recklinghausen (Verhandl. v. Berl. Gesellsch. f. Geburtshülfe 1863 XV) demonstreerde van een pasgeborene, kort na de geboorte overleden, hersenen, waarin een groot aantal sclerosen en het hart met meerdere myomen, gevonden werden.

Hartdegen nam zijn geval dus waar in 1878, publiceerde het in 1881. Zijn mededeeling bleef echter langen tijd onopgemerkt.

Bourneville.

In 1879 werd door Bourneville diens eerste geval waargenomen en in 1880 gepubliceerd. Het was een kind met „idiotie et épilepsie hémiplégique", waarvan bij de autopsie gevonden werd „sclérose „tubéreuse des circonvolutions cérébrales".

Het idiote meisje van 12 jaar overleed in 1879. De vader en de moeder waren gezond, echter de vader en de broeder van de moeder zijn aan borstziekten overleden.

Het kind leerde niet spreken en niet loopen, had „acné rosacée et „pustuleuse de la face de plus éruption vésiculo-papuleuse confluante „du nez, des joues, du front, nombreux petits molluscums à la „nuque et sur les parties du cou, qui est court".

De rechter arm en het rechter been waren paretisch. Het had vele hemiplegische toevallen (over een etmaal bv. genoteerd 52, den dag ervoor 30 en 6 duizelingen).

Bij de autopsie werden gevonden „des lésions en foyer, dissé-„minées sur beaucoup de circonvolutions, les lésions consistent en „îlots arrondis, formant saillie de volume variable, d'une coloration „blanchâtre, opaque, d'une densité bien supérieure aux parties „avoisinantes et faisant partie des circonvolutions. Il s'agit, en un „mot, d'une sorte de sclérose hypertrophique de portions plus ou „moins grandes des circonvolutions".

Ook op het corpus striatum werden haarden gevonden.

Beide nieren bevatten multipele tumoren, waarvan de grootste de grootte had van een noot.

Van den eigenlijken aard der ziekte zegt BOURNEVILLE bij de publicatie van dit eerste geval niets, ook deelt hij geen microscopisch onderzoek mede.

Ziekte van Bourneville.

De waarneming van HARTDEGEN was eerder, dan die van BOURNEVILLE, de publicatie van BOURNEVILLE was echter iets eerder. Daarentegen was HARTDEGEN de eerste, die een betrekkelijk uitvoerig microscopisch onderzoek verrichtte. Toch is de mededeeling van HARTDEGEN niet vruchtbaar gebleken voor verder zoeken naar tubéreuse sclérose, vermoedelijk omdat hij geen klinische mededeeling over de ziekte kon geven. BOURNEVILLE kon dit wel, was bovendien door zijn groot materiaal in staat zelf meerdere bijdragen te leveren, zoodat het alleszins gerechtigd is de tubéreuse sclérose als *ziekte van Bourneville* te noemen.

De litteratuur-geschiedenis.

De litteratuur geschiedenis der tubéreuse sclérose kan men verdeelen in verschillende tijdvakken nl. het eerste, waarin de schrijvers de afwijkingen toeschreven aan ontstekingsprocessen. In het tweede schrijven zij ze toe aan neoplasie, in het derde aan ontwikkelingsstoornissen en in het vierde wederom aan neoplasie.

Polio-encéphalite tubéreuse.

Wanneer wij onze aandacht aan de 1e periode schenken blijkt, dat het vooral de onderzoekingen van BOURNEVILLE zijn, waarop de verschillende schrijvers steunen.

BOURNEVILLE nam in 1880 zijn tweede geval waar, dat hij samen met BRISSAUD publiceerde.

Het was een eveneens idioot kind echter nu zonder épilepsie en zonder verlammingen. Het had een open ductus Botalli en een hersenbloeding, die blijkbaar kort voor den dood was ontstaan.

Aan dit laatste geval geeft BOURNEVILLE den naam „encéphalite tubéreuse" en verder zegt hij „à cet égard l'altération pourrait être „assez justement dénommé polio-encéphalite tubéreuse."

Hij deelt er enkele microscopische bijzonderheden van mede, nl. dat er in de „foyers d'encéphalite sterke vermeerdering is van „gliavezels, dat de zenuwcellen er in het geheel niet in te vinden „zijn en dat er vrij veel cellen in zijn met veel vertakkingen en den „vorm hebben van spincellen". Deze „cellules araignées" zijn niet te vinden in haarden gelegen in de witte stof. Ook BOURNEVILLE geeft teekeningen van deze groote cellen, die geheel overeenkomen met die van HARTDEGEN en die der latere publicaties.

In deze eerste periode behooren BOURNEVILLE en zijn leerlingen BRISSAUD, BONNAIRE, NOIR. Zij deelen afzonderlijk of samen met BOURNEVILLE 10 gevallen mede, die te vinden zijn in de bekende Recherches de l'idiotie. Bij het reusachtig materiaal aan idioten nam BOURNEVILLE gedurende 25 jaar slechts 10 gevallen waar, zoodat hieruit valt op te maken, dat het een zeldzame ziekte is.

Gedurende deze periode is het niet gelukt klinisch de diagnose te stellen, het was alleen mogelijk door de obductie.

Bij alle gevallen was het psychisch defect vanaf de geboorte aanwezig, maar nam toe vanaf het optreden der épilepsie. BOURNEVILLE nam ook een geval waar, dat tijdens het leven geen épilepsie vertoond had.

Glioma gangliocellulare cerebri congenitum.

De tumorachtige natuur wordt vooral verdedigd door HARTDEGEN, die de diagnose stelde op glioma gangliocellulare cerebri congenitum en in 1895 door BERDEZ. Hij deelde een geval mede, dat tijdens het leven leed aan épilepsie en idiotie. Hij nam aan, dat de harde plekken in de schors tumoren waren uitgaande van het marginale gliaweefsel en vanuit de oppervlakte naar binnen voortdrongen. Het waren breede platte tumoren ter dikte van enkele millimeters. Klinisch worden geen nieuwe gezichtspunten geopend.

De tumoren gaan uit van de marginale glia.

Langzamerhand vermeerderen zich nu de publicaties en vooral van Italiaansche zijde worden belangrijke bijdragen geleverd.

De ziekte berust op ontwikkelingsstoornissen.

PELLIZZI werpt nl. een geheel nieuw licht op de genese der tubéreuse sclérose in zijn publicatie „Studii clinici ed anatomo-patologici sull idiozia. Della idiozia da sclerosi tuberose. Annali di freniatria etc. di Torino (1901). Aangezien de oorspronkelijke publicatie zoo moeilijk te krijgen is, geeft VOGT in zijn referaat over de tubéreuse

sclérose (Monatschr. f. Psych. u. Neur. Bd. 24) een vrij uitvoerig verslag van het werk van PELLIZZI.

PELLIZZI deelt mede over drie eigen gevallen. De eerste, een 16-jarige jongen, was tot zijn 4e jaar volkomen gezond. Daarna kreeg hij épilepsie met achteruitgang van zijn geestelijke functies tot zware dementie, de jongen was suf, bewoog zich met moeite en traag, de spraak langzaam en moeilijk, hij was zeer apathisch. Lichamelijk werden talrijke degeneratieteekens opgemerkt. Dood in status épilepticus. Obductie: Dura en pia normaal, type der windingen niets bijzonders, talrijke karakteristieke tubera, ventrikels niet verwijd, knobbeltjes aan de basis der zijventrikels.

Microscopisch: De tubera bestaan grootendeels uit glia, degenen die hard zijn, bestaan bijna uitsluitend uit gliavezelen. Aan den rand van de tubera neemt het gliaweefsel af in dichtheid.

Zenuwelementen: 1. Waar de glia zeer dicht is ontbreken de zenuwcellen geheel. 2. Het aantal zenuwcellen neemt af van den rand naar het centrum der tuberositeiten. 3. In de haarden die zich voordoen als hypertropische schors komen overal zenuwcellen voor, doch in aantal verminderd en gedeeltelijk ziekelijk veranderd; ze worden hobbelig van oppervlakte, het protoplasma wordt homogeen, er bestaat tigrolyse, fragmentatie van de kern, verlies van uitloopers, oplossen van het kernlichaampje. In de tuberositeiten komen groote atypische cellen voor, zij zijn rond, met groote kern, enkele plompe uitloopers, zien er homogeen uit, vele vertoonen veranderingen van de kern. Onder de schorshaarden vertoont ook het merg sclérose, echter minder sterk dan de schors. *In het merg liggen talrijke zenuwcellen van het type van de derde schorslaag, onregelmatig gelegen, zonder bepaalde oriënteering.* Ontsteking is nergens waar te nemen, de vaten zijn normaal, de pia is dun. De tangentiaalvezelen en de overige zenuwvezelen zijn in de haarden vernield, ook op normale plaatsen verminderd. De radiairvezelen zijn slechts in de haarden vernield.

Het 2de geval betreft een meisje van 9 jaren, dat tot het 2de jaar geheel gezond was. Dan épileptische krampen en teruggang van het verstand. Dood aan tuberculose.

Microscopisch: De tubera zijn nergens geheel vrij van zenuwcellen, in de centrale gedeelten echter slechts weinige, die allen sterk veranderd zijn. *Zenuwcellen in het merg,* sterke gliawoekering in de haarden. De normale schorsgedeelten zijn ook microscopisch normaal.

3e. geval: 23-jarige man tot 6 jaar goed geweest. Na de toevallen geestelijke achteruitgang tot geheel idioot. Vele degeneratiekenmerken, kleine wratachtige huidtumoren.

Obductie: het gewone beeld der tubéreuse sclérose. Niertumoren. Microscopisch: ongeveer het zelfde als de beide eerste gevallen.

Pellizzi wijst vooral op het specifiek embryonaal karakter der groote cellen, de eigenaardige verhouding tusschen glia en den toestand der nerveuze elementen, hetgeen erop zou wijzen, dat de gestoorde oriënteering en laagvorming der zenuwcellen als primair proces moet worden aangenomen; de zenuwcellen in de witte stof kunnen slechts worden verklaard, door een gebrekkige ontwikkeling aan te nemen, het voorhandenzijn der groote cellen zou overeenkomen met het ontbreken van de groote Pyramidecellen, deze laatsten zouden op hun embryonaal voorstadium gebleven zijn, de groote Pyramidecellen worden voorgesteld door de „groote" cellen. De nerveuze elementen ontwikkelen zich niet normaal, hebben niet de noodige organische en functioneele eigenschappen, waarop de glia, die zich in dezen tijd ook nog in een toestand van actieve ontwikkeling bevindt met sterke proliferatie reageert.

Pellizzi neemt dus aan een primaire ontwikkelingsstoornis der nerveuze elementen met secundaire verandering der neuroglia. Pathologisch-anatomisch staat de tubéreuse sclérose tusschen het neuroglioma en de diffuse hypertropische sclérose.

Vanaf nu wordt algemeen deze opvatting aangenomen en Perusini, Bonome, Gavazeni, Manouiloff, Jacobaeus, Ugolotti, De Montet, Geitlin, Vogt, Neurath, Hornowski, Rudzki, Babonneix, Nieuwenhuyse e.a. stellen zich allen op dit standpunt.

Geitlin gaat nog verder dan Pellizzi, hij meent nl. dat vanaf de geboorte de haarden niet meer groeien, de tuberositeiten, die men bij oudere individuen aantreft, zouden uitgebrande kraters voorstellen. Dit geldt ook voor de ventrikelknobbeltjes, die niettegenstaande hun microscopische gelijkenis niet als nieuwvormingen te beschouwen zijn, maar ten minste zeer dichtbij de misvormingen staan.

Vogt sluit zich geheel aan bij de opvatting van Pellizzi, hij zegt: „Wir haben es mit einer Entwicklungsstörung zu tun, die Anklänge „bietet an einer tumorbildenden Prozess".

Op de bijzonderheden betreffende de theorie der ontwikkelingsstoornis zal ik later nog gelegenheid vinden terug te komen.

Met de drie gevallen van VOGT erbij zijn in 1909, 33 gevallen gepubliceerd.

Klinisch kan de diagnose niet gesteld worden.

Wat de klinische diagnose tot 1909 aangaat, kan ik het best een zin van VOGT weergeven: „So muss es, da wir ja in allen diesen „Dingen am Anfang der Arbeit stehen, ganz natürlich erscheinen, „dasz wir gerade bei der Idiotie auch Krankheitsbilder besitzen, „die eigentlich nur pathologisch-anatomisch allein sich definieren „lassen und denen in ärztlicher Beziehung die Haupteigenschaft „fehlt, sie intra vitam erkennen zu können. Ein solches Krankheits-„bild ist die tuberöse Sklerose."

De poging van PELLIZZI (1901) toch om de tubéreuse sclérose klinisch af te grenzen is hem niet gelukt, hij had slechts te beschikken over de klinische symptomen épilepsie en idiotie en deze hebben voor de tubéreuse sclérose niets typisch.

De diagnostiek der tubéreuse sclérose.

VOGT echter brengt in 1909 in zijn „zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. Z. f. d. Erforschung u. Beh. Jugendl. Schwachsinns 1909 Bd. 2. de diagnostiek een heel eind verder, nl. door te wijzen op het veelvuldige samengaan van de tubereus-sclerotische haarden in de hersenen met tumoren van de nieren, van de huid en zelden van het hart. Vanaf nu kan de diagnose gesteld worden, wanneer gevonden wordt idiotie, épilepsie, de typische huidtumoren, en niertumoren, met te meer zekerheid naarmate meer van deze verschillende afwijkingen gelijktijdig aanwezig zijn.

De hoogste leeftijd.

Als klinisch belangrijke publicatie uit deze periode vinden we die van NIEUWENHUYSE die in de Psychiatrische en Neurologische bladen 1912 het oudste tot nu toe bekende geval mededeelt nl. een vrouw op 75-jarigen leeftijd aan deze ziekte overleden, die reeds op 3-jarigen leeftijd de verschijnselen ervan gaf, welk buitengewoon langzaam verloop voor de pathogenese der ziekte niet zonder belang is.

Tot nu toe waren dus alle onderzoekers het erover eens, dat de ziekte op een ontwikkelingsstoornis berustte met „Anklänge" tot tumorvorming.

De ziekte berust op een „Geschwulstmäszigen Entwicklung der Neurogliaelementen".

In de nu volgende periode neemt vooral BIELSCHOWSKY de leiding door zijn samen met GALLUS in 1913 gepubliceerde werk „Ueber tuberöse Sklerose" waarin hij de meening verdedigt, dat de „primäre „Seite des Prozesses ist zu suchen in einer Geschwulstmäszigen „Entwicklung der Neurogliaelementen".

Zijn eerste mededeeling over dit onderwerp is zijn publicatie samen met PICK „Ueber das System der Neurome u. Beobachtungen an „einem Ganglioneurom des Gehirns Z. f. d. g. N. u. P. 6. 1911.

De tubereuse sclérose en de neurofibromatosis zijn een en dezelfde ziekte, met slechts verschil in localisatie.

Bij het classificeeren der verschillende neuromen, neemt hij daar als behoorende bij de onrijpe neuromen: A) cellige Neurocytoom der cerebrospinaalgangliën; B) ganglioma embryonale sympathicum; C) misschien de grootcellige vormen der haarden bij de tubéreuse sclérose. Met de zuiver gliomateuze haarden zouden ze dan vormen de onrijpe gangliogliomen; D) zeer waarschijnlijk ook de neurinomen van VEROCAY d. z. de multiple neurofibromatomen van Recklinghausen.

In 1912 komt de mededeeling van ORZECHOWSKI en NOWICKI: „Zur Pathogenese u. pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa (Z. f. d. g. N. u. P. XI) naar aanleiding van een geval, waarbij naast de verschijnselen van neurofibromatosis, die van tubéreuse sclérose gevonden werden.

Histologisch vonden zij de voor de tubéreuse sclérose typische groote cellen, die zij in het algemeen als glieus opvatten echter *„wir „dürfen nicht vergessen, dasz in einem Herde neben diesen ausser- „dem noch mehr oder weniger typische oder abortive Nervenzellen „gefunden wurden. Einige von ihnen sind aus der direkten Teilung „hervorgegangen."* Ook verderop verdedigen ze met klem, dat deze cellen in den bedoelden haard nerveuze zich vermeerderende elementen zijn.

In den n. medianus werd dan nog gevonden een tumor met „Nervenzellen", die zich „in geradezu ungeheuerer Menge vorfin- „den", zij diagnosticeeren den tumor als neurogliogangliom a.

Hun meening betreffende de neurofibromatosis en de tubéreuse sclérose drukken zij als volgt uit: „Auf die Verwandtschaft beider „Formen haben unlängst Pick und Bielschowsky hingewiesen. Wir „gehen weiter indem wir eine grundsätzliche Ähnlichkeit mit nur „verschiedener Lokalisation annehmen". „Wir nehmen an, dasz die „Neurofibromatosis und die Sclerosis tuberosa eine und dieselbe „Krankheitserscheinung darstellen, hinsichtlich des Ursprungs, der „Entstehungszeit und der Art der Störungen der embryonalen „Zellen, aus deren späterer blastomatösen Wucherung sie entstehen."

Zij stellen dan voor de namen der beide ziekten te veranderen nl. sclerosis tuberosa = Neurinomatosis centralis; Neurofibromatosis peripherica = Neurinomatosis peripherica; Neurofibromatosis

centralis = Neurinomatosis nervorum cerebralium; Sclerosis tuberosa + Neurofibromatosis = Neurinomatosis universalis.

De onderzoekers nemen dus aan, dat bij beide ziekten aanwezig zijn of althans aanwezig kunnen zijn (dit hangt er slechts vanaf of het proces centraal is) zoowel blastomateuze gliacelwoekering als gangliëncelwoekering.

In de bovengenoemde publicatie houden BIELSCHOWSKY en GALLUS nu vast aan de eenheid der beide ziekten, echter ontkennen de woekering van ganglionaire elementen. Zij ontkennen ook, dat de ziekte berust op een primaire ontwikkelingsstoornis van het parenchymateuze weefsel, maar nemen aan een blastomateuze gliawoekering. Het verband met de ook door hen gevonden ontwikkelingsstoornissen van ondergeschikten aard bestaat alleen in zooverre, dat alle tumoren berusten op ontwikkelingsstoornissen in den zin van COHNHEIM.

De nu volgende publicaties richten zich naar de opvattingen van BIELSCHOWSKY, ORZECHOWSKI en NOWICKI en trachten ook klinisch het verband tusschen de Recklinghausensche en de Bourneville'sche ziekte aan te toonen. (SCHUSTER, BERG, BIELSCHOWSKY en FREUND).

Nieuwenhuijse bestrijdt de bovenstaande opvatting.

NIEUWENHUYSE kan zich echter in zijn „zur Kenntnis der tuberösen „Hirnsklerose und der multiplen Neurofibromatosis und über die behauptete enge Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten" Z. f. d. g. N. u. P. bij deze meening niet neerleggen. Hij deelt hierin zijn onderzoekingen mede omtrent een geval alleen klinisch en 2 gevallen ook histologisch waargenomen. Ten slotte nog een geval van Recklinghausensche ziekte met afwijkingen der hersenen. Hij komt tot de overtuiging , dat de tubéreuse sclérose en de Recklinghausensche ziekte twee zoowel klinisch als anatomisch geheel verschillende aandoeningen zijn.

Wat de pathogenese der tubéreuse sclérose aangaat wijst NIEUWENHUYSE op de verscheidene door hem en tal van anderen gevonden misvormingen „wanneer de storende factor tijdens de ontwikkeling „optreedt wordt de dan aanwezige phase gefixeerd terwijl de „elementen dus zoowel gangliëncellen als gliacellen zich gaan ver„grooten en de „groote" cellen gaan vormen."

Hierna komt BIELSCHOWSKY in een vrij scherp artikel (Ueber tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit Z. f. d. g. N. u. P. XXVI 1914) met NIEUWENHUYSE in debat, zonder iets van zijn meening prijs te geven.

Voor de klinische diagnostiek zijn na de mededeelingen van VOGT

nog enkele waardevolle publicaties gegeven. Zoo van SCHUSTER, die 7 gevallen mededeelt op de 7e jaarvergadering „der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1913" waarvan echter slechts een ter sectie kwam. De diagnosen konden met voldoende zekerheid gesteld worden door de huidafwijkingen, epileptiforme aanvallen en soms psychische stoornissen. Hij wees erop, dat niet alle gevallen aan idiotie behoeven te lijden, zoo konden 3 van zijn patiënten goed in eigen onderhoud voorzien. 2 bezochten zelfs het gymnasium. Verder werkt hij de gegevens van VOGT over de huidafwijkingen belangrijk verder uit, legt vooral den nadruk op het veelvuldig voorkomen van de „chagrin-haut" ter hoogte van den bekkenkam. Omtrent de pathogenese wijst hij erop, dat de afwijking voorkomt zoowel in de hersenen en huid, als in de nieren en het hart, dus dat zoowel het ectoderm als het mesoderm ontwikkelingsstoornissen biedt, waaruit hij concludeert dat de stoornis zeer vroegtijdig vermoedelijk reeds in de kiemcel aanwezig moet zijn en dat dus de ziekte als een endogene moet beschouwd worden. Dit blijkt ook nog doordat, wanneer een familielid tubéreuse sclérose heeft men soms bij andere leden der familie huid-veranderingen, epilepsie en andere symptomen der tubéreuse sclérose vindt. Dus, zegt hij, moet ze worden beschouwd als een endogeen veroorzaakte familiaire hereditaire ziekte.

Familiariteit. Deze laatste meening was nog eenigszins hypothetisch echter in dezelfde maand (Sept. 1913) publiceerde BERG het geval van een meisje, waarbij macroscopisch bij de obductie de diagnose tubéreuse sclérose gesteld werd. (Microscopisch onderzoek is niet vermeld). Dit was een kind van den man door KIRPICZNIK medegedeeld. Het kind en de vader hadden tubéreuse sclérose + niertumoren, de grootvader was overleden aan een inoperabelen niertumor.

Fundus afwijkingen bij tubéreuse sclérose. Een voor de kliniek zoowel als voor de pathologische anatomie der ziekte even belangrijke vondst werd door VAN DER HOEVE gepubliceerd in 1921. Hij vond nl. bij alle 6 patiënten, waar de diagnose klinisch vaststaat en in een geval reeds door de obductie gecontroleerd kon worden, vlakke netvliestumoren. In twee dezer gevallen papilgezwellen.

Tegenwoordig standpunt betreffende de Kliniek. Klinisch is dus van de tubéreuse sclérose tot nu toe bekend, dat de ziekte bijna steeds in de prilste jeugd begint, de verschijnselen geeft van idiotie en epilepsie, huid-, nier- en oogfundusgezwellen, (hartgezwellen leiden meestal tot zeer vroegtijdigen dood) zeer

langzaam progressief verloopt, meestal echter aanleiding is tot overlijden op jeugdigen leeftijd. In één geval werd familiariteit opgegeven (vader — dochter).

Standpunt betreffende de Pathogenese.

Omtrent de pathogenese staan twee opvattingen tegenover elkaar: 1°. degene, die de ziekte beschouwt als gevolg van primaire ontwikkelingsstoornis der parenchymateuze elementen met overgangen tot tumorvorming. (PELLIZZI, VOGT, NIEUWENHUYSE), en de 2°. die de ziekte beschouwt, wat de hersenen aangaat als een primair blastomateuze woekering der neurogliaelementen en den invloed der ontwikkelingsstoornissen slechts waarde toekent in COHNHEIM's zin dus zooals bij alle tumoren (BIELSCHOWSKY, PICK, FREUND e.a.). Bovendien heeft deze groep de opvatting dat de tubéreuse sclérose en de multiple Neurofibromatosis zoowel pathologisch als klinisch dezelfde ziekten zijn, met alleen verschil in localisatie (BIELSCHOWSKY, ORZECHOWSKI en NOWICKI, SCHUSTER, BERG, FREUND).

HOOFDSTUK II.

DE FAMILIE H.

Anamnese der familie H.

De familie H. bestaat uit vader, moeder en 9 kinderen, waarvan er nu 3 zijn overleden, allen aan tubéreuse sclérose.

Het is een flink arbeidersgezin, de vader, vroeger potator, is nu een degelijk, plichtsgetrouw werkman, met helder verstand; hij is zeer behulpzaam in het zoeken van afwijkingen zijner familie. De moeder is eveneens zeer verstandig, zelfs meer dan het gemiddelde van haar volksklasse. De ouders hebben veel voor hun kinderen over; zij wonen in zeer beperkte omgeving, hun voedingstoestand bewijst echter dat ze het niet armoedig hebben.

Vader's zijde: Grootvader en vader leden veel aan hoofdpijn. Alle leden der familie zijn of waren sterke potatoren. 2 zusters van den grootvader zijn in een krankzinnigengesticht overleden. Broer van den vader is krankzinnig, zuster van den vader werd in een krankzinnigengesticht verpleegd. Kind van een andere zuster van den vader wordt in Endegeest wegens dementia praecox verpleegd. Een tante van den vader is overleden aan kanker. Alle leden der familie zijn lastig en vreemd.

Vader.

Vader, geb. 1870, had erg Engelsche ziekte, liep pas op 8-jarigen leeftijd, had nu, vóór 30 jaar, een venerische infectie, die zonder behandeling genezen is. Was potator tot 1917, had nooit toevallen. Toen vervoegde hij zich op het R.-K. ziekenhuis, omdat hij op zijn werk zijnde een haematemesis kreeg. Hij bleef nog werken, maar moest na een paar uren naar huis. Thuis kreeg hij erge diarrhée en na een paar dagen weder haematemesis. Hij had lang na zijn bloedbraken pikzwarte ontlasting.

De laatste 4 jaren had hij nu en dan last van het zuur, meestal na zijn warm eten.

Hart, nieren, longen, geen afwijkingen gevonden.

Faeces onderzocht op bloed gaf sterk positieve reacties.

26 Juni 1920 werd hij wederom opgenomen en verwezen naar de chirurgische afdeeling met de diagnose ulcus ventriculi. Er is misschien rechts onder de ribbenboog iets te voelen.

Bij de operatie (Dr. RUTGERS) blijkt, dat er een eigenaardige ronde fibreuse tumor is bij den pylorus, die gereseceerd wordt en waarin

een diep ulcus zich bevindt. De tumor heeft de grootte van een appel, was slechts op den top geülcereerd, overigens was het slijmvlies aanwezig. Microscopisch bleek het gezwel de structuur te hebben van een leiomyoom, waarvan de cellen op sommige plaatsen zich sterk vermenigvuldigden en atypische vormen vertoonden. De diagnose werd gesteld op myosarcoom (Prof. LANDSTEINER).

Reconvalescentie geen bijzonders. Dec. 1921. Huid vertoont geen afwijkingen; hart en urine normaal. Intern en neurologisch niets bijzonders.

Flinke verstandige werkman, die weer geregeld zijn werkzaamheden verricht. Wassermannsche reactie negatief.

Oogonderzoek (Prof. v. d. HOEVE) 25, 2 '21. V. O. D. $^{2,5}/_{10}$ met + 2 = $^{10}/_{10}$. V. O. S. = $^{1}/_{10}$ + 5,5 = $^{2,5}/_{10}$, geen typische veranderingen in de fundus.

Moeder. *Moeder's zijde:* Nicht van de moeder (broers kinderen) krankzinnig overleden in Oud-Roozenburg. Vader der moeder potator, leefde volgens mededeeling der moeder immoreel. Moeder van moeder overleden aan lues. Alle broers en zusters van de moeder opgevoed in een weeshuis, zeer vroeg overleden.

Moeder leed aan tuberculose, had op 18 jaar pleuritis, zij is geopereerd voor galsteenen. 9 kinderen, 4 abortus (Wassermann'sche reactie negatief).

Oogonderzoek (Prof. v. d. HOEVE) 4, 3, '22. V. O. D. = $^{1,5}/_{10}$ + 3,5 = $^{8}/_{10}$. V. O. S. = $^{1}/_{20}$ + 4 = $^{5}/_{10}$ in de fundus: neuritische atrophie van de papil.

De kinderen. *Omtrent de kinderen het volgende:*

1. ♂ P. geboren 1898 † 1920 tub. sclérose,
2. ♂ J. „ 1899,
3. ♀ J. „ 1901,
4. ♀ A. „ 1903 tub. sclérose (Endegeest),
5. ♀ M. „ 1904 † 1920 tub. sclérose,
6. ♀ C. „ 1907,
7. ♂ C. „ 1909 tub. sclérose,
8. ♂ A. „ 1912,
9. abortus,
10. ♂ L. „ 1914 † 1918, tub. sclérose,
11. abortus,
12. abortus,
13. abortus.

1. P. ♂. Geb. 1898. Was steeds tuberculeus. Tot 14 jaar was hij voortdurend ziek, alle kinderziekten als diphtherie, roodvonk, mazelen, typhus maakte hij door. Hij kon slecht rekenen, overigens was zijn verstand vrij goed, kon bijv. uitstekend voordragen. Hij was straatveger, werkte goed. Was 1½ jaar in militairen dienst, gedroeg zich goed, had in dien tijd een toeval. Juni 1920 weer een toeval. 2 October 1920 status epilepticus, waarvoor hij 3 October werd opgenomen in het R.-K. ziekenhuis. Hij was toen vrijwel bewusteloos, had rechtszijdig Babinski, de oogfundus vertoonde geen afwijkingen. Geen verlammingen. Volledig onderzoek was niet meer mogelijk. 5 October 1920 exitus letalis.

Bij de sectie (Prof. LANDSTEINER) werd gevonden: het typische beeld der tubéreuse sclérose nl. multipele verhardingen der hersenwindingen en knobbeltjes in den wand van de beide zijventrikels.

Bovendien werden gevonden multipele gangraeneuze lobulair-pneumonische haarden.

In de andere organen werden bij nauwkeurig onderzoek geen afwijkingen gevonden.

De helft van een oog werd Prof. v. d. HOEVE toegezonden, die geen afwijkingen vond.

2. J. ♂. Geb. 1899. Had in zijn jeugd een loopend oor, slaapt onrustig. Heeft den laatsten tijd veel hoofdpijn. Maakt misbruik van alcohol. Hij is vlug van verstand, een goed werkman. Had voor ± 8 maanden een toeval, na het gebruik van alcohol. Hij is zeer prikkelbaar, is niet vergeetachtig. Meldde zich Juni 1921 op de polikliniek wegens sterke vermagering en hoofdpijn. Neurologisch en intern werden geen afwijkingen gevonden. De huid vertoont geen afwijkingen.

Oogonderzoek (4, 3, '22, Prof. v. d. HOEVE): V. O. D. S. = $^{10}/_{10}$ Hypermetropie 1 D. Alles normaal.

3. J. ♀. Geb. 1901, — heeft altijd hoofdpijn. Had nooit toevallen. Zij is vlug van verstand. Zij werd in een sanatorium voor longlijders verpleegd. Zij heeft veel naevi op rug en borst, strabismus convergens concomitans is zwak en tenger, in den rechter longtop ronchi. Neurologisch geen bijzonders. Urine goed.

Oogonderzoek 25, 2 '22 (Prof. v. d. HOEVE) V. O. D. = $^{8}/_{10}$ + 4 = $^{10}/_{10}$. V. O. S. = $^{3}/_{60}$ geen correctie. Hypermetropie 5 D. Strabismus convergens van 35°. Fundus hyperaemisch, in het linker oog temporaal beneden *duidelijke grauwwitte ronde tumor in het netvlies.*

4. A. ♀. Geb. 1903. *Anamnese:* spontaan à terme geboren, borstkind tot 1½ jaar, groeide voorspoedig op, mazelen gehad, overigens nooit ziek. Nooit stuipen. Vroolijk kind, met 13 maanden zindelijk, loopen, praten. Het was, volgens de moeder, het vlugste en het liefste van al haar kinderen.

Op 6 jaar kreeg het absences, waarbij het viel, zich soms ernstig dreigde te verwonden. Verstand zeer goed, bezocht 2 jaar de school, volgde de klas zeer goed, leerde zelfs Fransch. Wegens de aanvalletjes naar Heel, bleef daar 3 jaar. Toen ze thuis kwam bleek ze zware toevallen te hebben: gil, tonisch-clonisch stadium, blauw-zien, schuim op den mond, onzindelijk, daarna suf. Deze toevallen werden dikwijls gevolgd door kortdurende verwardheidstoestanden. Toevallen zoowel overdag als 's nachts. Thuis ook nog aanvalletjes van „Petit Mal". Soms seriën van toevallen tot 16 per dag met aanhoudende bewusteloosheid.

Kon niet langer thuis blijven wegens de nu opgetreden psychische stoornissen, plaagzucht, achter de jongens loopen, met vuur spelen, ook zonder dat ze in de war is. Ze plaagt en sart geniepig, trekt kleine kinderen aan de haren, sexueele handtastelijkheden bij de broertjes, sart en is brutaal tegen den vader. *Zij is egoïst, deelt niet mede, is erg kribbig en prikkelbaar.* Zij is *„verschrikkelijk godsdienstig"*, zeer met zichzelf ingenomen en op alle mogelijke wijzen erop uit, om de aandacht op zich te vestigen.

Zelf zegt ze dat ze den toeval voelde aankomen, het was net alsof ze pijn in den buik kreeg. Dikwijls wonden op voor- en achterhoofd, op haar lippen en tong gebeten.

Ze gebruikte een tijd Broomkali maar ze werd er suf van, deze behandeling werd toen op raad van den dokter gestaakt.

Status Maart 1916. *Longen:* Links b. en o. clavicula verminderd percussiegeluid, ademgeluid verscherpt, ook achter geen ronchi.

Hart: Hartsdofheidsfiguur vergroot, niet verbreed naar rechts. De 2o. tonen niet zuiver aan de punt en boven de pulmonalis. Rythmus der tonen gewoon.

Haargroei op pubisstreek en onder de oksels ontbreekt nog geheel. Nog geen menses. Urine goed.

Neurologisch. De R. facialis veel sterker geïnnerveerd dan de l., vooral geldt dit voor mimische bewegingen, bij willekeurige is dit veel minder het geval. De rechter verhemelteboog wordt iets sterker bewogen dan

de linker. Kniepees- en achillespeesreflex R. iets sterker dan L. geen cloni.

Buikwandreflex r > l.

Ook na een toeval blijven de afwijkingen als boven.

6 III '16 Visus 6/6 foutief. Venae sterk gevuld, niet geslingerd. Daags na dit onderzoek (intusschen een toeval) is de vulling gewoon.

Psychische toestand in 1916.

Volgens tabel BINET—SIMON—WIERSMA,

$$\frac{\text{verstandelijke leeftijd}}{\text{werkelijke leeftijd}} = \frac{10^4/_5}{13} = \frac{54}{65}.$$

Allerlei klachten komen over haar in. Zij plaagt en sart vooral kleine kinderen, scheldt ze voor gek en trekt ze geniepig aan de haren.

De zaalmedicus nam een absence waar, waarbij ze vuurrood werd.

Ze is zeer levendig, geeft met groote opgewektheid antwoord en doet spontaan verhalen. Ze laat niet weinig merken, dat ze zeer tevreden en voldaan is over haar praestaties, ze is *zoetsappig, lieverig, kleverig, overbraaf, overgodsdienstig.*

1917. Maakte een drukken toestand door, die langzamerhand in den ochtend begon. Ging vertellen dat ze genezen was van haar kwaal, eerst tusschen andere dingen door, langzamerhand sprak ze niets anders meer en bleef daarbij rondloopen. Bemoeide zich niet met de anderen op de zaal, liep rond in haar handen klappend en roepend „zuster ik ben van mijn kwaal genezen" zonder ophouden. Moest geïsoleerd. In de cel duurde deze toestand door van 1—4 uur, er was bijna geen contact met haar te krijgen. Haar bewegingsdrang was zeer monotoon. Zij hallucineerde niet, 4 uur werd zij te bed gebracht, bleef roepen tot 9 uur toen ze in slaap viel. Volgenden dag rustig, maar vertelde nog steeds, dat zij van haar kwaal genezen was. Zij weet nog een en ander na te vertellen, weet ook wie haar naar de cel bracht en wie haar er uit haalde.

27 Febr. '19. Lichte longaandoening waarvoor zij geruimen tijd te bed blijft. Af en toe zeer lastig. Bidt uren achtereen. Gaat overigens niet veel achteruit. Nog steeds toevallen.

Geen adenoma sebaceum. Hart *niet vergroot.* Enkele bruine naevi op de borst. Geen spasmen in de beenen. Reflexen normaal. In de buik niets te voelen. *Linker long heeft enkele droge ronchi in de bovenkwab.*

1920. Patiënt vertoont wisselende grootheidsdenkbeelden. Beweert dat zij a.s. Zaterdag door O. L. H. in den Hemel zal worden opgenomen. Zij zal daar ingeschreven worden als „de Heilige Anna, martelares van Leiden". Vervolgens zal ons Lief Heertje haar naar haar lieve oudertjes brengen, maar als die haar weer naar een gesticht zouden willen brengen, zal zij voor goed in den hemel worden opgenomen. Toen dit alles niet gebeurd was, beweerde zij dat het nu toch heusch den volgenden Zaterdag gebeuren zou, nu was het uitgesteld, omdat zij een zonde begaan had, maar die hadden de zusters haar laten doen. Haar zonden bestaan uit fouten tegen haar dagverdeeling, die zij op de minuut af geregeld heeft.

Zij gaat erg prat op haar dikke kuiten en gevulde mammae; van de laatste beweert zij dat het al aardig moederlijk er begint uit te zien. Zij kan uren lang met haar hoofd heen en weer of op en neer zitten schudden, zonder veel beter motief, dan dat zij zichzelf daarmee straft voor de begane zonden van heiligschennis.

20 April 1921 sprak ze als volgt (dr. Rombouts).

Als ik voor goed thuis was gekomen en voor ik als Heilige Anna in den Hemel opgenomen was, dan blijf ik werkelijk ook van mijn kwaal genezen. Omdat het me zalig is, dat ik altijd op O. L. H. v. h. H. Hart blijf vertrouwen en omdat ik altijd hier ook de meeste keeren verdriet en pijn, honger en dorst heb moeten lijden en daarom word ik de eerste matelares van Leiden. Als O. L. Heer wil kan Hij me in den hemel houden. Maar ik denk toch wel dat O. L. H. me liever bij m'n moeder terug zal brengen, en dan zal O. L. H. het heele A. B. C. liedje aan alle winkeliers laten, en dan komt mijn naam erop staan, dat ik het gemaakt heb.

A. is een aapje, die eet met zijn poot.
B. is een bakker, die bakt voor ons brood.
C. is Charlotte, die drinkt chocolaad.
D. is een dame, die drentelt op straat.
E. is een ezel, die loopt op het land.
F. is een fruitvrouw, met fruit in haar mand.
G. is een geitje, die staat op de wei.
H. is een hondje, die loopt er voorbij
I. is een inkpot, die heb je op school.
J. is een jongen, die schiet met 't pistool.
K. is een kogel, die komt uit 't geweer.

L. is een logger, die vaart op 't meer.
M. is een mannetje, die gaat naar zijn werk.
N. is een nonnetje, die komt uit de Kerk.
O. is een orgel, dat maakt veel muziek.
P. is een paardje, die heeft rheumatiek.
Q. is een quitantie als de centjes zijn betaald.
R. is een rijtuig, waarmee wij zijn gehaald.
S. is een schommel, daar wippen wij op.

Ze is er erg trotsch op, dat ze een gedeelte der regels zelf verzonnen heeft.

In den hemel wordt haar heilige naam, in de heilige schriftuur opgenomen. De menschen mogen de Heiligen uitzoeken aan wie ze willen bidden. Om bevrijd te worden van honger en dorst, zorgen en pijn. 't Is heusch waar, de pijn, die ik heb moeten lijden, omdat ik een keer achter uitloopende met mijn achterste in een tobbe heet water ben geloopen, zal O. L. H. mij ook aanrekenen. Ik zal komen te zitten naast Maria of anders naast haar Heilige Patrones. Ik ben ook 't echtste mooiste Mariakind, omdat ik van ganscher harte O. L. H. blijf beminnen. Haar naam komt dan ook in de kerkboeken te staan. Ze wordt geen patrones van de epilepsie, omdat ze daarvan genezen is door den Heiligen Cornelius (nog geen half uur geleden had ze een toeval).

De Heilige Agnes heeft ze zelf uitgezocht om van de onzedige dingen bevrijd te blijven, omdat ze het zoo mooi vond, dat ze de Lelie der zuiverheid was. Van 8—11 jaar geweest in het St. Annagesticht. Een meisje wilde haar digitum intra vaginam steken. Daarom die patrones uitgezocht. Ik ben klein en dapper. M'n mammae „toch wel dik — natuurlijk ben ik er blij om".

Al meermalen had ze aangekondigd, dat ze op een bepaalden datum opgenomen zou worden in den hemel. Dat het niet uitgekomen is komt, omdat haar moeder haar nog niet is komen halen. Als ze van uit den hemel weer naar huis is, naar de.... straat, dan kunnen ze haar naam te weten komen op 't A. B. C. liedje. Dan moeten ze maar een andere patrones uitzoeken, of de Heilige Engelbewaarder zal het hun wel in den geest laten weten, dat zij dan niet meer in den hemel is.

November 1921. Voortdurend blijft patiënt in den waan verkeeren de Heilige Anna te zullen worden. Heden lag ze steeds rhytmisch in de handen

te klappen, vlug herhalende: „Zuster X., ik word de Heilige Anna". Ze is zeer druk en als men haar aanspreekt ratelt ze door, steeds hetzelfde herhalend. Ze klapt in de handen, omdat ze het nu vast en zeker strakjes om 12 uur zal worden. Als men haar vast tracht te houden om haar te fixeeren wordt ze boos en begint te slaan.

Eenigen tijd geleden zat pat. weer rhytmisch het bovenlijf heen en weer te buigen en vertelde dat ze door den duivel was bezeten en wel niet alleen zij, maar de heele familie en allen zouden nu zooals zij zitten te schokken. Dat deed de duivel. Haar stemming was toen wel gedrukt, maar ze was even druk en gedachten-vluchtig als altijd.

Opvallend zijn haar manische symptomen, die bijna onverminderd voortduren. Ze is sterk afleidbaar en bemoeiziek. Over alles wat langs het venster gaat, heeft ze een opmerking. Ze is ook erg netjes. Ze plukt steeds aan doktersjas als ze een haartje of pluisje ziet. Ook hierbij blijkt haar erotische geprikkeldheid. Ondanks haar vriendelijkheid en hoog opgeven van haar goede hoedanigheden kan ze erg ongegeneerd zijn en spreekt over „piesen en poepen".

Als ze wat melancholiek is, is het beeld nooit zuiver en is er geen spoor van remming of stil zijn. Het duurt ook meestal niet lang, spoedig is ze weer heerlijk, gelukkig, dat ze nu weer vast de Heilige Anna wordt.

De verstandsmeting volgens BINET-SIMON geeft nu het volgende resultaat:

$$\frac{\text{verstandelijke leeftijd}}{\text{werkelijke leeftijd}} = \frac{7^4/_5}{18} = \frac{13}{30}$$

dus sinds 1916 (zie blz. 18) een achteruitgang van

$$\frac{54}{65} - \frac{13}{30} = \frac{31}{78}$$

of een kind van 13 jaar met een verstandelijken leeftijd van $10^4/_5$ heeft op 18 jaar een verstandelijken leeftijd van $7^4/_5$ is dus bij een toename in leeftijd van 5 jaar in verstand 3 jaar achteruitgegaan.

Lengte 147 cM.

Huid linksachter, even onder de ribben en iets vanaf den wervelkolom bevindt zich een meer dan rijksdaalder groote onregelmatig begrensde plek, waarin zich een aantal van speldeknop groote tot erwt groote knobbeltjes bevinden, die eruit zien als platte wratten, de kleur van de huid hebben en oppervlakkig in de huid zitten. Ze zijn niet pijnlijk bij druk. De dermatoloog (Dr. TIMMERS) beschrijft

ze als volgt: „Drie naevi. Papuleuze eruptie, waarbij geen veran-„dering van huidkleur of huidteekening is, waarvan de papels „ongelijk van grootte zijn, die bij aanspanning van de huid mee „verdwijnen, een weeke consistentie hebben vlak onder de epidermis „gelegen zijn. Een dergelijke plek vindt men eveneens wat hooger „aan den rechter kant". (Zie fig. 2.)

Verder vindt men zoowel links als rechts, maar vooral rechts, onregelmatig over den rug verspreid een groot aantal kleinere huidknobbeltjes. Ook enkele grootere. De laatste vindt men onregelmatig verspreid achter, vooral even beneden den kam van het darmbeen.

Verder kippenvel en acne.

Schedel. Horizontale omvang 545 iets $<$ normaal; lengte doorsnede (glab.-prot. occ. ext.) 175 (normaal); grootste breedte (tub. parietalia) 135 iets $<$ normaal. De gelaatsuitdrukking is dement, toch kijkt ze nu en dan guitig.

Aan de snijtanden een lichte halvemaanvormige uitholling.

Hersenzenuwen. Oogonderzoek. (prof. v. d. Hoeve.) Visus R $^5/_5$ f. L. $^5/_5$ f.
Kleurenzien gewoon.
Fundus albinosus.
Fund. O.D. Temporaal twee kleine vlekjes, naar beneden een. Alleen in de periferie. Fund. O. S. Beneden een vlekje.

Prof. v. d. Hoeve schreef mij: „Bij A. vond ik in den fundus geen tumoren, „maar enkele vlekken, welke gij in mijn stukje (litt. no. 26) kunt vinden „op blz. 885, fig. 1, rechts beneden even boven de ronde grauwe tumor „○ vlekje. Ze zijn wat witter dan de tumoren. De vraag is, of dit „ontstekingshaarden zijn, of beginnende tumoren".

In zijn stukje beeldt hij deze vlekjes wel af, maar een beschrijving ervan vond ik niet.

Pupil rechts iets $>$ l. Reacties geen bijzonders.

L. Facialis wordt minder geïnnerveerd dan de rechter, het gelaat is naar rechts vertrokken. Rechts is een diepe naso-labiaalplooi, links is zij verstreken. Bij willekeurige beweging valt de facialisparese weinig op; bij mimische bewegingen is zij daarentegen duidelijk. Gehoor goed. De linkerverhemelteboog staat hooger dan de rechter en wordt misschien wat minder bewogen. Rechts hypotoon in 't heupgewricht. L. wat minder. Reflexen, motolileit en sensibiliteit verder normaal.

Longen. Bij onderzoek der longen blijkt dat het ademgeluid links wat scherper is dan rechts. Percussietoon rechts wat doffer dan links.

Hart. Hart moeilijk te percuteeren vanwege de zware mammae.
De tonen zijn aan de punt zuiver. De 2o aorta en pulmonaaltoon echter onzuiver. Pols, klein ongelijkmatig 64.

Nieren. Urine bevat geen afwijkingen, de *nieren* vertoonen niets bijzonders op de Röntgenfoto.
(Febr. 1922.) Zij heeft polyurie. (3 L. per etmaal).
De *frequentie* van het urineeren bedraagt 16 in een etmaal. De concentratieproef (cf. pg. 29) verliep als volgt 's morgens half 7 1 L. water.

7	uur	350	cM3.	S. G.	1003	9½	uur	100	cM3.	S. G.	1005
7½	„	140	„	„	1001	10	„	70	„	„	1004
8	„	200	„	„	1002	10½	„	80	„	„	1003
8½	„	120	„	„	1006	11	„	60	„	„	1005
9	„	170	„	„	1003	11½	„	50	„	„	1003

De aard der toevallen verschilt in geen opzicht van die van andere toevallijders. Ook in de frequentie toont deze epilepsie niet een bijzonder type. Zooals ook voor de genuïne epilepsie somwijlen voorkomt, komen de meeste aanvallen rond den menstruatietijd. Zoo is over October genoteerd over de drie dagen voor de menstruatie 10 aanvallen, gedurende de menstruatie 8 aanvallen, 1 dag erna 2 aanvallen.
De drie weken daarop volgende in totaal 4 aanvallen. Dan tot de menstruatie (6 dagen) 6 aanvallen en gedurende de menstruatie 5 aanvallen.
Dat hierop ook voor de tubereuse sclerose uitzonderingen kunnen bestaan blijkt uit een aanvallenreeks in Augustus, 2 weken na een menstruatie nl. over 6 dagen verdeeld 25 aanvallen.

5. M. ♀. Geb. 1904 was de eerste der familie, die onder behandeling kwam. Zij was zeer vlug van verstand, had een hartziekte, werd in Nunspeet verpleegd wegens tuberculose. Zij had enuresis nocturna, geen toevallen.
20 April 1920 kwam zij op de oogheelkundige polikliniek (dr. KUIJNDERS) met stuwingspapillen. De papillen waren reeds bleek, de rand was verdwenen, exsudaat langs de vaten. Vis. O. D. $^2/_{60}$,

V. O. S. $^1/_{300}$. Gezichtsveld O. S. alleen een gedeelte temporaal boven. O. D. nasaal wat beperkt.

Op de Röntgenfoto werd de linker sinus ethmoïdalis donker gevonden. De reacties van Pirquet en Wassermann waren negatief. De sinus ethmoïdalis en sphenoïdalis werden door Dr. Ekker geopend, zonder dat iets bijzonders gevonden werd.

Nonne + (cellen en Wassermann'sche reactie der cerebrospinaalvloeistof staan niet genoteerd). In de volgende weken nam de visus sterk af. Zij braakte dikwijls, de linker arm werd „stijf".

Status 25.9 (v. B. B.) Visus nihil. Pupillen wijd, reageeren niet op licht. Oogbewegingen normaal, geen nystagmus. Corneareflexen beiderzijds +. gelijk. Trigeminusgebied geen afwijkingen. Facialis r. = l. goed. Gehoor l. < r. Tong wordt recht uitgestoken. Zij spreekt monotoon, langzaam. Hoofdbewegingen in alle richtingen mogelijk, vingerbewegingen gewoon, knijpkracht l. < r. Geen adiadococinesis. Bij de vingerneusproef wijkt telkens de linker vinger naar rechts af. Rechts zonder fout. Vinger-wijsproef r. normaal, l. wijkt telkens af naar r. Tonus r. = l. Reflexen r. = l. normaal, geen sensibiliteitsstoornissen. Tonus en reflexen van de onderste extremiteiten normaal. Geen duidelijke paresen. Bij staan en loopen rompataxie. Zij kan zonder stevig steunen niet alleen loopen.

Kloppen op den schedel geeft een crepiteerend geluid. Linker mastoïd is pijnlijk bij druk, rechts niet. Ook de omgeving van het linker mastoïd is pijnlijk.

Bij informatie blijkt dat zij voor eenige maanden door Dr. Ekker is behandeld voor een otitis media in het linker trommelvlies.

Fundus oculorum r. en l. atrophische papil. Grenzen onduidelijk, vaten dun, geen tumortjes.

Sedert de opname heeft ze telkens temperatuur verheffingen tot ± 38°., enkele weken achtereen tot 39°. Ter bestrijding van den hoogen druk wordt decompressie wenschelijk geacht, waarbij tevens aan de mogelijkheid gedacht wordt dat er een abces in de kleine hersenen aanwezig kan zijn.

1 Oct. 1920. Trepanatie (Dr. Rutgers) links achter boven de kleine hersenen. De hersenpunctie leverde niets op. Patiënt succombeert 's avonds. Obductie (Prof. Landsteiner): In de hersenen werden de voor de tubereuse sclerose typische veranderingen gevonden en bovendien in de rechter zijventrikel een van den zijwand uitgaande duivenei groote tumor. (Zie verder bijzonderheden in het histopathologische gedeelte).

6. C. ♀. Geb. 1907, leert zeer goed. Wordt opgeleid voor onderwijzeres. Geen hoofdpijn. Werd 3 achtereenvolgende jaren gedurende de vacanties wegens tuberculose in Doorn verpleegd. Heeft nu nog ronchi l. achter. Zij heeft strabismus convergens concom.

7. C. ♂. Geb. 1909, lijdt aan enuresis nocturna, ziet er slecht uit. Er is niets te vinden, dat wijst op hereditaire lues. Hij leerde vroeger zeer goed. Het laatste jaar werd het leeren minder, kan de klas niet meer volgen, maakt slecht werk. Mei 1921 komt hij wegens *absences* (krijgt een hoog roode kleur, zit wezenloos te kijken, komt dan weer bij. Hij is dan heelemaal „weg". Valt niet) op de polikliniek. *Neurologisch* wordt alleen gevonden, dat de rechter nasolabiaalplooi wat verstreken is en dat de tong afwijkt naar rechts.

Oog-onderzoek 18, 2, '22 (prof. v. d. Hoeve). Fundus oculorum. Meerdere kleine ronde witte vlekjes als bij 4. (beginnende tumoren of ontstekingsprodukten).

Hypermetropie van ongeveer 6 D. met astigmatisme. *Links een rest van de pupillairmembraan,* sterk geslingerde vaten. Papillen slecht begrensd: *vermoedelijk alles congenitale afwijkingen* (Prof. v. d. Hoeve).

Huid. In het gelaat heeft hij een beginnend echter duidelijk adenoma sebaceum. Op beide wangen echter vooral op de rechter plaatselijke vaatverwijdinkjes. De plekken liggen vooral rond de nasolabiaalplooi en op den neusrug. Het meerendeel steekt niet boven het huidniveau uit (zie fig. 1) het adenoma is duidelijk progressief. Voor eenigen tijd kon ik het niet vinden, nu is het duidelijk. Soms zijn de plekjes veel duidelijker dan op andere tijden hetgeen vermoedelijk samenhangt met de bloedvulling.

Verder heeft hij de straks te noemen o.a. door Kufs, Schuster, Berg e.a. beschreven *huidafwijking* nl. eigenaardige huidverdikkingen, doorsneden door fijne voortjes. Men zou het kunnen vergelijken met kippenvel, waarvan de papels zeer dicht bij elkaar staan. Van deze plakaten heeft hij er twee nl. een rechts achter ter hoogte van de 12e rib en een links ter hoogte van den bekkenkam. Beiden hebben de grootte van een rijksdaalder. Bij strak aanspannen van de huid verdwijnen ze, zoodat, wanneer men ze wil demonstreeren, men er op moet letten, dat de jongen *achter*over gebogen staat. De kleur is als die van de normale huid, de plakaten steken slechts iets boven de huid uit, zoodat we ze niet konden fotografeeren.

Verder heeft hij nog een naevus op de kruin van zijn hoofd. Deze plek is niet behaard, roodbruin gekleurd, plat, steekt iets boven de andere huid uit. Zij heeft de grootte van een gulden, voelt taai aan, de oppervlakte heeft enkele oneffenheden. De rand is wat gelobd (de moeder zegt, dat hij deze plek gekregen heeft doordat zij geschrokken is tijdens de zwangerschap).

Ook heeft hij verschijnselen die wijzen op *ontwikkelingsstoornissen* nl. 1o. aan het rechter oor een verbinding (een wal) tusschen de anthelix en helix ter hoogte van het tuberculum auriculae (DARWININI) (zie fig. 1) en 2o. congenitale larynxluchtzakken (waarschijnlijkheids diagnose gesteld op de polikliniek van Prof. KAN), 3o. resten van de pupillairmembraan (zie boven).

Het *intellect* is zeker niet erg gestoord. Integendeel de jongen maakt een zeer schranderen indruk, hij is zeer gevat, merkt nauwkeurig op, moet zeker als boven het gemiddelde beschouwd worden. Dit blijkt dan ook bij het onderzoek volgens BINET-SIMON in 1921 nl

$$\frac{\text{verstandelijke leeftijd}}{\text{werkelijke leeftijd}} = \frac{12^{3}/_{5}}{12}$$

Volgens de praestaties op school is hij echter bezig achteruit te gaan.

Ook in zijn *karakter* gaat hij achteruit. Hij is zeer ondeugend, vecht zoodra hij de kans er toe krijgt, plaagt en sart zijn familieleden. Vermoedelijk is hierin ook wel de oorzaak van het slecht leeren te zoeken. De moeder zegt „hij begint net zoo te worden als A. (5) vroeger was."

Zijn absences weken niet voor bromipine, bleven weg met 2 × 0.025 luminal, kwamen terug toen hij de poeders niet meer nam.

Het intern onderzoek door Dr. PEUTZ op mijn verzoek verricht laat ik in zijn geheel hier volgen.

Jan. 1922. Ingestuurd met de diagnose tubéreuse sclérose. Waar patiënt volgens de moeder lijdende zou zijn aan *polyurie*, werd verzocht (door dr. v. B. B.) hierop nader te letten.

St. Pr. Een bleek, anaemisch, min ventje, gewicht 52.5 pond. Voedingstoestand maar matig, huidturgor gewoon. Aan de hals in de oksels en in de liezen kleine kliertjes. Tong licht beslagen, tonsillen wat vergroot. De *thorax* beweegt goed. Bij percussie blijkt het rechter „Schallfeld" iets kleiner dan het linker, ook is rechts de verschuifbaarheid van de longgrens iets minder ruim dan links. Het ademgeruisch is beiderzijds wat ruw, het expirium ietwat bronchiaal r. a. m. naast den wervelkolom (3e thorax wervel) nergens reutels. Aan het *hart* niets bijzonders. De ictus cordis staat nagenoeg

in de linker mammillairlijn. De polsen zijn gelijk; ze zijn weinig gevuld, echter regulair en aequaal; frequentie 80 per minuut. De *buik* is niet opgezet, voelt overal soepel aan, is nergens pijnlijk. *Milt* en *lever* zijn niet vergroot. De *nieren* zijn niet te palpeeren, de *nierstreek* is niet drukpijnlijk. Aan de *blaas* valt niets bijzonders op; ze is niet drukpijnlijk. De *breukpoorten* zijn ietwat wijd. Het orific. urethr. extern. ziet normaal uit, is niet geïrriteerd.

Normale *geslachtsdeelen*. Aan de *huid* geenerlei pigmentaties. Geen oedemen aan de extremiteiten. Reflexen normaal. *Urine* geen eiwit. Geen suiker.

Patiënt wordt strenge bedrust voorgeschreven. Medicamenteus krijgt hij 's middags en 's avonds 15 dr. Ta. rhois aromaticae.

Observatie. Reactie van Pirquet is zeer sterk *positief*. Gedurende zijn verblijf in het ziekenhuis is *de pols* schommelend tusschen 70 en 80 slagen per minuut; de *temperatuur*, rectaal gemeten, schommelt om de 37,2. Patiënt maakt geen zieken indruk, is zeer levendig en speelsch. Van *enuresis nocturna* wordt *niets* gevonden. De eetlust is gewoon. Een enkele keer klaagt patiënt over lichte hoofdpijn. De *urine*, herhaaldelijk onderzocht, bevat chemisch noch microscopisch *eenigerlei afwijking*. De hoeveelheden per *24 uur* en bij *bedrust* bedragen: 1400, 1450, 1400, 1800, 1600, 1700, 1800 en 1900 c.M³.

Patiënt is vervolgens een tijdje geobserveerd *bij beweging;* de hoeveelheden per *24 uur* bedroegen 1400, 1300, 1480 c.M³. Patiënt is onderworpen aan den zoogenaamden concentratieproef (9 Januari 1922). Op den nuchteren maag kreeg hij 's morgens 1 Liter water te drinken; ieder half uur werd hij vervolgens tot urineeren aangezet. Het resultaat was het volgende:

1e portie	260	cM.3.	S.G.	1002	6e portie	35	cM.3.	S.G. 1010
2e „	425	„	„	1000	7e „	39	„	„ 1013
3e „	425	„	„	1001	8e „	140	„	„ 1022
4e „	60	„	„	1005	9e „	85	„	„ 1022
5e „	220	„	„	1001	10e „	40	„	„ 1021

Spontaan geloosd, dus niet meer precies om het ½ uur.

Na de 6e portie gebruikte hij het middagmaal, dat geen vloeistoffen bevatte. Den geheelen verderen dag gebruikte hij geen vocht meer.

Van een aanzienlijk functieverlies kan dus geen sprake zijn. Het ureumgehalte bood ook geen noemenswaardige verschillen met het normale. Wel ontbreken hier de klassieke symptomen voor een niertumor ten eenenmale; echter vermeldt *o.a. L. Lindström* (Arbeiten a. d. Pathol. Inst. der Univers. Helsingfors. Neue Folge, Bd. II. Heft 3 en 4, *1921)* in een uitvoerige studie: *„Studien über maligne Nierentumoren"* — dat 40 gevallen, w.o. 8 kinderen, omvat, — hoe hij in 23 gevallen (van de 40) *alleen het enkele verschijnsel zag van dikwijls urineeren terwijl de urine toch zelf geen enkele afwijking vertoonde behalve* bij 2 gevallen welke een coli-infectie er bij hadden. (De urine van patiënt had geen colibacillen.) Onder deze 23 gevallen behoorden al zijn 8 kindergevallen. Het ligt voor de hand om bij dit ventje waarbij de tubereuse sclerose is vastgesteld de zeer wel mogelijke nierbeschadiging door tumorweefsel als wel waarschijnlijk aan te nemen. Een nog meer gedetailleerde functioneele nierdiagnostiek bij niertumoren is niet noodig, daar pas (men zie bijv. de werken van Block, van Braasch, Israel e. a.), positieve resultaten kunnen verwacht worden bij zeer ver voortgeschreden nierparen-

chym-verandering. De concentratieproef was hier, door zeer velen in den laatsten tijd, als een der beste proeven opgevat, voldoende.

De frequentie van urineeren is niet nagegaan, bij navragen blijkt dat hij dikwijls urineert ongeveer 10 malen per dag.

8. A. ♂. Geb. 1912. Gezonde jongen, geen anomalieën, urine goed. Oogonderzoek (Prof. v. d. Hoeve) V. O. D. = $^{10}/_{10}$ f + 1 = $^{10}/_{10}$. V. O. S. = $^{4}/_{10}$ + 2.5 = $^{8}/_{10}$ Fundus normaal.

9. *Abortus.*

10. L. ♂. (Dr. de Vries.) Geb. 1914 † 1918.

Anamnese. Spontaan à terme geboren, nooit ziek geweest of stuipen gehad. Borstvoeding. Met 10 maanden loopen, 1 jaar praten. Niet geheel zindelijk. Tanden op tijd. Altijd zeer druk, bewegelijk en lastig, trappen en stampen van drift. Het verstand was echter heel goed. Toen hij 1½ jaar was, was er geen versje of hij kon het. Het was een (pracht-jongen, een schat van een jongen) geen groot hoofd, niets van huidaandoeningen door de moeder opgemerkt.

Sinds Januari 1917 *toevallen;* eerst *(aanstootjes)* een soort absences of aequivalenten, waarvan het kind zelf bewustzijn had en die het zelf aankondigde, maar waarbij wel bewustzijnsverlies optrad; daarna verward, geeuwen en slapen. Deze aanstootjes kwamen zeer frequent.

Later *toevallen;* eerst kijken, rood worden, zich vast houden, dan vallen, blauw, schuim op den mond, krampen. Nooit enuresis, verwondde zich wel. Soms 17 maal per dag een toeval. 8 Juni 1917 door dr. E. de Vries een toeval waargenomen, die zuiver linkszijdig verliep. Kreeg baden en broom. 13 7. '17. *Fundus.* O. D., vaten gevuld en geslingerd, papil schijnt wat gezwollen. O.S. vaten gevuld en geslingerd, papil niet te spiegelen.

L. *hand* paretisch, laat alles eruit vallen, L. *been* Babinski en slap. Facialis l. = r. Wordt hoe langer hoe drukker. Enorme motorische onrust.

28, 8, '17. *Balksteek* (Dr. Kingma Boltjes). Sterke spanning van de hersenen. Weinig extern vocht. De canule bereikt de ventrikel, waardoor gemakkelijk 5—10 cM³. vocht afloopt. Na bewegen van de canule, teneinde de balk gedeeltelijk te vernielen, vloeit vrij veel liquor langs de canule af.

Eerste 10 dagen na den balksteek geen toevallen. Daarna thuis weer, maar minder dan vroeger. Hij is veel rustiger, loopt beter,

praat goed, is verstandig. 1 Oct. *Fundus* vaten nauw, papil nog wat wazig. Linker hand wat minder gebruikt dan de rechter.

Sept. 1918. In de laatste maanden meer achteruitgegaan, weer veel toevallen, loopt slechter, braakt herhaaldelijk. Het verstand ging achteruit, hij werd onzindelijk, kon niet meer alleen eten, zat altijd met het handje in den mond. Sprak minder goed als vroeger. Hij werd zeer lastig, reden waarom hij in Voorgeest werd opgenomen.

De *schedelmaten* zijn ongeveer normaal nl.:

Horizontale omvang	50
Lengte diameter	172
Grootste breedte	130

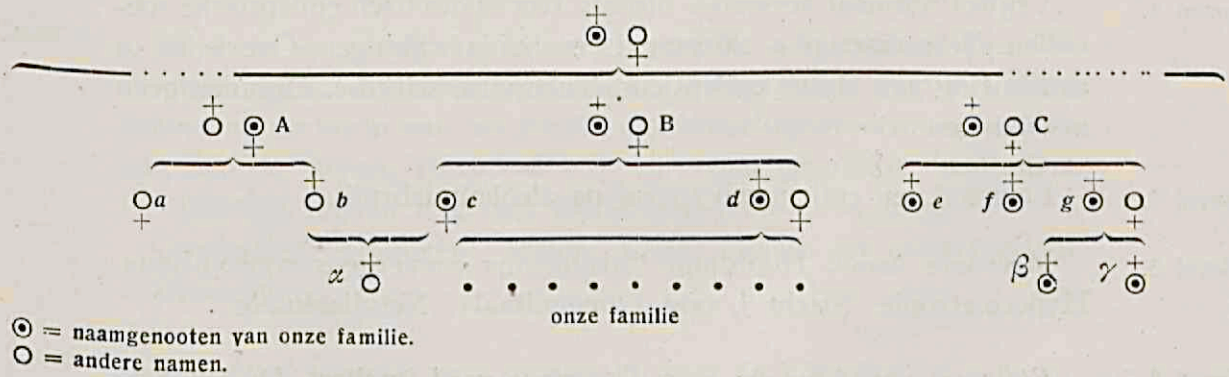
Neurologisch wordt gevonden, dat de rechter oogspleet wat wijder schijnt dan de linker. Hij spreekt slechts zeer weinig en onduidelijk. Bij loopen houdt hij de linker hand in „wing-like position". Hij doet minder met de linker hand, dan met de rechter, stapt iets beter met het linker been dan met het rechter. Motiliteit overigens niet gestoord. Rechts, af en toe zeer duidelijk Babinski. Links normaal. Hart, longen, urine normaal. Huid geen afwijkingen.

24. 12. Na groot aantal stuipen overleden. (Sectieverslag zie histopathologisch gedeelte).

11, 12 en 13. Abortus.

AANHANG.

Het lag voor de hand ook *andere familieleden* te onderzoeken. Hoewel ik verscheidene ervan heb nagezien ben ik met dit onderzoek niet genoeg gevorderd om hier reeds een uitvoerig verslag uit te brengen. Enkelen wil ik hier toch even noemen:



onze familie

⊙ = naamgenooten van onze familie.
○ = andere namen.

Met gespannen verwachting bezocht ik *x*, den zoon van b. en c., die volle neef en nicht zijn. Deze *x*, hoorde ik, had een nierlijden gehad. Het bleek echter, dat het niersteenen waren, waarvan hij was

geopereerd. Het onderzoek ook van de ouders leverde niets op. De zuster van den vader van dezen jongen, nl. α. wordt met dementia praecox in Endegeest verpleegd. Niets van tub. sclérose.

f. Is leidende aan zeer sterke oedemen met ascites. Hij heeft echter deze oedemen gekregen in aansluiting aan lues. De Röntgenfoto gaf normale niervormen, tumoren echter zijn er niet met zekerheid op uit te sluiten. De Wassermannsche reactie is 10 +. Hij vertoont geen enkel symptoom der tubereuse sclerose. Hij wordt zeer nauwkeurig onderzocht in het gemeenteziekenhuis (dr. De Jongh). Het geheel maakt meer den indruk van acute, misschien luetische nephritis.

Het neefje van f. nl. γ. is overleden. Na een ingewandsziekte kreeg hij een hersenziekte, hoofdpijn, soms braken, hield het hoofd steeds achterover. Geen hydrocephalus.

Bij de anderen kon ik nog niets ontdekken, dit onderzoek wordt echter voortgezet.

SAMENVATTING DER KLINISCHE WAARNEMINGEN.

Anamnese. In de familie komt buitengewoon veel voor alcoholmisbruik. Verder lues, krankzinnigheid. Bij meerderen der kinderen is tuberculose gevonden. De moeder zou het in de jeugd gehad hebben. De kinderen 1, 3, 5, 6 en 7 hadden het allen in meerdere of mindere mate.

Vader. Vroeger potator. Myosarcoom van de maag. Hypermetropie. Slecht l. oog (congenitaal).

Geval 1. Vrijwel normaal verstand. Slechts zeer sporadisch epileptische toevallen. De eerste op ± 20 jaar. Geen huidafwijkingen. Overleden in aansluiting aan status epilepticus. Tubereuse sclerose. Organen geen afwijkingen.

Geval 2. Eenmaal een epileptisch toeval na alcoholmisbruik.

Geval 3. Meerdere naevi. Hoofdpijn. Strabismus convergens concomitans. Hypermetropie. Slecht l. oog (congenitaal). Netvliestumor.

Geval 4. *Epilepsie* vanaf het 6e jaar. Daarvoor goed intellect. Op het 8ste jaar psychische stoornissen. De epilepsie verschilt in geen opzicht van de genuine epilepsie, nòch in het optreden van absences, nòch in frequentie, aard van optreden, aard van den toeval.

De *psychische stoornissen* komen geheel overeen met die bij de genuine epilepsie behooren, zoowel de dementie als het aanvalsgewijze optreden van kortdurende epileptische psychosen, ook het epileptisch karakter (egoïstisch, overgodsdienstig, prikkelbaar, kleverig, lieverig).

Als *haardsymptoom* kan de geringe facialisparese gelden.

Zoowel de epilepsie als de dementia *verloopen* progressief.

Chagrijnleerhuid op de typische door KUFS en SCHUSTER aangegeven plaatsen. Naevusachtige producten diffuus over den rug verspreid.

In den *oogfundus* kleine bleeke vlekjes (beginnende tumoren, of ontstekingsprodukten) (prof. v. d. HOEVE).

Verschijnselen van *nierlijden* bestaan niet. De Röntgenfoto gaf geen aanwijzing in deze richting. Ze heeft polyurie (3 l. per dag), pollakiurie (16 maal per dag). Bij de concentratieproef blijkt dat het S. G. zich te langzaam herstelt. (Zie omtrent deze verschijnselen het door PEUTZ meegedeelde op blz. 27).

Andere tumoren werden niet gevonden.

De diagnose tubereuse sclerose kan als zeker gelden door de familiariteit, de epilepsie, de huidafwijkingen, de facialisparese.

Geval 5. De eerste symptomen waren, die van hersentumor op 15 jaar. Zeer goed intellect, niets van epilepsie. Nergens andere tumoren. Bij de obductie werd tubéreuse sclérose gevonden, en een groote ventrikeltumor.

Geval 6. Tuberculose.

Geval 7. De eerste symptomen op 11 jaar, bestaande in absences en karakterveranderingen. Adenoma sebaceum. „Chagrinhaut", groote platte naevus op de kruin van het hoofd. Ontwikkelingsstoornissen aan het oor, aan de larynx, (luchtzakken), en oogen (pupillair membraan). De absences blijven weg met kleine hoeveelheden luminal.

Oogfundusafwijkingen: kleine witte vlekjes en ontwikkelingsstoornissen.

No. 9. Abortus.

Geval 10. *Beginleeftijd* 2½ jaar, met epilepsie en psychische stoornissen. Eerst waren het absences, later toevallen. De toevallen traden half-

zijdig op. Hij was hemiparetisch. Huid en oogen geen typische veranderingen. Deze waren echter in dien tijd niet bekend (de publicatie van v. d. Hoeve stamt pas van 1921). Bij de obductie werd tubéreuse sclérose gevonden.

No. 11, 12 en 13. Abortus.

Progressief degeneratieproces in de familie.

Bij het beschouwen der *beginleeftijden* valt op, de neiging een afdalende reeks te vormen. Alleen n°. 4 doet niet mee.

Vader.	47 jaar	No. 9	abortus
No. 1.	20 „	„ 10	$2^1/_2$ jaar
„ 4.	6 „	„ 11	abortus
„ 5.	15 „	„ 12	„
„ 7.	11 „	„ 13	„

Men ziet, dat de oudere generatie de ziekte op veel hoogeren leeftijd krijgt als de jongere. In deze laatste ziet men, dat de ouderen weer op hoogeren leeftijd begonnen dan de jongeren. Van de laatste 5 zwangerschappen gingen er 4 over tot abortus.

Men krijgt dus beslist den indruk, dat het degeneratieproces in de familie progressief is, zoodat dus de oudsten de lichtste vormen zullen hebben (zie pag. 51).

HOOFDSTUK III.

SAMENVATTING VAN DE LITTERATUUR BETREFFENDE DE KLINIEK DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.

Tot de publicatie van Vogt (*z. Diagnostik enz.*) was van de kliniek der tubéreuse sclérose nog zeer weinig bekend. Men wist dat *de familie*, waaruit de lijders sproten, zwaar erfelijk belast waren, op krankzinnigheid, epilepsie, drankzucht, tuberculose, in zulke families werd herhaaldelijk den nadruk gelegd. Het waren steeds lijders aan idiotie, die meestal reeds in de vroegste jeugd leden aan epilepsie. Neurath schreef nog in 1908, dat bijna alle gevallen, die vrij waren van epilepsie en idiotie kinderen betroffen, die in de vroegste levensperiode overleden waren. Op zijn laatst vertoonden zich de klinische verschijnselen *in het 5e of 6e levensjaar*. Het waren meestal diepstaande *idioten*, de lichtste graden stonden tusschen idiotie en imbecillitas. Ze konden meestal niet loopen, niet spreken, waren onzindelijk, moesten geholpen worden met het eten, waren suf en apathisch. Al deze gevallen waren verpleegd in idiotengestichten. Enkele gevallen werden beschreven, die verloopen waren zonder *epilepsie*, zoo bijv. het 2e geval van Bourneville samen met Brissaud gepubliceerd. *Haardsymptomen* als blijvende of voorbijgaande motorische uitvalverschijnselen bijv. halfzijdige verlammingen of paresen, facialis- en trigeminusverlamming; aanvallen van het Jacksonsche type, strabismus, versterkte peesreflexen werden soms opgegeven.

Een enkele maal werd gewezen op *huidtumoren*, bijv. door Bourneville, echter, dat er een direkt verband zou bestaan tusschen deze tumoren en de tubéreuse sclérose bleef den onderzoekers nog verborgen. De *niertumoren* werden alleen toevallig bij de sectie gevonden, ze bereikten niet een zoodanige grootte, dat ze tijdens het leven gediagnosticeerd konden worden.

Op de *ontwikkelingsstoornissen* werd vooral door Pellizzi gewezen bijv. op schedel en skeletdeformiteiten, degeneratieteekenen van het oor, Phimosis, ectopia testis, rudimentaire borsttepels.

De *diagnose* werd tijdens het leven niet gesteld; wel trachtte Pellizzi de ziekte ook klinisch af te grenzen van de andere vormen der idiotie met epilepsie, echter noch de ontwikkelingsstoornissen noch de epilepsie, noch de verlammingen, noch de geestesstoornissen hebben voor de tubéreuse sclérose iets typisch, zoodat het hem niet gelukt is.

Het *verloop* was langzaam progressief, de resten van de verstandelijke vermogens verminderden nog, de toevallen namen in aantal en hevigheid toe, de lichamelijke toestand ging achteruit en op jeugdigen leeftijd ging het individu ten gronde. Enkele patiënten *overleden* zeer jong, zoo was het kind door Hartdegen gepubliceerd 2 dagen oud geworden, dat van Baumann 40 weken, dat van Sterz 6 maanden. De hoogste leeftijd, die bereikt werd was 35 jaar. Als veelvuldig opgegeven complicatie geldt de tuberculose, deze was vaak de *oorzaak van den dood*. Bovendien was dit dikwijls een status epilepticus.

Het verband tusschen de hersenafwijkingen en die der andere organen

Een voor de kliniek zeer vruchtdragende arbeid werd geleverd door H. Vogt, vooral in zijn „z. Diagnostik der tuberösen Sklerose" (1909). Vogt meende, dat wanneer men andere idiotie-epilepsie vormen hydrocephalus, cerebrale kinderverlamming, zware vormen van genuine epilepsie kan uitsluiten, men veel waarde moet toekennen aan het gelijktijdig aanwezig zijn van idiotie en epilepsie. Gevallen zonder idiotie of imbecillitas waren toen nog niet bekend. Vogt meent, dat de epilepsie een bijzonder type heeft, n.l. de aanvallen zouden zich over langere tijdsperioden tamelijk gelijkmatig verdeelen, dus niet zooals voor de atrophische sclérose typisch is n.l. optreden in perioden van vele (gehäufte) toevallen en bovendien zouden ze niet zoo heel veelvuldig optreden als bij andere vormen, ook bij de genuïne epilepsie voorkomt. Echter duizelingen, zware opwindingstoestanden en prikkelbaarheid waren reeds opgemerkt.

De groote vooruitgang voor de kliniek echter brengt Vogt door te wijzen op het verband tusschen de tubéreuse sclérose en *de tumoren van de huid*, *de nieren* en *het hart*. Hij deelt zelf drie gevallen mee, waarbij de combinatie hersentuberositeiten, huid- en niergezwellen voorkwam. Hij stelt voor de huidtumoren de diagnose „Pringlesche ziekte", d.i. het adenoma sebaceum, of epithelioma sebaceum disseminatum, bij de huidartsen reeds lang bekend (Jacobi geeft in zijn bekende atlas der Hautkrankheiten er een afbeelding van). Hun was ook reeds bekend, dat de ziekte,

hoofdzakelijk bij idiote en epileptische individuën voorkomt. Behalve het adenoma sebaceum beschrijft Vogt dan nog een huidafwijking er nauw mee verwand, door Barlow (Ü. Aden: sebac: D. Arch. f. Klin. Med. 55,1894) en Kothe (z. Lehre v. d. Talgdrüsen geschwülsten Arch. f. Derm. u. Syph. *68* 1904) beschreven n.l. grootere, afzonderlijke, niet symmetrische gezwellen, dikwijls voorkomend op de hoofdhuid, maar ook op den rug. Hij noemt ze het Barlowsche type van het adenoma sebaceum.

De *niertumoren* kwamen in 30 % der gevallen voor, steeds in beide nieren en meestal multipel. Later conflueeren de afzonderlijke knobbels soms en worden een groote tumor, waarin nog slechts resten van nier aanwezig zijn. Klinisch geven ze soms albuminurie, meestal echter geen symptomen.

De gevallen met *harttumoren* stierven meestal reeds in de eerste maanden, zoodat ook deze niet van klinisch belang waren.

Het verband tusschen deze tumoren en de hersenafwijkingen blijkt ook nog uit de mededeeling van Cagnato (Kaufmann's leerboek) dat in 50 % der gevallen van hartmyomen hersensclerosen gevonden worden.

Vanaf nu wordt steeds meer op de huidafwijkingen bij lijders aan idiotie-epilepsie gelet.

Zoo beschrijven Hornowski en Rudzki in 1910 een geval met behalve het adenoma sebaceum van het gelaat, huidtumoren op 't hoofd en op den rug. De tumor op de behaarde hoofdhuid had een omtrek van 4 c.M. was onbehaard; de tumor was plat, een weinig ruw, hard, had een grijsachtige kleur, was met de huid verschuifbaar. Verder waren daar nog enkele kleine tumortjes tot nootgroot, geel van kleur, tamelijk zacht. Op het voorhoofd was een diep bruine vlek ter grootte van een kippenei. Nog enkele platte tumoren van dezelfde soort als die op het hoofd, waren te vinden op den rug ter hoogte van de onderste lendenwervels.

Door de steeds meer bekend wordende huidafwijkingen wordt de plaats, die deze innemen tegenover de andere symptomen steeds belangrijker, terwijl de andere symptomen meer in waarde gaan verliezen. Dit geldt speciaal de idiotie. Dat niet alle gevallen behoeven te lijden aan epilepsie, was reeds door Bourneville gevonden. De *eerste publicaties zonder idiotie* komen van Kaufmann—Fischer en van Kirpicznik.

De eerste publicaties zonder idiotie.

Kaufmann in zijn leerboek V (1909) en Fischer in Zieglers Beiträge (1911) berichtten over een man van 24 jaar met goed intellect en zonder toevallen, die wegens hersentumor (blindheid, braken) getrepaneerd werd. Na 3 weken

overleed hij aan etterige meningitis. Bij de obductie werden gevonden de typische hersenveranderingen, gliomen van beide zijventrikels, multiple huidfibromen, multiple gezwellen van de nieren, eveneens van de schildklier Polyposis multiplex intestini teneris et crassi et recti.

Kirpicznik deelde in 1910 het volgende geval mede. (Berg heeft later n.l. in 1913 het kind van dezen patiënt gepubliceerd, waardoor hij de familiariteit vaststelde. Berg vulde toen tevens de gegevens van K. aan, waarvan hier gebruik gemaakt wordt). Vader na een niergezweloperatie op 64 jaar overleden. Patiënt, man, kreeg in diensttijd (dus vermoedelijk pl.m. 20 jaar) de eerste toevallen en wel van het Jacksonsche type. Op 25 jaar werd een niertumor gediagnosticeerd, nadat hij wegens maag- en buikpijn zich onder behandeling gesteld had. Sinds zijn 3—4 levensjaar had hij een uitslag in het gelaat, dat langzamerhand verergerde en door geen therapie te beïnvloeden was. In 1908 werd dit uitslag als volgt beschreven: „de geheele neus en omgeving tot de nasolabiaalplooi is bedekt met een uitslag, dat bestaat uit met elkaar versmeltende tot linzegroote geel-witte blaasjes en gezwelletjes. Psychisch was geen bijzonders te vermelden. *Het intellect was normaal.* Een week na de operatieve verwijdering van den kinderhoofd grooten niertumor overleed de patiënt aan een status epilepticus (uraemie?) Hij was toen 28 jaar.

Het kind van dezen man, een meisje was een laagstaande idiote met epilepsie en adenoma sebaceum.

Bij de sectie werd in een nier een tumor gevonden, in de hersenen het gewone beeld der tubéreuse sclérose.

Ook het geval Maonuiloff had geen psychische stoornissen.

Het oudste geval.

Het *oudste* tot nu toe bekende geval werd medegedeeld door Nieuwenhuyse. De patient bereikte een leeftijd van 75 jaren. Toch had ze reeds in het 2e jaar epileptische toevallen, in het 3e jaar stoornis der verstandsontwikkeling.

Op haar 26e jaar werd zij in Meerenberg opgenomen, ze was zeer dement, sprak gebrekkig en schudde voortdurend het hoofd. Zoowel de idiotie als de epilepsie boden het gewone beeld dezer beide ziekten. Zij had albuminurie, hyaline cylinders in de urine. De albuminurie was echter niet constant. Zij kreeg algemeene hydrops, n.l. oedemen van de extremiteiten, van het gelaat, hydrothorax, ascites. Zij overleed aan een intercurrente bronchitis. Bij de sectie werden tubéreuse sclerose en multiple niertumoren gevonden.

De tubéreuse sclérose en de neurofibromatosis zouden dezelfde ziekte zijn.

Vanaf 1912 begint de gedachte ingang te vinden, *dat de tubéreuse sclérose en de multiple neurofibromatosis dezelfde ziekte is met slechts verschillende localisatie.* Nadat Pick en Bielschowsky op histologische gronden ze samen in een groep hadden ondergebracht, komen Orzechowski en Nowicki met een geval van multiple Neurofibromatosis, waarbij zij microscopisch de veranderingen meenen te kunnen vaststellen van tubereuse sclérose.

Het geval betreft een meisje van 18 jaar met tumortjes van den n. medianus, die tijdens het leven geëxideerd werd en microscopisch een neuroomstructuur vertoonde. Verder vonden zij nog enkele tumortjes in de halsstreek en achter het oor. Zij werd geöpereerd wegens een acusticustumor. Klinisch werd in dit geval dus niets van tubereuse sclérose gevonden.

Van de gevallen van Bielschowsky en Gallus, die allen uit gestichten stammen, leden de eerste 6 aan idiotie met epilepsie. Alleen geval VII is klinisch van belang. Een man, waarvan de grootmoeder en een zuster aan krampen leden, had zelf ook vanaf de jeugd epilepsie. Hij was achterlijk, huwde toch, kreeg een kind, dat met 11 maanden aan krampen overleed. Later vertoonde patiënt steeds meer het gewone beeld der epileptische dementie met schemertoestanden.

Ook wegens de overeenkomst der klinische verschijnselen nemen zij de nauwe verwantschap tusschen de Recklinghausensche en Bournevillesche ziekte aan.

De eerste gevallen tijdens het leven gediagnosticeerd.

Steeds meer tracht men de diagnose tijdens het leven te stellen. Kufs deelde bijv. in 1913, 9 gevallen, *tijdens het leven gediagnosticeerd*, mede, waarvan 2 door de obductie werden gecontroleerd. Waar vroeger uitsluitend onder de idioten werd gezocht, wordt door de kennis der huidafwijkingen ook eraan gedacht door onderzoekers niet verbonden aan idioten- en krankzinnigengestichten, dus uit hun particuliere praktijken, poliklinieken enz. Vandaar dat zich steeds meer de door de onderzoekers genoemde „abortive" gevallen gaan ophoopen. Zoo deelde Schuster in 1914 7 gevallen mede, die hij alleen klinisch had onderzocht. Slechts een kwam ter sectietafel. Ook van de anderen echter is de diagnose absoluut zeker. Zijn eerste drie gevallen waren geestelijk tamelijk goed, 1 en 2 kwamen zelfs op het gymnasium, 3 was debiel. Deze 3 gevallen nam hij waar in zijn ambulante praktijk, de vier gevallen met idiotie in idiotengestichten. Sch. uit de meening, dat er vermoedelijk nog vele gevallen zullen zijn zonder sterke psychische stoornissen.

Bij zijn eerste geval bestond geen imbecilliteit, terwijl de epileptische verschijnselen van ondergeschikte beteekenis waren. Alleen in de prilste jeugd (2¾ jaar) had hij kleine aanvallen, waarbij hij even bleef staan, diep ademde en lachte. Toen hij 7 jaar was kreeg hij adenoma sebaceum, 15 jaar aanvallen van migraine. Daarna ontwikkelden zich langzamerhand de duidelijke symptomen van hersentumor (stuwingspapillen, bloedingen in de papil, beiderzijds lichte abducensparese, de mondfacialis werd rechts wat later geïnnerveerd dan links.) Het gelijktijdig aanwezig zijn van adenoma sebaceum en epilepsie deed de diagnose als tubéreuse sclérose stellen, zoodat niet geöpereerd werd.

Bij de sectie bleek, dat de tumor zich bevond in de rechterzijventrikel.

Zijn geval 2 betreft een 19-jarigen jongen, weinig intelligent, vanaf de jeugd af en toe „wegblijven". Vanaf het 17e jaar epileptoïde kleine aanvallen. Vanaf het 3e jaar adenoma sebaceum. Aangeboren hartgebrek, voortdurend albuminurie.

Geval 3 is een man van 24 jaar, debiel. Van het 1e tot het 3e jaar en daarna weer vanaf het 20e jaar absences. Vanaf het 10e jaar adenoma sebaceum. Bovendien boven de oogen en op den romp drie à vier markstukgroote pigmentvrije vlekken, die zich niet boven de overige huid verheffen. Verder chagrijnleerachtige tumoren, links boven den bekkenkam en rechts achter onder den ribbenboog op de linker heup en in de onderbuikstreek. Ze liggen in een streek ongeveer overeenkomend met het 11e en 12e borstsegment. De gevallen 4, 5, 6 en 7 zijn laagstaande idioten met toevallen en adenoma sebaceum.

Zijn n°. 8 is een man met adenoma sebaceum zonder verdere verschijnselen van tubéreuse sclérose, echter hij heeft een kind met epilepsie, zoodat kind en vader samen de symptomen hebben der tubéreuse sclérose.

De eerste symptomen traden bij alle gevallen van Schuster in meerdere of mindere mate in de prille jeugd op. Het intellect was in drie gevallen, hoewel reeds volwassen, weinig of niet gestoord. Van de epilepsie zijn alle vormen aanwezig, die men ook bij de genuine epilepsie vindt, absences, aanvallen van migraine, aanvallen van angst en beklemmingsgevoel, groote toevallen. Ook wat het type van optreden der toevallen aangaat vindt men alle vormen.

Klinische symptomen van hersentumor.

Schuster bespreekt uitvoerig de verschillende huidafwijkingen die bij de tubéreuse sclérose kunnen voorkomen, waarop ik later zal terugkomen. Tumoren van hart en nieren worden door hem niet beschreven, echter wel bij zijn geval 1 een hersentumor. Kleinere knobbeltjes in de ventrikels waren door bijna alle onderzoekers bij de sectie gevonden. Grootere hersentumoren, waardoor het klinisch beeld verliep onder de verschijnselen van hersentumor echter alleen door Kaufmann-Fischer en Schuster.

Vooral de drie eerste gevallen van Schuster, uit zijn ambulante praktijk bewijzen, dat de diagnostiek veel gevorderd is. Door meer speciaal de aandacht te vestigen op de chagrijnhuid heeft hij de diagnostiek verrijkt. (Kufs had reeds vroeger afbeeldingen hiervan meegedeeld, maar Schuster vestigde meer de aandacht erop).

Omdat het adenoma sebaceum een bekend familaire ziekte is, bovendien in zijn geval 8 de vader adenoma sebaceum, het kind

epilepsie heeft, vermoedt SCHUSTER dat de tubereuse sclerose is een endogene hereditair-familiaire ziekte.

Evenals SCHUSTER neemt ook BERG geheel het standpunt in dat de neurofibromatosis en de tubéreuse sclérose als één ziekte moeten worden beschouwd.

Oogfundus afwijkingen.

v. d. HOEVE heeft de voor de diagnostiek belangrijke ontdekking gedaan, dat in vele gevallen in den oogfundus platte tumortjes gevonden worden en wel meestal van de retina, soms van de papil. Bij zijn geval 1 beschrijft hij ze als multiple platte weinig verheven retinagezwellen met incrustaties en een groeiende papiltumor, die cysteus degenereert en veel bloedinkjes bevat. Herhaalde lediging van de cysten in het glaslichaam, hierin ook bloedingen uit de gezwelmassa, bloedingen in het gezwel, die naar de periferie kunnen doorbreken.

Uit het bovenstaande litteratuur-overzicht en onze eigen gevallen kunnen wij nu een overzicht over de tubéreuse sclérose opstellen.

HOOFDSTUK IV.

ALGEMEEN OVERZICHT VAN DE KLINIEK DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.

Aetiologie en familie-anamnese.

De ziekte komt overwegend meer voor bij mannen dan bij vrouwen zoo tot 1913 (GALLUS) 46 mannelijke tegen 26 vrouwelijke individuën.

Waar het degeneratieve karakter der ziekte zoozeer opvalt, moet wel vooral veel gewicht gehecht worden aan endogene factoren. De families, waaruit de lijders spruiten, zijn meestal zwaar erfelijk belast, zoo wordt door tal van onderzoekers de nadruk gelegd op het voorkomen van drankzucht, tuberculose, krankzinnigheid, epilepsie, hydrocephalus, in zulke families. Ook valt op, dat de lijders vaak onechte kinderen zijn. Syphilis komt van zelf sprekend veel in dergelijke families voor, echter eenig oorzakelijk verband kan niet aangetoond worden.

Begin der ziekte.

Het *begin der ziekte* valt verreweg in het meerendeel der gevallen in de prilste jeugd. Men kan aannemen dat naarmate het degeneratieproces ernstiger is, de leeftijd, waarop de ziekte optreedt lager is. (Men zie hierover mijn overwegingen onder het hoofd „familiair optreden" blz. 49.) Gevallen waar het lijden gevonden werd bij onvoldragen vruchten zijn nog niet gepubliceerd. (Ik heb de familie verzocht mij bij eventueele abortus te berichten.) Het jeugdigste geval was dat van HARTDEGEN, dit kind was 2 dagen oud. Onder de 52 gevallen, waar van het begin der ziekte melding gemaakt wordt, viel dit bij 21 in de prilste jeugd, tot 4 jaar dan nog 25, tot 6 nog 4, tot 10 nog 2 gevallen. Slechts enkelen begonnen op meer gevorderden leeftijd (KAUFMANN 24 jaar, KIRPICZNIK 20 jaar, echter deze man had reeds vanaf 4 jaar adenoma sebaceum, zooals BERG bij de aanvulling van KIRPICZNIK's ziektegeschiedenis meedeelt.) Dat ons geval, begon op 20 jarigen leeftijd is dus wel een groote merkwaardigheid, ook ons geval 5 (15 jaar). Wanneer men zou

mogen aannemen, dat de ziekte ernstiger is naarmate zij zich eerder manifesteert, moet men dus ons geval 1 als een allerlichtst geval, misschien wel het lichtste der tot nu toe nauwkeurig beschreven gevallen aanzien.

Leeftijd van overlijden.

Het grootste aantal gevallen *sterft* onder de 5 jaar, dan nog velen onder de 10 jaar, slechts zeer weinigen bereiken een leeftijd boven de 30. Het geval, dat den *hoogsten leeftijd* bereikte, is dat van NIEUWENHUIJSE n l. 75 jaar. Ook hier viel echter het begin in de prille jeugd. Ongeveer gelijktijdig met het begin der epileptische krampen begint de stilstand of achteruitgang van het verstand. Dit begin verschilt noch in verschijnselen noch in wijze van optreden met dat van de gewone idiotie gecombineerd met epilepsie.

Verloop.

Het *verloop* is daarna meestal zeer langzaam progressief, de epilepsie verergert, de verstandsvermindering neemt toe, ook de huidtumortjes nemen in aantal en omvang toe. Dat het verloop zeer langzaam progressief kan zijn blijkt uit het geval NIEUWENHUIJSE, dat vanaf het 2e jaar epileptische toevallen had en waarbij op het 3e jaar verstandsachteruitgang werd waargenomen.

Prognose.

De *prognose* voor het leven wordt behalve door de epilepsie nog ongunstig beïnvloed door de vele schadelijke factoren, waaraan idioten blootstaan als onzindelijkheid, te weinig of overmatig eten enz. Bovendien door tumoren als in de prille jeugd harttumoren, verder nier- en hersentumoren. Als veelvuldige complicatie, die telkens en telkens weer door de onderzoekers wordt opgegeven geldt de tuberculose.

Tuberculose en tubéreuse sclérose. Doods-oorzaken.

Aan status epilepticus overleden in onze gevallen n°. 1 en n°. 10. Aan tumor cerebri n°. 5. *Tuberculose* komt in onze familie buitengemeen veelvuldig voor. De invloed van deze complicatie blijkt ook nog, wanneer men de *doodsoorzaken* nagaat. Zoo overleden aan status epilepticus 20, tuberculose 19, pneumonie 11, uraemie en hydrops 5, acute infectieziekten 5, operaties en ongelukken 4, enteritis 4, meningitis 2, marasmus 1 (GALLUS).

Ontwikkelingsstoornissen.

Tal van afwijkingen als gevolg van *ontwikkelingsstoornissen* worden opgegeven als ectopia testis, atrophie van de testikels, wegblijven van de puberteitsveranderingen, aplasie der ovariën,

infantiele uterus, hypoplastische arcus aortae, hydrocephalie, microcephalie, „Turmschädel", polydactylie, ontwikkelingsstoornissen aan de ooren enz. Ook in ons geval 7 komen ontwikkelingsstoornissen voor n.l. aan het rechter oor een verbinding tusschen de anthelix en helix ter hoogte van het tuberculum auriculae (Darwini) larynxluchtzakken,[1]) (prof. Kan) overgebleven pupillairmembraan, afwijkingen in de oogfundus berustend op ontwikkelingsstoornissen (prof. v. d. Hoeve).

Bijna alle leden der familie hebben een congenitaal slecht linker oog en hypermetropie.

Intellectstoornissen.

De *intellectstoornissen* zijn zeer verschillend. Sommigen zijn reeds bij de geboorte idioot bijv. het geval Hartdegen. Bij velen echter vindt men aangegeven, dat het kind in de eerste paar jaar zich in niets onderscheidde van andere gezonde kinderen. Op een bepaalden leeftijd meestal in aansluiting aan het optreden van epileptische krampen wordt stilstand of meestal achteruitgang van verstandelijke vermogens opgemerkt. Het spreken, dat het kind eerst normaal deed gaat verminderen en wordt gebrekkig, het reeds zindelijke kind wordt onzindelijk, begint te spelen met faecaliën. Karakterfouten treden op, oudere kinderen, die vroeger net en aardig waren worden onvriendelijk soms agressief, vertoonen sexueele fouten, tot ten slotte de stoornissen zoo erg worden, dat men tot gestichtsverpleging moet overgaan. Typische voorbeelden van zoo'n verstandsachteruitgang bieden onze gevallen 4 en 10. Van deze laatste zegt de zeer intelligente moeder het was „een pracht jongen, een schat van een jongen". Toen hij $1^1/_2$ jaar was, was er geen versje of hij kende het. Ons geval 4 was een vroolijk kind, met 13 maanden zindelijk, loopen en praten. Het was volgens de moeder het vlugste en liefste van al haar kinderen. Men krijgt in onze gevallen beslist den indruk te doen te hebben met een epileptische dementie dus een secundaire dementie. Dat dit echter niet in alle gevallen zoo is, blijkt uit de gevallen van tubéreuse sclérose waarbij idiotie bestond zonder epilepsie. Bourneville o.a. publiceerde reeds zoo'n geval (samen met Brissaud).

In de ergste gevallen gaat de verstandsvermindering zoo ver, dat men krijgt een zeer laagstaande idioot, die zich in deze gevallen in niets onderscheidt van andere vormen van idiotie.

[1]) Dit zijn zeldzaam voorkomende afwijkingen. *Kan* kon tot 1908 ongeveer 30 gevallen uit de litteratuur verzamelen. Men vindt ze bijna regelmatig bij de meeste apen.

Behalve de verstandsafwijking berustende op idiotie heeft men de epileptische dementie, die ik later zal bespreken. Bij het optreden van deze bij jonge kinderen is echter veelal later niet meer uit te maken of men met idiotie of met secundaire dementie te maken heeft.

Debilitas en normaal verstand.

Men vindt verder alle overgangen van de zware idiotie tot het normale toe. De gevallen van *debilitas* en *van normaal verstand* werden allen eerst in den lateren tijd gepubliceerd, nadat de diagnose door meerdere kennis der klinische verschijnselen ook gesteld werd bij individuën buiten de gestichten. Het bleek meer en meer, dat de idiotie wel een zeer belangrijk echter niet een onmisbaar symptoom was voor de tubereuse sclerose. Eerst werden deze gevallen als abortive gevallen opgevat, nu echter zoovele mededeelingen komen van weinig of niet gestoorde psyche is hiervoor geen reden meer. De gevallen van Kaufmann-Fischer, Manouiloff, Kirpicznik, 3 gevallen van Schuster, onze gevallen 1, 5 en 7 hadden weinig of geen verstandsvermindering. Zonder twijfel zullen in de toekomst nog vele zulke gevallen gevonden worden, vooral wanneer men door de wetenschap dat de tubereuse sclérose een familiaire ziekte is bij het vinden van een geval van tubereuse sclérose bij de familieleden gaat zoeken.

Epilepsie.

De *epilepsie* verschilt in geen enkel opzicht van de epileptische verschijnselen eenerzijds bij de genuine epilepsie anderzijds bij de idiotie uit andere gronden plus epilepsie. Wel meende Vogt een bijzonder type van epilepsie te kunnen aannemen n.l. de toevallen zouden zich gelijkmatig verdeelen en niet in den vorm van „gehäufte" toevallen optreden, daartegenover staat dat Bielschowsky en Gallus schrijven met vette letters gedrukt: „Die Neigung zu Anfallshäufungen möchten wir als ein wichtiges klinisches Symptom hervorheben". Zij hebben beiden gelijk, zoowel als bij de genuine epilepsie vindt men alle vormen vertegenwoordigd. Bij ons geval 4 ziet men af en toe een toeval; tegen de menstruatie, juist zooals bij de genuine epilepsie krijgt ze wat meer toevallen, soms een groep toevallen, echter ook onafhankelijk van de menstruatie treedt soms zoo'n statusachtige ophooping van toevallen op.

De meeste gevallen worden beschreven als beginnend met kleine aanvalletjes of absences. Voor zoo'n begin typisch zijn onze gevallen 7 en 10. Zoo'n absence wordt door de moeder „aanstootje" genoemd en als volgt beschreven: „krijgt hoog roode kleur, zit wezenloos

„te kijken, komt dan weer bij. Hij is dan heelemaal „weg". Valt „niet." Deze absences heb ik bij geval 7 behandeld met luminal $2 \times 0{,}025$ per dag, met volledig succes, terwijl een kuur met bromipine vooraf mislukt was. Na korter of langer tijd worden deze absences meer veelvuldig, en komen er groote toevallen bij, die zich noch wat aantal, noch wat groepeering, noch wat soort betreft onderscheiden van die der genuine epilepsie. Wel komen soms aanvallen voor van het Jacksonsche type, maar dit is uitzondering, bovendien is ook dit niet voor de diagnose bruikbaar, daar men precies zulke aanvallen vindt bij andere vormen van symptomatische epilepsie.

Geestelijke stoornissen samenhangend met epilepsie

Meestal ongeveer gelijktijdig met het optreden der toevallen begint ook een verandering der geestelijke functies, die in deze gevallen wel is op te vatten als secundair, althans nauw samenhangend met de epilepsie. Ze worden prikkelbaar, vechtlustig, plaagzuchtig, ons geval 4 speelde met vuur, liep de jongens achterna, sarde geniepig, trok kleine kinderen aan de haren, werd sexueel handtastelijk tegenover de broertjes. Steeds meer ontwikkelt zich verder het epileptisch karakter, ze worden egoïstisch, deelen niet meer aan de andere kinderen mede, worden brutaal en leugenachtig. Daarbij worden ze overdreven godsdienstig, zeer met zichzelf ingenomen, zoetsappig, lieverig, kleverig, overbraaf. (ons geval 4). (Gallus, Josephy e.a. meenen dat klinisch het verschil tusschen genuine epilepsie en tubéreuse sclérose o.a. blijkt uit het ontbreken van het epileptisch karakter bij deze laatste. Uit ons geval 4 blijkt dat dit onjuist is).

Later treden dan nog schemertoestanden op, waarvan men een typisch voorbeeld beschreven vindt bij ons geval 4. Deze patient biedt overigens vele manische symptomen n.l. grootheidsideeën, bewegings- en spreekdrang. Ze is afleidbaar en bemoeiziek. Een dergelijke epileptische psychose vindt men nog beschreven bij Bielschowsky en Gallus n.l. hun geval VII. Deze man hallucineerde had vervolgings- en hypochondrischen waan. Het geval van Buchholz vertoonde een beeld door hem als paranoia beschreven, grootheids- en vervolgingswaan, hallucinaties, langzaam toenemende dementia.

Haardsymptomen.

Haardsymptomen als aanvallen van het Jacksonsche type, paraplegie, hemiplegie en monoplegie zijn in vele gevallen geconstateerd (ons geval 4 en 10).

Huid-afwijkingen.

De beschreven *huidafwijkingen* kan men onderscheiden in zulke, die typisch zijn voor de tubéreuse sclérose, zoodanige die men bij tal van normale individuen aantreft en degenen, die vooral voorkomen bij de Recklinghausensche ziekte en in verband met de opvatting van de nieuwere schrijvers over de „Wesensgleichheit" van beide ziekten, ook bij de afwijkingen der tubéreuse sclérose beschreven zijn.

Of alle gevallen van de typische huidafwijkingen verwant zijn aan de tubéreuse sclérose is moeielijk uit te maken. De meest bekende aandoening n.l. het adenoma sebaceum komt zeker voor bij personen, die niet lijden aan tubéreuse sclérose, al was reeds lang bij de dermatologen bekend, dat veelvuldig de personen, die eraan lijden meer of minder een geestelijk defect hebben. Door Schuster is reeds medegedeeld, dat familieleden van lijders aan adenoma sebaceum aan epilepsie leden. Mogelijk dat deze gevallen zich in de litteratuur zullen gaan vermeerderen, In onze familie werden de huidafwijkingen, uitsluitend gevonden bij lijders aan tubéreuse sclérose.

Omgekeerd hebben ook lang niet alle lijders aan tubéreuse sclérose de typische huidafwijkingen. Deze zijn in ons geval 7 gering (beginnend adenoma sebaceum op het gelaat, beginnende chagrijnhuid op den rug en een groote platte naevus op de behaarde hoofdhuid) in geval 4 vrij sterk maar alleen op den rug. Bij de gevallen 1, 5 en 9 waren ze in geen geval sterk, mogelijk is de chagrijnhuid aanwezig geweest, daarnaar is niet speciaal gezocht. De vader heeft geen huidveranderingen.

Uitvoerige mededeelingen omtrent de huidafwijkingen kan men vooral vinden bij Vogt, Schuster, Berg.

Het meest veelvuldig komt voor en het gemakkelijkst te herkennen is het *adenoma sebaceum*, of epithelioma sebaceum disseminatum, of naevus sebaceum, naar den eersten schrijver hierover ook Pringle'sche ziekte genoemd. Het bestaat uit knobbeltjes van speldeknop tot linzengrootte, zelden nog grooter, die onmiddellijk bij elkaar, gedeeltelijk confluëerend, de huid van het gelaat symmetrisch bedekken, roodgeel tot donkerrood zijn, meestal in een vlinderfiguur aan weerskanten naast den neus, langs de nasolabiaalplooien staan. (beginnend bij ons geval 7 zie fig. 1).

(Mikroscopisch onderzoek zie het histopathologisch gedeelte).

Het tweede type is dat van Barlow. Het zijn afzonderlijk gelegen huidtumoren ter grootte van een hazelnoot, ze zijn meestal

tamelijk vlak en zijn vaak gelobd, ze gaan geleidelijk in de normale huid over, zijn rood en voelen tamelijk vast aan. Ook deze vindt men in het gelaat, echter meestal op de behaarde hoofdhuid. (Bij ons geval 7 vindt men een geel-bruine naevus op de kruin van het hoofd. Deze komt ongeveer overeen met de beschrijving van dit type, alleen bevat de tumor van ons geval meer pigment.) Op blz. 35 worden deze tumoren nader beschreven (Hornowski en Rudzki).

Van het derde type geeft Kufs een fraaie foto. Vooral Schuster heeft er de aandacht op gevestigd en er den naam „Chagrinhaut" aan gegeven. Omgeven door normale huid steken plekken af die onregelmatig begrensd zijn en doorsneden worden door fijne, evenwijdig loopende voortjes, die de kleur hebben van de normale huid of soms hoogstens een blauwe tint hebben. Zij verheffen zich slechts weinig boven de normale huid, waardoor ze gemakkelijk over het hoofd gezien worden. Zij gelijken veelal op na verbranding der huid ontstane, iets losse litteekens. De grootte wisselt, sommige plakaten hebben een doorsnede van ongeveer 3 c.M., andere zijn veel grooter, in ons geval 4 hebben ze een lengte doorsnede van ongeveer 6 c.M. Zeer merkwaardig is, dat deze huidveranderingen naar het schijnt uitsluitend gevonden worden ter hoogte van de bekkenstreek en wel meestal ter hoogte van den darmbeenkam.

De huidarts (dr. Timmers) beschrijft ze bij ons geval 4 als volgt: „Drie naevi. Papuleuse eruptie, waarbij geen verandering van huidkleur of huidteekening is, waarvan de papels ongelijk van grootte zijn, die bij aanspanning van de huid verdwijnen, een weeke consistentie hebben, vlak onder de epidermis gelegen zijn" (zie fig. 2).

Bij ons geval 7 zijn eveneens twee van deze plekken, de eene links op eenigen afstand van den wervelkolom ter hoogte van den darmbeenkam, de andere rechts ter hoogte van de 12e rib.

Deze plekken zijn niet gemakkelijk te vinden, ik had de grootste moeite ze te demonstreeren op de vergadering van Zuid-Hollandsche neurologen. Later bleek me echter, dat ze veel duidelijker worden, wanneer men den patiënt laat achterover buigen, de rimpels worden dan veel dieper.

Fraaie foto's van deze drie typen vindt men bijv. bij Kufs. Veelal komen ze gelijktijdig voor bij een individu, soms ieder afzonderlijk.

Verder wijst Schuster op het voorkomen van speldeknop tot

linzengrootte, grijs-geele, iets boven het huidniveau zich verheffende vlekken. Deze ronde of ovale vlekken kunnen ook in het gelaat of op de extremiteiten worden aangetroffen, bevinden zich echter meestal op de huid van den rug, van de borst of van den buik. Hij meent, dat het dezelfde zijn als die door de Franschen bij de Recklinghausensche ziekte als café-au-lait-vlekken beschreven zijn.

Het komt mij voor, dat dit niet juist is. De pigmentvlekken bij Recklinghausen verheffen zich naar ik meen niet boven het huidniveau. Het lijkt me, dat de hier door Sch. beschreven plekken naevi zijn zooals op de kruin van ons geval, echter deze is veel grooter, deze naevus is bijna zoo groot als een gulden.

Zulke vlekken zijn ook bij ons geval 4 op den rug te vinden.

Nog onderscheidt Schuster een gelocaliseerden vorm van naevusachtige producten nl. speldeknop tot erwtgroote fibroma pendula, die zich in den nek en in de halsstreek bevinden. Kufs geeft van deze afwijking die bij zijn geval IV voorkomt een fraaie foto.

De dan nog door Schuster beschreven afwijkingen als moedervlekken en enkele fibroma pendula hebben ook volgens hemzelf voor de diagnose geen waarde.

Tumortjes in den mond.

Kufs beschrijft nog een zeer interessante afwijking *in den mond* bij zijn geval IV. De oppervlakte van de tong is op de voorste helft met roode, vaste, framboosachtige woekeringen dicht bezet. De groote knobbels zijn erwtgroot en bevinden zich in de mediaanlijn Dergelijke echter vlakkere plekken vindt men op het harde verhemelte naast de raphe en eenige aan de processus alveolaris van de linker bovenkaak. Vlakke papillaire woekeringen zitten in groot aantal op het slijmvlies van de linkerwang.

Oogfundus.

In den *oogfundus* komen naar het schijnt in zeer veel gevallen tumoren voor (v. d. Hoeve). Typisch zijn multiple platte, weinig verheven retinagezwellen, soms van de papil, soms bevatten deze tumortjes cysten en bloeduitstortingen. Bij onze gevallen 4 en 7 vond Prof. v. d. Hoeve witte vlekjes. Hij beschouwt ze òf als beginnende tumoren, of als ontstekingsproducten. Men kan de vlekjes bij het gewone spiegelen gemakkelijk vinden. Bij geval 7 ligt er een in het omgekeerde beeld vlak onder de papil. Er ligt geen pigment omheen. Bij ons geval 3 vond prof. v. d. Hoeve een typische grauwwitte ronde tumor in het netvlies. Het meisje heeft geen verdere verschijnselen van tubéreuse sclérose, wel vrij veel naevi op den rug.

Niertumoren.

Bij ongeveer 40 % der gevallen worden *niertumoren* gevonden, bijna steeds multipel in beide nieren, echter klinisch geven deze meestal geen symptomen. In de latere stadia vindt men soms albuminurie en hyaline cylinders. Als oorzaak van den dood wordt soms opgegeven hydrops en in enkele gevallen uraemie.

De tumoren blijven meestal klein, echter in enkele gevallen werden ze zoo groot, dat ze palpabel waren. Het geval Kirpicznik werd geöpereerd, de nier werd weggenomen, echter kort er na stierf de patient onder verschijnselen van uraemie. Ook voor den chirurg is het dus noodig in zulke gevallen te zoeken naar verschijnselen van tubéreuse sclérose.

Dat de tumoren zeer langen tijd betrekkelijk onschuldig kunnen blijven, blijkt uit het geval Nieuwenhuijse, de patiente had multipele, kleine niertumoren en werd 75 jaar oud.

In onze gevallen werden geen niertumoren gevonden, hoewel speciaal door den patholoog-anatoom (Prof. Landsteiner) erop gelet is. Mikroscopisch werden de nieren helaas niet onderzocht.

In verband met hetgeen Peutz mij mededeelde, nl. dat Lindström (Arbeiten a. d. Pathol. Inst. der Univ. Helsingfors, Neue Folge, Bd. II, Heft 3—4. 1921) in een uitvoerige studie: „Studiën über maligne Nierentumoren" berichtte hoe hij in 23 gevallen van de 40 alleen het enkele verschijnsel zag van dikwijls urineeren, terwijl de urine geen afwijking vertoonde, is het wel van belang dat de frequentie van urineeren van ons geval 4, per etmaal 16 bedroeg. Bovendien had ze polyurie (3 L.) en steeg bij de concentratieproef het S. G. te langzaam. Ook ons geval n°. 7 urineert dikwijls.

Harttumoren.

De *Harttumoren* zetelen in de hartspier, en geven geen klinische symptomen. De lijders overleden allen in de prille jeugd.

Het kind, dat den hoogsten leeftijd, n.l. 9 jaar bereikte, was dat door Hornowski en Rudzki meegedeeld werd; echter hiervan is geen microscopisch onderzoek gepubliceerd.

Hersentumoren.

Kleine tumoren van de zijventrikels worden in bijna alle gevallen beschreven. Echter slechts zelden geven ze klinische symptomen van *hersentumor*. Wel merkwaardig, dat in de drie gevallen, waar deze tumoren zoo groot waren, dat ze het klinisch beeld beheerschten nl. in die van Kaufmann-Fischer, Schuster en ons geval 5 de eigenlijke verschijnselen der tubéreuse sclérose zoo zeer op den achtergrond bleven. Zoo hadden alle drie een goed intellect, bij

Schuster waren slechts zeer weinig epileptische verschijnselen, bij Kaufmann-Fischer en het onze was niets van epilepsie.

In geen der drie gevallen kon de locaaldiagnose gesteld worden, ze gaven alleen de algemeene tumorsymptomen.

De kleinere ventrikeltumoren geven geen symptomen, veelal ook geen hydrocephalus, (ons geval 10 gaf het echter wel) zoodat ze alleen pathologisch anatomisch van belang zijn.

Op de pathologische anatomie zal later worden ingegaan.

Andere tumoren.

Myomen van de maag worden opgegeven door Jelliffe and White. Het leiomyosarcoom van den vader van onze gevallen moet ook wel als behoorend bij het beeld gerekend worden.

Het *duodenum* van het geval van Tailer was bezet met talrijke knobbeltjes van harde consistentie.

Polyposis van den dunnen darm wordt beschreven door Fischer. De geheele dunne darm was overzaaid met kleine, deels wratachtige deels bloemkoolachtige gesteelde en niet gesteelde polypen tot erwtgroot. Ook in het rectum zaten ongeveer 20 polypen.

Multiple uterusmyomen deelt Kufs mede.

Haarden in de schildklier werden meermalen gevonden, ook enkele malen *levergezwelletjes.*

Familiair optreden.

Het *familiair optreden* der ziekte wordt met zekerheid slechts opgegeven door Berg. De grootvader had een inoperabelen tumor, overleed op 64 jaar. De vader had vanaf zijn 4e jaar adenoma sebaceum. Op school was hij een goed leerling, ging naar de opleidingsschool voor onderofficieren. Later werd hij „bureaudiätar" der stad. Vanaf zijn 20e jaar kreeg hij af en toe epileptische toevallen. Op 29 jaar werd hij van een niertumor geöpereerd, waarna hij aan uraemische verschijnselen overleed. Het kind Helene kreeg vanaf haar 4e maand epileptiforme toevallen. Zij had adenoma sebaceum en overleed na status epilepticus op 8 jarigen leeftijd. Bij de obductie werd tubéreuse sclérose gevonden. In de linker nier een kersepit groote tumor.

De gevallen van Schuster zijn om familiariteit aan te toonen wel wat te vaag, het meerendeel der gegevens over de familieleden komt uit de anamnese die toch niet als betrouwbaar kan gelden. Sch. neemt bijv. epilepsie aan, wanneer de anamnese van „Krämpfe" spreekt. Zoo bij geval 1: „die Grossmutter der Mutter des Pat. also die Urgrossmutter litt an Krämpfen. Bij geval III „die Mutter

der Frau H. (also die Grossmutter Mütterlicherseits unseres Pat.) soll an Krämpfen gelitten haben. Het eenige geval waar met voldoende zekerheid familiariteit kan worden aangenomen is geval IV. Ook hiervan zijn de opgaven echter zeer vaag. Bijv. de zin „Zwei ältere Schwestern des Pat. sollen nach Angabe der Mutter ein grösseres Muttermal an der Schulter haben" wordt door hem voldoende geacht om aan te geven, dat 2 zusters van den patient aan huidaandoeningen leden, die samenhangen met tubéreuse sclérose. Dergelijke huidafwijkingen vindt men bij bijna ieder mensch.

Bij geval IV echter geeft hij ook op, dat de broeder van den vader vanaf zijn 14e jaar aan toevallen leed en adenoma sebaceum gehad zou hebben. Hij overleed in Wuhlgarten. Anders wordt er niets van medegedeeld. Het komt mij voor, dat dit geval toch wel als tubéreuse sclérose kan worden aangenomen. Het kind zelf werd een maand te vroeg geboren, heeft vanaf 6 maanden epileptiforme krampaanvallen. Het is sterk achterlijk, zoodat schoolbezoek niet mogelijk was. Het heeft adenoma sebaceum en „chagrinhaut". Bij de publicatie was het nog in leven.

Dan komen onze gevallen, die duidelijk familiair zijn.

De familiariteit is voor de diagnostiek van groot belang, men zal toch lichte gevallen, die slechts weinig symptomen bieden kunnen diagnosticeeren, wanneer men een duidelijk geval in de familie kent. Zoo zal men in gevallen van hersentumor, van niertumor, terdege de familieanamnese ook in de richting der tubéreuse sclérose moeten opnemen; men zal in gevallen van niertumor met in de familieanamnese tubéreuse sclérose nauwkeurig speuren naar geringe huidafwijkingen, als chagrinhaut en adenoma sebaceum, ook naar epilepsie en absences en in gevallen van niertumor en hersentumor waar tubéreuse sclérose kan gediagnosticeerd worden, niet opereeren daar deze tumoren bijna steeds multipel zijn.

Ook voor de genese echter is de familiariteit van groot belang. Hierdoor staat toch tevens vast dat men met een hereditair endogeen lijden te doen heeft.

Wanneer men in onze familie de leeftijden nagaat waarop de ziekte optrad, krijgt men een zeer merkwaardig resultaat, n.l.

de vader met myosarcoom 47 jaar.	7. C. de 1e symptomen 11 jaar.
1. P. de 1e symptomen 20 „	9. Abortus.
4. A. „ „ „ 6 „	10. L. de 1e „ $2^1/_2$ „
5. M. „ „ „ 15 „	11, 12, 13. Abortus.

Bij de gevallen Berg is dit als volgt:

vader niertumor, 64 jaar,
zoon tub. sclerose + niertumor, 20 jaar,
dochter tub. sclerose + niertumor + idiotie, 4 maanden.

Bij de gevallen van Schuster:

vader's broeder toevallen + adenoma sebaceum, 12 jaar,
patient 6 maanden.

Men ziet in deze gevallen, dat naarmate het geslacht verder gaat, de leeftijden waarop de ziekte zich manifesteert, vervroegen. Het sterkst spreekt dit in die gevallen, waar verschillende generaties zijn aangetast. Maar ook in hetzelfde gezin gaat deze regel op met uitzondering van geval 4.

Men kan dus zeggen, dat naarmate de ziekte der ontwikkeling langer in de familie is, de ontwikkelingsstoornis ernstiger wordt.

Wanneer men deze regel vergelijkt met hetgeen hieromtrent bij andere familiaire ziekten bekend is, blijkt het volgende.

Bij de meeste hereditaire ziekten begint de ziekte op een bepaalden leeftijd. (Tay-Sachsche familiaire idiotie in het 1e jaar, pseudohypertrophische vorm der progressieve spierdystrophie in de eerste 10 jaar, de juveniele in de 2e 10 jaar).

Men heeft ook ziekten, waarbij de begintijd vervroegt en wel gedeeltelijk in dien zin, dat ieder jonger lid der familie op jongeren leeftijd getroffen wordt als de eerst voorafgaande (cf. Jendrassik in het handboek der Neurologie v. Lewandowsky) deels in dien zin, dat bij opvolgende generaties de latere generatie eerder getroffen wordt (Huntingtonsche chorea (Heilbronner), Heredoataxie (Brown) hereditaire tremor, hereditaire opticusatrophie.

De kennis van dezen regel is van groot belang voor de waardeering der histologische vondsten in verband met de genese der ziekte. Men zal toch het best de genese kunnen bestudeeren bij gevallen, die een beginnende afwijking vertoonen, dus bij die gevallen, die op hoogen leeftijd zich manifesteeren.

Wanneer men hierop de litteratuur naslaat blijkt, dat de hoogste beginleeftijden zijn het geval van Kaufmann—Fischer (24 jaar), waarvan geen histologisch hersenonderzoek gepubliceerd is, en daarna ons geval n°. 1. Het geval Kirpicznik kreeg ook eerst op 20 jaar toevallen, echter had vanaf het 4e jaar adenoma sebaceum. De hersenen zijn echter onvoldoende onderzocht, zoodat dit onderzoek geen nieuwe gezichtspunten biedt. Ook de anamnese

werd door K. zeer onvoldoende meegedeeld en later door Berg aangevuld.

Men ziet, dat ons geval n°. 1 het geval is, waar de afwijking het laatst is opgetreden, dus kan men aannemen, dat de veranderingen het geringst zullen zijn, van alle tot nu gepubliceerde gevallen. Nog valt bij de tot nu toe bekende gevallen van familiariteit op, dat de erfelijkheid langs de mannelijke linie voortschreed. In de gevallen van Berg en Schuster is dit zeer duidelijk, wanneer men het maagmyoom van den vader van onze gevallen ook rekent als behoorende bij de tubéreuse sclérose, komt dit ook bij onze gevallen uit.

Diagnose.

Men zal de *diagnose* kunnen stellen, wanneer men vindt idiotie, epilepsie en de boven genoemde huidafwijkingen. Naarmate meer van de genoemde symptomen gelijktijdig optreden, kan men met te meer zekerheid de diagnose stellen. De sombere uiting van Vogt in 1908 dat de tubéreuse sclérose een dier ziekten is, die niet tijdens het leven gediagnostiseerd kan worden, is voornamelijk door zijn eigen toedoen niet meer geldig.

In sommige gevallen zal men niet verder kunnen komen dan een waarschijnlijkheidsdiagnose. Waar nu echter de familiariteit voldoende vaststaat, zal ook dit in sommige gevallen de diagnostiek te hulp komen.

De verwantschap tusschen de tubéreuse sclérose en andere endogene héréditaire ziekten.

Wanneer men de tubéreuse sclérose *vergelijkt met de andere héréditaire ziekten* moet men zich goed doordrongen gevoelen van het feit dat alle hereditaire ziekten in hun veelvuldige klinische symptomen verwantschap vertoonen en dat er overgangen tusschen de verschillende ziekten bestaan. Jendrassik heeft vooral hierop den nadruk gelegd. Wanneer Orzechowski en Nowicki, Bielschowsky, Freund, Berg, Schuster e. a. dan ook telkens wijzen op gemeenschappelijke symptomen met de Recklinghausensche neurofibromatosis zeggen ze daarmee niets bijzonders. Veel meer bijzonder zou het zijn, wanneer deze beiden geen gemeenschappelijke symptomen hadden. Zoo komen bij beiden veelal verstandsdefecten voor, ook epilepsie. Echter men moet zich wel herinneren dat men hetzelfde vind bij de heredoataxie, en soms bij de Huntingtonsche chorea.

Wanneer men beide ziekten wil vergelijken is het nuttiger te zoeken naar symptomen, die erop wijzen, dat men met verschillende

ziekten te maken heeft. Zoo is epilepsie bij tubéreuse sclérose bijna steeds, bij neurofibromatose slechts zelden aanwezig. Tumoren, duidelijk uitgaande van de zenuwstammen zijn bij tubéreuse sclérose niet beschreven en ook al zou het geval Orzechowski Nowicki met zekerheid tubéreuse sclérose zijn, dan nog mag men niet méer zeggen, dan dat in dit geval beide ziekten gecombineerd waren. Dat zulke combinaties bestaan behoeft niet te verwonderen, want het zijn beide endogeen hereditaire familiaire ziekten hoofdzakelijk gelocaliseerd in het zenuwstelsel en beiden ten nauwste samenhangend met ontwikkelingsstoornissen.

Acusticustumoren werden bij de tubéreuse sclérose nooit gevonden. Nier, hart, ventrikeltumoren werden bij neurofibromatose nooit gevonden.

Om klinische reden is er dus geen grond beide ziekten als een te beschouwen. Op de pathologisch-anatomische verschillen kom ik later terug.

Gemeenschappelijke symptomen vindt men bij alle ziekten die berusten op ontwikkelingsstoornissen, dus bij de verschillende vormen der idiotie en epilepsie.

Wel interessant is het dat Perusini in 1905 de meening verdedigde dat epilepsie, diffuse sclerose en tubéreuse sclerose slechts een ziekte was. Er zou alleen verschil in quantiteit, niet in qualiteit bestaan. Schuster voelt om klinische redenen ook wel iets hiervoor.

Bielschowsky en Freund publiceerden combinaties van tubéreuse sclerose en Wilsonsche ziekte.

TWEEDE GEDEELTE

OVER

DE PATHO-HISTOLOGIE DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.

HOOFDSTUK V.

SAMENVATTING DER LITTERATUUR OVER DE PATHO-HISTOLOGIE DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.

A. *De voorstanders der theorie van de ontwikkelingsstoornis van het parenchymateuse weefsel.*

Zooals ik in de inleiding reeds aanstipte staan, wat aangaat de opvatting der ziekte, twee meeningen tegenover elkaar. De eerste is die, waarbij aangenomen wordt, dat de ziekte bestaat uit een primaire ontwikkelingsstoornis van den parenchymateuzen aanleg.

De voornaamste aanhangers van deze opvatting zijn PELLIZZI, GEITLIN, VOGT, NEURATH, PERUSINI, BONFIGLI, VOLLAND, DE MONTET, HORNOWSKI en RUDZKI, BABONNEIX, NIEUWENHUYSE.

De tweede opvatting is die, waarbij wordt aangenomen, dat de primaire stoornis berust op een blastomateuse ontwikkeling der neuroglia-elementen. Deze opvatting is vooral verdedigd door BIELSCHOWSKY en aangenomen door zijn medewerkers GALLUS en FREUND ook door SCHUSTER en BERG.

Theorie der ontwikkelingsstoornissen.

PELLIZZI heeft als eerste de meening verdedigd, dat de ziekte een rechtstreeks gevolg is van ontwikkelingsstoornissen.

Zijn 1ste geval betrof een idioot met epilepsie. Macroscopisch werd het gewone beeld der tubereuse sclerose gevonden. Microscopisch: de tubera bestaan voornamelijk uit neuroglia en vertoonen ook spincellen. Tubera, die opvallen door grootere hardheid, bestaan uit een vast glianetwerk, weinig spincellen. Aan den rand is de glia minder dicht, neemt naar het midden in dichtheid toe. Wat zenuwcellen aangaat: 1°. Waar de glia zeer dicht is ontbreken zenuwcellen geheel en al. 2°. De zenuwcellen nemen van den rand naar het centrum in aantal af. 3°. In de haarden, die er uitzien als hypertrophische windingen, zijn overal zenuwcellen aanwezig echter verminderd in aantal en ziekelijk veranderd. 4°. Naar den rand der haarden nemen deze cellen in aantal toe, en komen minder gedegenereerde cellen voor. Groote atypische cellen komen in de tuberositeiten voor, ze zijn rond met groote kern, hebben plompe uitloopers, een homogenen inhoud, velen hebben veranderingen aan kern, omtrek en volumen. In de tubereuse haarden ontbreken de

groote pyramidecellen, bovendien zijn de zenuwcellen op abnormale wijze gerangschikt.

Onder de schorshaarden vertoont ook het merg sclerose, echter minder sterk dan de schors. *In het merg liggen talrijke zenuwcellen van het type van de derde schorslaag, onregelmatig gelegen,* zonder bepaalde oriënteering. Geen ontstekingsverschijnselen. Van de mergvezels zijn de tangentiale vezels in de haarden verdwenen, ook het vlechtwerk.

Bij het 2de en het 3de geval werd ongeveer hetzelfde beeld gevonden. *Ook daar trof hij talrijke gangliëncellen in het merg aan.*

Onder de tuberositeiten onderscheidt PELLIZZI twee typen: *a.* groote ronde hypertrophische plaatsen met onregelmatigen omtrek en een duidelijke inzinking in het midden; *deze plaatsen bevatten tertiaire groeven; b.* dergelijke plaatsen zonder tertiaire groeven en zonder inzinking in het midden. PERUSINI vult deze onderscheiding aan door te zeggen, dat er ook tuberositeiten voorkomen *met tertiaire groeven* echter zonder centrale inzinking.

Volgens PELLIZZI (evenals na hem BONOME, GAVAZZENI, SACHS e.a.) berusten de hersenafwijkingen bij de tubereuse sclerose op een anomalie van de histogenetische ontwikkeling van de hersenschors. Alle pathologische processen in engeren zin ontbreken, evenals alle verschijnselen, die wijzen op een voortschrijden der afwijking.

De histologische anomalieën bestaan hoofdzakelijk in onregelmatigheden van den vorm, de verdeeling, de oriënteering en de plaats der nerveuse elementen in de hersenschors en zijn het gevolg van een afwijking van degeneratief histologisch karakter; in zeker opzicht is het een atavistische voornamelijk echter teratologische ontwikkelingsanomalie. De oorspronkelijke afwijking betreft de nerveuse elementen, een defect in de histogenese van de schors en de deelname der neuroglia is geheel van secundairen aard, zoodat de sclerose slechts het eindproces, niet het oorspronkelijk moment beteekent.

Het aannemen van een gedissemineerde corticale histioatypie berust op het volgende:

1°. Het voorkomen, en wel in iederen knobbel van een groot aantal reuzencellen, die verspreid liggen over de geheele dikte der schors en ook in de witte stof en nog enkele eigenschappen bezitten, die herinneren aan embryonale elementen.

2°. *Het voorkomen van talrijke zenuwcellen in deelen der witte stof, die gelegen zijn onder de door het ziekelijke proces getroffen schorsgedeelten.*

3°. Het ontbreken van ontstekingsverschijnselen.

De tubéreuse sclérose, de genuine epilepsie en de diffuse sclérose verschillen slechts in intensiteit, niet in qualiteit.

Zoowel PELLIZZI als PERUSINI zijn overtuigd, dat schijnbaar normale plaatsen van de schors het nergens zijn. Dit is een reden voor PERUSINI om het begrip van *gedissemineerde* corticale histioatypie te laten vallen en de ziekte onder te brengen bij de groote groep der *diffuse* histioatypieën, waardoor hij verband brengt tusschen de bevinding bij de tubereuse sclerose, de genuine epilepsie en de diffuse sclerose, die hoogstens in intensiteit, niet in qualiteit van elkaar verschillen.

GEITLIN vond in hoofdzaak dezelfde afwijkingen als PELLIZZI. Van de reuzencellen zegt hij, dat men deze voornamelijk in het centrum der haarden vindt, in het stratum zonale vond hij ze niet. Men vindt ze voornamelijk daar, waar sterke gliawoekering is, ze liggen hier veelal in groepen. Ze toonen geen samenhang met het gliaweefsel, daarentegen vindt men alle overgangen naar de gangliëncellen. Hij beschrijft de glia uitvoerig, die zich als dicht weefsel tot ½ cM. diepte in de schors uitstrekt. In de glia vindt men bundel- en waaierfiguren. GEITLIN beschrijft de parenchymhaarden in het merg, nl. celkolonies, bestaande uit nerveuse elementen, reuzencellen en veel gliaweefsel, die in het merg liggen en gedeeltelijk met de schors samenhangen. Hij is de eerste, die op het voorkomen van deze *heterotopieën* wijst.

Over de groote cellen meent GEITLIN, dat deze ontstaan zijn uit neuroblasten, die niet tot aan de schors gekomen zijn, of wel daar aankwamen, maar wegens ontwikkelingsstoornis zich niet tot normale zenuwcellen konden vormen.

De vegetatieve functies hebben bij hen de overhand genomen, doordat de gestoorde cellen niet in staat waren, volgens de hun opgelegde taak hun functies uit te oefenen, hierdoor is een levendige proliferatie ontstaan.

PERUSINI nam in hoofdzaak hetzelfde waar als PELLIZZI. Over de *neuronophagie* zegt hij: „van leucocytaire, bindweefselige, of neuroglieuse natuur, door diapedesis uit de vaten getreden, of door proliferatie uit het steunweefsel op den prikkel, die ook de celveranderingen te voorschijn roept, ontstaan, zullen deze ronde elementen de zenuwcellen aangrijpen verslinden, vernietigen. Zij zullen in hun binnenste dringen, zich voeden van hun substantie, door zich om hen heen te leggen, of door extracellulaire vertering, in het kort zij zullen hen phagocyteeren."

Ook GEITLIN en VOGT vonden deze neuronophagie en het ten gronde gaan van gangliëncellen. Meestal is een gliawoekering over

de geheele schors aanwezig. Ook zij vonden deze gliawoekering buitengewoon sterk, waardoor figuren der „zerstausten Haare", en „gekreuzte Schwerter" ontstaan. Zij vatten, evenals PELLIZZI. de gliawoekering echter als secundair op.

Heterotopieën. Vooral H. VOGT steunde in zijn beide publicaties over de tubereuse sclerose zeer krachtig de theorie van PELLIZZI. Hij wijst o.a. op de *heterotopieën*, door GEITLIN reeds gevonden en kent er de waarde aan toe, van een fundamenteel symptoom voor de opvatting der ziekte. Macroscopisch zijn ze als matte vlekken zichtbaar. Een haard bij GEITLIN was streepvormig in de lengterichting der radiaire mergvezelen. De er boven liggende schors vertoonde veranderingen, dichte glia en stoornis der cellagenorde. VOGT vat ze op als bestanddeelen der grijze stof, die in het merg verlegd zijn, een gevolg der onvoltooide architectoniek.

Afzonderlijke gangliëncellen in het merg. Tal van onderzoekers uit vroegeren en lateren tijd als BOURNEVILLE, BRISSAUD, PHILIPPE, NEURATH, GAVAZZANI, JACOBAEUS, PELLIZZI, PERUSINI, VOGT, VOLLAND e.a. *vonden gangliëncellen in het merg*. (Zie ook hetgeen JAKOB hieromtrent zegt, pag. 106).

VOLLAND vond de volgende cellen of celgroepen in het merg: 1°. afzonderlijke gangliëncellen; 2°. afzonderlijke groote cellen van glieustype; 3°. groepen groote cellen; 4°. Haarden van gangliëncellen; 5°. Haarden van groote glieusecellen en gangliëncellen; de laatste dragen een embryonaal karakter. Gliaweefsel, dat in zijn structuur herinnert aan de gliose van de schorshaarden.

BUNDSCHUH en NIEUWENHUYSE vonden als verdere afwijking, die wees op een ontwikkelingsstoornis de uit de embryonaalperiode overgebleven door RANKE beschreven *superficieele korrellaag*. Terwijl NIEUWENHUYSE in zijn gevallen vond de Cajalcellen of horizontaalcellen, d. z. foetale gangliëncellen, die gevonden worden in de randzone. Verder vond NIEUWENHUYSE nog groepen gangliëncelachtige produkten in de bovenste schorslaag en gedeeltelijk in de randzone. N. wijst op de overeenkomst van deze bevinding met de als status verrucosis simplex door RANKE beschreven ontwikkelingsstoornis, hoewel N. zelf bezwaar heeft ze als zoodanig te bestempelen.

Vrijwel alle onderzoekers bv. ook DE MONTET, HORNOWSKI, RUDZKI, BABONNEIX houden de ziekte voor een ontwikkelingsstoornis „la sclérose tubéreuse doit être considérée comme une sorte de „malformation congénitale, comme une anomalie du développement „histogénétique de l'écorce cérébrale. Les lésions debutent par les „éléments nerveux et non par la névroglie." (BABONNEIX).

Groote cellen. De meeste aandacht is door de verschillende onderzoekers steeds gewijd aan *de „groote" cellen*. HARTDEGEN gaf er reeds zeer fraaie teekeningen van en beschouwde ze als ganglionaire tumorcellen.

Hij beschreef ze als volgt:

„Talrijke opvallend groote gangliëncelachtige produkten, zeer onregelmatig, soms in groepen bij elkaar, soms afzonderlijk, ze verschillen aanmerkelijk van elkaar in grootte en vorm, bezitten duidelijke en soms zich ver uitstrekkende uitloopers, een groote ovale kern met duidelijk zichtbaar kernlichaampje en een homogeen, niet gepigmenteerd protoplasma." Brückner zegt: „hier en daar ziet men groote onregelmatige, multipolaire gangliëncellen met een buitengewoon sterk gezwollen blazige kern." Scarpatetti spreekt van pyramidecellen, die plomp, opgezwollen zijn en bij welke de korreling van het protoplasma onkenbaar veranderd is. De gangliëncellen hadden de meest verschillende vormen aangenomen, meestal de pyramidevorm geheel opgegeven en hun asrichting veranderd. Dit geldt vooral van die cellen, die bijna tot de dubbele grootte gezwollen zijn.

Philippe „40 tot 60 μ metende cellen met weinig talrijke plompe uitloopers. Hij houdt de cellen voor reusachtige spincellen." Jacobaeus „enorm „groote gangliëncellen. Zij zijn van wisselende grootte, zoodat men over- „gangen in normale, polymorphe of groote pyramidecellen kan zien. Ze zijn „zeer verschillend van vorm soms typische pyramidecellen, dan weer „polymorphe cellen, echter van enorme afmetingen, soms ovaal, bijna „rond tot spoelvormig." Stertz: „de groote cellen worden samengesteld uit morphologisch zeer verschillende produkten, sommigen gelijken hypertrophische gangliëncellen, anderen hypertrophische astrocyten. Men vindt ook overgangsvormen van de grootste — wat omvang aangaat, staande tusschen de voorhorencellen van het ruggemerg en de spinaalgangliëncellen tot normale gangliëncellen eenerzijds en tot de in groot aantal aanwezige kleine astrocyten anderzijds.

PELLIZZI neemt ook voor deze cellen ontwikkelingsstoornissen aan. Hij zegt:

„Groote cellen, die herinneren aan embryonale cellen, aan groote zenuwcellen van het neuroglioom en aan de reuzenpyramiden van Betz. P. vond ze slechts in de schors, behalve in het stratum zonale, in het merg slechts een enkele afzonderlijke. Hun uitloopers kunnen zich in alle richtingen uitstrekken. Pellizi en Perusini leggen den nadruk op het uitgesproken embryonale karakter.

HARTDEGEN, BRÜCKNER, SCARPATETTI, TEDESCHI, PELLIZZI, PERUSINI, MANOUILOFF, UGOLOTTI, BONOME, GEITLIN, DE MONTET, HORNOWSKI-RUDZKI, BABONNEIX, NEURATH e. a. meenen, dat de groote cellen ganglieuse elementen zijn, PHILIPPE, HUDOVERNIG, BONFIGLI houden

ze voor glieuse elementen, STERTZ, JACOBAEUS, VOGT, VOLLAND, NIEUWENHUYSE nemen aan, dat er zoowel ganglieuse als glieuse vormen zijn.

De groote cellen zijn ontstaan uit de neuroblasten.

GEITLIN meent dat de groote cellen zijn ontstaan uit de in hun ontwikkeling geremde neuroblasten. Voor deze hun bestemming, hetzij in de schors, hetzij in de groote gangliën bereikten, bleven ze steken; doordat ze hun eigenlijke functie niet konden uitoefenen, gingen ze over tot vegetatieve functies en kwamen tot proliferatie. Hij beschouwt de atypische cellen als het wezenlijke en ook het primaire van de verschillende produkten, ook van de schorshaarden.

VOGT meent, dat ze embryonaal zijn in zooverre, dat ze het karakter missen, zich naar een bepaalde richting voldoende te differentieeren. Evenals GEITLIN vond hij tal van overgangen tusschen de groote cellen en embryonale voorstadieën der gangliëncellen. In menig opzicht toonen ze zich verwand aan de gangliëncellen door bijv. de eigenaardige uitloopers, den vorm van de kernen en vooral door de door BIELSCHOWSKY kleuring zichtbaar te maken neurofibrillen, hetgeen VOGT en ALZHEIMER gelukt is. V. neemt als waarschijnlijk aan, dat de groote cellen niet van één natuur zijn, maar dat sommigen meer ganglionair, anderen meer gliomateus zijn. De eerste vindt men in de schorshaarden, afzonderlijk in de schors, in de heterotopieën, in het algemeen liggen ze afzonderlijk. De 2°. in dichte hoopen in de ventrikeltumoren, ook in de grootere heterotopieën, en hier en daar in de schors. De groote cellen hebben een minus aan specifiteit, een plus aan vegetatieve eigenschappen „sie „sind teilungs und vermehrungsfähig, wie es die Gangliënzelle über„haupt nicht, die Gliazelle nicht in dieser Art und nur unter beson„deren Bedingungen ist".

Over den aard van het geheele proces zegt VOGT: *„wir haben es mit einer Entwicklungstörung zu tun die Anklänge bietet an einer tumorbildenden Prozess"*.

De groote cellen stammen af van het neuraalepitheel.

Hij meent, dat er meer reden is aan te nemen, dat de groote cellen afstammen van het neuraalepitheel dan van de neuroblasten, omdat sommigen een glieus karakter hebben. Dat ze alleen van pathologisch gewoekerde gliacellen afstammen, vindt hij ook onwaarschijnlijk, omdat deze cellen het meest gevonden worden bij de jongste gevallen bv. bij het geval HARTDEGEN van 2 dagen, op een leeftijd waarbij gliawoekering nog niet voorkomt. Bovendien waar veel glia voorkomt, zijn de groote cellen regressief veranderd.

Verband tusschen de groote cellen en het gliaweefsel.

De Montet onderzocht het verband tusschen de groote cellen en het omringende gliaweefsel. Hij schrijft:

„Les faisceaux paraissent sortir du corps cellulaire" en verder „il ressort „d'un examen plus attentif que dans la figure V par exemple les fibres et le „corps cellulaire ne sont pas dans le même plan, qu'en réalité celles-ci recou- „vrent celle-la. En réalité le faisceau a décrit une courbe et se partage „au-dessus de la cellule en deux parties-le sommet de la courbe a été rasé par „la coupe, et ainsi les prolongements semblent sortir des dentelures du corps „protoplasmique".

Hij beschouwt een verandering der neuroblasten als primaire oorzaak der tubéreuse sclérose *„Leur parenté avec les cellules atypiques „est actuellement hors de doute"*.

De groote cellen zijn van glieuzen aard.

Onder degenen die de tubereuse sclerose opvatten als ontwikkelingsstoornis zijn er ook enkelen, die de „groote" cellen van glieuzen aard beschouwen, bv. Bonfigli, meent, dat het glieuze elementen zijn. Voor hun afstamming van neuroblasten is nooit een bewijs geleverd, er werden nooit neurofibrillen in aangetoond. De cellen, waarin Vogt fibrillen vond, meent hij, nemen niet deel aan de haardvorming. Hij meent, dat het glieuze elementen zijn, omdat men dergelijke cellen in tal van gevallen vindt, waar het zeker gliacellen zijn, dus op histologische gronden, bv. daar waar zenuwelementen ten gronde gaan als bij de dementia senilis.

Vogt meent, dat de groote cellen voornamelijk veel gevonden worden bij gevallen van jeugdige individuën, of wanneer het proces bijzonder intensief is.

Sub-ependymaire heterotopieën.

In bijna alle gevallen werden kleinere of grootere ventrikeltumoren gevonden, slechts zeer zelden waren deze zoo groot, dat ze klinische symptomen gaven; de voorstadiën daarvan zijn de subependymaire heterotopieën.

„Onder het normale of verdikte ventrikelependym, scherp tegenover de „omgeving begrensd en tot zekere diepte in het hersenweefsel gelegen, liggen „weefselelementen, gedeeltelijk bestaande uit groote cellen, door meerdere „onderzoekers beschreven als gelijkende op gangliëncellen en bovendien glia- „woekering. Velen vonden er concrementen in." (Neurath).

Geitlin beschouwt deze groepen cellen als bestemd de groote gangliën op te bouwen „ook van deze bleven er liggen in het merg,

„in de buurt der groote gangliën, anderen, die meer in de buurt der „ventrikels bleven steken, werden de ventrikeltumoren', dus als echte heterotopieën.

Ventrikeltumoren.

Vogt meent, dat de groote cellen der *ventrikeltumoren* een geheel ander karakter hebben, dan de groote ecllen der heterotopieën en van de schorshaarden. Ze zijn rond, ovaal, veelal zonder een spoor van uitloopers, de kern heeft niets karakteristieks, veelkernige elementen zijn er meer dan in de schorshaarden, kerndeelingsfiguren worden er gevonden, de cellen liggen in banden en hoopen; ze herinneren, wat aangaat den vorm, soort en gedrag, aan glioomcellen.

Ventrikelknobbels bij microcephalie.

Vogt neemt, wat betreft de ventrikeltumoren, ook nauwe verwantschap aan met de misvormingen. Hij wijst er op, dat men bij andere misvormingen, zoo bijv. bij eenige gevallen van microcephale misvorming (Probst, Ueber den Bau des vollständig balkenlosen Grosshirns Arch. f. Psych. 1901. 34 en Vogt) behalve talrijke heterotopieën, haarden van grijze stof in den ventrikelwand gevonden heeft, *die halfkogelvormig in de ventrikel uitpuilden*. Zij bestonden uit groote, gangliëncelachtige cellen, neuroblasten. Zij zijn zoowel bij de tubéreuse sclérose als bij deze gevallen heterotopieën met uitgesproken groeineiging: „hier gibt es keine Grenze gegen echte Tumoren".

Het groeiproces der ventrikeltumoren is in het algemeen gering, ze bereiken zelden een grootte, die meer is dan die van een erwt. Volgens Vogt groeien de meeste van deze tumoren niet meer, het proces is afgeloopen, zooals blijkt, doordat de oudere tumoren rimpelig van oppervlakte zijn, deze zijn gliarijk en hebben atrophische cellen. Dit wordt begrijpelijk, wanneer men in aanmerking neemt, dat het pathologisch gedifferentieerde afstammelingen zijn van het neuraalepitheel; dat ze dit zijn, blijkt uit de overeenkomst van de cellen zoowel met gangliëncellen als met gliacellen. Ook deze hebben een minus aan specifiteit tegenover een plus aan vegetatieve eigenschappen. Naarmate de cellen hooger gedifferentieerd zijn, dus meer het gangliënceltype naderen, vermindert hun neiging tot vermenigvuldigen.

Gliawoekering.

Gliawoekering in meerdere of mindere mate is door alle onderzoekers gevonden. Zij bestaat uit deels protoplasmatische, deels vezelige glia, duidelijke vermeerdering der kernen vindt men voornamelijk aan den rand en in de omgeving der haarden, waar men zeer duidelijk de neuronophagie kan waarnemen, deze vooral in de

diepere lagen der schors. *Bij lichte gevallen is de glia in de normale schorsgedeelten normaal, bij zwaardere gevallen vindt men over de geheele schors gliawoekering aanwezig.* In de haarden en vooral in de meest oppervlakkige lagen is niet alleen een zeer buitengewone gliawoekering aanwezig, maar heeft de gliawoekering ook een bijzonderen aard. De draden zijn ongewoon dik, ze vormen heel merkwaardige produkten, de „Figuren der zerzausten Haare" of „der gekreuzten Schwerter". Men vindt deze voornamelijk in de oppervlakkigste schorslagen. In het bereik van deze figuren ontbreken bijna overal de kernen. Gevolg van ontstekingsprocessen kan deze gliawoekering niet zijn, de pia en de vaten vertoonen hiervan niets. In vele haarden bestaat duidelijk vermindering van het aantal bloedvaten.

SAMENVATTING DER MEENINGEN VAN DE VOORSTANDERS DER THEORIE VAN DE ONTWIKKELINGSSTOORNIS.

Wanneer men in het kort de meening van deze groep onderzoekers samenvat kan men dus zeggen, dat volgens hen:

1°. Het proces der tubéreuse sclérose berust op een primaire stoornis in de parenchymateuse ontwikkeling.

2°. Vele onderzoekers vonden afzonderlijke gangliëncellen in het merg.

3°. De groepen groote cellen in het merg zijn echte heterotopieën, die dus zijn opgebouwd uit cellen, die bestemd waren gangliëncellen te worden.

4°. De groepen groote cellen onder het ependym gelegen, zijn echte heterotopieën, stammen af van niet gedifferentieerde neuraalepitheelcellen. Tusschen deze groepen en de ventrikeltumoren bestaat geen ander dan een quantitatief verschil.

5°. De groote cellen zijn produkten van misvormingen; het zijn nl. misvormde gangliëncellen (Pellizzi), deels misvormde neuroblasten en deels misvormde spongioblasten (Vogt, Nieuwenhuyse).

6°. De gliawoekering in en buiten de haarden is secundair.

B. De voorstanders der theorie van de primaire blastomateuse gliawoekering.

Tegenover verscheidene van de boven geschetste meeningen plaatst BIELSCHOWSKY zich met zijn opvattingen en theorieën.

Het is niet gemakkelijk de werken van Bielschowsky steeds goed te volgen, men moet namelijk voorbereid zijn op wijzigingen in zijn opinie; zoo beschrijft hij in 1911 een ganglioneuroom van de hersenen. Uit zijn conclusies neem ik de volgende:

2°. Wat de aanleg aangaat van alle neuromen moet men teruggaan tot embryonale onregelmatigheden en celverplaatsingen — vooral in den vorm van multipotente embryonale neurocyten.

4°. Overeenkomend met de multipotentie der moedercellen kan in de groepen der rijpende neuromen ook gliaweefsel worden gevonden.

Onder 6 neemt hij dan „misschien" de grootcellige vormen der haarden bij de tubereuse sclerose (blijkbaar onderscheidt hij hier grootcellige vormen van haarden en zuiver gliomateuse haarden, een onderscheiding, die men bij niemand anders aantreft), die samen met de zuiver gliomateuse haarden onrijpe (unausgereifte) gangliogliomen vormen, en zeer waarschijnlijk ook de neurinomen van Verocay, d. z. de multiple neurofibromen, samen onder de onrijpe (unausgereifte) neuromen.

In 1913 reeds schrijft hij woordelijk: „Nach den bei der tuberösen Sklerose gemachten Erfahrungen möchte ich heute.... die Möglichkeit einer blastomatösen Produktion von reifen Gangliëncellen und Nervenfasern aus einem fehlerhaft differenzierten Urzellenmaterial überhaupt in Abrede stellen".

In 1912 schrijft hij in zijn Beiträge zur Histopathologie der Gangliënzelle „Demgegenüber möchte ich betonen, dasz es mir fern liegt, die Existenz „solcher Zwischenstufen (zwischen Gangliënzelle und Gliazelle) zu leugnen. Ich „bin ihnen selbst häufig begegnet, und werde später eingehend über ihre „histologischen Kennzeichen berichten".

In 1913 reeds (B. u. Gallus). Für die „grossen" Zellen steht nach „unseren Untersuchungen die Zugehörigkeit zur Neuroglia auszer Zweifel. „Es liegt auch kein zwingender Grund vor, ihre Entstehung in die früheste „Periode des Embryonallebens zu verlegen und mit der *mystischen* Vorstel- „lung einer fehlerhaften, über viele Monate hin latenten Entwicklungstendenz „in den Urzellen zu operieren".

Dit neemt niet weg, dat B. zeer groote verdiensten heeft voor de kennis der tubereuse sclerose, bij geen ander onderzoeker vindt men zoo fraai de verschillende afwijkingen beschreven en afgebeeld.

Bij de beoordeeling van zijn conclusies moet men er echter rekening mede houden, dat hij alleen de beschikking had over hersenen van idioten en epileptici, dus zooals ik in het klinische gedeelte aantoonde van gevallen, waarbij de graad der ziekte sterk was. Aan zulke eindtoestanden kan men moeilijk het eigenlijke proces, dat in het

begin optreedt, bestudeeren, secundaire veranderingen hebben het beeld te veel vertroebeld. Hijzelf heeft hieraan niet gedacht, zoodat hij de secundaire afwijkingen als primaire aanziet.

In zijn Beiträge zur Histopathologie der Gangliënzelle (1912) beschrijft hij de cellen der gevallen, die hij in 1913 met GALLUS publiceerde. In zijn studie van 1912 meent hij, dat het kleuren van fibrillen, althans het vinden van fibrillaire streepen niet als zeker charakteristikum van de zenuwcellen kan gelden. Een meer betrouwbaar kenteeken is de aard der uitloopers, vooral het bestaan van een over grootere uitgestrektheid te vervolgen AXON; verder het voorkomen van dendriten waarin fibrillen gekleurd zijn.

Hij zegt hier over de ganglionaire „groote" cellen, dat ze in grootte nog de grootste Betzsche pyramidecellen overtreffen. „Sie repräsentieren eine ganz atypische Zellkategorie, welche man als „Miszbilding ansprechen musz, obgleich die Differenzierung und „Oberflächenentwicklung des Zellkörpers gegenüber den normalen „Gangliëncellen eher ein Plus als ein Minus darstellt."

Zijn belangrijkste werk echter over dit onderwerp publiceerde hij met GALLUS waarvan Gallus het klinische gedeelte op zich nam. Alle 6 gevallen stammen uit gestichtsverpleging, de eerste verschijnselen traden bij allen in het 1ste levensjaar op (van V wordt het begin niet opgegeven), de vier eerste gevallen waren diepstaande idioten, de twee laatste imbecil.

Bij de *beschrijving* neemt hij de volgorde: 1. glia; 2. groote cellen; 3. nerveuze Parenchymbestanddeelen; 4. de merghaarden; 5. de ventrikeltumoren. Hij schrijft nadrukkelijk, met vette letters „Die prägnantesten Bilder liefern die Gliapräparate". Hij onderscheidt in zijn geheele werk twee soorten haarden nl. de hypertrophische en de „umfurchte Knoten", welke haarden macroscopisch navel en kratervormige inzinkingen op den top hebben, waarvan de diepte tusschen enkele millimeters en meerdere centimeters kan wisselen.

1. Gliapraeparaten. In de hypertrophische plaatsen onderscheidt hij 3 à 4 lagen en wel een vezelrijke buitenste randlaag, een vezelarmere laag overeenkomend met de schors, een vezelrijkere streep, die het grensgebied tegenover de witte stof aangeeft, als het proces nog verder de mergkegel binnendringt een vierde laag waarvan de vezelbundels door grootere en kleinere afstanden van elkaar verwijderd zijn.

In de derde laag vond hij vaak in groote hoeveelheid groote kernen, en plasmarijke astrocytenvormen. Soms liggen ze in nesten, dikwijls is waar te nemen, dat gliafibrillen uit de uitloopers ontspringen. Hier is dus een sterke proliferatie van gliaweefsel aan den gang. Deze proliferatie centra liggen dikwijls aan den rand der haarden, echter mag men dit verschijnsel niet opvatten als een eenvoudige reactie tegenover het uiteenvallende parenchym. Hier-

tegen pleit het zeer groot aantal van vezelvormers en vooral het ontbreken van parenchymdefecten binnen hun bereik.

In de afgegrensde knobbels wordt het grondweefsel gevormd door een gliavezelnetwerk, dat in gelijke dichtheid het stratum zonale en de schors tot diep in het subcorticale merg inneemt. De graad van hun massale ontwikkeling staat in direkte proportioneele verhouding tot de diepte der kratervorming op den top van deze haarden. In deze haarden zijn de groote niet gedifferentieerde cellen in groot aantal voorhanden, veel talrijker dan in de eerstgenoemde haarden. Dikwijls worden hier celnesten, kern- en celdeelingen gevonden.

De nerveuse parenchymbestanddeelen zijn in de knobbels veel minder aanwezig dan in de hypertropische windingen, men vindt er slechts weinige gangliëncellen, die onregelmatig verspreid en sterk veranderd zijn. Ook vindt men hier groote gangliëncellen, hun merglooze axonen vormen in de knobbels met andere tezamen neuroomachtige trossen en dringen af en toe in weefsel van anderen aard bv. in de vaatwanden.

In alle gevallen kwamen veelvuldig haarden in het merg voor, zij bestaan uit nesten of rijen van groote cellen die gescheiden worden door bundels van gliavezelen. Aan de groote cellen ziet men zeer duidelijk regressieve veranderingen. Eenig verband met de schorshaarden bestaat niet.

De ventrikeltumoren waren opgebouwd uit drie soorten cellen nl. 1°. uit groote ronde cellen, die in ieder opzicht gelijken op de eenvoudige vormen van groote cellen in de schorshaarden; 2°. zulke die veel uitloopers hebben en dikwijls meerdere kernen; 3°. spoelvormige elementen.

Groote cellen. Bij het bespreken der definitie en pathogenese der hersenveranderingen meent hij, dat de „grootte" cellen der autoren geheel verschillende en scherp van elkaar af te scheiden produkten zijn, namelijk gedeeltelijk echte gangliëncellen, gedeeltelijk plasmarijke gliacellen. De atypische gangliëncellen worden uitsluitend in de schorshaarden gevonden, soms in de oppervakkige, soms in de diepe schorslagen. *Nooit echter werden ze gevonden in het stratum zonale.* In de afgegrensde knobbels vindt men *deze „groote" cellen bijna steeds in grootere groepen en nesten bijeen. De ligging van deze is hier soms zoodanig, dat ze doet denken aan een soort van atypische laagvorming.* Hun histologische eigenschappen laten niet den minsten twijfel over hun nerveuse structuur, ze hebben een chromatinearme, blaasvormige kern, een duidelijke fibrillenstructuur in hun cellichaam, axonen en rijkvertakte dendriten.

De tweede soort noemt hij plasmarijke gliacellen; zij komen zeer veel meer voor dan de eerste. Men vindt ze in de schorshaarden, in de ventrikeltumoren en in de merghaarden. In de hypertrophische schorshaarden liggen ze meestal afzonderlijk, in de knobbels, ventrikeltumoren en in het merg liggen ze meestal in nesten en streepen.

Voor B. is het glieuse karakter van al deze cellen zeker, doordat men alle overgangen naar de astrocyten vindt, door de postfoetale proliferatiemogelijkheid der kernen en niet het minst door het ontbreken van al die kwaliteiten die voor de gangliëncel typisch zijn. Het absolute *bewijs*, dat het allen gliacellen zijn vindt B. daarin, dat men precies dezelfde cellen ook bij andere ziekten vindt als bij het glioom, de reactieve gliomatose, de Westphalsche pseudosclerose en de Recklinghausensche ziekte. Dit alles pleit dus, volgens B., zeer krachtig voor de opvatting, dat de atypische groote cellen van gliogenen oorsprong zijn en behooren bij een primair blastomateus proces in de glia.

Het tweede punt waardoor B. zich tegenover eenige onderzoekers plaatst is, dat hij meent niet met een geëindigd proces te doen te hebben, maar met een voortschrijdend proces.

Hij noemt ook V o g t als tegenstander in dit opzicht, maar dit is onjuist, V o g t neemt wel degelijk groei der tuberositeiten aan, maar weet niet waarop de groei berust.

B. meent, dat de groei der knobbels berust op de astrocyten, die men veelal in nesten vindt en die groote massa's gliavezelen produceeren. De groote cellen doen hieraan bijna niet mede, want men vindt bijna nooit celdeelingen.

Misvorming of nieuwvorming.

Nu komt B. tot de vraag of men met misvorming of met nieuwvorming te doen heeft. Dat er een ontwikkelingsstoornis bestaat is ook voor hem zeker, echter *„es bleibt zu ergründen ob der Fehler der „Anlage primär in einem Defekt der Parenchymanlage oder in der „blastomatösen Wachstumstendenz bestimmter Gewebselemente „zutage tritt"*. Hij komt dan tot de conclusie: *„Die primäre Seite des „Prozesses ist zu suchen in einer geschwulstmässigen Entwicklung „der Neurogliaelemente"*. Hij meent dan ook dat de tubéreuse sclérose een bewijs is voor de juistheid van Cohnheims theorie.

Geen heterotopieën.

Door het „bewijs" dat de groote cellen van gliogenen oorsprong zijn, vervallen ook de heterotopieën, ze worden door hem verder de „sogenannten Heterotopieën" genoemd.

Ganglionaire „groote" cellen.

De ganglionaire „groote" cellen zijn uit normale foetale gangliëncellen ontstaan door reactie op invloeden van het gliomateuse woekeringsproces. Hierdoor krijgt men ook de „enorme Entfaltung der Dendriten an einzelnen Zellformen".

Het *vormen van tertiairgroeven en windingen,* zooals door PELLIZZI is aangenomen, verwerpt B. De kraters en deukjes in de hersenoppervlakte hebben niets met groevevorming uit te staan. Het zijn mechanisch veroorzaakte gevolgen van het haardproces, n.l. ontstaan door gliawoekering en retractie.

B. vond in al zijn gevallen in de haardvrije schors *chronische gangliëncellenveranderingen.* Twee mogelijkheden bestaan: de veranderingen kunnen wijzen op een minderwaardigheid der orgaanaanleg, of secundair ontstaan zijn door chronische beschadigingen als epileptische insulten en de daarbij optredende cirkulatiestoornissen. Echter ze zijn veel sterker dan in andere gevallen waar deze zelfde beschadigingen bestonden. „Aus diesem Grunde kommt man *„ohne die Annahme einer kongenitalen Minderwertigkeit nicht aus;* „unter dem Einflusse nutritiver Schädlichkeiten hat dann hier die „Destruktion der Zellen schon in der Jugend Formen angenommen, „wie sie sonst nur das Greisenalter bietet. In dieser Anschauung liegt „eine starke Annäherung an die Hypothesen PELLIZZIS und VOGTS, „insofern als sie eine Störung der Parenchymanlage voraussetzt. *„Aber die Veränderung ist nicht, wie diese Autoren es wollen, auf „morphologischem* und entwicklungsmechanischem Gebiet, sondern „letzten Endes auf *histochemischem* Gebiete zu suchen". [1])

Recklinghausensche neurofibromatosis en tubéreuse sclérose.

Daarna bespreekt B. het verband tusschen de Recklinghausensche neurofibromatosis en de tubereuse sclerose. De neurofibromatosis is volgens de onderzoekingen van VEROCAY een woekeringsproces van de Schwannsche cellen, dus van de perifere glia en van ongedifferentieerde glioneurocyten. (Dit laatste neemt B. echter niet aan). Ook echte gliomen van de hersenen zouden erbij gevonden zijn. Bij de tubereuse sclerose zijn ook de spongiocyten het gezwelvormende grondelement, zoodat de ziekten alleen verschillen door localisatie.

BIELSCHOWSKY stelt voor te spreken van *gliomatosis centralis, peripherica* en *universalis* of van spongioblastosis centralis, peripherica en universalis.

SAMENVATTING VAN BIELSCHOWSKY'S MEENINGEN.

De opvattingen van BIELSCHOWSKY samenvattend kan men dus als zijn meening weergeven:

1°. Het geheele proces berust op een blastomateuse ontwikkeling

[1]) Het is niet recht duidelijk wat B. hier bedoelt, „eine Störung der Parenchymanlage", die „zu suchen ist auf histochemischem Gebiete".

der neurogliaelementen (Es bleibt zu ergründen enz., zie blz. 69). Het verband met de ook door hem gevonden ontwikkelingsstoornissen bestaat alleen in COHNHEIM's zin, zooals dus voor alle tumoren geldt. Hij vindt dan ook, dat de tubereuse sclerose een bewijs is voor de juistheid van Cohnheim's theorie. [1])

2°. De krater- en deukjesvorming op den top der tuberositeiten heeft niets te maken met vorming van tertiaire groeven (PELLIZZI), het zijn verschijnselen, die hun ontstaan te danken hebben aan mechanische verhoudingen van het haardproces.

3°. De heterotopieën bestaan niet bij deze ziekte, het zijn hoopen bijeen gelegen groote gliacellen.

4°. Een plaatselijk verband tusschen de merghaarden en de schorshaarden bestaat niet.

5°. Reuzengangliëncellen zijn nooit te vinden in het stratum zonale; ze zijn misvormd als gevolg van compensatorische hypertrophie ontstaan door den invloed van blastomateus gliaweefsel op de zich ontwikkelende gangliëncellen.

6°. De groote cellen, die niet duidelijk ganglionair zijn, zijn gliacellen en vormen een „Teilerscheinung eines primären blastomatösen Vorganges in der glia".

7°. De chronische gangliëncelveranderingen in de haardvrije schors berusten op een congenitale minderwaardigheid van het parenchymweefsel, die te zoeken is op histochemisch gebied (? v. B. B., zie pag. 70).

8°. De Recklinghausensche neurofibromatosis en de tubereuse sclérose berusten beiden op een blastomateuse woekeringsneiging der glieuse elementen, de eerste hoofdzakelijk der perifere glia, de tweede hoofdzakelijk van de centrale glia. Het is dezelfde ziekte met slechts verschil in localisatie.

Men moet voor de waarde, die men aan de conclusies van BIELSCHOWSKY toekent, in aanmerking nemen, dat hij alleen ver gevorderde processen zag.

Nieuwenhuyse en Jakob contra Bielschowsky.

NIEUWENHUYSE meent, dat de door B. verdedigde theorie niet voldoende de afwijkingen verklaart en verdedigt op grond van het vinden van ontwikkelingsstoornissen in de hersenen de theorie van PELLIZZI, waarna BIELSCHOWSKY in een ietwat scherp artikel zich met *N.* in debat begeeft.

[1]) Ook dit is weer niet duidelijk, want het rechtstreeksch verband tusschen embryonaal weefsel en het door hem als tumoren beschouwde weefsel, heeft hij nergens getracht aan te toonen.

Hij beweert hierin bv., dat N. hem verkeerd aanhaalt en iets heeft „herausgelesen, was zu behaupten mir niemals eingefallen ist".

Toch is B. niet billijk in zijn kritiek op N. Hij schrijft: „die *Zugehörigkeit* der tuberösen Sklerose zu den embryonalen Entwicklungsstörungen habe ich nie geleugnet." Dit heeft N. ook nooit beweerd. N. schrijft „er hat bekanntlich „die *Theorie* der embryonalen Fehlbildung bestritten", de theorie nl. dat de misvorming zoowel het parenchymateuse weefsel als het glieuse weefsel heeft getroffen. „Die Zugehörigkeit" heeft B. niet ontkend, hij meent immers, dat de tub. scler. een bewijs levert voor de juistheid van Cohnheim's theorie.

Behalve Niewenhuyse heeft ook Jakob in zijn „zur Pathologie der Epilepsie" zich verzet tegen de theorie van Bielschowsky. Hij vond bij een zeker geval van tubereuse sclerose, waarbij slechts een knobbel in de hersenen werd gevonden, en dat verder geen enkel verschijnsel had van de ziekte, *onder dezen knobbel in het merg op grooten afstand van de schors echte heterotopieën* „mehrere ver- „sprengte kleine graue Herde, in denen sich neben polymorphen „kleinen Gangliëncellen zumeist auch atypische grosze Zellen nach- „weisen lassen".

Ook wat de groote ganglionaire elementen aangaat verschilt Jacob principieel met Bielschowsky, ze liggen nl. lang niet regelmatig daar, waar sterke gliawoekering bestaat. Bovendien vond hij ze vaak te midden van gangliëncellen, die geheel normaal eruit zagen en niets van degeneratie vertoonden.

Over de heterotopieën zegt hij: „Bielschowsky *will die Hete- „rotopieën bei der tuberösen Sklerose nicht anerkennen; aber meines „Erachtens ist ihr Bestehen durch die Befunde* Geitlins *und* Vogts *„auszer Zweifel gestellt."* Ook Kufs beschrijft ze zeer duidelijk *„Gangliënzellen, meist vom Charakter der polymorphen kleinen Zellen."*

Jakob houdt vast aan de oude hypothese der embryonale misvorming.

Bielschowsky heeft echter ook hierdoor zijn meening niet gewijzigd. In zijn samen met Freund gepubliceerd artikel „Ueber Veränderungen des Striatums" spreekt hij nog van „sogen. Heterotopieën" terwijl hij ook nog vasthoudt aan zijn opvatting, dat de ziekte een primair blastomateus proces der glia is, dat echter in sommige gevallen zijn neiging tot haardvorming kan opgeven en zich „diffus bzw. infiltrativ" kan uitbreiden.

Op een kleine onjuistheid wil ik hier even wijzen. B. meent nl.: „dat afwij- „kingen in de groote kernen vóór zijn publicatie (1918) niet gevonden zijn,

„echter Bonfigli (1910) wees reeds 8 jaren tevoren op afwijkingen der „gangliëncellen in den thalamus „die Gangliënzellen sind in verschieden- „artigster Weise verändert, jedoch herrscht der Typus der chronischen „Degeneration vor".

Ook Josephy (1921) kan zich niet geheel bij de opvattingen van Bielschowsky neerleggen, speciaal wat aangaat het ontstaan der groote gangliëncellen. Hij geeft een paar fraaie foto's, waaruit blijkt dat reuzengangliëncellen, liggende in de schors, omgeven zijn door normaal uitziende gangliëncellen. Volgens hem kan de theorie der blastomateuse gliawoekering niet het geheele proces verklaren, voor de schors- en ventrikelhaarden kan hij deze theorie wel aanvaarden, echter niet voor de merghaarden.

HOOFDSTUK VI.

ENKELE FEITEN UIT DE ONTWIKKELINGS-GESCHIEDENIS VAN HET HERSENWEEFSEL.

(De gegevens van dit gedeelte zijn in hoofdzaak ontleend aan Brodmann, Held, Ranke, Vogt.)

Alvorens over te gaan tot het weergeven van de resultaten van ons histologisch onderzoek, komt het mij gewenscht voor met een enkel woord eenige perioden uit de ontwikkelingsgeschiedenis van de schors in herinnering te brengen.

De cortex cerebri is ontogenetisch een differentiatie product van de primitieve hersenbuis, die zich uit een epitheelplaat heeft gevormd. Men vindt er oorspronkelijk drie lagen in nl. *a.* de celrijke radiair gestreepte binnenplaat of matrix, *b.* de lossere, neuroblasten dragende tusschenlaag of mantellaag, *c.* de kernvrije randlaag. Van binnen en van buiten is de wand van het hersenkanaal overtrokken door de membrana limitans interna en externa, waarvan de eerste de ventrikelholte bedekt en de laatste overgaat in de limitans meningea.

In dit tijdperk ontbreekt een eigenlijke schorsaanleg. Een met pyramidevormige cellen voorziene schors vindt men vanaf de tweede maand. Deze primitieve oerschors mist nog de laagvorming, ze bestaat uit een eenvoudige, onmiddellijk onder de randlaag gelegen celophooping. Door ongelijkmatige groei van de verschillende wandgedeelten, vermeerderd overgaan van neuroblasten vanuit de matrix, het zich ordenen der elementen, het ingroeien van vezelmassa's worden de structuurveranderingen voorbereid, die de vorming der definitieve schorslagen inleiden.

In de 4de maand vindt men trekkende neuroblasten in groot aantal, die ventrikelwaarts van de schors gelegen zijn. Ze trekken van uit de matrix naar de periferie, maken daar op een bepaalde plaats halt en laten de reeds in de vroegste stadia te identificeeren randsluier (kernvrije randlaag) vrij. Slechts de puntuitloopers komen er binnen.

De wand van de embryonale hersenbuis bestaat in een vroeg ontwikkelingstijdperk slechts uit eenvoudig epitheel, waaruit zich volgens His neuroblasten, d. z. de moedercellen der gangliëncellen en spongioblasten, d. z. de moedercellen der gliacellen, vormen. Held noemt de spongioblasten glioblasten, de moedercellen, waaruit zoowel neuroblasten als glioblasten ontstaan, noemt hij glioneurocyten, ze splitsen zich in de neuroblasten, d. z. degenen, die een primair neuroreticulum en hiervan zich verspreidende neurofibrillen doen ontstaan, en in glioblasten, die de neurofibrillen opnemen en verder geleiden (leitcellen) of hen na volgen en de nerveuze geleidingsbanen insluiten. Dit geldt zoowel voor het centrale zenuwstelsel, als voor de motorische, sensibele en sympathische banen, die uit de medullairbuis zijn ontstaan. De Schwannsche cellen zijn elementen, die uit de medullairbuis, de gangliënlijsten of hun derivaten ontstaan, het zijn perifere gliacellen en van ectodermale natuur. Volgens Heringa groeien de uitloopers der zenuwcellen perifeerwaarts in het protoplasma der mesenchymcellen (deze worden de Schwannsche cellen), die met elkander tot een syncytium samenhangen

Bij de vorming der schors, het trekken van de neuroblasten, zijn dus ook de gliaelementen werkzaam. His schrijft aan de gliaelementen hierbij een belangrijke functie toe, hij meent nl., dat het vrijblijven der randzone van gangliëncellen berust op het dichter worden van het glianetwerk. Het in de hemispheeren los gliamaaswerk vormt in de schors langgerekte radiair geplaatste balkjes met slechts weinig dwarsverbindingen. In de randlaag echter is het een zeer fijn net, dat naar de schorsgrens toe bijzonder fijn, naar de membrana limitans toe wat losser wordt. Dit fijne netwerk wordt door His beschouwd als de muur waartegen het verder dringen der gangliëncellen afstuit.

In de 4de maand vindt men nog tal van trekkende neuroblasten in het merg, de schors is aangelegd en ook de randlaag is aanwezig. In deze randlaag kan men nu vinden: 1°. het meest oppervlakkig de kernvrije randstreep; 2°. de superficieele korrellaag; 3°. de laag der Cajalschecellen, d. i. een laag afzonderlijk in groote afstanden van elkaar liggende vrij groote gangliëncellen, die doet denken aan de ligging der Purkinjecellen in de kleine hersenen, echter de afstanden zijn grooter; 4°. het grootste deel der randlaag.

Over de onder 2°. genoemde superficieele korrellaag het volgende: Deze laag is bij de kleine hersenen sinds lang bekend, bij de groote hersenen is er weinig de aandacht aan besteed (Ranke). Vooral

SCHAPER heeft herhaaldelijk als zijn meening uitgesproken, dat de cellen van deze laag zijn op te vatten als indifferente kiemcellen, die oorspronkelijk van de ventriculaire kiemlaag (matrix) afstammen en deelnemen aan de productie van nerveuze zoowel als van glieuze elementen. Tijdens de ontwikkeling dalen deze cellen af in het stratum zonale. Volgens RANKE valt met de grootste waarschijnlijkheid aan te nemen, dat deze cellen „trekken" geheel analoog aan het trekken van de neuroblasten en spongioblasten stammend van de ventriculaire matrix. De vraag of deze cellen, zooals SCHAPER voor de kleine hersenen aanneemt, ook in de groote hersenen in staat zijn behalve gliacellen ook gangliëncellen te produceeren, is nog niet opgelost. RANKE nam echter twee gevallen waar, die hiervoor sterk pleiten. In het eerste geval vond hij in het stratum zonale zeer talrijke goed ontwikkelde zenuwcellen, die naar verscheidene richtingen lange uitloopers hebben; het meerendeel had een duidelijke pyramidevorm, waarvan de spitsche uitlooper centraalwaarts, zich dus in de richting van de schors ontwikkelt. In het tweede geval vond hij dergelijke afwijkingen in de kleine hersenen.

De onder 3°. genoemde Cajalsche foetaalcellen, ook horizontaalcellen, speciaalcellen of transitorische embryonaalcellen genoemd, zijn groote multipolaire elementen van veel uitloopers voorzien. Het zijn de eerste producten, die gedurende de embryonaalontwikkeling als zenuwcellen in de schors kunnen geïdentificeerd worden.

Volgens nieuwere onderzoekers zijn de Cajalcellen als fibrilloblasten op te vatten, die de eerste merglooze zenuwvezelen produceeren. (BRODMANN).

BRODMANN kon de Cajalcellen in de normale hersenen van volwassenen niet meer aantoonen; RETZIUS kon ze niet bij pasgeborenen meer vinden; CAJAL toonde er enkele aan bij hersenen van kinderen, die 15 en 23 dagen oud geworden waren. In den laatsten tijd echter zijn Cajalcellen af en toe, soms in vrij groot aantal gevonden in hersenen van personen, die aan ziekten overleden waren onafhankelijk van ontwikkelingsstoornissen. (Men zie hierover WOHLWILL). In de Gyrus Hippocampi konden de cellen in alle leeftijden worden aangetoond.

Bij allerlei ontwikkelingsstoornissen kon men ze vinden. RANKE trof ze aan bij een geval van juveniele paralyse van 23 jaar en bij de meest verschillende gevallen van idiotie. Ook bij de genuine epilepsie zijn ze talrijke malen gevonden, zelfs bij een geval van 60-jarigen leeftijd.

Gedurende de geheele ontwikkeling tot aan de 8ste maand is de tegen de ventrikels gelegen woekeringszone zeer celrijk, indifferente cellen en kiemcellen vindt men hier veelvuldiger dan ergens anders in de hemispheerwand. In deze periode vindt hier sterke celvermeerdering plaats, kerndeelingsfiguren zijn hier voortdurend in groot aantal aanwezig. Behalve kiemcellen en indifferente cellen vindt men ook neuroblasten onmiddellijk onder het epitheel van de ventrikel, op plaatsen van de hemispheerwand, waar later zich slechts merg en geen gangliëncellen zich bevinden. In de 8ste maand is deze diepe laag celarm geworden, de talrijke eerst aanwezige cellen der diepste laag zijn verschoven om de schors en de groote kernen te vormen.

Bij de ontwikkeling der hersenen is het belangrijkste niet de werkzaamheid van een enkel element, zooals bijv. van de cel in klierweefsel, maar de combinatie van werkzaamheden van meerdere elementen.

Bij het zich organiseeren der elementen treden tal van veranderingen op; in de in dikte toenemende hersenwand vinden onder de volkomen op elkaar gelijkende cellen plaats verschuivingen, veranderingen der ligging, der richting, der dichtheid, lagen grenzen zich af, komen te voorschijn en verdwijnen weer, zonder dat de elementen een kenmerk hebben, waaraan men hun werkzaamheid of hun toekomstige plaats kan beoordeelen. Dit werk bij het zich ordenen en plaatsinnemen der cellen is enorm, zooals blijkt, wanneer men het produkt bij de geboorte vergelijkt met het orgaan in een vroege ontwikkelingsphase. Wanneer men de verschillende phasen beziet krijgt men den indruk, dat deze ontelbare hoeveelheid cellen voortdurend in beweging is, dat alles in werking is, om hun definitieve plaats in te nemen, dat het heele beeld voortdurend bezig is te veranderen.

Zooals boven reeds werd meegedeeld doet, volgens His, ook het gliaweefsel mede aan den schorsaanleg. Men krijgt den indruk, dat door den groei van de tusschenstof de zenuwelementen uit elkaar worden gedrongen, in rijen geplaatst, gericht enz.

Bovendien heeft gedurende de geheele ontwikkeling het rijpen der specifieke elementen plaats, ook ontwikkelt zich het bestemde aantal der verschillende cellen volgens bepaalde wetten.

In de organogenese van de hersenen moet onderscheid gemaakt worden tusschen den groven architectonischen aanleg (schors tegenover merg) en den fijneren structuuraanleg, het zich vormen der

lagen in de schors. Het laatste kan niet gebeuren, wanneer het eerste onvoldoende geschiedt. De „Zellwanderung" gaat vooraf aan de groepeering, terwijl het rijpen der afzonderlijke elementen gedurende beide perioden geschiedt. (Hierdoor wordt verklaard, dat de ontwikkelingsstoornissen vooral te vinden zijn in de buurt der heterotopieën).

Het kenmerkende van de misvorming.

Het kenmerkende van de misvorming nu is, volgens VOGT, gelegen in *de fixatie van een ontwikkelingsphase*. Deze phase kan echter veranderen, niet alle vormingskrachten behoeven vernietigd te zijn, zoodat sommige gedeelten zich verder ontwikkelen; vandaar dat sommige heterotopieën zich ontwikkelen zooals de werkelijke schors, echter ze kunnen zich ook ontwikkelen in pathologischen zin. Ook de vaten in misvormingen zijn veelal dunwandig, geneigd tot bloeduitstortingen, hetgeen weer secundaire pathologische momenten teweeg brengt. Bovendien wordt het gefixeerde gedeelte meegesleept door het zich verder normaal ontwikkelend overige gedeelte, dat het achtergebleven gedeelte door zijn groei weer beïnvloedt en verder misvormt. Dergelijke toestanden krijgt men bijv. bij de heterotopieën.

HOOFDSTUK VII.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCH EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK DER EIGEN GEVALLEN.

1. P.
Macroscopisch onderzoek der hersenen.

Sectie (Prof. LANDSTEINER), 6 Oct. 1920. Dura geen bijzonders. Hersenzenuwen normaal. Aan de hersenoppervlakte tal van kleinere en grootere harde plekken, de grootste pl. m. een kwartje groot, beiderzijds over de hersenen verspreid. Men vindt haarden met gladde oppervlakte, anderen met een putje in het midden, weer anderen met kleine groefjes en walletjes, die er precies uitzien als normale windingen en groeven echter in miniatuur (fig. 3). Deze laatste haarden vindt men slechts zelden. De pia laat overal gemakkelijk los. De haarden zijn bleeker dan de omgeving, sommige verheffen zich een weinig boven het niveau. Nog beter dan met het oog kan men de haarden palpeerend waarnemen, ze zijn duidelijk harder dan het normale hersenweefsel. Bij insnijden der haarden blijkt het, dat de schorsteekening onduidelijk is. De haarden zijn niet scherp begrensd. Voor den tastenden vinger maakt het den indruk, dat de haarden oppervlakkig liggen, zich veel meer in de breedte dan in de diepte uitstrekken. Hier en daar voelt men in de haarden scherpe plekjes alsof er verkalking in aanwezig is.

Op de frontaaldoorsnede blijkt, dat ook in het merg hier en daar harde plekjes te vinden zijn. In de zijventrikels vindt men op de groote kernen, vooral langs de stria terminalis kleine knobbeltjes.

Nadat de praeparaten eenigen tijd in formol gelegen hebben, zijn de schorshaarden zoowel als die in het merg haast niet meer te zien, ook niet meer te voelen. Men kan ze nog vinden door de onscherpe grens van de schors tegenover het merg.

In de kleine hersenen en de medulla werden geen haarden gevonden.

In de overige organen, speciaal de nieren en het hart, werden geen afwijkingen gevonden, hoewel er de aandacht op was gevestigd.

De helft van een oog werd aan Prof. v. d. Hoeve (Leiden) toegezonden, die ook hierin geen afwijkingen vond.

5. M. Sectie 2 Oct. 1920 (Prof. Landsteiner). Dura gespannen. Hersenzenuwen niets bijzonders. Gyri wat afgeplat. Dezelfde haarden als boven beschreven. In de rechter zijventrikel bevindt zich een nootgroote tumor, die de ventrikel opvult. De ventrikels zijn een weinig verwijd. De tumor zit breed gehecht aan de groote kernen. In de linker ventrikel bevinden zich op de groote kernen kleine knobbeltjes.

In de overige organen niets bijzonders, hoewel ook hier speciaal erop werd gelet.

10. L. Sectieverslag 25 Dec. 1918 (Dr. Ernst de Vries).

Hersenen 1100 gr. Veel extern vocht. Pia helder, dun. Ventrikels matig verwijd. De opening in den balk pl. m. 5 m.M. is doorschijnend, door een vlies gesloten, komt uit boven de 4 m.M. breede fornix, die over de geheele lengte met den balk is vergroeid. In de fornix is geen duidelijke opening, zoodat er geen blijvende communicatie tusschen vertrikel en pia is geweest.

In de zijventrikels, vooral op den nucleus caudatus, maar ook op den balk en in den hoek tegen den thalamus, komen kleine tumortjes voor, tot gierstkorrelgroot; macroscopisch wit. Deze liggen niet in 3°. ventrikel, aquaeductus of 4°. ventrikel.

De windingen zijn wat onregelmatig, aan sommige deelen niet glad maar *fijner gegolfd*. De consistentie is normaal, behalve een aantal sclerotische windingen. Deze zijn niet verheven boven het normale oppervlak en schijnbaar nòch vergroot, nòch verkleind, zij zijn wit, zeer taai en hard. Soms een erwt groot stukje soms enkele aaneengrenzende deelen, maar nergens grooter dan enkele centimeters. Er zullen pl. m. 10—20 dergelijke sclerotische haarden zijn. Op doorsneden blijken de haarden soms in de diepte door te loopen met donkerder band, die zich in den mergstraal uitstrekt.

Aan cerebellum, pons, oblongata en hersenzenuwen is macroscopisch, ook op doorsnede niets bijzonders te zien.

Geen sectie van ruggemerg of organen.

Microscopisch onderzoek. *a. Nissl-praeparaten.* De schors der groote hersenen kan nergens als volkomen normaal beschouwd worden. Bij bekijken met sterkere vergrooting blijkt, dat de grens naar het merg nergens scherp is, maar dat de schors geleidelijk in het merg overgaat. In het merg nabij de schorslagen

vindt men in ieder praeparaat afzonderlijk liggende gangliëncellen, die zich op de eene plaats verder, op de andere minder ver in het merg uitstrekken. In ieder praeparaat vindt men ook, dat deze buiten de schors liggende gangliëncellen bezig zijn te degeneeren. In de praeparaten, waar deze verandering het geringst is, vindt men slechts hier en daar een enkele cel in degeneratie. Rond zoo'n gangliëncel vindt men kleine kernen, blijkbaar gliakernen, soms drie, soms meer tot pl. m. tien, waarvan enkele zich in het gangliëncellijf gedrongen hebben. Dit vertoont dus het beeld der neuronophagie. Het cellijf is onregelmatig, de uitloopers gekronkeld, in het protoplama vacuolen. De Nissllichaampjes zijn tot grove schollen veranderd. Het zijn zeker gangliëncellen, ze hebben dezelfde kern als die der in de nabijheid liggende schorsgangliëncellen, hun kern en protoplasma zijn als die van normale gangliëncellen gekleurd. Bovendien vindt men bij dezen graad der afwijking volkomen normaal uitziende gangliëncellen, die nog niet aan het degenereeren zijn, echter in het merg, buiten de schors liggen. Ze hebben precies dezelfde ligging als de degenereerende gangliëncellen. Deze heterotope gangliëncellen vindt men in zeer groot aantal in praeparaten afkomstig van geval 9, hier vindt men ze voor het meerendeel echter nog niet gedegenereerd, terwijl ook de neuronophagie veel minder sterk is dan in de gevallen 1 en 5.

De eerst volgende graad van abnormaliteit is die, waarbij de overgang van de schors naar het merg gevormd wordt door een groep cellen, die vrijwel allen abnormaal zijn. Hier vindt men onder de 6de laag een laag gangliëncellen, die verschillende richtingen innemen, dwars, evenwijdig met de richting der pyramidecellen of een meer of minder scherpen hoek ermee maken. Bij nog sterkere veranderingen vindt men hieronder nog een laag, waarvan onder het dal van de winding de meeste cellen loopen in een richting loodrecht op de richting der pyramidecellen in de schors, aan den top van de winding evenwijdig aan de pyramidecellen (cf. de fig. 6, 7, 8). Naarmate de veranderingen sterker zijn vindt men ook meer degeneratie der gangliëncellen, neuronophagie in allerlei graden. Van de gangliëncellen vindt men soms niets anders dan schimmen. Evenwel, zelfs in deze laag worden niet alle cellen door neuronophagie vernield, een bepaald aantal ervan schijnt levensvatbaar te zijn, en blijft onveranderd liggen, terwijl *zelfs enkelen zich sterk gaan ontplooien, grooter worden, krachtiger en den vorm gaan aannemen van de echte groote cellen* (cf. fig. 25). Zoo'n cel ligt geheel als de andere kleinere,

men herkent aan de kern en de ligging de afkomst en toch is het cellichaam geheel verschillend van dat der andere gangliëncellen. Er zijn geen teekenen van degeneratie, bij deze cel bestaat geen neuro nophagie.

Wanneer men zich verder van de schors verwijdert, vermindert het aantal heterotope gangliëncellen, echter bijna in ieder gezichtsveld vindt men in het merg *tot aan de ventrikel* toe een of meer al of niet degenereerende gangliëncellen (fig. 24).

In praeparaten waar de veranderingen der schors nog sterker zijn, vindt men nog slechts betrekkelijk weinige van deze heterotope cellen, die meestal evenwijdig aan elkaar en in het dal der winding in een richting loodrecht op die der pyramidecellen gelegen zijn. Ze liggen in groepen en streepen bijeen. Echter nu is er een sterke gliawoekering voor in de plaats gekomen. Aan de eigenaardige hoopjes kernen herkent men, dat een gedeelte van deze gliakernen afkomstig is van de neuronophagie. Deze *secundaire* gliawoekering is zoo sterk, dat men in de Nisslpraeparaten reeds met het bloote oog een donkere streep kan waarnemen, gelegen direkt onder de schors en over een groote uitgestrektheid de grens vormend tusschen schors en merg. Op de fig. 13, 15, 16 en 17 die zulke plekken onvergroot weergeven kan men duidelijk de streepen waarnemen.

In deze sterk getroffen schorsgedeelten zijn ook de gangliëncellen der andere lagen bezig te degenereeren, men vindt hier over de geheele breedte der schors degeneratie van zenuwcellen, in alle lagen vindt men neuronophagie. In de schorsgedeelten, waar de stoornis het sterkst is, die dus macroscopisch als „haarden" opvallen, liggen nog steeds tal van gangliëncellen echter bijna allen zijn bezig te degenereeren, een groot deel van hen is reeds verdwenen en vervangen door gliacellen. Schorsgedeelten zonder gangliëncellen vond ik echter niet.

Een zeer merkwaardige schorsafwijking vindt men op fig. 19. Hier is de schors bijna in zijn geheel weggebleven. De neuroblasten zijn bijna allen voor de schors blijven steken. Men vindt een heterotopie met veel secundaire glia vlak onder de plaats, waar de schors had moeten zijn. Het merg gaat door tot aan de pia. Deze is hier ingezonken, niet door glia retractie, echter door onderontwikkeling.

In deze gebieden van sterkste afwijkingen vond ik ook de sterkste ontwikelingsstoornissen, zoo de vorming van tertiairgroeven, de sterk misvormde lamina zonalis en Cajalcellen, waarop ik bij het beschrijven der misvormingen zal terugkomen.

In deze oude haarden treft men de meest vreemde vormen aan van groote cellen, groote homogene protoplasmalichamen met meerdere kernen, sommige met, andere zonder uitloopers. In sommige gevallen kan men met waarschijnlijkheid zeggen, dat ze van glieuzen aard zijn, in andere gevallen met zekerheid dat het ganglionaire elementen zijn. Echter in het meerendeel der gevallen is dit niet uit te maken.

Ook een enkele celdeeling trof ik hier aan, een groote spoelvormige cel met aan ieder der poolen een kern. In het midden was deze cel aan weerskanten ingedeukt.

De groote cellen liggen ook hier meestal afzonderlijk, slechts zelden vond ik groepjes groote cellen bijeen.

In het merg vindt men hier en daar een „groote" cel, (hieronder versta ik natuurlijk niet de heterotope echte gangliëncellen. Deze zijn niet groot, ze zijn belangrijk kleiner dan de pyramidecellen). In bijna ieder praeparaat kan men er een of meerdere vinden. Ook deze liggen afzonderlijk, hebben soms meerdere kernen, een kerndeelingsfiguur vindt men op fig. 24 afgebeeld, aan deze cel ziet men ook celdeeling.

Verder vindt men in het merg groepen cellen, protoplasmarijk, echter niet zoo groot als de afzonderlijk gelegenen. Zij liggen in lange smalle rijen gerangschikt; men vindt er allerlei vormen van cellen in, spoelcellen, zeer langgerekte cellen, cellen met een vorm van pyramidecellen, ook wel kleine ronde. Ze gelijken veel op gangliëncellen. Ertusschen in liggen veel gliakernen, zoodat zoo'n haard zich sterk gekleurd afsteekt van de omgeving en macroscopisch zichtbaar is (fig. 20 en 22). De heele haard bevat veel gliaweefsel, om de haard heen vindt men geen gliawoekering. Bij de beschrijving der heterotopieën wordt op deze haarden nader ingegaan.

Onder het ependym vindt men in alle gevallen groepen groote homogene cellen. In de stria terminalis, waar deze bij de ventrikel komt, vindt men ze steeds, zoowel aan de voorzijde als aan de achterzijde. Van deze groepen groote cellen vindt men alle overgangen tot de groote ventrikeltumoren, de eerst grootere zijn kleine knobbeltjes met een stroma van groote cellen en kleine cellen er rondom heen. Aan de oppervlakte het volkomen gave ependym (bij geval 9 fraai te zien). Bij nog grootere knobbels, die reeds tumoren genoemd kunnen worden, vindt men dat zoo'n tumor met een steel op de onderlaag vastzit, aan den top verbreedt deze steel zich knopvormig, zoodat men den indruk van een fibroma pendulum krijgt. (Zie foto

fig. 22 van geval 1). Hier is nu ook het ependym gewoekerd. De nog grootere vorm is de groote tumor van 5. Deze is opgebouwd uit groote cellen met groote kernen met centraal kernlichaampje. Er tusschen in bevinden zich tal van kleine kernen. Men vindt erin streepen van langgerekte, spoelvormige cellen en van groote ronde cellen. Het protoplasma is homogeen. Sommige cellen hebben uitloopers, de meeste echter niet.

Gliapraeparaten (Merzbacher.)

Alleen daar waar men in de Nisslpraeparaten degeneratie van gangliëncellen vindt, is sterke vermeerdering van gliaweefsel, zooals reeds macroscopisch zichtbaar is (fig. 18). De randglia is op afstand van den haard hoogstens wat vermeerderd, in de buurt van den haard wordt de randglia sterker. Strepen gliavezelen dalen hier af in de diepte, hoofdzakelijk langs de vaten, hier en daar is plaatselijk de glia vermeerderd, op de grens tusschen schors en merg is de glia vermeerdering echter het sterkst. Hier loopen de draden in evenwijdige lijnen in een boog rondom de convexiteit der schors. Ze volgen precies de lijn van de onderste schorslaag. Dit zijn dezelfde plekken waar de Nisslpraeparaten de donkere cellenstrepen te zien gaven. In de praeparaten zijn hier en daar fraaie astrocyten te zien, waarvan het protoplasma gekleurd is en waaruit men de gliavezelen ziet ontspringen. Nesten astrocyten vond ik niet.

De gliakernen zijn eveneens sterk vermeerderd. Op talrijke plaatsen vond ik nesten van 6 of meer kernen zeer donker gekleurd. Dit zijn vrijwel zeker dezelfde plaatsen, die in de Nisslpraeparaten celnesten te zien geven nl. bij gangliëncellen, die bezig zijn te degenereeren. Het gangliëncellichaam van deze degenereerende cellen wordt met deze methode slechts zeer weinig gekleurd.

De gliavermeerdering ligt dus bijna uitsluitend op de grens tusschen schors en merg, op dezelfde plaats waar op het Nisslpraeparaat de streep te zien is, dus daar waar talrijke gangliëncellen vernield zijn. Men heeft hier te doen met secundaire gliavermeerdering.

Men kan in de gliapraeparaten goed de „groote cellen" vinden. Het protoplasma kleurt zich donker, echter blijkbaar niet volledig, want ik vond er geen met uitloopers. Ook hier zijn het homogene protoplasmalichamen met meerdere kernen. Vezelen erin vond ik niet, wel echter kon men zeer fraai zien, *dat deze groote cellen ingewikkeld worden in gliavezelen*, als men een gliadraad, die naar de cel gaat, vervolgt, kan men soms door verstellen van de micrometerschroef zien hoe de draad bij de cel gekomen zich naar boven

buigt en rondom de cel gaat liggen. Wanneer men de micrometerschroef niet verzet, maakt het den indruk, alsof de draden uit de cel komen. De cellen worden in een net van gliavezelen ingesloten.

Bielschowsky praeparaten.

Ook hier vindt men onder de schors heterotopieën, slecht gekleurde gedegenereerde gangliëncellen. Men moet er echter naar zoeken, omdat in velen geen fibrillen te kleuren zijn.

In een heterotopie, op eenigen afstand onder de schors gelegen, vond ik echter groote cellen, waarvan ik er een heb afgebeeld op fig. 27. Deze cel ligt midden in den haard, op de zwakke vergrooting kan men haar als kleine zwarte stip waarnemen. Men kan op fig. 12 duidelijk zien, dat de haard onder de schors ligt. Bij de bespreking der groote cellen zal ik deze cel beschrijven. Een groep groote cellen vindt men in de lamina zonalis. (Fig. 12). Hun ligging doet denken aan de Purkinjecellen, echter de afstanden onderling zijn grooter. Het meerendeel vertoont weinig of geen fibrillen. Een ervan echter vertoont deze zeer goed zooals fig. 26 doet zien. In beiden zijn zeer fraai fibrillen te zien, ze loopen in de dendriten naar buiten, men kan ze tot op grooten afstand van de cel vervolgen. Hier en daar ziet men er vertakkingen aan.

Mergscheede kleuring.

Praeparaten van schorsstukken zonder haard geven vrijwel normale beelden te zien. De tangentiale vezeling is overal wat geringer dan normaal. Fig. 16 geeft het WEIGERT-PAL-praeparaat weer van hetzelfde gedeelte als waarvan fig. 15 het Nisslpraeparaat weergeeft. De haard van fig. 15 vindt men terug op fig. 16. De streep van donker gekleurde gliacellen op fig. 15 vindt men op fig. 16 terug als witte streep waarin geen mergvezelen te vinden zijn. Het er boven gelegen schorsgedeelte waarin nog vrij veel gangliëncellen liggen, die echter grootendeels bezig zijn te degenereeren, heeft een sterk verminderde hoeveelheid mergscheeden, zoodat dit schorsgedeelte zich als witte plek afsteekt tegenover de andere schors.

Fig. 21 geeft weer een langgerekte haard, gelegen op de grens tusschen schors en merg.

In deze haard zijn geen mergscheeden zichtbaar, ze zien er uit als afgesneden. Verder vindt men hier en daar nog kleine haarden in het merg.

Bespreking der bevindingen.

In de verschillende praeparaten valt dus op: 1°. de talrijke misvormingen; 2°. de groote cellen; 3°. het uitvallen van zenuwelementen; 4°. de gliavermeerdering 5°. de ventrikeltumoren.

1. Misvormingen. Hiervan onderscheiden we:

a. vorming van tertiairgroeven;
b. de misvormde randzone;
c. het overblijven van de superficieele korrellaag;
d. de Cajalcellen;
e. de abnormale overgang van de schors in het merg (afzonderlijk gelegen gangliëncellen in het merg);
f. de groote heterotopieën.

Tertiairgroeven. Op fig. 14 afkomstig van een Nisslpraeparaat ziet men dat het mij gelukte drie inkeepingen in een gezichtsveld te fotografeeren. Dat men hier te doen heeft met als zoodanig gevormde groeven en niet met mechanisch door de sterke gliawoekering ingetrokken hersenoppervlakte blijkt 1°. omdat de oppervlakte van de hersenen bij de inkeepingen zoo sierlijk is en op eenigen afstand zacht glooiend begint om in de diepte der inkeeping spits te eindigen; 2°. omdat er in onze praeparaten aan de oppervlakte niet zoo'n sterke gliawoekering is, dat het de aanname van zoo sterke retractie zou rechtvaardigen; 3°. omdat men bij retractie zou moeten aannemen, dat de verschillende lagen onder het geretraheerde gedeelte *dichter* bij elkaar zouden komen te liggen. Dit nu is niet zoo, integendeel, men kan op de figuur duidelijk waarnemen, dat de afstand tusschen de hersenoppervlakte en de subpiale marginaalzone onder de groeven *grooter* is dan op plaatsen waar de groeven niet zijn. Ook kan men soms zien, dat de *schors*oppervlakte eveneens een indeuking heeft.

Vergelijking met het gliapraeparaat maakte mij opmerkzaam er op, dat de groeven vaattrechters zouden kunnen zijn, waaruit de vaten bij het aftrekken der pia mee verwijderd konden zijn. Men vindt onder de groeven echter niets van vaten, ook niets wat op afscheuring zou kunnen wijzen. Overigens zouden de bezwaren tegen mechanische retractie van glia ingebracht evengoed gelden tegen retractie door vaten. Op een ander praeparaat, dat ik niet heb afgebeeld, vindt men dat de grens tusschen schors en merg convex gebogen is naar het merg, ook de grens tegen de randzone is naar beneden uitgebogen, zoodat hier plaatselijk de randzone breeder is. Dit is, lijkt me, het voorstadium van de groevevorming. De subpiale randglia is daar ter plaatse in woekering, 4 groote protoplasmarijke cellen vormen hier de subpiale randglia, het maakt den indruk alsof hier de groevevorming in voorbereiding is. Vergelijk verder over dit onderwerp pag. 91.

Misvormde randzone.

Van de misvormde randzonen geven de fig. 5, 6 en 10 een duidelijk beeld. Men kan ze talrijk vinden, de drie figuren stammen van de drie gevallen. Wanneer men vanaf het normale gedeelte de randzone volgt in de richting van de haard wordt de randzone langzamerhand breeder, ten slotte zeer breed en onregelmatig, dat deze plaatselijke verbreeding niet het gevolg is van gewoekerde glia blijkt 1°. omdat de randzone hier niet bijzonder celrijk is; 2°. omdat de gangliëncellen onmiddellijk er onder gelegen op sommige plaatsen heel normal er uit zien, ze vertoonen niets wat op verdringing zou wijzen; 3°. op sommige plaatsen bijv. op fig. 5 en 6 vindt men duidelijk, dat ook de onmiddellijk er onder liggende schorslaag verbreed is.

Superficieele korrellaag.

In sommige van deze misvormde randzonen treft men onder de vrij breede kernvrije randstreep een kernrijke streep, die veel overeenkomst biedt met de foetale superficieele korrellaag (fig. 9 en 10). De waarschijnlijkheid, dat deze laag een primair produkt is, een gefixeerde foetale toestand, neemt toe, wanneer men overweegt, dat men hier in een sterk misvormde omgeving is, in een misvormde randzone, met tertiaire groeven. Bovendien vindt men hier vrij veel Cajalcellen.

Cajalcellen.

In verscheidene praeparaten vooral echter daar, waar de randzone duidelijk verbreed is, vindt men gangliëncellen in de randzone, op geregelde afstanden van elkaar. Hun ligging doet denken aan de Purkinjecellen der kleine hersenen, echter de onderlinge afstand is grooter. Het meerendeel van hen ligt horizontaal.

Sommige hebben fraaie Nisslichaampjes, een flinke normale kern. Zij hebben soms 2 soms meer uitloopers, bij sommigen ziet men een uitlooper afdalen naar de schors. Het meerendeel van deze Cajalcellen echter is bezig te degenereeren. Zoowel in de Nisslpraeparaten als in de Bielschowsky-praeparaten vindt men deze cellen. Afbeeldingen van Cajalcellen uit het Nisslpraeparaat vindt men op fig. 11. De eene cel is bezig te degenereeren en biedt het beeld der neuronophagie. Een groote gangliëncel uit de randzone, echter een echte „groote" cel vindt men afgebeeld op fig. 26. Men ziet een reusachtig cellichaam met tegen de wand gedrukt een platte hoekige kern. In de uitloopers, waarvan de horizontale bij zijn aanhechtingsplaats aan het cellichaam door het microtoom is afgesneden, ziet men zeer duidelijk fibrillen. Van deze cel vindt men in de randzone alle overgangen, met weinig fibrillen naar cellen waarin geen fibril-

len aan te toonen zijn, echter in de rij liggen, zooals de Cajalcellen in de embryonaalperiode (zie fig. 12).

In de randzone vindt men bij vele gangliëncellen neuronophagie. dus secundaire woekering van gliacellen.

Heterotope gangliëncellen.

Zoowel in de praeparaten gekleurd volgens NISSL als in die gekleurd volgens BIELSCHOWSKY kan men waarnemen, dat ook waar de schors normaal schijnt, dit nergens zoo is. Overal vindt men buiten de schors in het merg gangliëncellen liggen, soms slechts enkelen, in sommige praeparaten echter veel meer. (Zie de fig. 6, 7, 8, 24 en 25). Wanneer men het merg verder in de diepte volgt dan treft men overal, meestal minstens een in ieder gezichtsveld, gangliëncellen aan. Het zijn echte gangliëncellen met dezelfde kern, hetzelfde protoplasma, dezelfde uitloopers als die der schors. Het sterkst treft men deze heterotope gangliëncellen aan in het jeugdigste geval 9, vermoedelijk echter omdat hier de meeste gangliëncellen nog niet aan neuronophagie ten gronde zijn gegaan.

Men krijgt den indruk alsof al die cellen nog aan het trekken zijn, ze zijn op weg naar hun plaats van bestemming gefixeerd. Vele van deze cellen op abnormale plaatsen gelegen gaan ten gronde. Zeer duidelijk ziet men overal de neuronophagie, soms drie, soms tien, soms veel meer gliacellen zijn bezig die mislukte gangliëncellen op te ruimen. Ten slotte wanneer de gangliëncel geheel verdwenen is, blijft de groep gliakernen liggen en vormt zoo een nest van gliakernen. Zulke nesten van gliakernen ziet men op sommige plaatsen op regelmatige afstanden van elkaar, soms zelfs nog op grooten afstand van de schors in het merg. De gliacelvermeerdering ziet men echter het sterkst vlak onder de onderste laag van de schors, dus daar waar de meeste heterotopieën als men wil „jeugdige" heterotopieën gelegen zijn. Uit de gliapraeparaten blijkt, dat deze gliawoekering gepaard gaat met massaproductie van gliavezelen, die in dichte evenwijdige strengen loopen, evenwijdig aan de fibrae propriae (Meijnertsche U-vezelen). Zoowel de richting der gangliëncellen in deze laag (zie blz. 81) als die der gliavezelen wordt dus bepaald door de Meijnertsche U.-vezelen. Er is hiervoor slechts één verklaring nl. de gangliëncellen kwamen te laat, liepen vast tegen de reeds gevormde U.-vezelen, trokken verder maar nu in de richting der U.-vezelen. Hier gingen ze aan neuronophagie ten gronde, de secundaire gliawoekering, de gliavezelvorming gaat ook langs de U.-vezelen.

Een dergelijken invloed der U.-vezelen op de trekkende verlate gangliëncellen vindt men ook meegedeeld door WOHLWILL bij een geval van epilepsie met ontwikkelingsstoornissen. Hier hadden deze vezelen een splitsing in twee gedeelten van de schors veroorzaakt, de gangliëncellen in de Meijnertsche laag lagen ook evenwijdig aan de U.-vezelen.

Echter niet alle gangliëncellen van deze heterotopieën gaan ten gronde. Enkele vergrooten zich en bieden niet het beeld der neuronophagie. Hun kernen, hun protoplasma, hun uitloopers, waarin met BIELSCHOWSKY's kleuring zenuwfibrillen aantoonbaar zijn, de plaats die ze innemen in het verband der andere gangliëncellen, die bezig zijn te degenereeren, maken het zeker, dat we te doen hebben met ganglieuze elementen, cellen, die bestemd waren gangliëncellen te worden.

Heterotopieën in celverband.

Soms betrekkelijk dicht bij de schors, soms op grooten afstand vindt men groepen cellen bijeenliggen. Macroscopisch kan men ze zien door de donkere kleur, waardoor ze van de omgeving afsteken.

De donkere kleur der streepen, die tegen de onderste laag der schors liggen, wordt veroorzaakt zooals ik boven reeds uiteenzette door de groote hoeveelheid secundaire gewoekerde gliacellen. Deze donkere streepen zijn dus geen eigenlijke heterotopieën, het zijn de negatieven ervan, ze liggen op de plaats waar vroeger de heterotopieën gelegen hebben, waarvan de cellen door neuronophagie ten gronde zijn gegaan. Nog wel een enkele meestal sterk misvormde gangliëncel kan men er in vinden.

Heterotopieën dicht bij de schors.

Echter ook echte heterotopieën vindt men dicht bij de schors gelegen. Zoo'n heterotopie in een BIELSCHOSWKY-praeparaat geeft fig. 12 te zien. Deze haard ligt midden in het merg van de gyrus. De groote cel van fig. 27 vindt men op fig. 12 als zwart stipje midden in den haard gelegen. Het is een misvormde reuzengangliëncel, met tal van uitstekend gekleurde neurofibrillen. In dezen haard liggen nog vele van dergelijke groote misvormde gangliëncellen, waaruit dus blijkt dat niet alle heterotope gangliëncellen degeneeren maar wel degelijk levensvatbaar zijn.

Een zeer merkwaardige heterotopie in het NISSL-praeparaat toont fig. 19. Hier zijn bijna geen cellen tot de schors doorgedrongen, de plaats waar de schors had moeten zijn is merg gebleven, het merg reikt tot aan de pia. De hersenoppervlakte is door onderontwikkeling ingedeukt. In de heterotopie vindt men massa's „groote" cellen.

Heterotopieën op grooten afstand van de schors.

Sommige groepen groote cellen liggen op grooten afstand van de schors, midden in het merg. Een voorbeeld hiervan vindt men op fig. 20. De cellen liggen in een lange smalle streep. Men vindt er in, talrijke groote cellen, meerendeels in dezelfde richting gelegen. Het protoplasma is homogeen, onscherp begrensd, heeft een langgerekten vorm. Sommige cellen gelijken veel op gangliëncellen. Dat de groep cellen een echte heterotopie is blijkt uit de in vrij groot aantal tusschen de groep en de schors gelegen afzonderlijke echte gangliëncellen. Mogelijk zijn de „groote" cellen, die men hier vindt, moedercellen van de gangliëncellen, dus misvormde neuroblasten. Tusschen zoo'n heterotopie en de schors liggen massa's echte gangliëncellen, met dendriten en ascylinders, het protoplasma en de kern gelijken geheel op die van de schorsgangliëncellen, ze hebben een trabantcel, wanneer ze althans nog niet door neuronophagie getroffen zijn, naar de schors toe vermeerderen deze cellen zich en gaan geleidelijk in de schors over. Wanneer men zoo'n beeld beziet denkt men aan de „achterblijvers" (de soldatenterm is „uitvallers") van een troep soldaten. De groote haard is de plaats waar veel uitvallers tegelijk zijn blijven liggen. In deze haarden zijn echte duidelijke gangliëncellen, secundair gliaweefsel is er ook zeker in; wat de andere cellen zijn neuroblasten, glioneurocyten (Held) of niet gedifferentieerde gangliëncellen is moeilijk uit te maken.

Verband tusschen heterotopie en schors.

Wanneer men zoekt of er verband bestaat tusschen deze heterotopiëen en den toestand van de schors, dan blijkt dat bijna overal waar men sterkere heterotopieën vindt in het dichtstbijzijnde schorsgedeelte sterke afwijkingen zijn. Meestal is de vermindering van gangliëncellen daar zoo sterk, dat de bleeke plekken reeds macroscopisch opvallen (zie fig. 9). Soms is het dichtstbijzijnde schorsgedeelte in anatomischen bouw sterk misvormd. (Fig. 5, 20, 21 en 22). Wanneer men een heterotopie macroscopisch vindt, kan men bijna steeds erboven een bleek schorsgedeelte vinden. Wanneer men een bleeke plek in de schors vindt, vindt men bijna steeds op korteren of grooteren afstand eronder een groote heterotopie.

Subependymaire heterotopieën.

In het merg buiten de eigenlijke kernen vindt men hier en daar een echte glangiëncel, soms goed gekleurd, zoodat ze met kleine vergrooting zichtbaar is, soms bestaande uit een sterk gedegenereerd protoplasma, flauw gekleurd, met vacuolen.

In groepen gelegen groote cellen vindt men in al onze gevallen in de stria terminalis en wel daar waar deze bij de ventrikel

komt. Ze liggen onder het ependym zonder hierin verandering te brengen. De cellen die in deze groepen liggen zijn groot, protoplasmarijk, sommige enorm groot met vreemde misvormde kernen.

De knobbeltjes in de ventrikels en de ventrikeltumoren vindt men beschreven op blz. .

Groote cellen.

We onderscheiden meerdere soorten groote cellen. Een cel is groot, wanneer zij grooter is dan de haar omgevende cellen, een heterotope gangliëncel gelegen te midden van kleine gliacellen is dus groot. In de randglia vindt men groote gangliëncellen. Dit zijn de foetale Cajalcellen, die nog de grootte hebben van die van een foetus van 6 maanden; echter deze beide soorten cellen worden niet als „groote" cellen bedoeld. De groote cellen zijn vreemde cellen, veel grooter dan de pyramidecellen.

Wanneer we de groote cellen bestudeeren, gaande van de pia naar de ventrikel, dan ontmoeten we in de uiterste rand van de randglia op sommige plaatsen groote protoplasmarijke cellen. Het protoplasma is homogeen, kleurt zich mat met Toloïdineblauw. Sommige hebben grillige plompe uitloopers. De kern is vrij groot, rond en heeft een centraal kernlichaampje. Soms vindt men er op deze plaats een, soms meerdere precies op een rij op eenigen afstand van elkaar, soms groepen van grootere en kleinere cellen. Men vindt ze voornamelijk daar waar de tertiairgroeven te vinden zijn. Onder de pia vindt men dan eerst de groote cellen, dan hier en daar een Cajalcel, daarna het breede deel der randzone, dan de schorsoppervlakte, die meestal naar beneden is uitgebocht, niet scherp maar met een ronde bocht; de grens tegen het merg is veelal met een bocht die een grootere straal heeft als die van de bovengrens. Zonder twijfel worden hier nog tertiairgroeven aangelegd.

Deze groote cellen liggen niet onder de spits van de groeve maar aan weerskanten ernaast. Integendeel vindt men ze nooit onder de spits, hier is een cel- en kernarm gedeelte. Men krijgt den indruk dat de punt van zoo'n groeve gefixeerd ligt tegenover de instulping van de schors, dat aan weerszijden van deze punt de oppervlakkigste cellaag in woekering is en de hersenoppervlakte naar boven werkt.

In de gliapraeparaten zijn deze cellen door de enorme vermeermeerdering van gliavezelen niet te vinden.

In de Bielschowsky praeparaten heb ik ze niet gevonden.

Deze cellen worden door mij dus opgevat als woekerende cellen,

echter niet blastomateus woekerend, maar in rechtstreeks verband met de ontwikkelingsstoornis.

Deze groote cellen kunnen gliacellen zijn.

Ter verklaring van deze groote cellen bestaat ook nog een andere mogelijkheid. Zooals ik bij de ontwikkeling zeide (blz.) heeft SCHAPER (aangehaald volgens RANKE) verschillende malen als zijn meening verdedigd, dat de schors van *twee* kanten zijn gangliëncellen ontvangt n.l. vanaf de ventrikelmatrix en vanaf de superficiëele korrellaag, die SCHAPER opvat als een tweede kiemlaag. Ook RANKE neemt aan dat deze cellen naar de schors trekken, overeenkomstig het trekken der neuroblasten door het merg. Wanneer deze opvatting juist is, dan vinden we dus in de buitenste laag glioneurocyten, daaronder neuroblasten. Deze oppervlakkigste groote cellen zouden dan *misvormde glioneurocyten* zijn. Deze cellen zouden dan overeenkomen met de subependymaire heterotopieën, die van de ventriculaire kiemlaag stammen. Men vindt in onze praeparaten wel opvallend veel gangliëncellen, deels gedegeneerd, in het stratum zonale, zoodat dit wel zou overeenstemmen met de opvatting van SCHAPER.

Verder naar beneden gaande vindt men nu de *Cajalcellen*, die op tal van plaatsen in onze praeparaten voorkomen. Op zich zelf zijn deze cellen reeds tamelijk groot, ze vallen met de kleine vergrooting reeds op.

Echter enkelen zijn enorm groot. Een ervan heb ik afgebeeld op fig. 26, men ziet een enorm cellichaam met een misvormde platte kern tegen den wand. De uitloopers bevatten fibrillen die men vanuit de dendriten nog in de omgeving kan vervolgen. Deze cel ligt in het stratum zonale zooals vergelijking van de fig. 26 en 12 doet zien.

Wanneer men verder het praeparaat verschuift, komt men in de *schors*. Hier vindt men groote cellen, die zonder twijfel een ganglionaire natuur hebben. Ze zijn zeer groot, hebben soms nog wel Nissllichaampjes, echter in groote schollen, hebben soms lange en vele uitloopers, sommige echter korte, plompe; soms vindt men er een trabantcel bij gelegen, hun kern gelijkt precies op die van de omliggende gangliëncellen. In het BIELSCHOWSKY praeparaat vindt men er neurofibrillen in, die men buiten de uitloopers soms zeer ver vervolgen kan. In deze duidelijk ganglionaire vormen zag ik zelden meerdere kernen, echter men kan allerlei overgangen vinden naar den volgenden vorm, n.l. naar degenen die meer op groote

gliacellen gelijken. Deze hebben eveneens groote cellichamen, echter geen uitloopers, ze hebben een homogeen protoplasma, veelal meerdere kernen, 2—4; hun kernen zijn soms bleek, met kernlichaampje, soms donker gekleurd. Celdeeling trof ik bij een enkele aan. In het gliapraeparaat kleuren deze cellen zich sterk, zoodat ze bij zwakke vergrooting opvallen. In hun protoplasma vond ik echter nooit gliavezelen, wel maakt het soms den indruk alsof gliavezelen uit de cel ontspringen. Bij verstellen van de micrometerschroef blijkt echter, dat die vezels er boven op liggen. Bij de cel gekomen buigen ze zich om de cel heen, ze wikkelen de cel in. Overgangen van deze cellen naar de astrocyten vond ik niet; bij deze fraaie, elegante cellen toch, ziet men in het MERZBACHER praeparaat de vezelen uit de uitloopers ontspringen en ook in het protoplasma liggen. Ze zijn ook lang niet zoo protoplasmarijk als de bovenbeschrevene. Deze beide soorten „groote" cellen vindt men het veelvuldigst in de schorshaarden, dus daar waar de misvormingen dus tertiairsulci, Cajalcellen, misvormde randzone te vinden zijn.

In het *merg* vindt men eveneens beide soorten cellen vertegenwoordigd. De ganglionaire echter alleen betrekkelijk dicht bij de schors. Van zoo'n cel, gekleurd volgens NISSL, geeft fig. 25 een afbeelding, van een gekleurd volgens BIELSCHOWSKY fig. 27. Door het fotografeeren gaat veel, o.a. de kleur, verloren. Vooral de bijgeteekende foto van het BIELSCHOWSKY praeparaat zal toch geen twijfel over de natuur overlaten. Naarmate men verder in het merg komt, verminderen nu de ganglionaire groote cellen en vermeerderen degenen die meer op groote gliacellen gelijken. Fig. 24 geeft een afbeelding van zoo'n cel met directe kerndeeling en een indeuking van het protoplasma, die er uitziet als celdeeling. Dat de neiging tot woekeren niet groot kan zijn blijkt daaruit, dat men geen nesten van groote cellen vindt, ook bijna geen celdeelingen.

De *vrij* groote cellen in de *heterotopieën* (dus in groote groepen bijeen) onder de schors en verder weg in het merg gelegen, zien er geheel anders uit. Ze zijn veel kleiner, maken den indruk in rust te zijn, zich niet of weinig te vermenigvuldigen. Dit blijkt bijv. reeds hieruit, dat ze meestal in lange, smalle streepen gerangschikt zijn. Een gedeelte der cellen hebben den vorm van gangliëncellen, een gedeelte gelijkt meer op gliacellen, bovendien is er secundair gliaweefsel in aanwezig.

De groote cellen in de *subependymaire heterotopieën* hebben soms enorme afmetingen wel 2 × zoo groot als de grootste cellen in het merg gelegen. De cellen zijn homogeen, hebben meestal geen uitloopers, hebben soms een, soms meerdere kernen. De kernen zijn groot, rond, bleek met centraal kernlichaampje; soms zijn ze sterk misvormd.

In de groote gangliën vond ik geen groote cellen, wel hier en daar degenereerende gangliëncellen.

Ventrikeltumoren.

De groote cellen in de *ventrikel*tumoren zien er er uit als die van de subependymaire heterotopieën. Men vindt er vrij veel tusschen, die opvallend veel gelijken op gangliencellen. De meesten hebben een bleeke, groote kern, met centraal kernlichaampje. Het protoplasma is homogeen; soms is de celvorm lang gerekt, soms rond, sommigen hebben uitloopers. Prof. Winkler, wien ik deze praeparaten toonde, was (in verband met de onderzoekingen van mevrouw Winkler—Junius over het onderscheid in bouw van reactief gliaweefsel en glioomweefsel) overtuigd dat deze cellen geen glioomcellen konden zijn. In de kleinere tumoren liggen ze als merg in het midden, terwijl kleinere cellen eromheen liggen. Daarboven ligt het gave ependym. In den grooten tumor kan men deze verdeeling niet meer terugvinden. Het ependym is hier sterk in woekering geraakt.

Van uitbreiding van de tumoren in het hersenweefsel, zooals gliomen dit doen, bemerkt men niets. Dit is nog nooit, door geen enkelen onderzoeker gevonden, hoewel ventrikeltumoren bijna steeds gevonden werden.

Men moet wel aannemen dat het gewoekerde en misvormde cellen zijn, afkomstig van de kiemlaag, *die natuurlijk niet gewone glioneurocyten zijn*, want dan zouden ze zich normaal gedifferentieerd hebben in neuro- en glioblasten.

Ze stammen dus af van cellen, wier normale functie is, het zich vermenigvuldigen. Op een bepaald stadium gekomen gaan deze cellen dan neuro- en glioblasten vormen. Dit stadium bereiken ze niet tengevolge de ontwikkelingsstoornis, ze zijn dus in een bepaalde phase der ontwikkeling gefixeerd, behouden hun oude functie om zich te vermenigvuldigen. Men kan dit dus vergelijken met hetgeen we boven schreven over de cellen van de subpiale marginaalzone, die doorgaan met het vormen van tertiairwindingen en groeven.

De ventrikeltumoren zijn geen gliomen, het zijn goedaardige gliomenrocytomen.

Bij de ventrikeltumoren ziet men rechtstreeksche overgang van de ontwikkelingsstoornis in de tumorvorming [1]).

SAMENVATTING.

Ontwikkelingsstoornissen.

In onze praeparaten hebben wij de volgende misvormingen, berustend op ontwikkelingsstoornissen gevonden, (van 1, 2, 3 en 4 plaatselijk.)

1. Vorming van tertiairgroeven, zoowel in de hersenoppervlakte, als op de grens tusschen randzone en schors, en op de grens tusschen schors en merg;

2. de breede misvormde randzone;

3. de overgebleven superficieele korrellaag;

4. de in groot aantal overgebleven Cajalcellen, die voor een gedeelte niet alleen niet gedegenereerd zijn maar integendeel zich sterk vergroot hebben;

5. de heterotopiën waaronder we kunnen onderscheiden: *a.* de afzonderlijk in het merg tot aan de ventrikel liggende gangliëncellen, die echter meer het voorkomen hebben van neuroblasten als van uitgedifferentieerde gangliëncellen. Ze zijn op weg naar de plaats hunner bestemming gefixeerd, gaan gedeeltelijk ten gronde, gedeeltelijk ontplooien zij zich tot groote cellen;

b. de in lange, smalle groepen liggende cellen, die weliswaar veel gelijkenis toonen met gangliëncellen echter ook veel verschillen. Men kan ze opvatten als gefixeerde glioneurocyten (Held), die zooals bij de meeste ontwikkelingsstoornissen het geval is, zich gaan misvormen. Mogelijk bestaan ze uit glioneurocyten, neuroblasten en spongioblasten. die allen misvormd zijn. Bijna steeds kan men afwijkingen als celuitval of sterke misvorming in den aanleg vinden van de dichtstbijliggende schors.

De gliawoekering.

De gliawoekering ontstaat secundair als gevolg van het ten gronde gaan van de heterotope gangliëncellen, hetgeen blijkt uit het bestudeeren van de overgang uit de schors in het merg. Ook de overige gangliëncellen in het schorsgedeelte waarvan zooveel

[1]) Ik kan niet nalaten hier met een enkel woord te wijzen op de vondst van mevrouw Winkler—Junius in haar fraaie werk over bijzondere glieuse cellen in de haarden van multiple sclérose. Zij vond er nl. cellen langs de zenuwvezelen, die veel overeenkomst toonden met de foetale mergscheedecellen beschreven o.a. door Hardesty en door hem „sealring-cells" genoemd. Waneer inderdaad de merglooze haarden door woekering van deze cellen zouden ontstaan (schr. drukt zich echter zeer voorzichtig in dit opzicht uit) heeft men ook hier een rechtstreekschen overgang van de ontwikkelingsstoornis in het ontstaan der haarden.

cellen zijn uitgevallen moeten als minderwaardig beschouwd worden; waardoor het degeneratieproces ook naar hier voortschrijdt waardoor tenslotte nog slechts haarden van gliaweefsel zullen overblijven.

De tuberositeiten.

De tuberositeiten in de schors, die het karakteristieke van de geheele ziekte uitmaken zijn dus een onmiddellijk gevolg van de ontwikkelingsstoornis, waardoor secundaire gliawoekering ontstaat die deze schorsgedeelten hard maakt. Met tumorvorming of primaire blastomateuze woekering van gliaweefsel heeft dit proces niets gemeen.

De foutieve schorsaanleg is *algemeen*, echter plaatselijk veel sterker, waardoor de zoogenaamde haarden optreden.

De ontwikkelingsstoornis in zoo'n haard geeft aanleiding tot vergrooting, doordat de oppervlakkigste cellenlaag doorgaat met zich te vermenigvuldigen; echter ook het omgekeerde komt voor (zie fig. 19), waarbij men een inzinking van de hersenoppervlakte vindt, doordat blijkbaar deze cellenlaag zich te weinig heeft vermenigvuldigd.

De macroscopisch waarneembare onregelmatigheden van de hersenoppervlakte ontstaan dus op twee wijzen ten eerste, doordat de oppervlakkigste cellaag doorgaat met tertiaire groeven en windingen te vormen, ten tweede doordat deze phase van zich vermenigvuldigen reeds geremd is, waardoor dus een minus aan oppervlakte weefsel gevormd wordt. Deze tweede onregelmatigheid geeft een schotelvormige indeuking (ook BIELSCHOWSKY vond deze laatste, verklaart ze echter mechanisch, onze fig. 19 toont duidelijk de onjuistheid van deze opvatting).

Groote cellen.

We onderscheiden verschillende soorten:

1°. vermoedelijk van glieuzen oorsprong, bewezen heb ik dit echter niet, ik kon nooit gliavezelen in het protoplasma aantoonen.

2°. vergroote en misvormde glioneurocyten (langs de ventrikel en misschien aan de hersenoppervlakte).

3°. Zulke waarvan niet uitgemaakt kan worden of ze misvormde glioneurocyten of neuroblasten zijn.

4°. van ganglionairen oorsprong, zooals de BIELSCHOWSKY [1]) praeparaten bewijzen.

Deze zijn niet groot als gevolg van compensatorische hypertrophie, door prikkeling van de omgevende glia (BIELSCHOWSKY),

[1]) Ik spreek hier van B. praep. en niet van fibrillenkleuring, omdat deze ook wel eens enkele gliavezelen kleurt. De praeparaten *bewijzen* het echter n.l. de dendriten, ascylinders, de plaatsen waar men de cellen vindt, fibrillen, de omgeving der cellen enz.

omdat in onze praeparaten de gliawoekering niet zoo sterk is en omdat er geheel normale gangliencellen rondom heen liggen. Het is ondenkbaar, dat slechts een cel op deze wijze zou reageeren terwijl de omliggenden zelfs geen degeneratie zouden vertoonen.

De groote cellen vertoonen slechts geringe verschijnselen van vermenigvuldiging. Men vindt ze meestal afzonderlijk gelegen in het merg, of in de schors. Daar waar ze in lange streepen bijeenliggen zijn ze niet (althans niet in hoofdzaak) door vermenigvuldiging uit tumorachtige cellen ontstaan, maar dit zijn door een ontwikkelingsstoornis in een bepaalde phase gefixeerde cellen, die vanaf de fixatie een minus aan functionneerende eigenschappen, een plus aan vegetatieve eigenschappen vertoonen.

De vergrooting der tuberositeiten.

De vergrooting der tuberositeiten vindt niet plaats door volumentoename der groote cellen, hun aantal is daartoe te gering. De vergrooting ontstaat met zekerheid als direkt gevolg der ontwikkelingsstoornis, waardoor de cellen, die ook bij normale ontwikkeling den groei der windingen veroorzaken, zijn blijven functionneeren of weer opnieuw zijn gaan functionneeren. Bij dit proces vormen zich nieuwe groeven en windingen.

Het is verleidelijk aan te nemen, dat deze subpiale cellen resten zijn van een periphere kiemlaag (Schaper), die in de normale ontwikkeling de groei van de hersenoppervlakte zouden veroorzaken, en door differentiatie neuroblasten en spongioblasten zouden vormen (zie blz. 92). Men kan dan de groei der tuberositeiten en het ontstaan der ventrikeltumoren vanuit één standpunt bezien, beiden ontstaan ze uit een doorgaan der ontplooiing van hersenweefsel op een tijdstip, dat bij normalen deze ontwikkeling ophoudt, en hier de differentiatie in neuroblasten en glioblasten plaats vindt, dus het ontstaan en de groei van de ventrikeltumoren berusten eveneens op een ontwikkelingsstoornis.

Zij vormen een voorbeeld van een bijzonder soort van tumorvorming.

Ventrikeltumoren.

De subependymaire heterotopieën bieden alle overgangen naar de groote ventrikeltumoren. Dit wordt begrijpelijk, wanneer men aanneemt, dat het gedurende de ontwikkeling in plaats en functie gefixeerde glioneurocyten zijn, die door deeling de groei van de matrix der primitieve hersenbuis volgen, zoodat ze in zich de neiging tot zich vermenigvuldigen herbergen.

Bij de grootere tumoren ontstaat ook een woekering van de ependymcellen.

Tumoren van eenigen omvang gelegen *in* het hersenweefsel zijn noch door ons, noch door anderen ooit gevonden, hoewel ventrikeltumoren in bijna alle gevallen gevonden werden, zoodat dit alleen reeds het onwaarschijnlijk maakt, dat men met echte gliomen te doen heeft.

De cellen hebben veelal het voorkomen van ganglionaire produkten.

HOOFDSTUK VIII.

AFWIJKINGEN IN DE ANDERE ORGANEN.

Door ons werd hieromtrent geen onderzoek ingesteld, zoodat ik op litteratuuropgaven ben aangewezen.

A. Microscopisch onderzoek der huidafwijkingen.

Adenoma sebaceum, Pringle'sche ziekte, naevus sebaceus, naevus Pringle.

Broers komt in zijn zoo juist verschenen proefschrift tot de conclusie, dat bij klinisch volkomen dezelfde ziektebeelden bij histologisch onderzoek geheel verschillende beelden gevonden worden.

Naast typische afwijkingen van congenitalen aanleg (naevus, abnorm veel smeerklieren, vergrooting van smeerklieren, uitzetting van bloedvaten, vermeerdering van fibreus weefsel), vond hij op verschillende plaatsen teekenen van ontsteking of afgeloopen ontsteking; wanneer men zijn microfoto beziet krijgt men den indruk, dat hoofdzakelijk de oppervlakkigste lagen ontstoken zijn, zoodat dit zou pleiten voor een secundaire ontsteking.

Vroeger, ook nog door Vogt, werd algemeen aangenomen, dat het adenomen waren. De dermatologen nemen echter thans naar het schijnt algemeen aan, dat wel soms een sterke woekering van talgklieren aanwezig is, zelden ook van zweetkliertjes, echter dat dit in het algemeen niet het geval is, maar dat moet worden aangenomen, dat men te doen heeft met angiofibromen. Het zijn naevusachtige nieuwvormingen.

Pincus (volgens Berg) schrijft in zijn Leitfaden der Hautkrankheiten, dat het meestal noch een adenoom, noch hyperplasie van talgklieren is, echter slechts een vermeerdering van bindweefsel in de omgeving van de talrijke follikels van het gelaat, *die zelfs misvormd en kleiner dan normaal kunnen zijn.*

De dermatoloog Bosellini wijst er op, dat bij een en hetzelfde

individu de knobbeltjes van den naevus PRINGLE een verschillende structuur kunnen hebben, zoodat het geen zin heeft ze te noemen naar het meer of minder voorkomen van vaten, klierweefsel, of bindweefsel. „Deze ziekte schijnt feitelijk thuis te behooren onder „de groep der samengestelde naevi die geen constante structuur, „echter een, zelfs bij hetzelfde individu wisselende structuur „vertoonen, zoodat men tusschen een aan vaten meer of minder „rijke (soms zoo rijk dat men kan spreken van angiectatische „naevi) bindweefselmassa, gewoekerde en verschillend gebouwde „Malpighische epitheliummassa's kan vinden, en de nieuwvorming „een epitheliomateus karakter aanneemt. Soms vindt men gewoekerde „talgfollikels (ze zien er dan adenomateus uit) of haarfollikels, of „zweetfollikels, cysten e.d. in verschillend aantal en samenstelling."

B. Microscopisch onderzoek der niertumoren.

Een *volledig microscopisch onderzoek* van de niertumoren kan men vinden bij FISCHER (ZIEGLER's Beiträge 50). Hij bericht daar over 8 gevallen. In 7 der gevallen vindt hij de veranderingen zoo identiek, dat hij ze gezamenlijk bespreekt. Het zijn multiple tumortjes, allen in de schors gelegen. Ze zijn scherp begrensd, komen in alle grootten voor, van slechts microscopisch waarneembare tot kippeneigroote haarden. Zij zijn grijs-wit tot grijs-geel, meer geel naarmate er meer vetweefsel in voorkomt, meer grijs naarmate er meer gladde musculatuur in wordt gevonden. Microscopisch vindt men deels vetweefsel, deels bundels van glad spierweefsel, deels capillairen hoofdzakelijk echter arterieele vaten. Men kan dus spreken van lipomyomen, soms van angiolipomen, soms van fibro-lipomen, soms van angio-fibro-lipomen enz. Bij zeer celrijke haarden ook van lipomyosarcoom, liposarcoom. FISCHER rekent ze onder de menggezwellen, klierachtige epitheliale elementen treft men er zelden in aan. In zijn geval 1 trof hij echter geheel andere veranderingen aan. Tumorknobbels ontbraken, integendeel in plaats van een plus aan weefsel trad in de haarden een minus aan weefsel op; in streepvormige of wigvormige haarden der schors werd vastgesteld een ontbreken van uitgedifferentieerde kanaaltjes. Op deze plaatsen werden gevonden eigenaardige woekeringen van arterieele vaten en vorming van meer of minder atypische glomeruli. Bovendien in deze haarden ingesloten afzonderlijke vetcellen en kleine streepen van gladde spiervezelen. Verder nog talrijke cysten.

F. vat al deze veranderingen op als misvormingen van het nierweefsel en wel in dien zin, dat een zeker gedeelte van het specifieke nierparenchym ontbreekt. In de plaats daarvan treden misvormde glomeruli op, in de haarden zijn de elementen waaruit de glomeruli gevormd worden aanwezig, deze zijn echter van den aanvang af veranderd of secundair veranderd doordat het met de glomerulus in verbinding behoorende urinekanaaltje ontbrak of verkeerd was aangelegd. Deze neogene glomeruli zijn in groot aantal aanwezig. Dit wijst dus op een misvorming.

De woekering van arteriëele vaten vat hij op als compensatorisch, de uitval van specifiek parenchym wordt aangevuld door woekerende vaten, dit weefsel zou dan een progressieve groeineiging aannemen. Het in de haarden aanwezige vet en spierweefsel verklaart hij als afkomstig van de nierkapsel. Ook de cysten wijzen op een ontwikkelingsstoornis.

Het verschil tusschen geval 1 en de anderen is slechts een gradueel.

Dus wat aangaat de nierstoornis wordt door de, over dit onderwerp een der meest competente schrijvers aangenomen **een primaire ontwikkelingsstoornis van de parenchymaanleg, met een minus aan parenchymweefsel, dat compensatorisch dus secundair wordt aangevuld door andere weefsels die dan een progressieve groeineiging aannemen.**

C. Hartafwijkingen.

Abricosoff deelt een fraai microscopisch onderzoek mede, waarvan ik het volgende overneem:

Het hart heeft een normale grootte. Geen pathologische vergroeiïngen van het pericard. Onder het viscerale blad van het pericard zijn eenige witachtige knobbels zichtbaar van de grootte van een gerstekorrel tot die van een groote erwt. Bij doorsnijden van de hartspier blijkt, dat deze haarden zich verspreid in de spier bevinden, op bijna iedere doorsnede ziet men er enkele, zoowel in het parenchym als onder het endocardium. Ze zijn allen wit van kleur. Bij het aanleggen van seriedoorsneden blijkt, dat alle knobbels peervormig zijn en dat de punt van de peer steeds naar het midden gericht is en reikt tot aan het endocard. Abricosoff vond ze vooral in den spierwand van de linkerventrikel, zelden in den rechterventrikelwand en niet in de voorkamerwanden.

Over het mircroscopisch onderzoek deelt hij mede, dat de haarden bestaan uit een weefsel, dat niet de geringste gelijkenis vertoont met het gewone spierweefsel van het hart. De cellen bestaan uit een groot cellichaam (20—80 μ) dat fijne fibrillen en korrels bevat. Van dit lichaam breiden zich naar alle richtingen uitloopers uit, waardoor de cellen gelijkenis vertoonen met spincellen. De kern is klein, heeft soms een nucleolus en toont teekenen van degeneratie. Ook vond A. een kerndeelingsfiguur, soms vond hij twee kernen in één cel.

Het stroma van den haard wordt gevormd door fijne fibrillen, die zeer duidelijk dwars gestreept zijn, (fraaie foto's verduidelijken de beschrijving). Ook de uitloopers van de cellen en zelfs het protoplasma van het cellichaam vertoont deze dwarsche streepen, zoodat kon worden aangetoond dat fibrillen, uitloopers en cellen een geheel vormden.

Bindweefsel werd alleen langs de vaten en aan den buitenwand der knobbels gevonden. De verbinding tusschen de punt van den peervormigen knobbel en het endocard werd eveneens gevormd door bindweefsel. In dit bindweefsel treft men ook nog geïsoleerde cellen van den bovenbeschreven aard aan.

Verschijnselen van druk rondom de knobbels werden in de hartspier niet gevonden. De holten die hij in de tumoren vond verklaart hij als ontstaan door degeneratie van de tumorcellen. Hij neemt met Seiffert aan, dat de tumoren zijn opgebouwd uit langwerpige buisvormige spiercellen, die een abnorm grooten omvang hebben aangenomen en in hun ontwikkeling zijn achtergebleven. De cellen gelijken op de embryonale dwarsgestreepte spiercellen, die er uitzien als buizen gevuld met sarcoplasma, dat een kern bevat (die „Primitivröhren").

Hij meent dat het geheele proces der haardvorming in een vroege embryonale periode bij de ontwikkeling van het hart zich afspeelt, en in het ontwikkelde orgaan geen progressie meer toont, hetgeen blijkt uit het ontbreken van compressie van de hartspier (de kerndeeling echter wijst toch minstens op eenige progressie. F. S. v. B. B.).

In het geval van Bielschowsky en Freund werd een lipoom in de hartspier gevonden. Deze ophooping van vetcellen in de spier in plaats van epicardiaal, zijn echter heel iets anders, dan de hier bedoelde rhabdomyomen.

Hornowski en Rudzki vonden kleine tumortjes van den wand van de rechter ventrikel en van de papillairspier van de valvula tricuspidalis.

D. *Microscopisch onderzoek van de andere tumoren.*

De *maagtumor* van den vader in onze gevallen bleek te zijn een leiomyoom met op sommige plaatsen groote kernrijkdom en waarvan de cellen soms atypische vormen vertoonen.

De *duodenum knobbels* bij TAILER bleken te bestaan uit hyperplastische lymphfollikels.

Polypen vond FISCHER bij een geval *in den geheelen dunnen darm* en ook *in het rectum.*

De *uterusmyomen* bij KUFS bestonden uit gladde musculatuur en fibreusweefsel, ze zaten subsereus, waren tot hazelnoot groot.

De *ovariumtumor* bij KUFS wordt door hem als een accessorische bijnier opgevat.

De *schildklierhaarden* bij FISCHER waren opgebouwd uit tamelijk hooge cylinderepitheliumcellen, die papillair gerangschikt zijn. Een groot lumen ertusschen ontbreekt, wel vindt men colloïd tusschen de cellen. Ook VOGT en VOLLAND vatten ze als adenomen op. Fischer vond er ± 10, ze waren tot linze groot.

De *levergezwelletjes* bij BIELSCHOWSKY en FREUND worden opgevat als menggezwellen, die eruit zien als de niertumoren. Hoofdzakelijk bestonden ze uit vetcellen, waartusschen bindweefselstrooken.

HOOFDSTUK IX.

DE OPVATTINGEN VAN BIELSCHOWSKY VERGELEKEN MET MIJN BEVINDINGEN.

Wanneer ik nu mijn bevindingen vergelijk met die van BIELSCHOWSKY kan ik dit het best doen door punt voor punt zijn conclusies te bespreken.

I. *„Het proces berust op blastomateuse ontwikkeling der Neurogliaelementen".*

Wanneer wij de glia in onze praeparaten bestudeeren, dan blijkt, dat we gliawoekering vinden:

a. subpiaal. Deze woekering is in onze gevallen niet algemeen, evenmin als bij anderen, ik noem bijv. JAKOB. Alleen in de haarden, daar waar de ontwikkelingsstoornissen het sterkst zijn vindt men sterke woekering. Deze echter bepaalt zich zelfs hier nog tot een pl. m. 1 m.M. breede streep, overal liggend tegen de pia. Slechts hier en daar speciaal langs de vaten loopen streepen glia naar beneden. Wanneer het een primair blastomateus proces was, zou men verwachten, dat de glia zich veel meer in de diepte zou uitstrekken.

b. langs de vaten. Ook hier geen uitbreiding in de breedte.

c. precies langs de grens tusschen de schors en het merg. De gliastreep volgt de boog van de schors die rond de sulcus ligt (zie fig. 13 en 15) precies, bijna lijnvormig. Men kan zich niet voorstellen dat een primair blastomateus proces over zoo'n grooten afstand deze lijn zou volgen.

Op blz. 88 heb ik aangetoond, dat deze streep ontstaan is door secundaire gliawoekering tengevolge het te gronde gaan van de gangliëncellen, die in de Meijnertsche U-vezelen waren blijven steken.

Blijkbaar heeft B. deze lijnen ook gevonden. Hij schrijft n.l. in zijn „Veränderungen des Striatums", „Bemerkenswert ist, dass das Mark in der Tiefe „der umfurchten Herde, besonders an der Markrindengrenze, immer stark „gelichtet ist. Man findet hier U-förmige Degenerationsstreifen, welche in „ihrem Verlauf den Fibrae gyrorum propriae entsprechen, und ferner in „der gradlinigen Fortsetzung des Kratergrundes senkrecht zur Markrinden-

„grenze orientierte Lichtungsstreifen, welche zuweilen tief ins Hemisphären-
„mark verfolgbar sind. Von der Erklärung dieser Erscheinungen, welche auf
„die Entstehung der Krater *und auf die normale Furchenbildung* der Hemis-
„phärenoberfläche einiges Licht wirft, wird an anderer Stelle die Rede sein."
Hij zegt er verder niets van. Blijkbaar beschrijft hij hier het Weigert-Pall praeparaat, zooals ook wij ze afgebeeld hebben en dat zijn spiegelbeeld vindt in de glia- en Nisslpraeparaten. Het is mij niet bekend of B. ergens anders hierover reeds nader heeft bericht.

Het komt mij voor, dat onze bevindingen niet verklaard kunnen worden door een blastomateuze gliawoekering aan te nemen.

II. *„Vorming van tertiaire groeven verwerpt Bielschowsky, het zijn gevolgen van mechanische verhoudingen".*

Nieuwgevormde groeven en windingen kan men waarnemen op onze fig. 3, de oppervlakte van zoo'n winding heeft kleine walletjes en groefjes, die het aspect bieden van de hersenoppervlakte echter in miniatuur. Ze gelijken zoozeer de hersenoppervlakte in het klein, dat hier van geen suggestie sprake kan zijn. Pellizzi en Perusini beschreven deze plaatsen ook (blz. ..).

Ook B. zelf nam ze waar: „Auf seiner Kuppe lässt sich eine schmale, etwa
„½ c.M. lange rinnenförmige, seichte Einsenkung erkennen."

Het beeld der zwakke vergrooting vindt men op fig. 14. Op blz. 86 heb ik aangetoond dat deze groeven alleen als tertiaire groeven verklaard kunnen worden. Mechanische produkten zijn het niet, het zou wel zeer merkwaardig zijn, dat zulke fijne, afgewerkte groefjes mechanisch zouden kunnen ontstaan. Bovendien vindt men de tertiairgroeven soms ook aangelegd in de zich eronder bevindende schors.

III. *„Mit dem Nachweis des gliogenen Ursprungs dieser Zellen verlieren auch die „Heterotopieën" volkommen ihre Beweiskraft."*

Over heteropieën vindt men vrij uitvoerig medegedeeld door H. Vogt, Ueber die Anatomie, das Wesen und die Entstehung Mikrocephaler Missbildungen, Arb. a. d. Hirnanatomischen Institut in Zürich. Heft I (1905 dus meerdere jaren voor zijn studies der tub. sclerose). Hieruit ontleen ik het volgende:

De cellen der heterotopieën worden bijna steeds beschreven als onrijpe, niet gedifferentieerde cellen, met allerlei vormen, slechts zelden bevatten zij rijpe gangliëncellen. Men vindt ze in het merg als afzonderlijk gelegen gangliëncellen. Niet zelden vindt men ook in normale hersenen in de mergstralen meer of minder diep gelegen afzonderlijke gangliëncellen. Bij normalen echter liggen deze cellen niet ver van de schors verwijderd, ook liggen deze in dezelfde richting als die van de naburige schors. In pathologische hersenen

echter liggen de gangliëncellen diep in het merg. In geval 1 van Vogt's microcephale hersenen vond hij overal in het merg diffuus verdeeld hier en daar een enkele. Ze toonen geen verband met de schors, liggen niet in een bepaalde met die der schors overeenkomende richting. Men vindt allerlei ontwikkelingsgraden er onder, sommigen zien er uit als neuroblasten, sommigen hebben een klein protoplasmalichaam, groote kern, en gebrekkige uitloopers, sommigen zijn ver gedifferentieerde gangliëncellen.

Soms liggen ze in groepen bijeen.

Bij hersenen van oudere personen vindt men niet zelden in de heterotope partijen sterke gliose. Ook vindt men er niet zelden secundaire pathologische veranderingen als regressieve metamorphose, spleetvorming, scleroseering, die herhaaldelijk beschreven is (Kotschetkowa, Beitrag z. path. Anat. d. Mikrogyrie und Mikrocephalie, Archiv. f. Psych. Bd. 34, 1911 e.a.), en degeneratie van gangliëncellen.

Over de „subependymaire" heterotopieën in zijn gevallen van microcephalie schrijft Vogt: „Unter dem Ependym des Seitenventrikels finden sich an „vielen Stellen grauen Massen, die, *als knollige Wülste gegen den Ventrikel „vordringend,* auf dem Durchschnitt von verschiedener, Stecknadelkopf-bis „Erbsengrösse sich darbietend, teils zusammenhängend, teils keinen Zusam„menhang bietend, eine scharfe Grenze gegen die tiefen Markstrahlen besitzen." Deze heterotopieën zijn afkomstig van de ependymaire woekeringszone. Deze woekeringszone is arm aan gangliëncellen resp. neuroblasten. Deze relatieve armoede is ook opvallend in deze knollige grijze haarden, wanneer men ze vergelijkt met heterotopieën van hoogere orde. Opvallend is hun rijkdom aan glieuze elementen.

Ook bespreekt V. nog de verhouding van heterotopieën t. o. v. tumoren. Het ontstaan (hij bedoelt wel de mogelijkheid van ontstaan) van tumoren uit „Keimverlagerungen" d. z. heterotopieën is algemeen aangenomen, wanneer een heterotopie groeit heeft men een tumor.

Niet alle heterotopieën zullen een gelijke neiging tot uitgangspunt voor tumoren bieden, van zelf sprekend de hoogstontwikkelde het minst. In de subependymaire heterotopieën is de ontwikkeling het meest teruggebleven, hier zijn dus hoofdzakelijk indifferente celvormen, de reeds gedifferentieerde zijn gliacellen. Ze zijn op embryonalen trap blijven staan (cellen der woekeringszone) en ontleenen hieraan de neiging tot vermenigvuldiging.

Het hier weergegevene betreft onderzoekingen aan hersenen van microcephalen, waarvan de ontwikkelingsstoornis der parenchymateuzen aanleg niet te betwisten valt. Men kan het bijna letterlijk gebruiken voor de beschrijving van de in onze gevallen waargenomen heterotopieën.

Afzonderlijke gangliëncellen in het merg werden beschreven door bv. Bourneville, Brissaud, Philippe, Neurath, Gavazzani, Jacobaeus, Pellizzi, Perusini, Geitlin, Vogt, Volland, Kufs, Jakob (1914).

Jakob schrijft: „Bielschowsky will die „Heteotopieën bei der „tuberösen Sklerose nicht anerkennen, aber meines Erachtens ist ihr Bestehen

„durch die Befunde Geitlins und Vogts auszer Zweifel gestellt." Voorat het geval van Jakob *waarbij slechts een haard gevonden werd en uitsluitend onder deze haard in het merg op grooten afstand van de schors afzonderlijke gangliëncellen, is bewijzend, eveneens tegenover de volgende te bespreken stelling van Bielschowsky.*

In onze praeparaten vindt men bijna in ieder gezichtsveld over het geheele merg diffuus verspreid meer of minder ver gedifferentieerde gangliëncellen, met de voor deze cellen typische kern, protoplasma, vorm en kleur. Men vindt ze plaatselijk in groote hoeveelheden vlak onder de schors, het zijn deze plaatsen waar de haarden in de schors liggen, de schors heeft hier veel minder gangliëncellen als de overige schors, zoodat reeds macroscopisch de bleeke kleur opvalt. Naarmate men dieper in het merg komt vermindert het aantal, ten slotte vindt men met gemiddelde vergrooting er meestal slechts één in het gezichtsveld. In al onze gevallen werden er velen gevonden; en ook al worden soms bij normalen gangliëncellen in het merg gevonden, zgn. „Markzellen" dan toch zeker niet in zoo'n groot aantal.

IV. *„Een plaatselijk verband (örtliches Abhängigkeitsverhältnis) tusschen de merghaarden en schorshaarden bestaat niet."*

Wanneer een ontwikkelingsstoornis optreedt voor de schors gevormd is krijgt men heterotopie + afwijkingen der schors, wanneer de stoornis optreedt nadat de schors gevormd is, krijgt men afwijkingen der schors zonder heterotopie.

Alle tot nu toe nauwkeurig onderzochte gevallen hebben aangetoond, dat bij heterotopieën een gelijktijdige proportioneele stoornis der schorsstructuur bestaat. (Matell, Ein Fall v. Heterotopie der grauen Substanz, Arch. f. Psych. 25 1893 en Meine Ein Beitrag zur Lehre von der echten Heterotopie der grauen Substanz, Arch. f. Psych. *30* 1898).

Reeds Merschede (1865) wees er op, dat de afwijkingen der schors zich even ver uitstrekten als de heterotopieën, ook Probst, Meine, Vogt. Vogt geeft een afbeelding van Meine weer, waar in het merg talrijke kleine heterotopieën liggen, de onmiddellijk daarboven liggende schors toonde het beeld der Macrogyrie.

Het is niet mogelijk bepaalde vormen van schorsafwijkingen in samenhang te brengen met het voorkomen van heterotopieën, echter *„ist eine mangelhafte Abgrenzung dabei eine wesentliche Erscheinung. Die mangelhafte Abgrenzung steht in direkter Beziehung zu den in der Tiefe vorhandenen Heterotopieën"* (Vogt).

Op het verband tusschen zijn heterotopieën en den schorshaard wees Jakob (zie boven); dit is wel een bijzonder fraai voorbeeld, omdat hier in de geheele hersenen slechts één haard bestond, en alleen onder dezen haard vond hij heterotopieën tot diep in het merg.

In onze gevallen is zeer fraai aan te toonen, dat overal daar, waar grootere heterotopieën (dus de sogen: Heterotopieën van BIELSCHOWSKY) in het merg liggen de erboven liggende schors in de ontwikkeling gestoord is.

Drie verschillende graden van schorsafwijkingen boven de heterotopieën kan ik in mijn gevallen vinden.

1°. de gebrekkige begrenzing van de onderste schorslaag tegen het merg, waarop ik reeds wees op blz. 90 bij de bespreking van deze heterotopieën. In al onze praeparaten bestaat in meerdere of mindere mate deze gebrekkige begrenzing, maar boven zoo'n heterotopie is dit al heel sterk. Het is alsof er een brug geslagen is tusschen de heterotopie en de schors, overal vindt men hier scherp geteekende en goed gedifferentieerde gangliëncellen, meestal van pyramidevorm, soms bezig te degenereeren.

Ik vergeleek boven deze heterotopieën met de uitvalplaatsen der soldaten achter een troep (de enkelingen vallen overal uit, groepen soldaten vallen uit in de buurt van een trein- of tramstation, onder lommerrijke boomen, aan den rand van water, wanneer ze in de verte een leegen wagen zien aankomen e. d.).

Waarom soms groepen, soms cellen afzonderlijk achterblijven, tracht V o g t schematisch aan te toonen. Sommige hersengedeelten ontwikkelen zich in verband met elkaar. Als dus van een bij elkaar behoorende groep een bepaald gedeelte achterblijft, kan de rest ook niet meer vooruit. Alweer denk ik aan de soldaten, wanneer de staf uitvalt blijft de heele troep liggen, of wanneer het kader van een compagnie achterblijft, het grootste deel van de compagnie).

Groepen soldaten vallen uit, wanneer zich vele minderwaardige elementen er tusschen bevinden, waarbij de een den ander aansteekt, wanneer de leiders uitvallen, wanneer de troep uitgeput raakt, wanneer de omgeving het uitvallen bevordert als een zeer zonnige weg met op een bepaalde plaats een belommerd en waterrijk gedeelte, een naburig station e. d. Vermoedelijk zijn een of meerdere dergelijke factoren van invloed bij het achterblijven der zenuwcellen.

2°. Ziet men in sommige praeparaten de bijbehoorende schors reeds macroscopisch bleek, tengevolge de vermindering der zenuwelementen. Dit ziet men vooral op den top der windingen, wanneer in de mergkegel een groote heterotopie ligt. (Fig. 19).

3°. Vindt men het dichtstbijliggende schorsgedeelte reeds macroscopisch zeer sterk misvormd (zie fig. 5, 20, 22).

V. *„Reuzengangliëncellen zijn nooit te vinden in het stratum zonale. Ze zijn zoo sterk misvormd tengevolge van compensatorische hypertrophie, ontstaan door den invloed van blastomateus gliaweefsel op de zich ontwikkelende gangliëncellen."*

Fig. 26 toont zoo'n cel *in de randzone.*

Men vindt soms een reuzengangliëncel omgeven door normaal uitziende en normaal gelegen gangliëncellen. Het is ondenkbaar, dat in dit geval slechts een zoo'n cel door compensatorische hypertrophie zou reageeren op den invloed van het blastomateuze gliaweefsel.

Het komt mij voor dat deze cellen in zich de neiging hebben tot groot worden, zij hebben bij een minus aan functioneele eigenschappen, een plus aan vegatieve eigenschappen. (GEITLIN).

VI. *„De tubéreuse sclérose en de Recklinghausensche neurofibromatosis berusten beiden op een primaire blastomateuze woekeringsneiging der glieuze elementen. Zij hebben slechts verschil in localisatie".*

In deze stelling zijn twee afzonderlijke begrippen vastgelegd nl. dat de tumoren èn bij de tubéreuse sclérose èn bij de neurofibromatose, blastomateuze woekeringsprocessen zijn der glia.

Wanneer de neurofibromatosis dit inderdaad is, dan is de stelling dat het dezelfde ziekte is, onjuist, omdat ik boven aantoonde, dat de tubereuse sclerose *niet* berust op een primaire woekering van gliaelementen.

Echter B. richt zich hier niet alleen tegen de tot 1914 algemeen aangenomen theorie der ontwikkelingsstoornis der tubéreuse sclérose maar ook tegen de sinds VEROCAY vrij algemeen aangenomen opvatting omtrent de neurofibromatosis.

VEROCAY toch heeft de theorie opgesteld, dat de neurofibromatosis is een woekeringsproces, deels van gliaweefsel, deels van de glioneurocyten (HELD), die door vermenigvuldiging een heel eigenaardig weefsel doen ontstaan nl. kernhoudende protoplasmarijke banden en bleeke fijne, bundelvormig gerangschikte fibrillen. Het weefsel herinnert eenerzijds aan merglooze of onrijpe merghoudende zenuwen, aan beelden van embryonale genese, of van regeneratie, anderzijds aan vezelige glieuze nieuwvormingen of aan de structuur van de achterste glieuze lap van de hypophysis. De gezwelfibrillen geven echter nòch een specifieke zenuwvezelreactie, nòch een positieve gliakleuring, zoodat hij het weefsel nòch met typisch zenuwvezelweefsel, nòch met gliaweefsel kon identificeeren, hij noemt het een eigenaardig neurogeen weefsel, de gezwellen noemt hij neurinomen. In enkele tumoren vond hij gangliëncellen (neurinoma gangliosum), die als nieuwgevormde, moeten worden opgevat.

De Schwannsche-cellen zijn volgens H e l d perifeere gliacellen, die evenals de centrale ontstaan uit de glioblasten, die weer uit de glioneurocyten ontstaan. Bij het uitgroeien in de primaire zenuwbaan gaan soms glioneurocyten mede.

die dan later door mitotische deeling neuroblasten doen ontstaan, die in de perifeere zenuwen dan afzonderlijk als gangliëncellen gevonden worden.

In de hersenen vond hij groepen groote cellen, gelegen in alle deelen der schors en ook in het merg. Sommigen daarvan zijn macroscopisch zichtbaar. De groote cellen, waaruit deze haarden zijn opgebouwd zijn onscherp begrensd, veel cellen schijnen grove uitloopers te hebben. Vele bevatten meerdere kernen en uitloopers, waaruit gliavezelen ontspringen.

Bovendien werd gevonden een glieuze tumor in den gyrus lingualis ongeveer 1 c.M. groot, mediaal, lateraal en achter tamelijk scherp begrensd, met ruwe oppervlakte, die pl. m. 8 m.M. boven de hersenoppervlakte uitstak en in een nis van de dura mater indrong. De tumor werd gevormd door hersenweefsel, dat aan de randgedeelten normaal was, terwijl op den top eigenaardige veranderingen bestonden De oppervlakte was zeer oneffen, met kloven voorzien. De met de schors overeenkomende zone was van verschillende dikte, soms zoo dun, dat de mergstralen bijna tot aan de oppervlakte reikten. Geen regelmatige lagen, zoodat het beeld nauwelijks aan de schors herinnert, slechts weinig Pyramidecellen echter vele groote onregelmatige cellen met grove uitloopers. Deze zien er uit als monstergliacellen, ze bevatten een groote, bleek gekleurde randstandige kern, zelden meerdere kernen. De bloedvaten schijnen relatief vermeerderd.

Ook vond hij „versprengte Gliainselchen" in de zenuwwortels, „verlagerte" gangliëncellen in deze en *ook in de witte stof.*

Hij vat het geheele proces op als product van een uitgebreide congenitale anomalie in den aanleg van het zenuwweefsel, die cellen kan hebben getroffen, die in staat zijn, gangliën- glia- en zenuwvezelcellen voort te brengen (glioneurocyten).

Dergelijke afwijkingen als door Verocay beschreven, werden het eerst gevonden door Henneberg en Koch, daarna door Hulst, Verocay, Orzechowski en Nowicki en Nieuwenhuyse.

Het geval van Orzechowski en Nowicki, dat het „bewijs" heeft geleverd van de eenheid van de tubereuse sclérose en de Neurofibromatosis is als volgt:

Macroscopisch: Op de dura talrijke vlakke tumoren, in den gyrus lingualis een begrensde vlakke verdikking, acusticustumor, (beiderzijds), talrijke knobbels van de zenuwen III, V, VI, IX en XI, een groote tumor van X. Zeer talrijke knobbels aan de ruggemergswortels en aan de cauda equina. In het onderste hals en bovenste borstruggemerg talrijke centrale tumoren. Knobbels in de N. ischiadici

en kleine talrijke witte haarden op de doorsnede van bijna alle zenuwen. In den maag onder het slijmvlies eenige kleine knobbels tot erwtgroot. Nieren e.a. organen geen tumoren.

Microscopisch: 1. Haarden van groote atypische cellen in groote hoeveelheid in de schors, in kleinere in de mergstralen, weinige in het hemispheermerg. In de kleine hersenen en den hersenstam geen atypische cellen. In het ruggemerg slechts zeer zelden zoo'n haard, en uitsluitend in de grijze stof. 2. Haardvormige glieuse sclérose in den gyrus lingualis. 3. Diffuse gliose van de moleculair laag op verscheiden plaatsen van de groote hersenen. 4. Algemeene vermeerdering der gliacellen in de kleine hersenen, die alleen in de merglaag een duidelijke gliose wordt en die o.a. tot uiting komt door de vorming van een glialaag op de cellaag der Purkinjecellen en in de cerebellaire korrellaag. 6. Atypische structuur van het ruggemerg: rijkdom aan mergvezelen in het centraalkanaal, het overgaan van vezelbundels van de witte stof in de achterhorens, spinaalgangliëncellen in de voorste wortels, neuromen in de voorste horens. 7. Centrale tumoren van het ruggemerg en oblongata, die neuro-epitheliomen zijn, uitgegaan van de ependymcellen. Tumor van den plexus van de 4° ventrikel. 8. Neuroom van den plexus chor: van de 3° ventrikel. 9. Twee bindweefseltumoren in de schors, uitgaande van de vaatwanden. 10. Tal van macroscopisch of slechts microscopisch waarneembare tumoren van de perifere- en hersenzenuwen. De haarden zijn uitgegaan van de Schwannsche-cellen. Ze bestaan uit celvezelige banden, glia-achtige stervormige cellen, merglooze zenuwvezelen, regressieve echter ook regeneratieve verschijnselen aan de ascylinders. *In den Medianusknobbel massa's nieuwgevormde zenuwcellen.* 11. De maagtumoren gaan van zenuwelementen uit. 12. Fibroendotheliomen van de dura.

Bij de bespreking der bevindingen houden zij de groote cellen in de hersenen voor glieuze cellen, die gelijken op de cellen van sommige glioomvormen. Echter bovendien verdedigen zij met klem hun meening, *dat uit de celwoekering ook ontstaan zenuwcellen.* Zoo vonden zij een haard in de hersenen waar massa's gangliëncellen nieuwgevormd werden. Ze beschrijven de cellen zoo nauwkeurig (metachromatische kleur, tygroïdlichaampjes e.d.), dat het onmogelijk is aan de juistheid van hun waarneming te twijfelen. Ze vonden twee van *deze* cellen met twee kernen. De hier gevonden gangliëncellen zijn niet vroeger aanwezige cellen, die in het tumorweefsel zijn overgebleven „man kann geradezu die aufeinanderfolgenden Stadiën „ihrer Wucherung und Entstehung beobachten".

Zij nemen dan ook aan, dat de gemeenschappelijke genese van al de afwijkingen in het zenuwstelsel te zoeken is in de moedercellen van de epitheel-, zenuw-, glia- en Schwannsche-cellen n.l. in de neuroepitheliaalcel (glioneurocyt), die in zijn ontwikkeling gestoord is.

BIELSCHOWSKY is het met deze opvatting *niet* eens. Hij meent, dat het neuroom van den N. medianus gevolg is van mechanische dislocatie en dat de gangliëncellen van zeer problematische natuur zijn. (In zijn werk Ueber tub. Scler. blz. 65).

Wanneer men echter in het oorspronkelijk de beschrijving der gangliëncellen èn van den medianusknobbel èn van den haard met nieuwgevormde gangliëncellen in de hersenen leest en in aanmerking neemt, dat B. zelf over deze onderzoekers schrijft :„Dazu kommt, dasz das Niveau ihrer Arbeit im allgemeinen ein erfreulich hohes ist; man kann also kaum annehmen, dasz sie an einem entscheidenden Punkte grobe Irrtümer begangen haben sollten" (contra NIEUWENHUYSE in „Ueber tub. Scl. und ihre Bez. z. Reckl. Kr. pg. 151) dan moet men zich verbazen (in de terminologie v. BIELSCHOWSKY: „Man ist erstaunt" id. pg. 144), dat hij zulke nauwkeurig beschreven waarnemingen van andere onderzoekers loochent.

Wanneer men nu in aanmerking neemt, dat positieve vondsten van meer waarde zijn dan negatieve, dan is er alle reden de opvatting van BIELSCHOWSKY nl., dat de afwijkingen in het zenuwstelsel der neurofibromatosis berust op een blastomatosis van gliaelementen als onjuist, die van VEROCAY en van ORZECHOWSKY en NOWICKI dat ze berusten op een ontwikkelingsstoornis der glioneurocyten als juist aan te nemen.

HOOFDSTUK X.

VERWANTSCHAP VAN DE TUBÉROSE SCLÉROSE MET ANDERE ENDOGENE HERÉDITAIRE ZIEKTEN VAN HET ZENUWSTELSEL (NEUROFIBROMATOSIS, MICROCEPHALIE, EPILEPSIE, PSEUDO-SCLÉROSE, WILSONSCHE ZIEKTE ENZ.).

Waar in den laatsten tijd, na de onderzoekingen van PICK en BIELSCHOWSKY, NOWICKI en ORZECHOWSKY, GALLUS, SCHUSTER, BERG e.a. zoozeer de aandacht gevestigd is op de overeenkomsten tusschen de neurofibromatosis en de tubéreuse sclérose, een overeenkomst, die zoover gaat, dat men spreekt van „Wesensgleichheit", met slechts een verschil in localisatie komt het mij niet ondienstig voor een zin van JENDRASSIK in het Handb. der Neurologie aan te halen:

in der Unmöglichkeit streng gesonderte Krankheitstypen für die hereditärverursachten Leiden zu schaffen. *Diese hereditären Krankheiten bieten nämlich in ihren höchst mannigfaltigen klinischen Erscheinungen solche Uebergänge zwischen den einzelnen Formen dar, dass man kaum oder gar nicht von beständigen Symptomengruppen sprechen kann.* Dieses Verhalten ist heute leicht zu verstehen, die Tatsache aber blieb lang unbemerkt, bis ich zuerst im Jahre 1896 diese Eigentümlichkeit der hierher gehörigen Erkrankungen erkannte und veröffentlichte.

Bij het vergelijken der endogene hereditaire ontwikkelingsstoornissen van het zenuwstelsel moet men niet vergeten, dat het geheele zenuwweefsel afstamt van de glioneurocyten (HELD), dat wanneer de ziekte endogeen is, deze cellen dus altijd de pathologische eigenschappen in zich moeten dragen. Het spreekt dus vanzelf, dat alle ontwikkelingsstoornissen van het zenuwweefsel aan elkaar verwant moeten zijn en eigenlijk moet het ons eerder verbazen, dat de afzonderlijke vormen nog zoovele verschillen bieden, dat we ze in afzonderlijke ziektebeelden kunnen gieten.

1. *Neurofibromatosis, tubéreuse sclérose en microcephalie.*

Ons in hoofdzaak aansluitend bij de opvattingen van VEROCAY en ORZECHOWSKI en NOWICKI [1]) kunnen wij als onze eigen meening dus aangeven, dat de Neurofibromatosis berust op een ontwikkelingsstoornis in de glioneurocyten, waardoor deze in plaats van op hun daartoe bestemden tijd hun normale functie te ontwikkelen nl. zich te splitsen in glioblasten en neuroblasten, dit niet te doen, maar met hun oude werkzaamheid bezig blijven, nl. voortgaan met het zich vermenigvuldigen; bovendien nemen zij in omvang toe. Hun functioneel arbeidsvermogen is verminderd dat in vegatieve richting is vermeerderd; een ander gedeelte der glioneurocyten zal wel zich differentieeren in neuroblasten en glioblasten; de neuroblasten gaan naar hun plaats, vertoonen geen bijzonders, de glioblasten echter die normaal zich blijven vermenigvuldigen tot de perifere zenuw klaar is, gaan ten gevolge van de ontwikkelingsstoornis door met vermenigvuldigen en vormen zoo de perifere tumoren.

Sommige der glioneurocyten gaan echter op hoogeren leeftijd alsnog over tot productie van neuroblasten en glioblasten; doordat deze dan te laat komen, kunnen zij niet meer functioneeren en blijven liggen, gaan gedeeltelijk ten gronde, gedeeltelijk echter ontwikkelen ook deze zich in vegatieve richting, worden grooter, kerndeelingen treden op, zelden ook celdeelingen.

Wanneer men het proces op zijn hoogtepunt beschouwt blijkt het, dat de ontwikkelingsstoornis, die de glioneurocyten heeft getroffen zich in hoofdzaak heeft gedocumenteerd in blastomateuze richting. Slechts zeer zelden hadden de glioneurocyten op hun ouden dag nog neuroblasten en glioblasten doen ontstaan (de beide gevallen ORZECHOWSKI-NOWICKI en VEROCAY) heterotopieën werden bijna niet beschreven. Daarentegen vindt men allerwegen knobbels, en microscopisch kleine groepen tumorcellen, waarin kerndeelingen veelvuldig optreden; die cellen zijn òf glioneurocyten, òf glioblasten. De grootste afmetingen nemen deze tumoren aan in de perifere zenuwen, echter in zeldzame gevallen waren ook haardvormig cellen van de perifere kiemlaag in woekering gebleven, waardoor de tumoren in de schors (bij VEROCAY stak zoo'n tumor 8 m.M. boven de oppervlakte uit) ontstonden.

[1]) Onder voorbehoud, dat hetgeen door deze onderzoekers gevonden is voor alle gevallen van neurofibromatosis geldt. De mogelijkheid is niet uitgesloten, dat door andere onderzoekers zal blijken, dat het meerendeel der gevallen geen nieuwvorming van zenuwweefsel doet ontstaan.

In tegenstelling met de autoren Verocay, Orzechowski-Nowicki, Bielschowsky, Nieuwenhuijse beschouw ik dus deze tumoren niet als gliomen, maar als goedaardige glioneurocytomen (in tegenstelling met de reeds vroeger bekende als neurocytomen beschreven kwaadaardige gezwellen.)

Afwijkingen die hiermede overeenkomen vindt men bij de tubéreuse sclérose en ook bij microcephalie. Op blz. 94 toch heb ik aangenomen dat de ventrikeltumoren, die door de autoren worden opgevat als gliomen dit *niet* zijn, het zijn goedaardige glioneurocytomen onmiddellijk ontstaan uit de subependymair gelegen groepen groote cellen, die tengevolge de ontwikkelingsstoornis niet gedifferentieerd zijn in neuroblasten en spongioblasten maar aan hun oorspronkelijke functie zich te vermeerderen hebben vastgehouden. Ook de woekering in de oppervlakkigste rand der randzone bij de tubéreuse sclérose komt uit deze cellen (die in de embryonaaltijd de perifere kiemlaag vormen) voort, die hier nog steeds op de oorspronkelijke wijze functioneeren zooals blijkt uit het produceeren van groeven en windingen en vermoedelijk ook door differentiatie in neuroblasten en glioblasten. (Zie blz. 92.)

Deze zelfde ventrikeltumoren werden door Vogt *beschreven bij een geval met microcephalie.* („Unter dem Ependym des Seiten-„ventrikels finden sich an vielen Stellen graue Massen, die als „knollige Wülste gegen den Ventrikel vordringend, auf dem „Durchschnitt von verschiedenen Stecknadelkopf bis Erbsengrösse, „sich darbietend, teils zusammenhängend, teils keinen Zusammen-„hang bietend, eine scharfe Grenze gegen die tiefen Markstrahlen „besitzen.") Uit de histologische beschrijving blijkt, dat ze verder ontwikkelde heterotopieën zijn, dan degene die bij de tubereuse sclerose gevonden worden. Ze bestaan voornamelijk uit indifferente en onrijpe cellen; neuroblasten zijn talrijk, rijpe gangliëncellen komen voor, echter ze bereiken nooit de volle organisatiehoogte der rijpe schorscellen. Ze zijn relatief arm aan neuroblasten, vergeleken bij heterotopieën van hoogere orde. Opvallend is hun rijkdom aan glieuse elementen.

Volgens Vogt zijn dergelijke ventrikelknobbels nog beschreven door Virchow en Meschede, Merkel, Ermann, Hoffmann, Tüngel e.a.

Bij mijn weten zijn deze ventrikelknobbels nog niet gevonden bij neurofibromatosis, echter komt het mij voor, dat de kans dat ze, bij erop gevestigde aandacht, ook hier gevonden zullen worden, niet gering is.

Men ziet dus, dat bij deze drie groepen van ontwikkelings-

stoornissen de overeenstemming bestaat dat ze kunnen bieden, *woekering der glioneurocyten*. Echter niet in denzelfden zin. Bij de neurofibromatosis zijn het vooral bastomateuse processen, zoowel aan de zenuwen als aan de randzone. Bij de tubereuse sclerose is slechts zeer weinig neiging tot tumorvorming (met ons geval 5 meegerekend zijn slechts 3 gevallen beschreven op de ± 100 gevallen van tubereuse sclerose die klinisch de verschijnselen gaven van hersentumor. In vele andere gevallen werd gevonden dat de tumoren eer bezig waren te atrophiëeren dan zich te ontwikkelen) n.l. in de ventrikels, terwijl de woekering in de opperste randzone nog niet blastomateus genoemd kan worden. Bij de microcephalie bestaat in het geheel geen neiging tot blastomateuzen groei.

Wanneer we nu op een ander belangrijk verschijnsel letten en dit bij de drie gevallen vergelijken, dan bemerken we het omgekeerde. Dit zijn de heterotopieën. Bij neurofibromatosis is slechts sporadisch beschreven dat er een gangliëncel in het merg gevonden werd. Bij de tubereuse sclerose komen op uitgebreide schaal heterotopieën voor, ook wanneer men zelfs de groepen groote cellen niet als zoodanig zou erkennen. In nog sterkere mate vond Vogt ze bij de microcephalie, hier waren heele schorsformaties in het merg verlegd.

Wanneer men deze gegevens met elkander vergelijkt krijgen wij het volgende:

1. **Neurofibromatosis.** De functie der *glioneurocyten* te differentieeren in neuroblasten en spongioblasten is *zeer sterk gestoord*. Hun minus aan functioneerende eigenschappen is omgezet in een plus aan vegetatieve eigenschappen, zij vergrooten en vermenigvuldigen zich. Er worden *zeer veel tumoren* gevormd.

De uit de differentiatie ontstane *neuroblasten* functioneeren meerendeels *goed*, ze vormen *weinig heterotopieën*. Groote cellen van ganglionairen aard worden niet gevonden

2. **Tubéreuse sclérose.** De functie der *neurogliocyten* te differentieeren is *gestoord*. Hun minus aan functioneerende eigenschappen is omgezet in een plus aan vegetatieve eigenschappen, zij vergrooten en vermenigvuldigen zich, echter lang niet in die mate als bij de neurofibromatosis. Er worden tumoren gevormd, (niet veel).

De uit de differentiatie ontstane *neuroblasten* functioneeren voor een *groot* gedeelte slechts, ze vormen veel *heterotopieën*.

Men vindt groote cellen van ganglionairen aard, die vegetatief

zich ontwikkeld hebben uit de niet functioneerende neuroblasten.

3. **microcephalie**: de functie der *neurogliocyten* zich te differentieeren is *weinig gestoord.* Men vindt in de subependymaire heterotopieën vrij veel neuroblasten, er worden geen eigenlijke tumoren gevormd, wel knobbeltjes die in de ventrikels uitbochten. De uit de differentiatie ontstane *neuroblasten* functioneeren voor een *zeer groot* gedeelte slecht, er worden *zeer veel heterotopieën* gevormd.

Tubereuse sclérose Wilsonsche ziekte en Pseudo-sclérose.

Overgangen tusschen tubereuse sclérose en andere endogene ziekten bestaan eveneens. Ik noem b.v. de combinatie van *Wilsonsche ziekte en tubereuse sclérose* door Bielschowsky beschreven, waarbij hij microscopisch veranderingen in het corpus striatum vond. Tusschen de *Wilsonsche ziekte* en *de pseudo slérose* bestaan zooals bekend tal van overgangen. Bonfigli beschreef degeneratie van zenuwcellen in de thalamus. Ook door mij werd deze gevonden.

Tubereuse sclérose, epilepsie, diffuse sclérose.

De overeenkomsten tusschen *tubereuse sclérose*, *epilepsie* en *diffuse sclérose* laat Perusini zoo zwaar wegen, dat hij ze als één afwijking beschouwt (Da nun bei den diffusen Sklerosen und der Epilepsie selbst die histologischen Merkmale dieselben sind und höchstens hinsichtlich der Intensität, nicht der Qualität Abweichungen bieten so ergibt sich enz.)

Ik zou zoo nog overgangen kunnen opsporen met vele andere hereditaire endogene ziekten, echter het bovenstaande is voldoende om aan te toonen dat *het feit dat er overgangen en overeenkomsten bestaan tusschen de neurofibromatosis en de tubéreuse sclérose niets bijzonders is, dat het veeleer kenmerkend is voor alle hereditaire endogene ziekten dat ze zonder scherpe grenzen in elkaar overgaan.*

Het mag haast overbodig schijnen de *verschillen tusschen* de *tubereuse sclérose* en de *neurofibromatosis* aan te geven, om de opvatting dat het verschillende ziekten zijn te rechtvaardigen. Echter Bielschowsky, Orzechowsky en Nowicki en anderen hebben zoo zeer hun standpunt verdedigd dat het toch noodig is.

Neurofibromatosis:	*tubéreuse sclérose*:
heteropieën . . . . . geen	veel.
andere ontwikkelingsstoornissen in de schors . . geen	vele.
ventrikeltumoren . . . . geen	bijna altijd.
nier- en hartgezwellen . . geen	in 40 % der gevallen.

Neurofibromatosis:	*tubérose slérose:*
tumoren in de perifere zenuwen . . . . . steeds	nooit.
tumoren van de dura. . . . . herhaaldelijk	nooit.
skeletafw. . . . . veel	nooit.
verband van de tumoren met zenuwweefsel door nieuwere onderzoekers aangetoond . . bijna altijd	nooit.
epilepsie . . . . . zelden	bijna steeds.
idiotie . . . . . zelden	bijna steeds.

Het verschil der huidtumoren laat ik buiten beschouwing, omdat de bovenstaande verschillen voldoende zijn. Overigens worden naevi bij tal van andere op ontwikkelingsstoornis berustende zenuwziekten gevonden b.v. bij epilepsie (FÉRÉ). Met het aantoonen van overeenkomsten kan men alleen de door niemand bestreden verwantschap van al deze ziekten aantoonen.

HOOFDSTUK XI.

DE GENESE DER TUBÉREUSE SCLÉROSE.

Wanneer we nu trachten ons een denkbeeld te vormen over de genese der ziekte in zijn geheel blijkt het, dat we te doen hebben met een ziekte die gepaard gaat met vele ontwikkelingsstoornissen. Zoo vindt men in de litteratuur op gegeven ectopia testis, atrophie van de testikels, wegblijven van de puberteitsveranderingen, aplasie der ovariën, infantiele uterus, hypoplastische arcus aortae, hydrocephalie, microcephalie, „Turmschädel", polydactylie, ontwikkelingsstoornissen aan de ooren (ook ons geval 7). Bij ons geval 7 werden nog de zeer zeldzame larynxluchtzakken gevonden, bovendien een rest van de pupillair membraan en congenitale afwijkingen in den fundus. Ook hebben bijna alle leden der familie hypermetropie, de meesten een congenitaal slecht linker oog.

De niertumoren worden door Fischer (blz. 100) opgevat als te zijn ontstaan tengevolge van een primaire stoornis in den parenchymateuzen aanleg van het nierparenchym. Zijn geval 8 deed dit duidelijk uitkomen, secundair ontstaat dan woekering van andere daar aanwezige weefsels.

De huidtumoren bestaan uit een woekering van vaten, bindweefsel, klierweefsel. Eigenlijke adenomen zijn het niet, de klierfollikels kunnen zelfs abnormaal klein zijn en misvormd. De nieuwere onderzoekers vatten de tumoren als naevi op, als gevolg van ontwikkelingsstoornissen.

Ook de tumoren van het hart (zie Abricosoff blz. 101) worden verklaard als ontwikkelingsstoornissen. Groei van beteekenis werd er niet in gevonden.

Door mijn onderzoek der hersenen sluit ik mij aan bij de oudere opvatting (Pellizzi, Vogt e.a.) dat de afwijking berust op een primaire

stoornis in den parenchymateuzen aanleg. Eigenlijke tumoren in de hersenen zijn er bijna nooit. Heel zelden vindt men overgang van de ontwikkelingsstoornis in de tumorvorming (in het geheel nu 3 gevallen met symptomen gevende tumoren). De tuberositeiten zijn geen tumoren.

Dus zoowel de afwijkingen in de hersenen, als in de nieren, de huid, het hart kunnen uit één oorzaak verklaard worden n.l. een ontwikkelingsstoornis in den parenchymateuzen aanleg, met secundaire woekering van in de buurt liggende weefselelementen.

LITTERATUUR.

(Een opgave der litteratuur meer speciaal betrekking hebbend op de huidafwijkingen kan men vinden bij Broers, „over adenoma sebaceum en bij tubéreuse sclérose voorkomende Huidafwijkingen" proefschrift Leiden 1922).

1. *Abricossoff.* Ein Fall von multiplem Rhabdomyom des Herzens und gleichzeitiger herdförmiger kongenitaler Sklerose des Gehirns. Zieglers Beiträge 45. (1909).
2. *Babonneix.* Un cas de sclérose tubéreuse. l'Encéphale *6* 1911.
3. — A propos de la sclérose. Revue Neur. 25 (1911).
4. *Berdez.* De la sclérose tubéreuse du cerveau. Zieglers Beitr. 17.
5. *Berg.* Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen. Zeitschr. f. d. gesamte Neur. u. Psych, XIX.
6. — Ueber die klinische Diagnose der tuberösen Sklerose und ihre Beziehungen zur Neurofibromatosis. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. XXV.
7. *Bielschowsky.* Beiträge und Histopathologie der Ganglienzelle Journ. f. Psych. u. Neur. *18.*
8. — *und Gallus.* Ueber tuberösen Sklerose. Journ. f. Psych. u. Neur. 20 Erg. Heft 1.
9. — Ueber tuberösen Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. *26.*
10. — *u. Freund.* Veränderungen des Striatums bei tuberösen Sklerose u. d. Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieser Hirnteilen. Journ. f. Psych. u. Neur. *24.*
11. *Bourneville.* Contribution à l'étude de l'idiotie. Arch. de Neur. T. I. 1880(81).
12. — *et Philippe.* Idiotie symptomatique de sclérose tubéreuse.
13. *Bosellini.* Ueber ein Fall des sogenannten Adenoma Sebaceum Pringle. Mon. f. prakt. Dermat. 51.
14. *Bonfigli.* Ueber die tuberöse Sklerose des Gehirns. Mon. f Psych u. Neur. 27.

15. *Brodmann.* Handbuch der Neurologie (Lewandowsky.)

16. *Broers.* Over Adenoma Sebaceum en bij tubereuse Sklerose voorkomende Huidafwijkingen. Proefschrift Leiden 1922.

17. *Brückner.* Ueber multiple tuberöse Sklerose der Hirnrinde Arch. f. Psych. 12.

18. *Bundschuh.* Ein weiterer Fall von tuberöser Sklerose. Zieglers Beiträge 54. 278.

19. *Campbell.* Cerebral sclerosis. Brain 28 (1906).

20. *Essard.* Adenoma Sebaceum und tuberöse Sklerose Allgem. Zeitsch. f. Psych. 67.

21. *Fischer.* Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose Ziegl. Beitr. 50.

22. *Hartdegen.* Ein Fall von multiplen Verhärtungen des Groszhirns Arch. f. Psych. 11.

23. *Held.* Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909.

24. *Hintz.* Ein Fall von Naevus Pringle und Neurofibromatosis.

25. — z. Kenntnis der Morbus Recklinghausen. Wiener med. Wochenschr. 1909.

26. *v. d. Hoeve.* Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose. Archiv. f. Ophthalm. *105.*

27. *Hornowski* et *Rudzki.* Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. l'Encéphale 1910.

28. *Jacobsthal.* Klinisches und Pathol. über Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der tuberösen Sklerose. München. med. Woch. 23.

29. *Jakob.* Zur Pathologie der Epilepsie Z. f. d. g. N. u. P. XXIII (1914).

30. *Jelliffe* and *White.* Diseases of the Nervous System (1919).

31. *Jendrassik.* Handbuch der Neurologie (Lewandowsky).

32. *Jonas.* Zur Histologie der tuberösen Hirnsklerose an der Hand eines durch Rhabdomyom des Herzens komplizierten Falles. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. XI 2.

33. *Josephy.* Zur Pathologie der tuberösen Sklerose Z. f. d. g. Neur. u. Psych. *67.*

34. *Kan.* Ueber einen Fall von kongenitalen Larynxluftsäcken bei einem Kinde von sechzehn Tagen. Ned. Keel-, Neus- en Oorheelkundige Vereeniging 1908.

35. *Kaufmann.* Lehrbuch der Path. Anatomie.

36. *Kirpicznik.* Ein Fall von tuberöser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwülste. Virchow Arch. 202.

37. *Kufs.* Beiträge zur Diagnostik und pathologischen Anatomie der tuberösen Hirnsklerose und enz. Z. f. d. g. N. u. P. XVIII.

38. *Manouiloff.* Wratsch. 1901 (ref. la Presse méd. Dec. 1901).

39. *Marcuse.* Ueber tuberöse Sklerose. Neurol. Centralblatt. 104.

40. *De Montet.* Recherches sur la sclérose tubéreuse. l'Encéphale 1908.

41. *Neurath.* Die tuberöse Hirnsklerose Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 12.

42. *Nieuwenhuyse.* Zur Kenntnis der tuberösen Hirnsklerose. Psych. en Neur. bladen 1912, nr. 1.

43. — Zur Kenntnis der tuberösen Hirnsklerose und der multiplen Neurofibromatosis und über die behauptete enge Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten. Z. f. d. g. N. u. P. 24.

44. *Orzechowski* und *Nowicki.* Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa Z. f. d. g. N. u. P. 11.

45. *Pellizzi.* Zie ref. bij *Vogt.*

46. *Perusini.* Ueber ein Fall von Sclerosis tuberosa hypertrophica Mon. f. Psych. u. Neur. 17.

47. *Pick* und *Bielschowsky.* Ueber das System der Neurome Z. f. d. g. N. u. P. 6.

48. *Pinćus.* Fall von Adenoma Sebaceum. Dermat. Z. 9. 1902.

49. *Ponfick.* Ueber kongenitale Myome des Herzens und deren Kombination mit der disseminierten Form der echten Hirnsklerose. Verh. des Deutschen pathol. Gesellsch. 4.

50. *Porzi.* l'Encéphale 1883.

51. *Pringle.* Ueber ein Fall von kongenitalen Adenoma Sebaceum. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 10.

52. — Mon f. prakt. Dermat. 1. März. 1890.

53. *Ranke.* Ueber normale und pathologische Hirnrindenbildung Ziegl. Beiträge 47.

54. *Sailer.* Hypertrophic nodular gliosis. Journ. of nerv. and mental diseases 1898. 25.

55. *Schuster.* Die Beziehungen der sogenannten Sklerose des Gehirus z. Dermatologie. Dermatol Centralblatt 7.

56 — Beiträge z. Klinik d. tuberösen Sklerose des Gehirns, Deutsche Z. f. Nervenh. *50* blz. 96.

57. *Stertz.* Ein Beitrag z. Kenntnis der multiplen kongenitalen Gliomatose. Zieglers Beiträge 1905.

58. *Ströbe.* Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome Zieglers Beiträge 1895. *18.*

59. *Verocay.* Z. Kenntnis der Neurofibromen Zieglers. Beitr. z. Allgem. Path. u. p. A. *48.*

60. *H. Vogt.* Ueber die Anatomie das Wesen und die Entstehung Mikrocephaler Missbildungen. Arb. a. d. Hirnanatom. Institut in Zürich Heft I (1905).

61. — Z. Pathologie und Pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen Mon. f. N. u. Ps. 24.

62. — z. Diagnostik der tuberösen Sklerose. Z. f. d. Erf. und Beh. jug. Schwachsinns. 2. 1908.

63. *Volland.* Weitere Beiträge zum Krankheitsbild der tuberösen Sklerose Z. f. d. Erforschung. u. Beh. jugendl. Schwachsinns. 3.

64. *Yawger.* Journal of the Americ. med. Association 1914.

65. *Winkler-Junius.* The development of the protoplasm in the reactive neurogliacell. Psych. en Neurol. Bladen 1917.

66. — The signification of neuroglia in a case of sclerose multiplex. Psych. en Neurol. Bladen 1921.

67. *Wohlwill.* Entwicklungsstörungen des Gehirns bei Epilepsie. Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. *33.*

VERKLARING DER FIGUREN.

PLAAT I.

Fig. 1. Geval 7. Beginnend adenoma sebaceum. Bovendien ziet men aan het rechter oor de verbinding tusschen anthelix en helix. (Deze fraaie foto dank ik aan de bijzondere hulpvaardigheid van prof. v. d. Hoeve).

PLAAT II.

Fig. 2. Geval 4. Chagrijnleerhuid in de bekkenstreek ter hoogte van de bekkenkammen. Aangezien er absoluut geen kleurverschil bestaat tusschen de huidverdikking en de omliggende huid, bovendien de platte tumor zich slechts weinig boven het huidniveau verheft, was deze foto technisch zeer moeielijk. Ik dank de opname aan de collegiale hulp van dr. Janssens.

PLAAT III.

Fig. 3. Geval 10. Voorhoofdspool. De punt van de pijl wijst naar een haard, waarin men duidelijk nieuwgevormde tertiairgyri en sulci ziet liggen. Deze goedgeslaagde foto dank ik aan dr. E. de Vries.

Fig. 4. Ventrikeltumor van geval 5.

PLAAT IV.

Fig. 5. Geval 10. Nissl kleuring, zwakke vergrooting. Bij *b* de sterk misvormde randzone. In den mergkegel van den ondersten gyrus vindt men een heterotopie. Bij *a* ziet men duidelijk dat waar de heterotopie bij de schors komt, deze misvormd en onscherp begrensd is, zoodat men dus moet aannemen, dat er *een rechtstreeks verband bestaat tusschen heterotopie en schors*, waaruit blijkt dat men met een echte heterotopie te doen heeft. Boven deze schorsmisvorming vindt men weder een misvormde verbreede randzone.

Fig. 6. Geval 5. Nissl-kleuring. Bij *b* sterk misvormde randzone. De schors rechts daarvan is eveneens misvormd, men ziet de onscherpe begrenzing tegen het merg. *a* geeft de plaats aan, waarvan fig. 7 en 8 stammen.

PLAAT V.

Fig. 7. Sterkere vergrooting van het door *a* aangegeven gedeelte van fig. 6. Men ziet de massa's gangliëncellen in het merg. Op de grens van schors en merg loopen de gangliëncellen evenwijdig aan de U vezels van Meijnert.

Fig. 8. Geeft de sterkere vergrooting van de gangliëncellen op de grens van schors en merg, gelegen bij *a* van fig. 6. Men ziet hun richting even-

wijdig aan de U vezelen. Rechts in de fig. ziet men neuronophagie, waardoor gliavermeerdering. Deze secundaire gliavermeerdering is het beginstadium der haardvorming. Bij het volgend stadium krijgt men de streepen als op de fig. 13. 15, 16 en 17 is aangegeven.

PLAAT VI.

Fig. 9. Menschelijke foetaalschors in de 4e maand (reproductie van fig. 1 bij Ranke). *a* kernvrije randstreep; *b* superficieele korrellaag; *c* laag der Cajalcellen; *d* het grootste deel van de randsluier; *e* kiemlaag der schors; *f* de rest der schors.

Fig. 10. Geval 1. Zwakke vergrooting van het linker gedeelte van het praeparaat afgebeeld op fig. 13. Sterk misvormde randzone. De lagen *a*, *b* en *d* herinneren sterk aan de overeenkomstige lagen van fig. 9. In het merg vindt men sterke secundaire gliawoekering tengevolge van het ten gronde gaan van gangliëncellen gelegen in het merg.

PLAAT VII.

Fig. 11. Gangliëncellen in de randzone (geval 5). Cajalcellen.

Fig. 12. Geval 1. Zenuwfibrillenkleuring volgens Bielschowsky. De gebogen lijnen geven ongeveer de schorsgrenzen aan. Men ziet tal van gangliëncellen, als zwarte stippen in de randzone. In het merg vindt men een heterotopie. *a* geeft de groote cel gelegen *in de randzone* aan, die bij gebruik van de olieimmersie fig. 26 te zien geeft *b* een groote cel afgebeeld op fig. 27.

PLAAT VIII.

Fig. 13. Geval 1. Toluïdineblauw. Natuurlijke grootte. *a* geeft aan de plaats waarvan fig. 14 stamt; *b* geeft aan de streep cellen waarvan fig. 17 stamt.

Fig. 14. Hersenoppervlakte door *a* op fig. 13 aangegeven, bij zwakke vergrooting. Men ziet drie tertiaire groeven. Deze groeven zijn niet mechanisch (Bielschowsky) ontstaan, want de oppervlakte der instulping ligt niet dichter bij de marginale glia, echter eer verder ervan verwijderd, dan op andere plaatsen. Vooral onder de linker groeve ziet men, dat ook de oppervlakkigste schorslaag met een boog is ingestulpt.

PLAAT IX.

Fig. 15. Praeparaat van geval 10 Nisslkleuring. Bij H de streep secundaire glia langs de U vezelen (vergelijk het gezegde bij fig. 8). H^1 een heterotopie in den mergkegel.

Fig. 16. Weigert Pal kleuring van hetzelfde praeparaat als fig. 15, ook hier vindt men de streep echter wit aangegeven door mergscheedenuitval.

PLAAT X.

Fig. 17. Sterkere vergrooting van de plek door *b* aangegeven op fig. 13. Men ziet sterke secundaire gliawoekering. Men vindt nog slechts een enkele goed herkenbare gangliëncel. Het is niet goed uit te maken of de protoplasmarijke cellen gliacellen zijn of sterk veranderde gangliëncellen.

Fig. 18. Merzbacher gliakleuring, zwakke vergrooting. Langs de vaten gaan gliastrooken naar beneden. Sterke gliavermeerdering langs de U vezelen.

PLAAT XI.

Fig. 19. Geval 5. Nisslkleuring. Men ziet het rechtstreeks verband tusschen de heterotopie H en de daarboven liggende schors. Van schors is hier bijna niets te zien, de hersenoppervlakte is schotelvormig ingevallen.

Fig. 20. Geval 1. Nisslkleuring. Rechtstreeks verband tusschen de heterotopie H en de erboven liggende sterk misvormde schors. Het pijltje ligt op de heterotopie, ongelukkigerwijze loopt juist over de heterotopie een lange streep door het snijden ontstaan. Aan de donkere kleur van het merg tusschen de heterotopie en de schors ziet men reeds bij deze vergrooting, dat daar veel gangliëncellen liggen. S geeft wederom een streep, ontstaan door secundaire gliawoekering langs de U vezelen.

PLAAT XII.

Fig. 21. Geval 5. Mergscheede kleuring. H geeft een lange heterotopie aan. De tangentiaalvezelen bij S zijn uitgevallen. Ook hier dus rechtstreeks verband tusschen heterotopie en schors.

Fig. 22. Geval 1. H^1 misvormde schors boven een langgerekte heterotopie. H heterotopie in de occipitaalpool. T papilloomvormige tumor in de achterste horen van de zijventrikel.

PLAAT XIII.

Fig. 23. Groote cellen gekleurd met toluïdineblauw.

Fig. 24. Groote cel met kern- en celdeeling gelegen in het merg. Kleuring met toluïdineblauw (bijgeteekende foto). Eromheen vindt men gangliëncellen (neuroblastenvormen) in het merg.

Fig. 25. Geval 1. Toluïdineblauw kleuring (bijgeteekende foto). Groote cel (het wazige protoplasma lijf is op de foto niet goed te zien) in het merg. Men vindt tal van gangliëncellen in het merg, bij bijna allen neuronophagie.

De kern van de groote cel en de ligging maken het zeer waarschijnlijk, dat deze groote cel van ganglionairen oorsprong is.

PLAAT XIV.

Fig. 26. Bielschowsky kleuring (bij geteekende foto). Groote cel uit de randzone (Grootte is 60—80 mM.) op fig. 12 bij *a* vindt men de ligging aangegeven. De fibrillen zijn tot op grooten afstand te volgen. In de randzone (zie fig. 12) vindt men tal van deze cellen, fraai op een rij gerangschikt, echter het meerendeel heeft niet zulke fraaie fibrillen.

Fig. 27. Bielschowsky kleuring (bijgeteekende foto). Groote cel uit een heterotopie op fig. 12 door *b* aangegeven (grootte is 40—60 mM.). Men vindt in deze heterotopie meerdere van zulke cellen, echter de anderen zijn niet zóó groot.



Fig. 1.



Fig. 2.

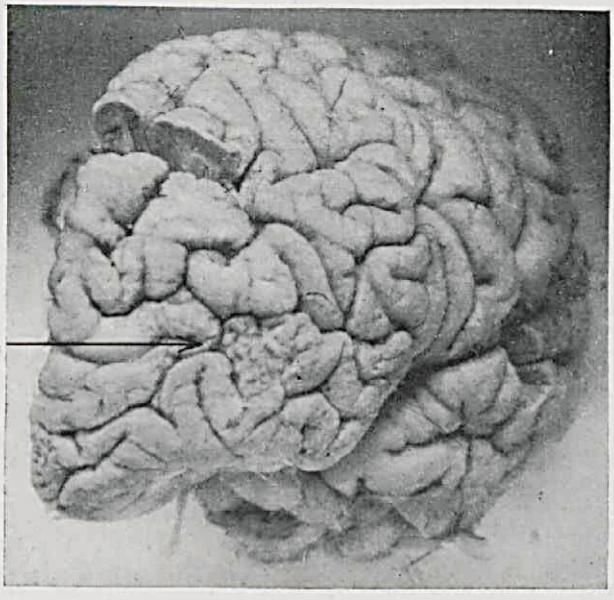


Fig. 3.



Fig. 4.

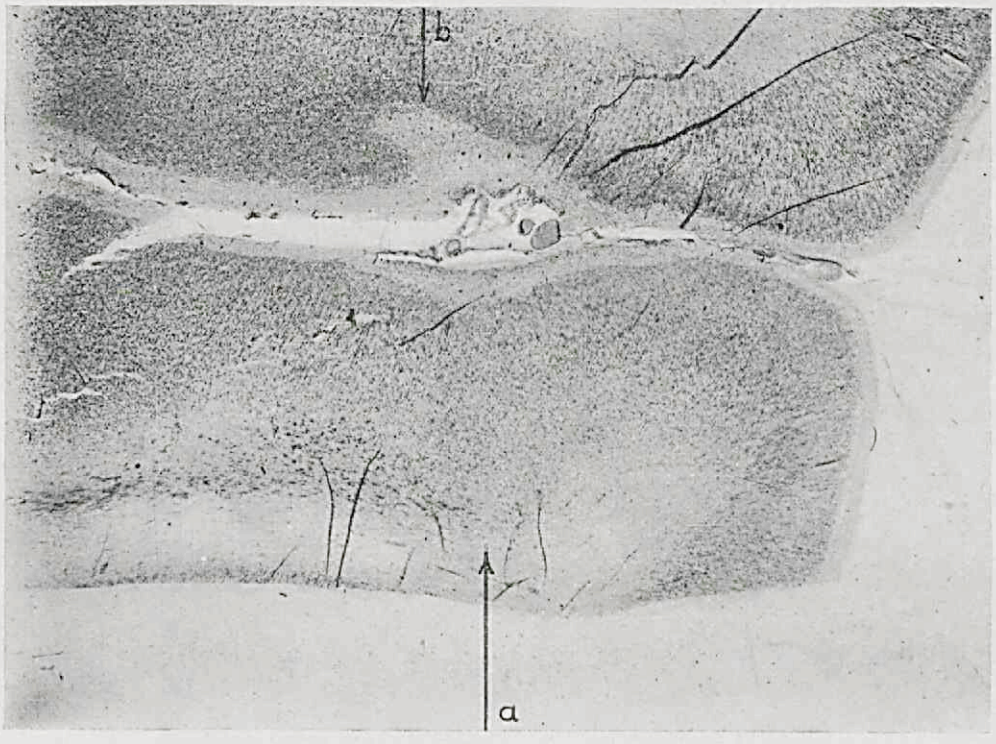


Fig. 5.

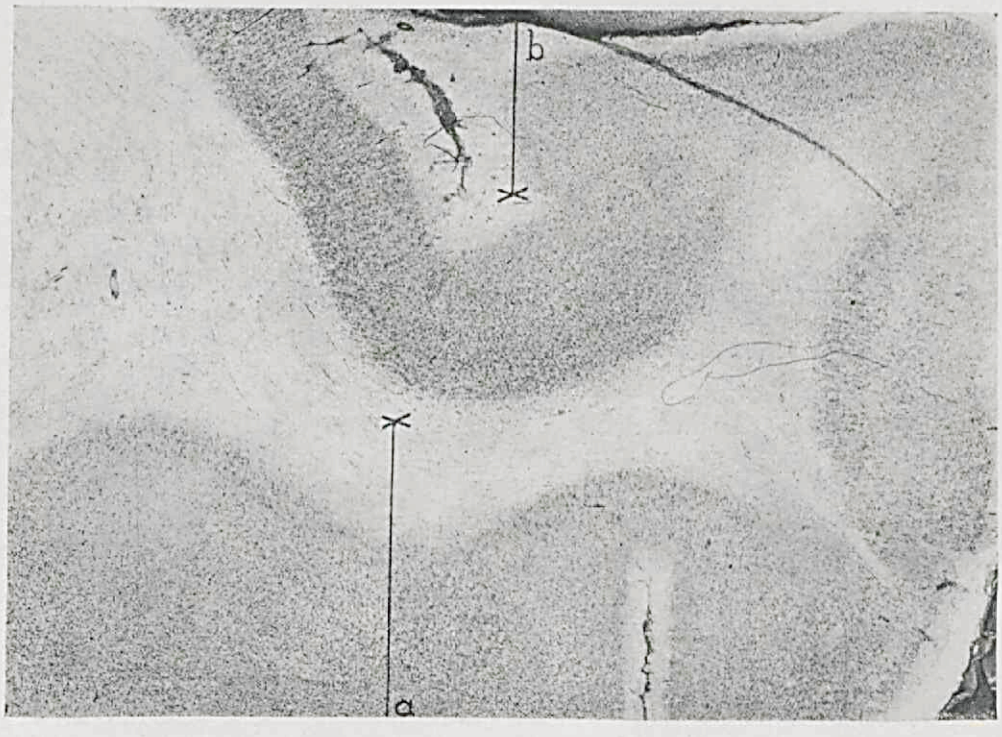


Fig. 6.



Fig. 7.

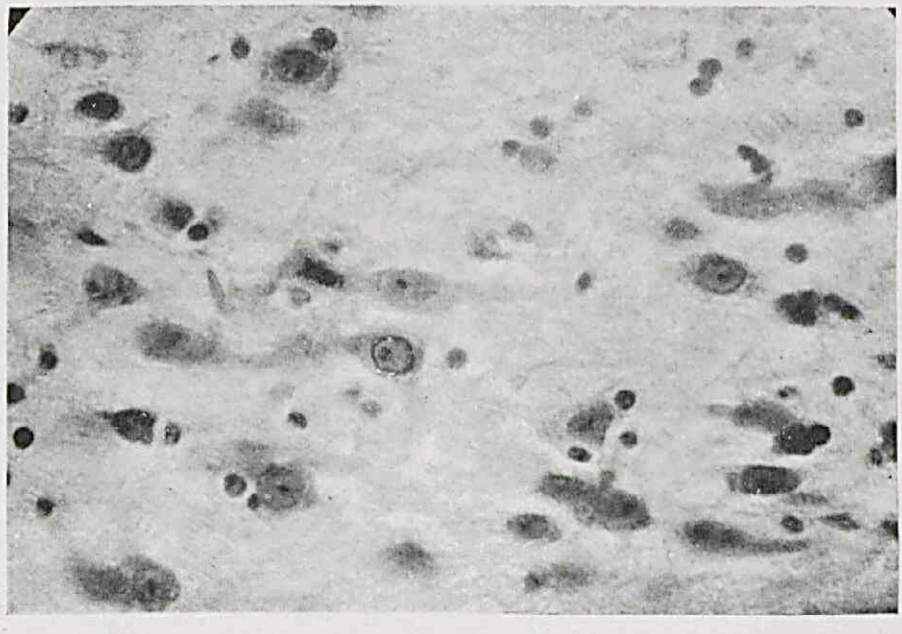


Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.

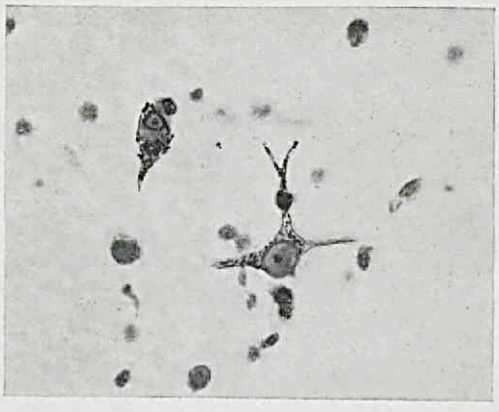


Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.

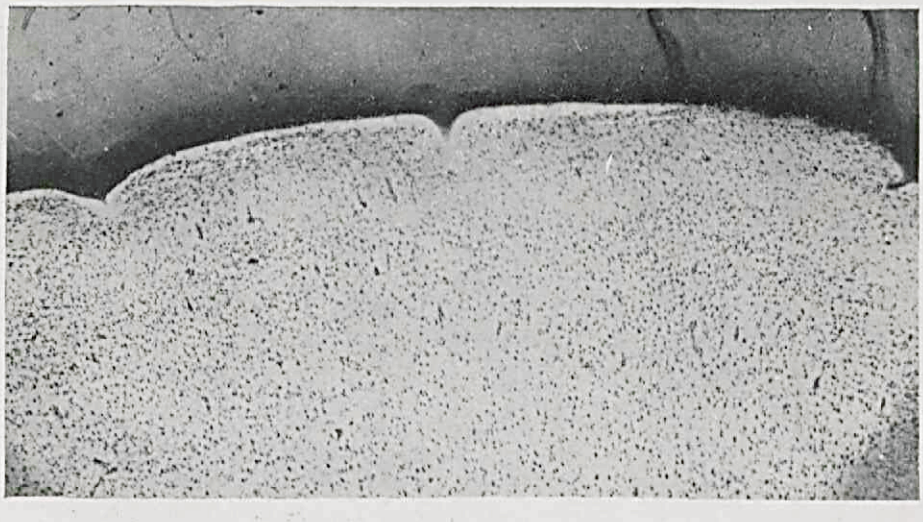


Fig. 14.

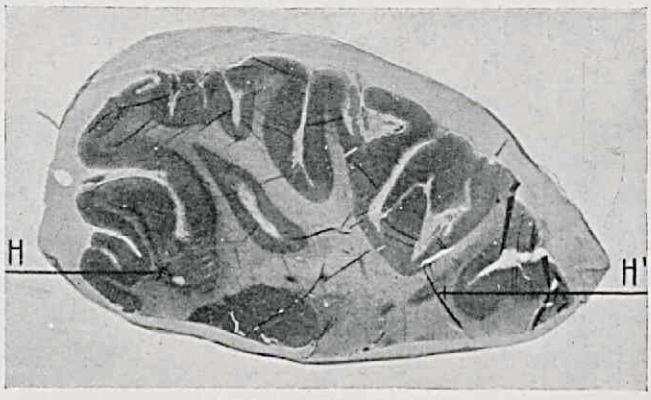


Fig. 15.



Fig. 16.



Fig. 17.

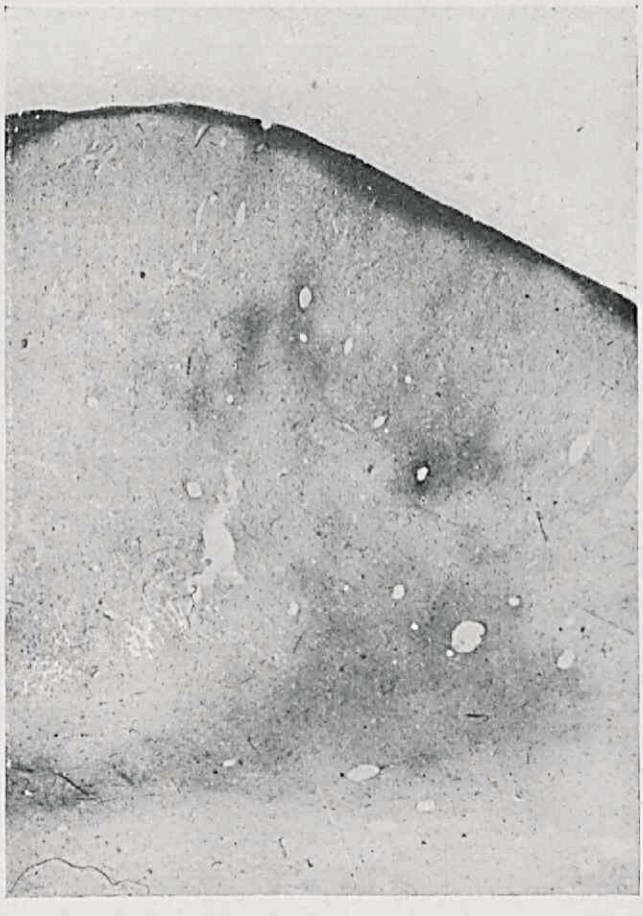


Fig. 18.



Fig. 19.

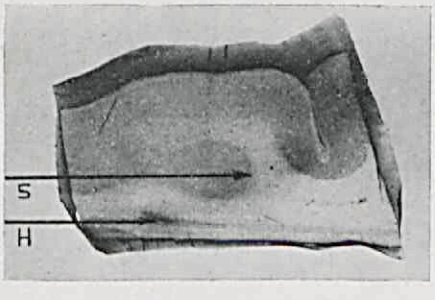


Fig. 20.

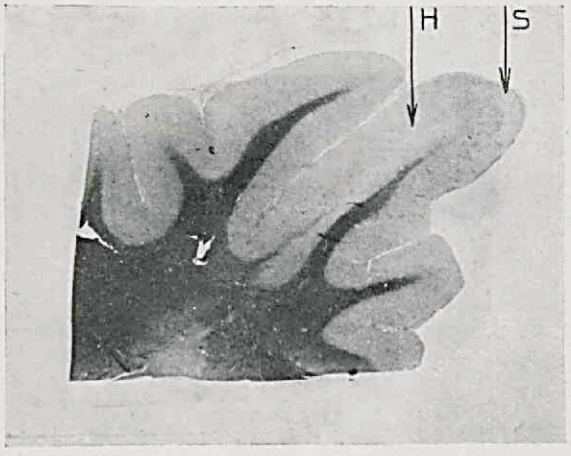


Fig. 21.



Fig. 22.

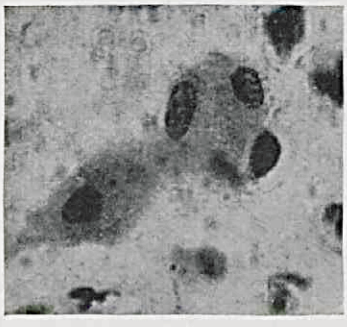


Fig. 23.



Fig. 24.

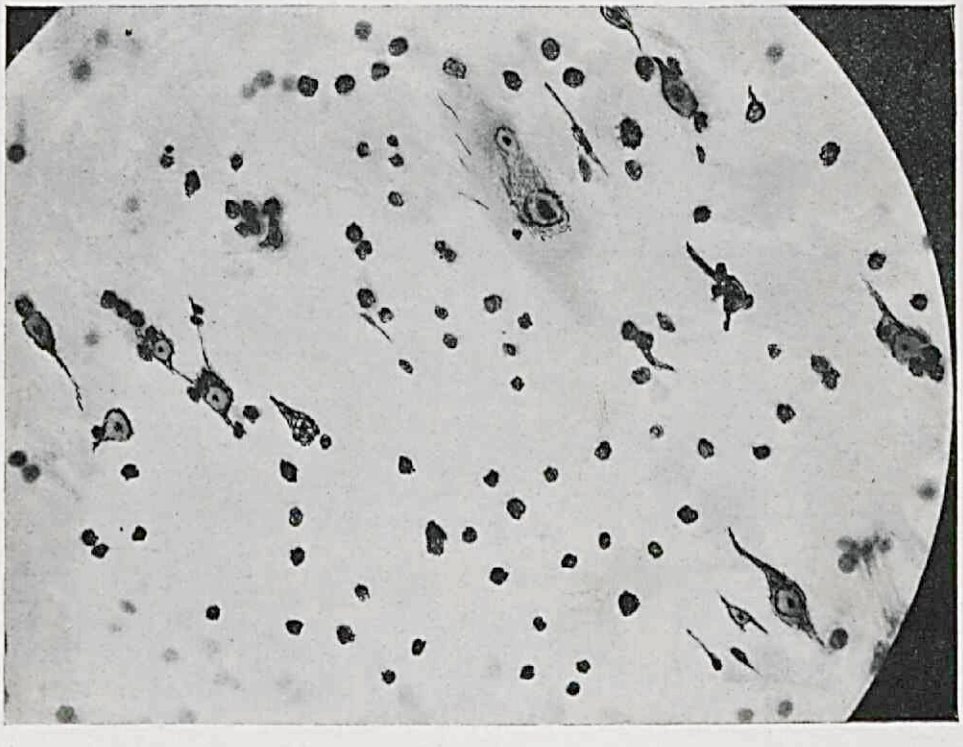


Fig. 25.

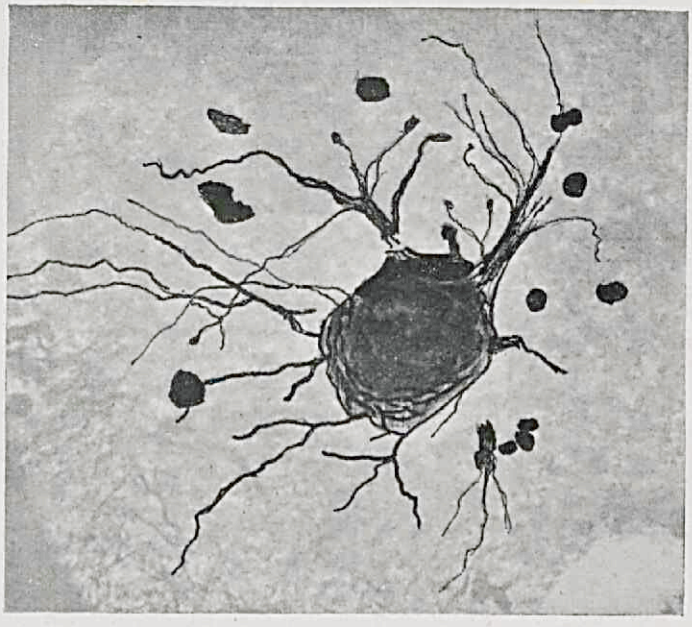


Fig. 26.

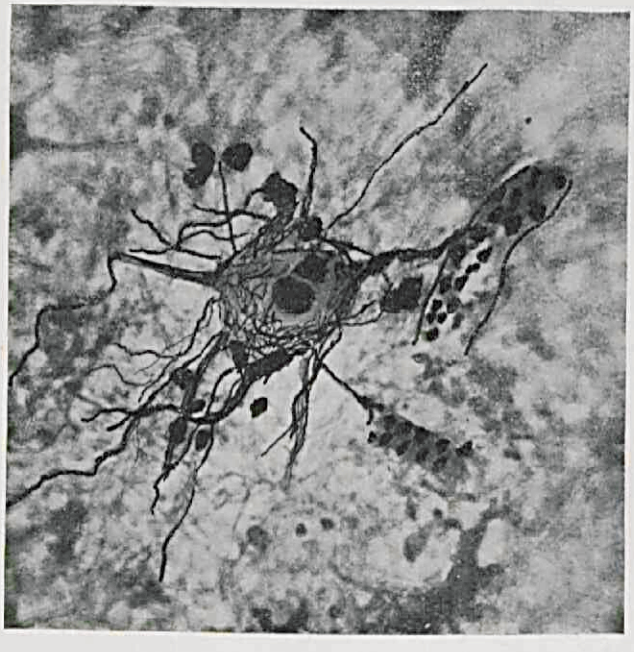


Fig. 27.

STELLINGEN.

I.

Alle endogene, héréditaire ziekten van het zenuwstelsel bijv. de neurofibromatosis, de tubéreuse sclérose, de microcephalie, sommige vormen van de genuïne epilepsie, de pseudo-sclérose (Strümpell-Westphal), de Wilsonsche ziekte bieden zoowel klinisch als anatomisch tal van overgangen.

II.

De onbewezen opvatting van Freud, dat de „Actualneurose" (= neurasthenie) het somatisch gevolg is van stoornis der sexualiteit, is minstens eenzijdig.

III.

Om zuiver geneeskundige redenen is het toepassen der Freudsche psychoanalyse bij geloovige personen te verwerpen.

VI.

De theorieën van Jung (Zürichsche school) dat het ontdekken van het vuurverwekken te danken is aan „quasi onanistische Betätigung", dat de Drieeenheid in de Christelijke leer het symbool is van „das männliche Genitale", en dat de figuur van Christus wordt verklaard door verdichting van de oude mythen, die berusten op sexueele symbolen verdienen den naam „Altweiberpsychologie" of „Schweinerei" (Heilbronner).

V.

De behandeling van gonorrhoïsche cervixcatarrh door middel van mechanische afsluiting van den baarmoedermond volgens Pust is te verwerpen.

VI.

Onze officieele schrijftaal is verouderd en onpractisch. Jaarlijksch gaat hierdoor een groote hoeveelheid wetenschappelijk en practisch arbeidsvermogen voor de natie verloren.

VII.

In de algemeene praktijk verdient de chirurgische navelstrengbehandeling volgens de methode van Jaegerroos de voorkeur.

VIII.

Voor den chirurg is het van groot belang, dat hij vóór de operatie bij hersentumor, tumorbestanddeelen, verkregen door de hersenpunctie volgens Neisser-Pollack, onder het microscoop heeft gezien.

IX.

Een betrouwbare bloedsdrukmeting behoort ook door den neuroloog geregeld te worden toegepast.

X.

De hemiopische pupilreactie is voor het onderscheiden van centrale en perifere aandoeningen van den gezichtsbaan van groote, hoewel niet van absolute waarde.

XI.

Antigeen is opgebouwd uit een immuniseerend deel en een specifiek bindend deel (hapteen).

XII.

De waarnemingen bij het onstaan van tumoren, waarop de theorie van Cohnheim berust, kunnen verklaard worden door de theorieën van v. Hansemann en Boveri.

XIII.

Door lumbaalpunctie wordt de druk der cerebrospinaalvloeistof niet verlaagd echter verhoogd.

Wenscht men drukverlaging dan spuite men na de punctie intraveneus digaleen in.

XIV.

De artsstudie behoort voor het candidaats (2° natuurkundig) examen met een jaar verkort, na het doctoraal (theoretisch) examen met een jaar verlengd te worden.