



Karyokinese in het bloed bij uitgebreide etteringsprocessen

<https://hdl.handle.net/1874/240523>

A 40 192

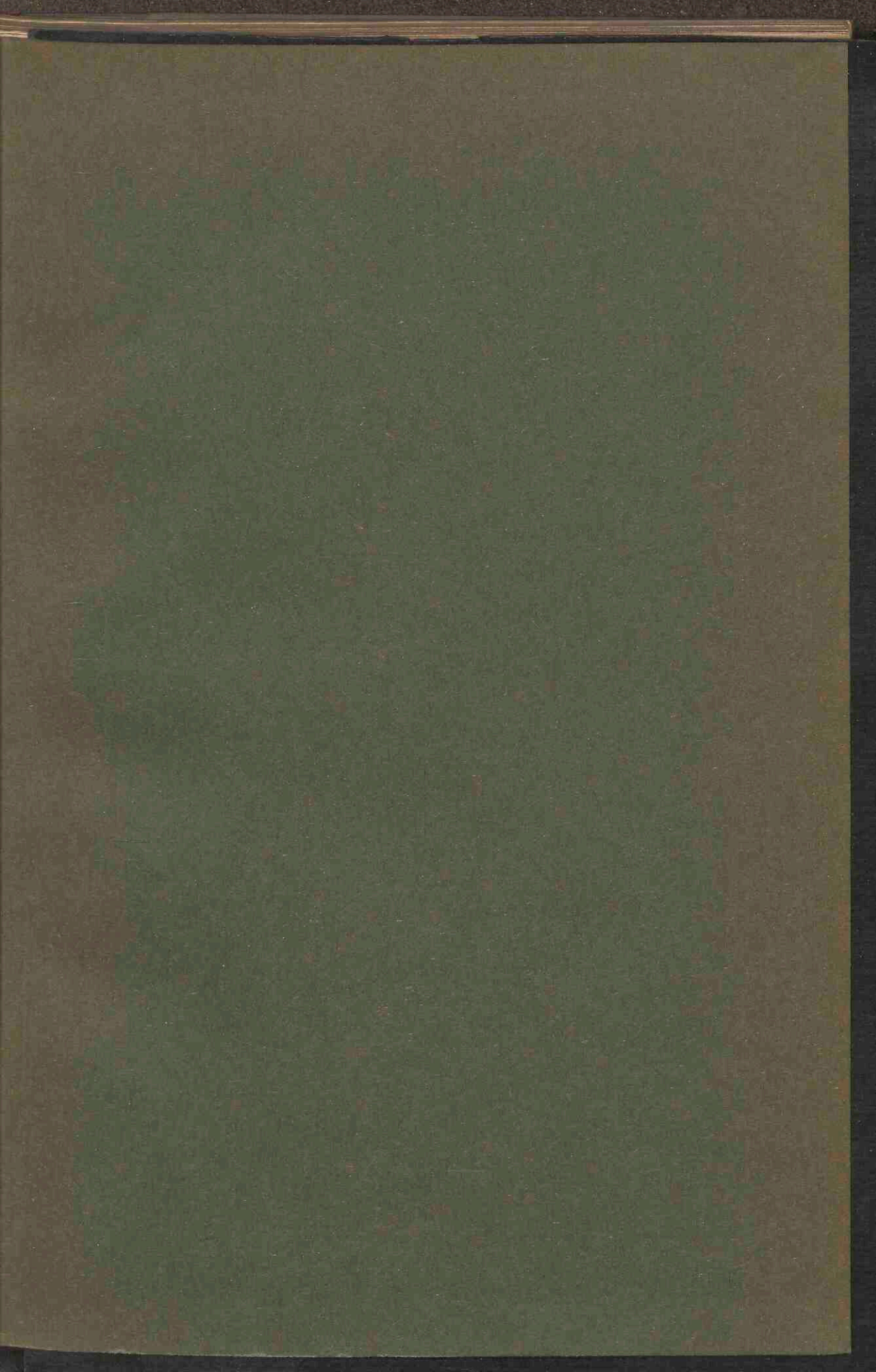
Med. 31 Nov 1890

Karyokinese in het bloed

bij uitgebreide etteringsprocessen.

G. Prins.

A. qu.
192



KARYOKINESE IN HET BLOED
BIJ
UITGEBREIDE ETTERINGSPROCESSEN.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. J. A. C. OUDEMANS

Hoogleeraar in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde

MET TOESTEMMING VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN

DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN

op Maandag 31 Maart 1890, des namiddags ten 4¹/₄ ure

DOOR

GERARDUS PRINS,
ARTS,

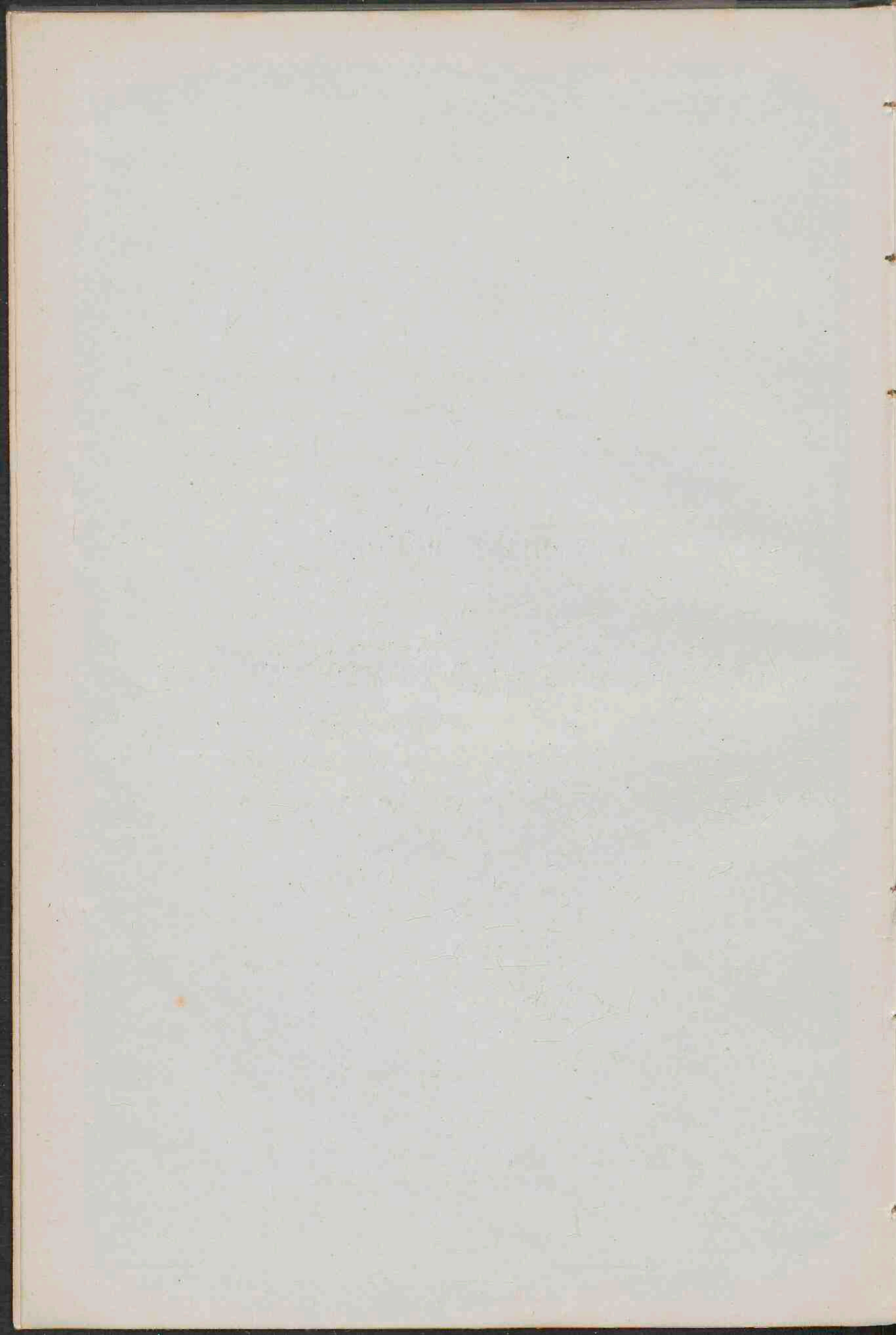
geboren te Benthuizen.



AAN MIJNE MOEDER

EN

DE NAGEDACHTENIS VAN MIJN VADER.

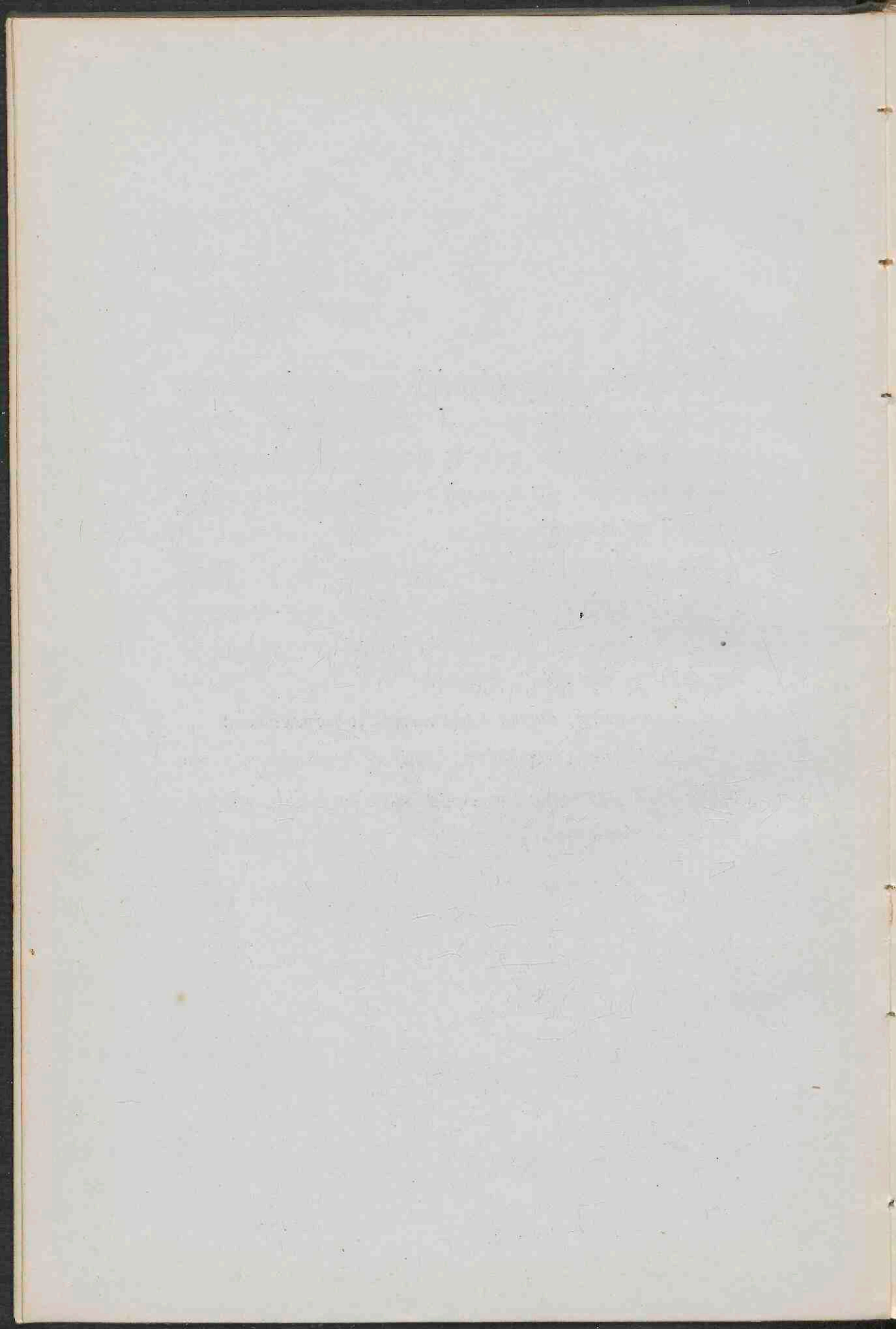


Gaarne grijp ik deze gelegenheid aan, om enkele woorden van dank te richten tot U, Hooggeleerde Heeren, Professoren en Lectoren der medische faculteit voor het onderwijs van U ontvangen, dat voor mij zoo menigmaal een krachtige steun bij mijne studiën was.

Niet minder ben ik dank verschuldigd aan U, Hooggeleerde Spronck, Hooggeachte Promotor, voor de moeite, die Ge U gaaft en de hulp, die Ge mij verleendet bij de samenstelling van mijn proefschrift.

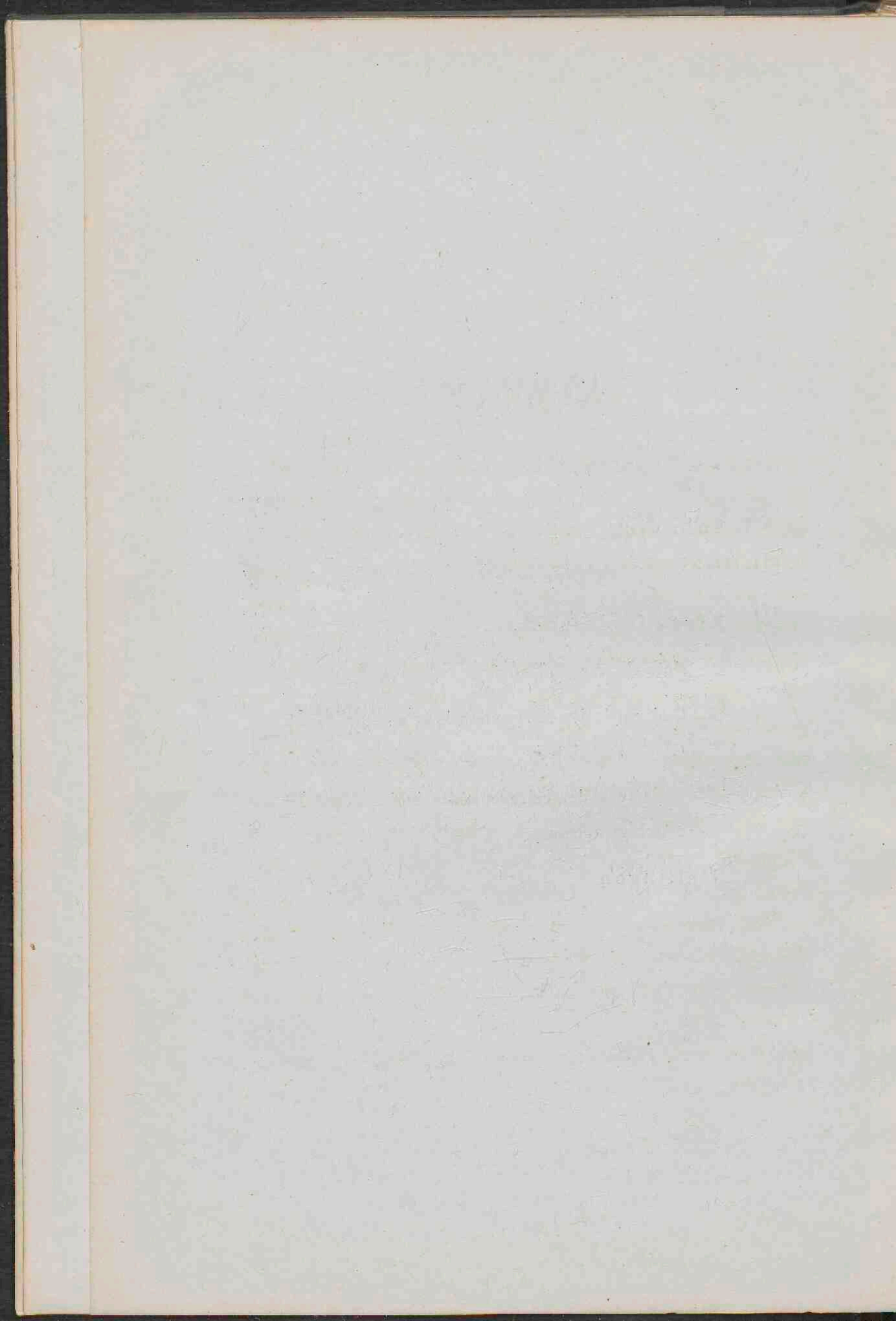
Wees verzekerd, dat ik beide niet licht vergeten zal.

Ten slotte dank ik U, vrienden en kennissen voor zoo menig blijk van sympathie, mij van Uwe zijde betoond. Het ga U steeds wel.



INHOUD.

	Bladz.
I. Inleiding	1.
II. Historisch Overzicht	3.
III. Eigen Onderzoek	32.
A. Methode van onderzoek.	
B. Onderzoek der celregeneratie in normaal bloed. (Met twee platen)	40.
C. Onderzoek der celregeneratie in het bloed bij etteringsprocessen	62.
IV. Stellingen	85.



INLEIDING.

Wanneer in of aan de oppervlakte van het organisme uitgebreide en langdurige etteringsprocessen bestaan, dan verlaten naar de tegenwoordig algemeen gangbare voorstelling millioenen leucocyten den gelaederden vaatwand en gaan daarbuiten voor het grootste gedeelte te gronde. Niettegenstaande het ontzettend verlies van witte bloedcellen, dat het organisme onder deze omstandigheden lijdt, constateert men in vele gevallen, wel verre van eene relatieve vermindering, eene duidelijk merkbare, relatieve of zelfs eene absolute vermeerdering van het aantal leucocyten in het bloed van den lijder. Er heeft dus ongetwijfeld eene zeer intensieve regeneratie van leucocyten in dit zieke organisme plaats.

Waar worden deze ontelbare leucocyten gevormd? Met groote mate van waarschijnlijkheid mag men aannemen, dat deze regeneratie in hoofdzaak daar geschiedt, waar de leucocyten onder normale omstandigheden gevormd worden, derhalve volgens de algemeene opvatting voornl. in de lymphklieren en in de lym-

phoide organen. Intusschen vond men in den laatsten tijd, dat bij normale, volwassen, warmbloedige dieren ook in de stroomende lympe (Löwit) en in het stroomende bloed (Spronck) een betrekkelijk groot aantal leucocyten gevormd worden, zoodat het dienovereenkomstig reeds a priori waarschijnlijk mag genoemd worden, dat bij verhoogde productie van leucocyten ook de lympe en het bloed het hunne zullen bijdragen tot deze regeneratie.

Met hot oog op zijne bevinding in het normale bloed stelde Prof. Spronck mij voor, mij zelf in de eerste plaats er van te overtuigen, dat in het stroomende bloed constant leucocyten worden aangetroffen, die in indirecte deeling verkeerden, en in de tweede plaats hetzelfde onderzoek te verrichten aan het bloed van dieren, bij welke door opwekking van uitgebreide etteringsprocessen de intensiteit van de regeneratie der leucocyten kunstmatig verhoogd was.

Bij eerstgenoemd onderzoek had ik gelegenheid, de methode van onderzoek te leeren kennen, en mij te oefenen in het opsporen van de niet talrijke mitosen in het normale bloed. Met deze ervaring toegerust, kon ik mij wenden tot het tweede onderzoek, dat het onderwerp van mijn proefschrift uitmaakt.

Historisch Overzicht.

Weinige microscopische studiën hebben ongetwijfeld gedurende de twee laatste decenniën in zoodanige mate de belangstelling van physiologen en pathologen getrokken, als die, welke zich bezig houden op te sporen de plaats waar, en de wijze waarop de regeneratie, zoowel der roode als witte bloedcellen bij warm- en koudbloedigen tot stand komt. Tal van minder of meer uitgebreide en nauwkeurige onderzoekingen zijn hierover gedurende die jaren verschenen en nog dagelijks neemt haar aantal toe. Hoewel het geenszins te ontkennen valt, dat zij in vele opzichten licht hebben ontstoken daar, waar vroeger slechts duisternis heerschte, is de eenstemmigheid nog verre van algemeen en schijnt op heden het oogenblik nog niet nabij, dat de verschillende opvattingen en meeningen voor volkomen overeenstemming zullen hebben plaats gemaakt. Hoe krachtig en veelzijdig dit veld ook moge bearbeid zijn, er blijft dus nog genoeg ter ontginning over.

Reeds in 1841 ontdekte Remak¹⁾, dat de roode bloedcellen van het embryo zich door deeling vermenigvuldigen, welke wijze van vermeerdering vervolgens ook voor de cellen van andere weefsels van het dierlijk organisme door hem aangetoond werd. Met deze ontdekking bracht hij de destijds heerschende leer der vrije celvorming (Schleiden en Schwann) een gevoeligen slag toe. Volgens Remak had het deelingsproces op de volgende wijze plaats: de nucleolus verdeelt zich in tweeën, hierop volgt eene doorsnoering van de kern in twee gedeelten, waarop ten slotte eene deeling van het protoplasma tot stand komt.

Wij noemen dit proces thans directe kern- en celdeeling. Beschouwt men echter de door Remak afgebeelde figuren nauwkeuriger, dan valt het niet moeielijk er eenige aan te wijzen, die men tegenwoordig zonder twijfel tot de indirecte kern- en celdeeling zou rekenen. Remak was derhalve misschien de eerste, die het proces der indirecte deeling waarnam en nog wel aan roode bloedlichaampjes, bij welke eerst zoovele jaren later de karyokinese ontdekt zou worden.

Ettelijke jaren na Remak's publicaties verliepen, alvorens eenig nader licht op dit gebied ontstoken werd. In het jaar 1868 verscheen eene hoogst belangrijke ver-

1) R. Remak. Theilung rother Blutzellen beim Embryo. Med. Vereinszeitung 1841. N° 47. Canstatt's Jahresber. 1841.

handeling van Neumann ¹⁾, waarin hij aantoonde, welk eene gewichtige rol het roode beenmerg bij de nieuwvorming der roode bloedcellen vervult. Door niemand was vóór hem er op gewezen, noch er zelfs aan gedacht, dat dit orgaan in eenig verband kon staan met genoemd proces. Neumann vond daarin, behalve kleurlooze- en roode bloedlichaampjes, een aantal cellen, die eene duidelijk gele tint vertoonden, wier substantie niet gegranuleerd, maar homogeen was en die voorts eene kern bezaten. Ook zag hij deze lichaampjes amoëboïde bewegingen uitvoeren. Neumann trof deze cellen zowel in het beenmerg van kinderen als van volwassenen en grijsaards aan, zij waren echter des te talrijker, hoe jonger het individu was. In het gele, vetrijke beenmerg waren zij ook aanwezig, maar in veel geringer aantal. Kölliker ²⁾ had reeds vele jaren vroeger in het bloed van embryonen celvormen aangetroffen, die door hem waren aangeduid geworden als kleurlooze bloedcellen, die op weg waren tot roode bloedlichaampjes gemetamorphoseerd te worden. Neumann vond, dat de door hem in het beenmerg aangetoonde cellen

1) Neumann, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. Archiv d. Heilkunde, 1869, Bd. X.

2) Kölliker, Über die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die Entwicklung der rothen Blutkörperchen bei Säugethieren. Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. IV, 1846.

in alle opzichten overeenkwamen met de door Kölliker beschrevene, en nam daarom aan, dat ook de door hem in het beenmerg ontdekte cellen in kernlooze, roode bloedcellen getransformeerd werden. In deze opvatting werd hij nog versterkt door onderzoekingen, die hij later bij embryonen van den mensch en bij pasgeboren konijntjes instelde. Hij kwam derhalve tot de slotsom, dat in het beenmerg gedurende het gansche leven eene voortdurende transformatie van kleurlooze leucocyten in roode bloedlichaampjes plaats vindt. Daar Neumann's opvatting zich in eene bijna algemeene instemming mocht verheugen, werden zijne haematoblasten, zooals hij ze noemde, jaren lang beschouwd, den overgang te vormen tusschen de witte- en roode bloedlichaampjes.

Aan deze zienswijze maakte Bizzozero een einde. Hij toonde aan ¹⁾, dat in het beenmerg van volwassen zoogdieren en vogels een aantal van Neumann's haematoblasten in indirecte deeling verkeerden, evenals in het embryonale leven, en sprak nu als zijne overtuiging uit, dat de kernhoudende roode bloedcellen niet ontstaan door transformatie van witte, maar gevormd worden door deeling. Door deze ontdekking zag Bizzozero zijne reeds vroeger ²⁾ uitgesproken leer

1) Bizzozero, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. N° 8.

2) Bizzozero, Sul midollo delle ossa, 1869.

bevestigd, dat ook bij volwassen dieren de roode bloedlichaampjes zich door deeling vermenigvuldigen, en dat deze deeling op indirecte wijze plaats vindt. Had hij bij het verkrijgen dezer resultaten bijna uitsluitend met hoogere, gewervelde dieren geëxperimenteerd, niet lang daarna maakte hij onderzoekingen bekend, die hij met Torre ¹⁾ ingesteld had bij reptiliën, amphibiën en visschen, en waaruit bleek, dat het stroomende bloed dezer dieren dezelfde bijzonderheden vertoont als het bloed van de hoogere, gewervelde in embryonalen toestand, m. a. w. dat het een grooter of kleiner aantal jonge roode bloedcellen bevat en daarenvens enkele kernhoudende, die in indirecte deeling verkeerden. Eindelijk zagen de genoemde onderzoekers het aantal mitosen belangrijk toenemen, wanneer zij dieren herhaaldelijk bloed onttrokken, daarentegen zeer verminderen of geheel verdwijnen bij dieren, die door gebrek aan of door onvoldoend voedsel uitgeput raakten.

Intusschen dient hier te worden opgemerkt, dat reeds vóór Bizzozero, zoowel door Flemming ²⁾ als door Peremeschko ³⁾ bij amphibiën roode bloed-

1) Bizzozero und Torre, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. N^o 33. Archives Italiennes de biologie. Tome IV. 1883. Virchow's Archiv, Bd. 95. 1884.

2) Flemming, Archiv f. mikr. Anatomie. 1879.

3) Peremeschko, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1879.

lichaampjes in het stadium van indirecte celdeeling waren aangetroffen. Bizzozero toonde de mitosen echter het eerst aan bij zoogdieren en ongeveer tegelijkertijd ook Rindfleisch¹⁾, hoewel deze hen niet als zoodanig herkend had.

Door Bizzozero's onderzoekingen zoo goed als onhoudbaar geworden, werd Neumann's transformatieleer weldra door andere onderzoekers geheel ten val gebracht. Tot deze laatsten behoort vooral Löwit. Op grond van een aantal experimenten, zoowel bij koud- als warmbloedigen genomen, kwam hij tot de volgende resultaten. De roode bloedcellen ontstaan uit celvormen, voorzien met eene groote kern, die hij erythroblasten noemt; oorspronkelijk bevatten deze geen haemoglobine, zijn alzoo volkomen kleurloos, worden evenwel bij hunne verdere ontwikkeling tot roode bloedlichaampjes haemoglobine-houdend. Zij vermenigvuldigen zich door indirecte deeling. Löwit vond ze bij tritons in groot aantal in de milt, terwijl ze in het stroomende bloed slechts in geringen getale voorkwamen. Bij jonge zoogdieren-embryonen nam hij ze hoofdzakelijk in de lever waar, bij oudere embryonen, evenals bij volwassen zoogdieren voornamelijk in het beenmerg. Van deze erythroblasten zijn volgens Löwit scherp

1) Rindfleisch, Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikr. Anatomie. 1880.

te onderscheiden de leucoblasten, de moedercellen der witte bloedlichaampjes; de eerste bezitten nl. eene groote kern met een fraai chromatine-net, de laatste vertoonen eene kern met eene onregelmatige chromatine-substantie, welke uit grootere en kleinere korrels schijnt samengesteld, bovendien zouden zij zich uitsluitend door directe celdeeling vermenigvuldigen. Overgangsvormen kon hij tusschen beide celsoorten niet aantoonen.

Derhalve voor Löwit redenen genoeg, om aan de transformatie-leer van Neumann geen waarde meer te hechten. Zijne latere verhandelingen wensch ik voor het oogenblik stilzwijgend voorbij te gaan, daar zij toch wegens het nauw verband, waarin zij staan tot de kwestie van de regeneratie der witte bloedcellen, bij deze ter sprake gebracht zullen worden.

Na deze beschouwing van de genese der roode bloedcellen, die, zooals gebleken is, innig verbonden is aan die der witte bloedlichaampjes, wend ik mij speciaal tot deze laatste, welke ook op zich zelf hunne geschiedenis hebben.

Dat witte bloedcellen zich door directe celdeeling vermenigvuldigen, werd het eerst medegedeeld in 1868 door Bizzozero ¹⁾, hij schreef: „meerdere malen heb

1) Bizzozero, Sul processo di cicatrizzazione dei tendini tagliati, Annali univers. di medicina.

ik onder mijne oogen aan zwerfcellen uit het beenmerg van den kikvorsch verdeeling kunnen volgen en tevens kunnen vaststellen, dat de beide jeugdige cellen levendige, amoeboïde bewegingen vertoonden, een bewijs, dat men hier te doen heeft met een proces, dat zich in de levende cel afspeelde, en dat de nieuwgevormde cellen ware cellen en geen celfragmenten waren." *) Overeenkomstige waarnemingen hebben wij te danken aan Stricker ¹⁾, Klein ²⁾ en Ranvier ³⁾, die buiten twijfel stelden, dat leucocyten zich door directe celdeling vermenigvuldigen.

Deze stand van zaken bleef tot het jaar 1879 onveranderd, toen Peremeschko ⁴⁾, op grond van onderzoekingen bij triton-larven ingesteld, kerndeelingsfiguren beschreef, die hij in vrije cellen in den staart van deze larven en in kleurlooze cellen binnen de bloedvaten aangetroffen had. Spoedig daarop zag hij, dat de witte bloedcellen zich ook binnen de vaten deelen kunnen, maar kon echter niet mededeelen, of ze zich ook in het stroomende bloed door mitose vermenigvul-

*) Deze woorden werden nl. door hem aangehaald in zijn arbeid: „Über die Bildung der rothen Blutkörperchen." *Virchow's Archiv* Bd. 95. 1884.

1) Stricker, Vorlesungen über allgemeine und exp. Pathologie.

2) Klein, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1870. N° 2.

3) Ranvier, *Traité technique d'histologie.*

4) Peremeschko, Über die Theilung der thierischen Zellen, *Archiv f. mikr. Anatomie.* Bd. 17. 1880.

digen kunnen, daar het hem niet gelukt was, deze daarin aan te treffen. Zijne onderzoekingen in die richting waren de voorboden van vele andere en weldra kon Flemming¹⁾ bevestigen, wat Peremeschko medegedeeld had. Op pag. 253 van zijn hierboven aangehaald werk schreef hij het volgende: „Steeds heb ik er nog aan getwijfeld, of de leucocyten uit het bloed en de lympe zich door indirecte deeling kunnen vermenigvuldigen. Wel is waar heeft Peremeschko kerndeelingsfiguren waargenomen in losse cellen in den staart van tritons en in kleurlooze cellen binnen de bloedvaten, toch blijft het voor mij nog de vraag, primo of eerstgenoemde cellen wel zwerfcellen waren, en geen vaste bindweefselcellen, daar ook deze gedurende het deelingsproces belangrijk van vorm veranderen en hare uitloopers, meestal gering in aantal, gemakkelijk aan het oog kunnen onttrokken worden, secundo of laatstgenoemde cellen geen kleurlooze moederzellen der roode bloedlichaampjes waren, waarvan met zekerheid bekend is, dat zij zich door indirecte celdeeling vermenigvuldigen. Kunnen de amoëboïde cellen van het stroomende bloed, der lympe en der bindweefselspletten zich, behalve door directe deeling (Ranvier) ook door indirecte deeling vermeerderen of

1) Flemming, Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig 1882.

niet? Een aantal onderzoekingen, die ik zelf bij levende salamanders verrichtte, brachten mij geen nader licht omtrent deze zaak, daar ik niet kon vaststellen, of de mitosen, die ik aantrof, aan vaste-, dan wel aan zwerfcellen toebehoorden."

„Na veel en langdurig zoeken in bindweefsel van larven, dat ik gefixeerd en gekleurd had, gelukte het mij evenwel te kunnen constateeren, dat ook vrije, losse cellen in het bindweefsel zich door indirecte deeling kunnen vermenigvuldigen. Toch moet ik de meening blijven koesteren, dat de leucocyten zich bovendien ook door directe deeling kunnen vermeerderen."

Flemming eindigde dus, met zich geheel aan de zijde van Peremeschko te scharen en spoedig kwam nu Lavdowsky ¹⁾ met nieuwe argumenten de opvatting van Peremeschko en Flemming versterken.

Volgens Lavdowsky was het uit Peremeschko's onderzoekingen duidelijk gebleken, dat deze een aantal kerndeelingsfiguren gezien en afgebeeld had, die tot zwerfcellen van triton-larven behoorden, een bewijs dus, dat deze cellen, juist als epithelium-cellen, zich door mitose kunnen vermenigvuldigen. Bij zijne eigene onderzoekingen betreffende het bloed van Axalotl-larven, gelukte het hem verscheidene malen mitosen aan te

1) Lavdowsky, Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Virchow's Archiv Bd. 94. 1884.

treffen, zoowel in epithelium-cellen, bindweefselcellen, kraakbeencellen als aan roode- en witte bloedlichaampjes.

Niettegenstaande dus door Peremeschko, Flemming en Lavdowsky met eene groote mate van zekerheid was uitgemaakt, dat, althans bij koudbloedigen eene indirecte deeling der leucocyten moest worden aangenomen, vonden deze onderzoekers verre van algemeene instemming. Integendeel, verschillende bestrijders deden hun stem hooren en in de voorste rijen van hen stond Löwit. In eene uitvoerige verhandeling ¹⁾ deelde hij de resultaten mede, die hij verkregen had bij zijne onderzoekingen, zoowel bij volwassen koudbloedigen (tritons) en larven (*rana tempor.*), als bij pas-geboren en volwassen warmbloedigen (honden, katten en konijnen) en hun embryonen.

In het stroomende bloed van koudbloedigen en van larven trof Löwit zelden vormen aan, die op een deelings-proces in de witte bloedcellen wezen. Hier en daar vond hij een celvorm, wiens kern in directe deeling verkeerde. Volgens hem was dit de eenige wijze van deeling, die bij leucocyten voorkomt, en voegde hij in een noot (pag. 370) hieraan toe, dat hij in echte witte bloedcellen nooit eene indirecte kern-

1) Löwit, Über die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. d. K. Akademie zu Wien. Bd. 88. 1883.

deeling had kunnen waarnemen, en er later op terugkomen zou, hoe de observaties van Flemming en Peremeschko, geheel in strijd met de zijne, op eene andere wijze verklaard konden worden. Nu en dan vond Löwit in leucocyten, wier kern in directe deeling verkeerde, ook zeer duidelijke insnoeringen van het protoplasma, een kenteeken alzoo, dat op de kerndeeling eene deeling der cel volgde.

In dezelfde verhandeling besprak Löwit verder het verschil, dat volgens hem tusschen de roode- en witte bloedcellen bestaat, zoowel ten opzichte der eigenschappen van het protoplasma als van de structuur der kernen, op welk verschil reeds vroeger in dit overzicht gewezen werd. Vooral op grond hiervan meende hij van Peremeschko's en Flemming's opvatting te moeten afwijken, en gaf dit in de volgende bewoordingen duidelijk te kennen (pag. 384): „Nach der durch vorliegende Beobachtungen gestützten Auffassung müssen die weissen und die rothen Blutkörperchen als von einander scharf gesonderte Gebilde angesehen werden, zwischen denen keinerlei Übergänge gefunden werden und die beim Triton aus differenten Elementen (in der Milz) gebildet werden. Allerdings sind die Bildungszellen der rothen Blutkörperchen ursprünglich wahrscheinlich hämoglobinfreie Bildungen, und wir sind daher berechtigt, eine Umwandlung farbloser Zellen in farbige hämoglobinhaltige festzuhalten. Allein der Mangel an

Blutfarbstoff berechtigt durchaus nicht, die genannten Zellen den weissen Blutkörperchen zuzuzählen, von denen sie sich vor allem durch ihre Kernstructur onderscheiden. Sie sind eben nur als hämoglobinlose (farbloze) Vorstufen der rothen Blutkörperchen zu bezeichnen, die sich durch indirecte Kern- und Zelltheilung vermehren, und sich schon hierdurch von den weissen Blutzellen onderscheiden, die, soweit bei ihnen überhaupt Kern- und Zelltheilung festgestellt werden konnte, stets Bilder aufwiesen, die für einen directen Theilungsvorgang sprachen."

De door Flemming en Peremeschko gevondene mitosen moesten, volgens Löwit, niet opgevat worden als in deeling verkeerende leucocyten, maar als de moederzellen der roode bloedlichaampjes. Dat Flemming dergelijke cellen vrij in het bindweefsel bij salamander-larven aangetroffen had, bewees niets tegen Löwit's opvatting, daar het volgens dezen zeer goed mogelijk was, dat enkele van die cellen, uit de vaten gekomen, in het bindweefsel geraakt waren en aldus den indruk maakten, vrije leucocyten te zijn. Bij zeer jonge dieren (larven) zouden zij bovendien reeds daar aanwezig kunnen geweest zijn.

Intusschen duurde het niet lang, of Flemming¹⁾

1) Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 24. 1885.

kwam met onderzoekingen voor den dag, die op afdoende wijze aantoonde, hoe zwak de gronden van Löwit's betoog waren.

Hoewel Flemming niet ontkende, dat de door Löwit uitgesproken twijfel over de door Peremeschko en Flemming in vrije cellen gevondene mitosen, misschien eenigszins gerechtvaardigd mocht zijn, meende hij toch, dat de gronden, waarmee Löwit tegen hen opkwam, niet steekhoudend waren. Löwit nam nl. aan, dat bovengenoemde mitosen als voorstadia van roode bloedcellen moesten beschouwd worden, en dus als zoodanig scherp van de leucocyten behoorden onderscheiden te worden. Dit laatste was ook, volgens Flemming, ongetwijfeld gemotiveerd; daar Löwit zelf nochtans meende, dat een dergelijk voorstadium slechts langzamerhand bloedkleurstof in zich opnam en gedurende zijne deeling nog volkomen kleurloos zijn kon, vond Flemming het zeer moeielijk, zoo niet onmogelijk, uit te maken of eene vrije cel, die men ergens in deeling aantrof, voor zulk een voorstadium of voor eene leucocyt moest gehouden worden.

Wees Flemming reeds op deze wijze de zwakke zijde van Löwit's betoog aan, geheel onaannemelijk maakte hij de opvatting van Löwit in deze kwestie door de uiterst belangrijke ontdekking, dat in de lymphklieren „millioenen en milliarden” van cellen in de lympe worden overgevoerd, die door mitose gevormd

zijn en zag hij hierin een krachtig bewijs, dat deze cellen ook op haren verderen tocht in de lympe, het bloed en bij emigratie in de weefsels het vermogen behouden zouden, zich onder gunstige omstandigheden door indirecte deeling te vermenigvuldigen. Er bleef bij hem geen twijfel over, ook in verband met de mededeelingen van Lavdowsky, dat die cellen echte leucocyten waren, en deze zich dus, zoowel door directe als door indirecte deeling zouden vermeerderen kunnen. Volgens Flemming waren de kerndeelingsfiguren van die cellen, in de mazen der reticula van de kiemcentra gelegen, zoo talrijk voorhanden, dat de regeneratie op directe wijze (fragmentatie) althans in normale gevallen daarbij geheel op den achtergrond geraakte.

Slechts korten tijd na deze publicatie van Flemming, nog in hetzelfde jaar, verscheen eene tweede verhandeling van Löwit¹⁾, om zijn eenmaal ingenomen standpunt in deze kwestie niet alleen te handhaven, maar ook te versterken; want zooals bijna van zelf sprak, vonden Flemming's mededeelingen, zoo geheel afwijkend van de zijne, bij hem volstrekt geen ingang.

Behalve dat Löwit in staat was, de resultaten van zijne vroegere onderzoekingen te kunnen bevestigen, vond hij bovendien, dat, evenals in de milt, lymph-

1) Löwit, Über Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. d. k. Akademie. Bd. 92. 1885.

klieren en beenmerg, ook in de lympe uit de afvoerbuis van het pancreas Aselli en uit den truncus lymphaticus intestinalis van het konijn twee soorten van cellen voorkwamen, die òn in kernbouw òn in de wijze van zich te deelen, verschil opleverden, nl. zijne erythro- en leucoblasten, en kwam hij hierdoor tot de conclusie, dat door de lympe beide celvormen aan het stroomende bloed worden toegevoerd.

Verder had hij waargenomen, dat de leucoblasten de eigenschap bezaten, amoebóide bewegingen uit te voeren, terwijl de erythroblasten deze eigenschap misten, een bewijs dus voor hem, dat ook het protoplasma beider celsoorten onderscheid aanbiedt.

Löwit trachtte juist de ontdekking van Flemming ten gunste van zijne opvatting aan te wenden, door het vermoeden uit te spreken, dat het groote aantal mitosen, welke Flemming in de lymphklieren aangetroffen had, geen leucocyten waren, maar erythroblasten, en hierop voortbouwend, maakte hij de gevolgtrekking, dat ook de lymphklieren in het nauwste verband staan met de regeneratie der roode bloedlichaampjes en zij, zoowel als milt en beenmerg, op gelijke wijze tot nieuwvorming van roode- en witte bloedcellen zouden bijdragen.

Hoewel hij zelf bekennen moest, dat door hem nimmer kernhoudende roode bloedlichaampjes, m. a. w. erythroblasten, die haemoglobine bevatten, in de lymph-

klieren aangetroffen waren, zooals in het beenmerg en in de milt, trachtte hij in zijne laatste verhandeling ¹⁾ over deze moeielijkheid heen te stappen, door de veronderstelling uit te spreken, dat de erythroblasten der lymphklieren eerst in het bloed zelf in roode bloedcellen getransformeerd zouden worden. Wilde men desniettemin de mitosen aan de witte bloedlichaampjes blijven toeschrijven, dan kon men volgens Löwit slechts aannemen, dat in milt, lymphklieren en beenmerg twee soorten van witte bloedcellen voorkomen, die zich door de reeds boven vermelde kenmerken van elkander onderscheiden, en waarvan de eene vorm in het nauwst verband staat met de regeneratie der leucocyten in het stroomend bloed, terwijl uit den anderen vorm door eene bijzondere wijze van transformatie roode bloedcellen ontstaan.

Behalve Löwit lieten ook anderen hunne bedenkingen tegen Flemming's opvatting hooren.

Het was vooral Baumgarten ²⁾, die opkwam tegen Flemming's meening, dat de cellen, welke deze in de mazen van het adenoïde reticulum der lymphklieren

1) Löwit, Die Umwandlung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen. Sitzungsber. d. k. Akademie. Bd. 95. 1887.

2) P. Baumgarten, Über Tuberkel und Tuberkulose. Berlin 1885. Dezelfde: Experimentele und path. anat. Untersuchungen über Tuberkulose. Zeitschrift f. klin. Medic. Bd. IX. 1885.

in indirecte deeling aantrof, vrije, losse cellen waren, die slechts tijdelijk aldaar zouden worden opgehouden. In tegenoverstelling van hetgeen Flemming gevonden had, was het Baumgarten, niettegenstaande een zorgvuldig daarop gericht onderzoek, niet gelukt, in normale lymphklieren kerndcelingsfiguren te ontdekken in de vrij in de mazen van het reticulum gelegene lymphcellen, wel daarentegen in de vaste cellen van het reticulum.

Door behandeling zijner praeparaten met eene dunne (0,2 %) chroomzuursolutie, waardoor zij een veel geringere hardheid verkregen dan de volgens Flemming's methode met chroom-osmiumzuur behandelde coupes, lagen de lymphatische elementen zoo los in de mazen van het reticulum, dat zij uit fijne doorsneden reeds van zelf in grooten getale uitvielen en door schudden en penseelen volkomen konden verwijderd worden, zoodat de vaste elementen alleen overbleven. Het aantal mitosen bleef niettemin in zulke praeparaten volkomen onveranderd.

Op grond hiervan en versterkt door verdere experimentele onderzoekingen omtrent de ontwikkeling van miliaire tuberkels in verschillende organen en weefsels, als lymphklieren, longen, iris en cornea kwam Baumgarten tot de conclusie, dat hij aan de vrije, losse cellen eene actieve vermeerdering door karyokinese ontzeggen en alleen aan de vaste weefselementen

het vermogen toekennen moest, zich door mitose te vermenigvuldigen.

Baumgarten vond weldra een aanhanger van zijne leer in Arnold. Ook deze was van meening, dat de mitosen, die Flemming gezien had, vaste cellen betroffen en geen leucocyten. Overigens heeft Arnold in deze kwestie een standpunt ingenomen, in vele opzichten zoodanig afwijkend van dat der anderen, dat het wenschelijk zijn zal, zijne opvatting omtrent kern- en celdeeling van leucocyten eenigszins nader te bespreken. Naar aanleiding van onderzoekingen over kernen en kerndeelingen in de cellen van het beenmerg ¹⁾ kwam hij tot de gevolgtrekking, dat kerndeeling plaats vindt naar twee van elkander verschillende hoofdtypen, waarvan ieder weder in twee ondertypen verdeeld worden kan, en wel op de volgende wijze:

Iste Hoofdtype: Segmenteering, waarmede hij aanduidde eene splijting der kernen in twee of meer ongeveer gelijke deelen en die hij onderscheidde in: *a* directe segmenteering, waarbij de deeling geschiedt zonder toename en verandering van plaats der chromatische kernsubstantie, en *b* indirecte segmenteering, met toename en verandering van plaats

1) J. Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarkes. Virchow's Archiv. Bd. 93, 1883.

dezer substantie, dus volgens hem beantwoordend aan Flemming's karyomitose.

II^{de} Hoofdtype: Fragmentatie, waaronder Arnold verstond eene afsnoering der kernen op eene willekeurige plaats in twee of meer gelijke, hoewel meest ongelijke deelen, die niet door regelmatige deelingsvlakken begrensd worden, en die hij evenzoo onderscheidde in: *a* indirecte fragmentatie, met toename en verandering van plaats der chromatine-substantie, en *b* directe fragmentatie, zonder beide kenteekenen.

Een jaar later verscheen eene nieuwe bijdrage van zijne hand ¹⁾, waarin hij beschreef en tevens afbeeldde kerndeelingen in cellen van milt- en lymphkliertumoren bij aan typhus, scarlatina en diphterie gestorven personen. Ook in deze gevallen zag hij zijne verschillende typen van deeling vertegenwoordigd, hoewel hij de indirecte fragmentatie veel meer waarnam dan de andere typen. Hij voegde hieraan toe „es macht der ganze Vorgang (nl. de indirecte fragmentatie) mehr den Eindruck, als zerfiele die Kernfigur in ungleiche Bruchstücke, nicht den einer gesetzmässig sich vollziehenden Theilung.”

Terwijl Arnold alzoo niet ontkende, dat de cellen

1) J. Arnold, Über Kern- und Zelltheilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milz. Virchow's Archiv. Bd. 95. 1884.

uit het beenmerg, de lymphklieren en milt zich ook door Flemming's karyomitose konden vermenigvuldigen, beschouwde hij toch zijne fragmentatie als de wijze van deeling, die het meest op den voorgrond moest gesteld worden.

In 1887 publiceerde Arnold andermaal eene lijvige verhandeling ¹⁾ om zijne opvatting in deze kwestie te staven. Op grond van zijne eigene onderzoekingen, en in verband met de bestrijding van Flemming's zienswijze door Löwit en Baumgarten, kwam hij tot het resultaat, dat de witte bloedlichaampjes en lymfcellen, alsmede de met hen identische cellen van het beenmerg, de milt en lymphklieren zich waarschijnlijk door karyomitose kunnen vermeerderen, dat het afdoende bewijs hiervoor evenwel nog moet geleverd worden, en de mogelijkheid geenszins uitgesloten is, dat deze celvormen zich ook nog volgens een ander type, nl. door fragmentatie kunnen vermenigvuldigen. Het stond zelfs, volgens Arnold, vast, dat zwerfcellen zich zeer dikwijls door fragmentatie vermeerderen; het aantreffen van mitosen in het bloed, de lympe en lymphklieren was evenwel voor hem geen voldoende bewijs, om aan te nemen, dat de lymfocyten zich gewoonlijk naar

1) J. Arnold, Über Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikr. Anat. Bd. XXX. 1887.

dit type deelen, nog minder echter, dat zij zich uitsluitend op deze wijze zouden vermenigvuldigen. Want ten eerste was het volstrekt niet zeker, of alle zwerfcellen wel als geëxtravaseerde witte bloed- of lymphcellen moesten worden aangezien en ten andere, of de cellen uit het beenmerg, de milt en lymphklieren na haren overgang in het bloed, de lympe of in de weefsels wel dezelfde eigenschappen en dezelfde wijze van zich te deelen, zouden blijven behouden, m. a. w. of zij, terwijl zij zich eerst naar het type der fragmentatie vermeerderden, zich later, bijv. bij den opbouw van blijvende weefsels, niet door mitose konden regenereren. Eindelijk was Löwit's opvatting, dat de mitosen, door Flemming in de lymphklieren in grooten getale aangetroffen, geen ware leucocyten, maar voorstadia van roode bloedcellen of vaste bindweefselementen betroffen, nog niet weerlegd.

Stemde Arnold in zooverre met Löwit overeen, dat ook hij aan de directe celdeeling — fragmentatie — eene voorname rol in de lymphoïde organen toeschreef, in andere opzichten week hij belangrijk van Löwit af. Löwit was nl. tot de gevolgtrekking gekomen, dat onder de witte bloedcellen die, welke polymorphe kernen bezitten en in het stroomende bloed het talrijkst zijn, degeneratievormen voorstellen, welke door kernmetamorphose uit groote, éénkernige leucocyten ontstaan. Deze transformatie zou plaats vinden in het stroomende

bloed, waarin de gefragmenteerde vormen, hetzij korteren of langeren tijd zouden blijven bestaan, om ten slotte geheel te gronde te gaan. Met regeneratie van witte bloedlichaampjes stonden zij dus, volgens hem, niet in het minste verband.

Geheel anders bleek de meening van Arnold. Hij beschouwde de gefragmenteerde kernen als te verkeeren in een stadium van voorbereiding, niet om te degenereren, maar integendeel om nieuwe cellen te gaan vormen. Het was hem nl. in vele gevallen gelukt, op de fragmentatie van de kern eene celdeeling te zien volgen. Wel is waar, zag hij meermalen dergelijke polymorphe kernen te gronde gaan, voordat eene deeling der cel gevolgd was, maar dit verschijnsel liet zich zeer goed aldus verklaren, dat in de verschillende stadia der kerndeeling degeneratie kan intreden en dus de gefragmenteerde kernen kerndeelingsfiguren voorstelden, die in een dergelijken gedegeneerden toestand verkeerden.

Op deze wijze meende Arnold het voorkomen van soortgelijke, gecompliceerde kernfiguren veel eenvoudiger te kunnen verklaren, dan door aan te nemen, dat haar ontstaan aan een degeneratie-proces moest worden toegeschreven, zooals Löwit's opvatting was.

Het medegedeelde moge voldoende zijn, om de opinie van Arnold omtrent het vraagstuk van de regeneratie der leucocyten eenigszins toe te lichten.

Daar zij in menig opzicht zoo belangrijk afwijkt van die der anderen, daar Arnold verder kerndeelingsfiguren beschreven en afgebeeld heeft, die een geheel ander aspect aanbieden dan die door Flemming, Löwit en anderen waargenomen zijn, lag het voor de hand, dat van vele zijden aanvallen tot hem gericht werden.

Deze in bijzonderheden na te gaan, zou te ver voeren, te meer, daar ik bij het bespreken mijner eigene resultaten gelegenheid zal vinden, op die van Arnold nog eenmaal terug te komen. Om die redenen wensch ik er hier slechts op te wijzen, dat niet alleen Löwit, maar ook Flemming reeds voor enkele jaren ¹⁾ op goede gronden twijfelde aan de juistheid van Arnold's waarnemingen en nog onlangs Denys ²⁾ de opvatting van Arnold op krachtige wijze bestreden heeft. Het is ook deze laatste onderzoeker, die in eene zeer belangrijke verhandeling ³⁾ tegen Löwit opgekomen is.

Hoewel Denys de namen erythro- en leucoblasten, door Löwit voor de moedercellen der roode- en witte

1) Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 24. 1885.

2) Denys, Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. Cellule, Tome V. 1889.

3) Denys, La structure de la moëlle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. Cellule, Tome IV. 1887.

bloedlichaampjes ingevoerd, zeer gelukkig gekozen achtte, bestreed hij, op grond zijner eigen ervaringen, de verschillende kenmerken, waardoor beide celvormen volgens Löwit gemakkelijk van elkander te onderscheiden waren.

In de eerste plaats nam Denys bij het konijn waar, dat ook de erythroblasten de eigenschap bezitten, amoëboïde bewegingen uit te voeren, welke eigenschap door Löwit alleen aan de leucoblasten werd toegeschreven. Vervolgens vond Denys, dat de leucoblasten, zoowel als de erythroblasten het vermogen bezitten, zich door mitose te vermenigvuldigen. Ten derde wees Denys op de geheel verschillende plaats, die door de erythro- en leucoblasten in het beenmerg ingenomen wordt; terwijl hij de erythroblasten toch uitsluitend binnen de vaatwand aantrof, vond hij de leucoblasten juist buiten deze, een bewijs alzoo, dat de roode bloedcellen niet van de witte afstammen. Eindelijk was, volgens Denys, geenszins altijd uit te maken, of eene kleurlooze cel tot de erythro- dan wel tot de leucoblasten behoorde, daar aan de indirecte deeling dezer laatste veranderingen van de kern voorafgaan, waarbij de chromatine-substantie een fijn net van draden vormt, gelijk aan dat van in rust verkeerende erythroblasten-kernen.

Denys onderwierp verder duiven aan een aantal venaesecties en constateerde na deze kunstbewerkingen eene vermeerdering van de kerndeelingsfiguren der

leucoblasten, maar eene nog veel belangrijker toename der mitosen bij de erythroblasten.

Bij dieren, die zeer slecht of bijna in het geheel niet gevoed werden, trof hij eerst eene vermindering en ten slotte een volkomen stilstand van de regeneratie der erythro- en leucoblasten aan. Geen enkele nieuw gevormde roode bloedcel wordt in de capillaren meer waargenomen, en ook de leucoblasten verdwijnen geheel, niet alleen door overgang in de circulatie, maar ten deele ook door degeneratie op de plaats zelve, waarvan verscheidene cellen met gefragmenteerde kernen, volgens Denys, het bewijs leverden.

Door het onderzoek van Denys werd derhalve de ontdekking van Flemming bevestigd, dat, zooals bij koudbloedigen reeds gevonden was, ook bij warmbloedigen de leucocyten zich door indirecte kerndeeling vermeerderen, en nog in hetzelfde jaar, dat bovengenoemde verhandeling van Denys het licht zag, wees Kultschitzky¹⁾ er in eene korte mededeeling op, mitosen gevonden te hebben in het bloed van een pas-geboren hond. Aan doorsneden van het in chroom-azijnzuur gefixeerde omentum ontdekte hij kerndeelingsfiguren in kleurlooze cellen, waardoor niet alleen op nieuw het bewijs geleverd werd, dat leucocyten zich

1) Kultschitzky, Karyokinesis in farblosen Blutkörperchen. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. N° 6.

door mitose vermenigvuldigen, maar bovendien bleek, dat ook in het stroomende bloed van warmbloedigen eene celregeneratie plaats heeft door karyomitose. Dit was tot dusver nog niet met zekerheid aangetoond. Wel had Flemming, toen hij de belangrijke ontdekking deed, dat in de lymphklieren een aantal leucocyten door mitosen gevormd worden, reeds uitdrukkelijk op de waarschijnlijkheid gewezen, zooals we boven zagen, dat de witte bloedcellen ook op haren verderen tocht in de lympe en het bloed het vermogen behouden zouden, zich door mitose te vermeerderen, het was evenwel bij die waarschijnlijkheid gebleven. Dat zijn vermoeden, althans wat de lymphstroom betrof, juist was, bleek spoedig uit de vroeger besprokene onderzoekingen van Löwit¹⁾, die aantoonde, dat in de lympe, ontlast uit de afvoerbuis van het pancreas Aselli en uit den truncus lymphaticus intestinalis van het konijn, zoowel in de versche als in de gefixeerde lympe, lymphocyten werden aangetroffen, die in indirecte deeling verkeerden. Bij die gelegenheid wees ik er op, dat Löwit deze cellen voor erythroblasten hield, eene meening, die, vooral na de medegedeelde onderzoekingen van Denys, moeilijk staande gehouden kan worden.

Wat voor de lympe gold, was dit ook op het stroo-

1) Löwit, Sitzungsber. d. k. Akad. Bd. 92. 1885.

mende bloed van toepassing? Aan Löwit gelukte het niet in het stroomende bloed van konijnen mitosen op te sporen, wel zag hij hier en daar „erythroblasten,” maar doordien hij meende, dat deze, zoodra zij in het bloed gekomen waren, in roode bloedlichaampjes getransformeerd werden, verwonderde het hem niet, dat zij geen kerndeelingsfiguren vertoonden.

Terloops wensch ik hier nog aan toe te voegen, dat Arnold, naar aanleiding van Kultschitzky's mededeeling, opgemerkt heeft, dat de bevinding van dezen een pas-geboren dier betrof, zoodat aldus toch te wijzen viel op de mogelijkheid, dat de door Kultschitzky waargenomen karyokinesen betrekking hadden op erythroblasten.

Het lag nu, ook in verband met de door verschillende onderzoekers ontdekte mitosen in het bloed van larven bij koudbloedigen, volgens Prof. Spronck voor de hand, een nader onderzoek hierover in te stellen bij het bloed van normale, volwassen warmbloedigen en van den mensch. Dit leidde tot het resultaat ¹⁾, dat evenals in den lymphstroom ook in het circuleerende bloed eene betrekkelijk aanzienlijke celregeneratie door indirecte deeling plaats vindt, waardoor dus Flemming's vermoeden volkomen bewaarheid werd.

1) Spronck, Over regeneratie en hyperplasie van leucocyten in het circuleerende bloed. Tijdschrift voor Geneeskunde, N^o. 20. 1889.

Had Prof. Spronck met normale dieren geëxperimenteerd, het was nu aangewezen, hetzelfde onderzoek in te stellen bij dieren, die in abnormale omstandigheden gebracht werden.

De wijze, waarop ik onder zijne leiding deze experimenten verrichtte, en de resultaten, die daarbij verkregen werden, vinden in de volgende bladzijden eene nadere bespreking.

Eigen onderzoek.

A. METHODE VAN ONDERZOEK.

Uit de voorgaande bladzijden bleek reeds voldoende, hoe uiteenlopend de resultaten waren, die de verschillende onderzoekers verkregen hadden.

Het lijdt geen twijfel, of dit onderscheid moet, gedeeltelijk althans, worden toegeschreven aan de wijze, waarop ieder voor zich bij zijn onderzoek te werk gegaan was. Ik behoef hiertoe er slechts aan te herinneren, hoe de middelen, die gebruikt werden tot fixatie van het bloed, van elkander afweken en welk een verschil bestond in de kleurstoffen, die tot kleuring der praeparaten aangewend werden. Hierbij kwam nog, dat ook de toestand, waarin zich het te onderzoeken bloed bevond, dikwijls bij den eenen experimentator zoo geheel anders was dan bij den anderen. Terwijl toch bijv. Flemming en Löwit hoofdzakelijk hun onderzoek instelden aan volkomen versch bloed van normale dieren of menschen, vestigde Arnold vooral zijne

aandacht op het bloed in pathologische gevallen en zelfs ook na den dood.

Om deze redenen kon het niet anders, of hunne praeparaten boden in mindere of meerdere mate een van elkander afwijkend aspect aan.

Flemming ¹⁾ gebruikte reeds eenige jaren geleden als fixatie-vloeistof een mengsel, bestaande uit chroomzuur 1%, osmiumzuur $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{2}$ % en acidum aceticum glaciale $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{2}$ %. Later ²⁾ heeft hij dit mengsel eenigszins gewijzigd, door nl. een sterker osmiumzuurgehalte te nemen, en wel van 2%; het chroomzuur- en azijnzuurgehalte liet hij onveranderd.

Dit mengsel werd terstond aan het bloed, dat te voren in druppels op het objectglas gebracht was, toegevoegd. Na vier en twintig uren werd het fixatie-middel door water vervangen, waarmede de praeparaten flink uitgewasschen werden. Hierop werden zij met eene waterige safranine-oplossing gekleurd en in canadabalsem ingesloten.

Löwit heeft daarentegen bij zijne studiën over de kernstructuur der witte bloedcellen verschillende andere methoden toegepast. Zoo liet hij ³⁾ o. a. op de wijze,

1) Flemming, Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. 1882.

2) Flemming, Studiën über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 24, 1885.

3) Löwit: Über die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. d. k. Akad. Bd. 88. Abth. III, 1883.

als Ehrlich wederom ingevoerd had, het te onderzoeken bloed in dunne laag op het dekglas indrogen en bracht de aldus gedroogde praeparaten terstond in het Flemming's chroom-osmium-azijnzuur-mengsel gedurende 1 à 1½ uur, waarna ze flink in water uitgewasschen werden en ten slotte met safraninc, gentiaanviolet of een der andere gebruikelijke kleurstoffen gekleurd werden. Bij latere onderzoekingen bleek het Löwit echter, dat genoemde methode vele nadeelen opleverde, waardoor ze niet aan te wenden was. Löwit¹⁾ vond nl., dat bij het aandrogen der leucocyten aan het dekglas hare kern verschillende vormveranderingen onderging, als wier uitdrukking de polymorphe kernen en de multinucleaire cellen waren te beschouwen. Terwijl hij toch waarnam, dat in de gedroogde praeparaten het aantal meerkernige cellen dat der ronde, eenkernige belangrijk overtrof, vond hij, door praeparaten uit hetzelfde bloed niet meer te drogen, maar op eene andere, hier nader te beschrijven wijze te behandelen, juist eene omgekeerde verhouding, nl. een grooter aantal eenkernige, ronde cellen dan meerkernige. Hij liet dus eerstgenoemde methode varen en wendde de volgende aan:

Als fixatie-middel gebruikte Löwit een mengsel van een 1% NaCl solutie (100) en eene picrinezuur-so-

1) Löwit: *Über Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen*. Sitzungsber. d. k. Akad. Bd. 92. Abth. III, 1885.

lutie, die in de koude verzadigd was (2). Hiermede werden de opgevangen druppels bloed terstond omgeschud. Daarop vernieuwde hij enkele malen de vlocistof; na geheele verwijdering der bloedkleurstof werd met zuren alkohol doorgespoeld, tot deze volkomen kleurloos bleef. Hierin werd dan het bezinksel met zure haematoxyline gekleurd, en de vrije bloedlichaampjes op het voorwerp glas gebracht. Om de kleuring met de haematoxyline sneller tot stand te brengen, voegde Löwit aan de kleurstof, waarin zich de praeparaten bevonden, eenige druppels van een jood-joodkali-solutie en eene geconcentreerde alcoholische oplossing van acetat kalicus toe, waardoor de coupes eene donkerroode kleur aannamen. Het bleek echter, dat de aldus behandelde praeparaten spoedig hunne oorspronkelijke kleur verloren en aldus voor conservatie ongeschikt waren.

In den laatsten tijd ¹⁾ schijnt Löwit zijne methode van onderzoek gewijzigd te hebben. In plaats van de hierboven vermelde fixatie-vloeistof heeft hij eene andere aanbevolen, en wel eene solutie van nitras argenti ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ %), om op deze wijze het schrompelen van de kernen der leucocyten te vermijden.

1) Schiefferdecker: Referaat, Zeitschrift f. wissensch. Mikroskopie Bd. VI, 1889.

Arnold ¹⁾ heeft zich bij zijne onderzoekingen evenmin beperkt tot ééne bepaalde fixatie-vloeistof en kleurstof, maar wendde nu eens aan een sterker, een andermaal een zwakker chroom-osmium-azijnzuurmengsel, ook wel een mengsel van chroom-mierenzuur of wel eene eenvoudige chroomzuur-solutie.

Als kleurmiddelen gebruikte hij hetzij safranine, hetzij haematoxyline, aan welke laatste hij meermalen eosine toevoegde, waardoor het bestudeeren van het cellichaam zeer vergemakkelijkt werd.

Volgens Arnold leent zich de eene fixatie-vloeistof en kleurstof tot het opsporen van mitosen, maar is geheel ongeschikt voor de studie van kernstructuur en cellichaam, daar ze beide aantast; terwijl de andere methode juist de tegenovergestelde voor- resp. nadeelen aanbiedt, zoodat volgens hem het aanwenden van één bepaalde methode als geheel onvoldoende moet beschouwd worden.

Bij mijn eigen onderzoek heb ik de methode gebruikt, zooals die tegenwoordig algemeen aangewend wordt, wanneer men met de meest mogelijke zekerheid aanwezige mitosen wenscht aan te toonen. Het bloed

1) Arnold: Über Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikr. Anatomie, Bd 30, 1887.

werd evenals een weefsel gefixeerd en doorsneden er van kleurde ik volgens Hermann-Flemming's methode. Hiertoe ging ik op de volgende wijze te werk: bij een konijn werd onmiddellijk, nadat het dier gedood was, een bloedvat opgezocht, gewoonlijk het in de nabijheid van het hart gelegen gedeelte der vena cava inferior, en op twee plaatsen, ongeveer 1 à 1½ c.M. van elkander verwijderd, onderbonden. Hierop werd het onderbonden stuk onmiddellijk bij de plaats der ligaturen van het overige gedeelte van het vat afgeknipt en terstond in Flemming's fixatie-vloeistof gebracht. Deze was door Prof. Spronck in zoover iets gewijzigd in hare samenstelling, dat het azijnzuurgehalte verhoogd was, om daardoor het indringen van de vloeistof te bespoedigen, en wel aldus: chroomzuur (1%) 25, osmiumzuur (2%) 4, acid. acet glaciale 5—. Hierin bleef het object gedurende 24 uren, en werd daarna gedurende denzelfden tijd met water uitgewasschen. Daarop werd het gebracht in alcohol van 95%. Na verwijdering van den vaatwand werd dan een stukje der vaste bloedmassa in absoluten alcohol (100%) gebracht, vervolgens gedurende een halven dag in eene slappe celloidine-oplossing geplaatst en ten slotte in eene dikkere oplossing ingesmolten. Nadat met het microtoom van Thoma fijne doorsneden verkregen waren, werden deze als volgt gekleurd: de coupes werden gebracht in eene oplossing van safranine, die ik be-

reidde door in eene waterige aniline-olie-oplossing (3%) te droppelen eene alcoholische safranine-oplossing, en wel van deze laatste zooveel, tot de vloeistof nog even doorzichtig was.

In die kleurstof vertoefden de coupes gedurende anderhalf á twee uren bij eene temperatuur van 30°. Daarna werden ze even in water afgespoeld, vervolgens een oogenblik in alcohol van 96% en dan behoorlijk ontkleurd in zuren alcohol (alcohol van 96%, waaraan toegevoegd is $\frac{1}{2}$ % HCl.), eindelijk weer in neutralen alcohol uitgewasschen om het zuur te verwijderen, ten slotte een oogenblik in xylol gebracht, waarop de coupes in xylol-canada-balsem ingesloten werden.

Is de kleuring en daarna de ontkleuring behoorlijk geschied, dan vertoont het geheele praeparaat eene licht rose tint, terwijl de witte bloedcellen door de fraaie roode kleur, die de chromatine-substantie harer kernen heeft aangenomen, bijzonder duidelijk tegen den lichten achtergrond te voorschijn treden, en daardoor gemakkelijk onderzocht kunnen worden.

Het spreekt echter van zelf, dat het praeparaat absoluut onbruikbaar is, wanneer men er zuren alcohol te lang op laat inwerken. Voorts schijnt het niet overbodig te zeggen, dat ik de coupes, voordat ik ze in de kleurstof bracht, meestal ontdeed van de celloidine, die ze omgaf, en die tot zekere diepte in het object binnengedrongen was, om het verschrompelen van de

coupe tegen te gaan. Dit geschiedde daardoor, dat ik de praeparaten, op de spatel uit alcohol genomen, enkele oogenblikken in aether dompelde, en vervolgens weêr in alcohol terugbracht.

B. ONDERZOEK DER CELREGENERATIE IN NORMAAL BLOED.

Zooals in de inleiding gezegd is, leerde het onderzoek van Prof. Spronck, dat in het stroomende bloed van normale, volwassen, warmbloedige dieren steeds cellen aanwezig zijn, die in indirecte deeling verkeerren. Bovendien bleek, dat dit aantal betrekkelijk zoo aanzienlijk is, dat de intensiteit der celregeneratie in het bloed zoo goed als op één lijn moet gesteld worden met die in de lymphklieren en lymphoide organen. Bij het vernemen van dit resultaat rijst allicht de vraag, hoe het komt, dat tot dusver mitosen in het stroomende bloed niet werden waargenomen.

Het antwoord op die vraag ligt echter voor de hand. Het opsporen van mitosen in het normale bloed toch levert verschillende moeilijkheden op. Vooreerst liggen de leucocyten ver uit elkander. Beziét men eene doorsnede van een bloedvat, behandeld en gekleurd op de hiervoor beschrevene wijze, met vrij sterke vergrootingen, dan valt het reeds aanstonds op, hoe gering het

aantal leucocyten is, dat zich telkens, bij het verschuiven van het praeparaat, in het gezichtsveld vertoont. Slechts een enkelen maal vertoonen ze zich in groepjes van drie, vier of meer, meestal vindt men de cellen geïsoleerd, te midden van roode bloedlichaampjes gelegen. Dit is dan ook eene voorname reden, waarom geruime tijd vereischt wordt, voor een eenigszins belangrijk aantal witte bloedlichaampjes zich aan het oog vertoond heeft. Neemt men daarentegen zwakkere vergrotingen, waardoor het aantal in één gezichtsveld te voorschijn komende leucocyten veel grooter is, dan hebben deze en ook de mitosen zulke geringe dimensies, dat het uiterst moeielijk, zoo niet onmogelijk is, de in deeling verkeerende cellen van de andere te onderscheiden.

Vordert hierdoor het opsporen van mitosen in het bloed veel geduld en moeite, toch moet niet uit het oog verloren worden, dat, hoe onbelangrijk het aantal kerndeelingen op het eerste gezicht schijnen moge, dit aantal, procentsgewijs, vrij belangrijk is.

Prof. Spronck vond nl. bij zijne tellingen 1 mitose op ongeveer 600 leucocyten, dus 0.19 ‰, welk cijfer vrij wel overeenkomt met het aantal, dat bij ruwe schatting in de kiemcentra der lymphklieren aangetroffen wordt. Bij nadere overweging echter van dit aantal in verband met de verspreide ligging der witte bloedlichaampjes in doorsneden van het bloed, wordt het

duidelijk, waarom men, zelfs aan doorsneden van de goed gevulde vena cava inferior van het konijn niet zoo terstond eene mitose in het gezicht krijgt en niet dan na een uiterst nauwkeurig hierop gericht onderzoek eene kerndeeling zal aantreffen aan weefseldoor-sneden, waarin zich de doorsnede van een klein met bloed gevuld vat bevindt.

Daar in de kiemcentra der lymphklieren een kolos-saal aantal leucocyten over eene kleine oppervlakte verspreid ligt, moet hierin zeker ten deele althans de verklaring gezocht worden van het feit, dat in de lymphklieren, in onderscheid met het bloed, zoo ge-makkelijk mitosen te ontdekken zijn.

In aansluiting aan het voorafgaande wil ik niet ver-zwijgen, dat het ook mij in den aanvang van mijn onderzoek bijzonder veel inspanning gekost heeft, eene typische kerndeeling in doorsneden van het bloed uit de vena cava inferior van het konijn te ontdekken. Was dit ongetwijfeld ten deele toe te schrijven aan hare, hoewel slechts relatieve zeldzaamheid, het valt niet te ontkennen, dat nog eene andere reden hiertoe medewerkt, nl. de moeielijkheid voor den ongeoeffende, eene ware karyokinese te onderscheiden van kernvor-men, die althans op het eerste gezicht veel gelijkenis met haar aanbieden, en ook in het normale bloed in grooten getale voorkomen, zooals gefragmenteerde, bandvormige, ingesnoerde en gerekte kernen. Hierbij

komt nog, dat deze, evenals ware mitosen, waarop aanstonds nader zal gewezen worden, in praeparaten, volgens de boven beschrevene methode gekleurd, dikwijls intensief rood gekleurd zijn, waardoor de onderscheiding niet onbelangrijke moeilijkheden kan opleveren.

Toch hebben de mitosen enkele karakteristieke kenmerken, waardoor zij voor den eenigszins geoefende vrij gemakkelijk te herkennen zijn.

Vooreerst neemt men bij sterke vergrooting waar, dat het cellichaam der in indirecte deeling verkeerende witte bloedlichaampjes gewoonlijk grooter is dan dat der eenkernige, en meer nabij komt aan de grootere cellichamen der gefragmenteerde leucocyten.

In de tweede plaats, wat op het eerste gezicht nog meer opvalt, heeft de chromatine-substantie van de kern eene intensief roode kleur aangenomen, waardoor ze meestal terstond in het oog springt tegenover de veel zwakkere tint van de chromatine-substantie der in rust verkeerende kernen. Reeds bij zwakke vergrooting ziet men haar als donker roode stippen tusschen de andere te voorschijn treden.

Door deze eigenschappen zal men bij sterke vergrooting en aanwending van goede lenzen eene ware mitose niet zoo licht miskennen. Toch ontmoet men somtijds in het bloed, evenals in de lymphklieren, kernvormen, die, niettegenstaande uiterst nauwkeurig onderzoek,

twijfel overlaten, waartoe zij gebracht moeten worden en dus niet als kerndeelingsfiguren in rekening mogen komen.

Wat men in normaal bloed bij een volwassen konijn aan de hierboven beschreven doorsneden te zien krijgt, wensch ik in de volgende bladzijden uitvoerig te bespreken, om daardoor een grondslag te verkrijgen voor de beoordeeling van het bloed onder pathologische omstandigheden.

Ik onderzocht het bloed uit de vena cava inferior van een normaal volwassen konijn, dat 2600 gram woog.

Wanneer men het onderzoek der coupes verricht met de voortreffelijke immersie-systemen van Zeiss -- ik maakte gebruik van apochromaat $\frac{3}{1.40}$, compensatie-oculair 12 -- dan valt het gemakkelijk, verschillende vormen onder de leucocyten te onderscheiden.

In de eerste plaats wend ik mij tot de eenkernige leucocyten. Doorzoekt men talrijke doorsneden van het bloed en vergelijkt men de éénkernige leucocyten met elkander, dan kost het weinig moeite, waar te nemen, dat die cellen in verschillende opzichten van elkander afwijken. Vooreerst ziet men, dat de grootte der cellen zeer wisselend is. Aan sommige cellen kan men slechts een uiterst dun protoplasma-lichaam onderscheiden, zoodat het cellichaam bij oppervlakkige beschouwing aan de waarneming dreigt te ontsnappen en

het den schijn heeft, dat de celkern geheel vrij in het stroomende bloed ligt. Aan andere cellen vindt men daarentegen een breedten protoplasma-zoom, die zelfs de breedte-dimensie der kern overtreffen kan, een protoplasma-lichaam, dat meestal afgerond van vorm is, maar ook stompe uitloopers kan vertoonen.

Bij nader onderzoek blijkt, dat alle overgangen tusschen de beide beschreven vormen aanwezig zijn.

Ook wat de kern betreft, bestaan er groote verschillen. Een zekere categorie van cellen bezit eene ronde of eenigszins ovale kern, waarin de chromatine een uiterst fijn dradennet vormt, een dradennet, dat overal gelijkmatige dikte aanbiedt, en waarin op vele plaatsen knooppunten worden aangetroffen (Plaat I fig. 1—3, Plaat II fig. 43—45). Een gedeelte dezer laatste zijn ware knooppunten, een ander deel blijkt bij nauwkeurig onderzoek uit valsche knooppunten te bestaan en beantwoordt aan plaatsen, waar de doorlopende draad eene vrij scherpe knikking vertoont, of waar twee draden elkander kruisen.

Wanneer men een aantal van deze kernen nauwkeurig beschouwt, dan blijken de meeste ergens, hetzij aan de peripherie, hetzij in het centrum een duidelijken nucleolus te bezitten, die hier of daar in het dradennet opgehangen is (Plaat I fig. 4, 5 en 6), terwijl bij andere cellen van een nucleolus niets waar te nemen is.

Naar het schijnt is genoemd dradennet regelmatig

van bouw, dan men op het eerste gezicht verwachten zou. Nauwkeurig na te gaan, of dat van de rustende kern der éénkernige leucocyten eene rangschikking vertoont, zooals door Rabl beschreven is, kon ik niet vaststellen, wat intusschen niet bevreemden zal, omdat het object zoo bijzonder klein is. Dit wensch ik intusschen op te merken, dat men aan vele van de hier bedoelde cellen in zoover zekere regelmaat waarnemen kan, dat nu eens de draad schroefvormig gewonden verloopt in de kern, zoodat bij het op- en neer bewegen van het objectief eene netvormige teekening zichtbaar is, waarvan de mazen ruitvormig zijn. In andere gevallen daarentegen is het, alsof van één centralen nucleolus de draden zich straalsgewijs naar de peripherie bewegen, om daar onder scherpen hoek om te buigen (Plaat I fig. 6, 7 en 8). Men krijgt daardoor den indruk, dat men in het laatste geval de rustende kern van de poolzijde, in het eerste geval van uit den aequator onderzocht. Nadere bijzonderheden daaromtrent heb ik echter niet kunnen vaststellen.

Tegenover deze kernen, die, voor zoover ze werkelijk geen nucleolus bezitten, stellig beantwoorden aan de erythroblasten van Löwit, kan men zeer gemakkelijk een tweeden vorm van éénkernige leucocyten onderscheiden, die aan Löwit's leucoblasten beantwoorden. Deze kernen zijn daardoor gekenmerkt, dat de chromatine in den vorm van klompjes en korrels in een uiterst

fijn kleurloos dradennet in de kern opgehangen is, een dradennet, dat niets van de regelmatigheid vertoont, die ik hierboven bij den eersten vorm van éénkernige leucocyten beschreven heb. Het kleurlooze dradennet vormt grootere en kleinere onregelmatige mazen en draagt nu eens een grooter, dan weér een kleiner aantal chomatine-korrels, waaronder een grooter klompje, ergens aan de peripherie of min of meer in het centrum van de kern gelegen, voor een nucleolus imponeert. Soms ook vindt men twee van zulke klompjes, die door hunne grootte van de overige onderscheiden zijn. Eindelijk ontmoet men cellen, waarin meerdere zulke klompjes aanwezig zijn en ten slotte andere, waarin zij geheel ontbreken (Plaat I fig. 14—19).

Bij eene eerste beschouwing is het, alsof beide celvormen scherp van elkander onderscheiden zijn, maar bij nader onderzoek blijkt al spoedig, dat het niet mogelijk is, beide vormen in alle gevallen van elkander te onderkennen. Het is inderdaad niet moeielijk, bijna in elk gezichtsveld eene éénkernige leucocyt te ontmoeten, van welke het niet uit te maken is, of ze tot de eerste, dan wel tot de tweede groep moet gerangschikt worden. Zulke cellen vertoonen eene kern met een dradennet, dat rood gekleurd is en waarin kleinere of grootere klompjes gelegen zijn, of bieden een net van draden aan, waarin een enkel chomatine-klompje centraal of peripheer gelegen is (Plaat I fig. 9—13).

Uit een en ander blijkt, dat men gemakkelijk twee vormen van éénkernige leucocyten kan onderscheiden, overeenkomstig aan Löwit's erythro- respect. leucoblasten, dat echter tusschen beide vormen wel degelijk overgangsvormen worden aangetroffen, of wil men, cellen, die noch tot de eene, noch tot de andere groep kunnen teruggebracht worden. Het meest duidelijk valt zulks in het oog, wanneer men, hetgeen gemakkelijk te constateeren is, cellen ziet, wier kern geheel den bouw der „erythroblasten” vertoont, doch met dit verschil, dat zij een duidelijk kernlichaampje bezitten, dat volgens Löwit de moedercellen van de roode bloedlichaampjes missen (Plaat I fig. 4, 5, 6 en 7).

Ik wend mij thans tot de beschrijving van eene andere groep van leucocyten, die hoofdzakelijk daardoor van de boven beschrevene afwijken, dat hare kern een grilligen vorm heeft. In het algemeen treft men kernen aan, die in de lengte gerekte zijn, eene insnoering vertoonen of in andere gevallen eene bandvormige strook vormen, die nu eens regelmatige, dan weer onregelmatige contouren bezit, eene kern, die voorts op één of meerdere plaatsen insnoeringen kan vertoonen, welke zoo diep in het kernlichaam indringen, dat de verschillende deelen slechts door middel van een dun draadje verbonden zijn, zoodat men op het eerste gezicht de cel voor eene meerkernige leucocyt zou kunnen houden. Even sterk springt in het oog de

verscheidenheid, die deze kernen ten opzichte van haar fijneren bouw aanbieden.

In de eerste plaats vindt men weêr kernen, die, welken vorm zij ook mogen aangenomen hebben, doorweven zijn met een chromatisch dradennet, dat overal eene vrij gelijkmatige dikte bezit, terwijl een kernlichaampje of geheel ontbreekt, of daarentegen aanwezig is. Wanneer deze kernen sterk in de lengte gerekt zijn, constateert men verder, dat de draden vrij spaarzaam en de mazen daardoor betrekkelijk wijd zijn. Het is, alsof men hier te doen heeft met een „erythroblast” van Löwit, wier kern een grilligen vorm aangenomen heeft. Andere cellen daarentegen vertoonen eene kern, wier chromatine-net volkomen beantwoordt aan dat der zoogen. leucoblasten, en ik zou derhalve in herhalingen vallen, wanneer ik hare structuur nogmaals beschreef (Plaat I fig. 20—25).

Daarentegen heb ik nu nog over eene andere verhouding uit te weiden, die men bij de éénkernige leucocyten met ronde of ovale kern volstrekt niet ontmoet. Men treft nl. cellen aan, die dit merkwaardige aanbieden, dat de beste systemen geen bijzondere structuur van de kern aan het licht brengen kunnen. De kern is in één woord diffuus gekleurd, en deze kleuring vertoont in hetzelfde praeparaat de uiterste wisseling van intensiteit. Een gedeelte dezer cellen bezit in mijne coupes eene kern, die volkomen kleurloos is, zoodat

zelfs de geheele cel aan de waarneming zou kunnen ont-snappen; andere zijn daarentegen intensief gekleurd, zoo-dat de tinctie gelijk staat met de intensiteit van het chro-matine-net der ware mitosen, ja deze laatste overtreft, terwijl tusschen de volkomen kleurlooze aan den eenen kant en de zoo uiterst intensief gekleurde alle moge-lijke overgangen worden aangetroffen (Plaat I fig. 31—38).

Verder valt op te merken, dat deze kernen geenszins altijd volkomen homogeen van tint zijn, maar sommige gedeelten van één en dezelfde kern licht rose, andere donker rood van kleur kunnen zijn. Voorts valt bij nauwkeurige beschouwing der contouren van sommige dezer cellen in het oog, dat op enkele of meerdere plaatsen onregelmatige min of meer korrelige uitpuil-ingen aan de oppervlakte der kern zichtbaar zijn, die nu eens kleurloos, in andere gevallen daarentegen opvallend donker van tint zijn.

Wat eindelijk betreft het protoplasma-lichaam dezer cellen, het lijdt geen twijfel, dat zij in het algemeen tot de relatief grootere, ja tot de grootste vormen van leu-cocyten behooren. Ofschoon het bestaan van belangrijke verschillen niet te miskennen valt, kan men toch als algemeenen regel op den voorgrond stellen, dat de lichamen van de cellen, wier kernen diffuus gekleurd resp. kleurloos gebleven zijn, de grootste van de in het bloed voorkomende cellichamen zijn. Meestal zijn deze afgerond of vertoonen stompe uitloopers; in een aantal

gevallen evenwel heeft het cellichaam een vorm aangenomen, die aan de grillige gedaante der kern min of meer beantwoordt, terwijl ten slotte in niet zeldzame gevallen eene diepe insnoering in het protoplasma, overeenkomstig en beantwoordend aan die, welke de kern vertoont, aangetroffen wordt, zoodat men geneigd is, zulke beelden te houden voor cellen, die in directe deeling begrepen zijn.

Eindelijk nog enkele woorden over de meerkernige leucocyten. Onder deze vindt men, wat de structuur der kern betreft, dezelfde verhouding als bij de voorafgaande groep van witte bloedcellen beschreven is. In korte woorden samengevat, ontmoet men derhalve: 1^e Cellen met twee of meer kernen, die meestal dicht in elkanders nabijheid gelegen zijn en wier chromatine zich in den vorm van gelijkmatig dikke draden vertoont, die hier en daar knooppunten vormen en in de meeste gevallen een kernlichaampje bezitten. 2^e Cellen met twee of meer kernen, die een achromatisch dradennet herkennen laten, waarin kleinere en grootere chromatische klompjes en korrels bevat zijn (Plaat I fig. 26—30). 3^e Cellen, meestal met meerdere kernen, welke of geheel kleurloos of diffuus rose tot donker rood van kleur zijn, wier contouren vaak ietwat onregelmatig zijn, zooals boven uitvoeriger beschreven is (Plaat I fig. 39—42).

Wat nu betreft de ware karyokinetische figuren, die in de cellen van het stroomende bloed worden waarge-

nomen, deze wijken in geen enkel opzicht van die der weefselcellen af. Men vindt alle typische stadia der indirecte deeling, zooals Flemming ze het eerst heeft leeren onderscheiden (Plaat II fig. 46—73). Ten opzichte der afmetingen van de in indirecte deeling verkeerende cellen valt op te merken, waarvan reeds vroeger met een enkel woord melding werd gemaakt, dat zij in vele gevallen betrekkelijk groot zijn, zoodat men ze meestal tot de grootere vormen van leucocyten zou kunnen rekenen.

Echter worden ook zeer kleine leucocyten in indirecte deeling aangetroffen.

In de eerste fasen der indirecte deeling is het cellichaam afgerond resp. ovaal, en vertoont geen uitloopers. Stadiën, waarbij de twee dochterkernen betrekkelijk ver van elkander verwijderd zijn en het protoplasma-lichaam bijna geheel in twee deelen gescheiden is, zijn niet zeldzaam (Plaat II fig. 65—70). Ja, nu en dan vindt men twee geheel van elkander gescheiden dochtercellen nog in elkanders nabijheid gelegen (Plaat II fig. 71 en 72) en kan men èn uit de ligging èn uit de fase der deeling, waarin ze verkeerden, afleiden, dat het inderdaad dochtercellen zijn, wier moedercel zich juist in twee helften verdeeld heeft. De eerste fasen der indirecte kerndeeling zijn betrekkelijk moeilijk op te sporen, enkele malen treft men echter werkelijk figuren, die daaraan beantwoorden (Plaat II fig. 44, 45 en 46).

Flemming heeft bij gelegenheid van zijn onderzoek over de regeneratie der leucocyten in de lymphoïde organen eveneens er de aandacht op gevestigd, dat de eerste stadia van het deelingsproces betrekkelijk zeldzaam of althans in geringen getale worden aangetroffen, wat wellicht hieraan was toe te schrijven, dat de zich deelende leucocyten dit stadium snel doorloopen.

Het ligt voor de hand dezelfde verklaring te geven van het feit, dat deze eerste stadiën ook in het stroomende bloed betrekkelijk zeldzaam worden opgemerkt. Intusschen wensch ik er op te wijzen, hoe onder de éénkernige leucocyten, zooals hierboven gezegd, cellen worden gevonden met eene kern, die geen kernlichaampje vertoont en wier chromatine in den vorm van een gewonden draad voorhanden is, een draad, die gelijkmatige dikte vertoont, en in sommige gevallen geen echte knooppunten laat herkennen (Plaat I fig. 1, 2, 3. Plaat II fig. 43). Of deze chromatine-rijke kernen met duidelijke kernmembraan, maar zonder kernlichaampje, misschien de eerste phase der indirecte deeling daarstellen, is wegens de kleine dimensiën moeielijk te zeggen.

Het komt mij echter waarschijnlijk voor, dat onder deze vormen, die boven uitvoeriger beschreven zijn, cellen voorkomen, wier kern in het eerste stadium der indirecte deeling verkeert.

Ten slotte valt nog op te merken, dat in mijne prae-

paraten de achromatische draadjes der karyokinetische figuren meestal geheel onzichtbaar zijn, slechts nu en dan is eenige aanwijzing daarvan te herkennen (Plaat II fig. 58, 60, 62, 64, 65, 67). Doch het zal niet gezegd behoeven te worden, dat de geringe afmetingen van de cellen als de oorzaak daarvan geacht kunnen worden, daar meerdere onderzoekers ook aan de lymphklieren de ondervinding hebben opgedaan, dat de bedoelde achromatische draadjes meestal slechts uiterst gebrekkig kunnen worden aangetoond. Eindelijk moet ik nog vermelden, dat ik herhaaldelijk kernbeelden aangetroffen heb, die ik niet tot eene bepaalde phase der indirecte deeling kon terugbrengen, en die ik daarom bij de telling der karyokinetische figuren niet in rekening gebracht heb. Op plaat II fig. 74—84 zijn enkele van deze cellen afgebeeld; men ziet in sommige van hen een onregelmatigen donker rood gekleurden chromatischen klomp (Plaat II fig. 78 en 83), in andere eene min of meer stervormige figuur, die aan het monaster stadium herinnert (Plaat II fig. 76, 77, 84). Zulke beelden beantwoorden of aan ware kerndeelingsfiguren, of aan leucocyten met diffuus gekleurde kern. Dat een aantal dezer vormen tot de echte kerndeelingsfiguren gerekend moet worden, lijdt wel geen twijfel (Plaat II fig. 74, 75, 76, 79, 80, 81).

Het kan immers niet bevreemden, dat de zoo ontzettend kleine chromatische draadjes door de eene of

andere omstandigheid minder duidelijk van elkander onderscheiden kunnen worden en tot een onregelmatigen klomp versmolten zijn, waarin ook met de beste systemen de afzonderlijke draden niet kunnen worden herkend.

Met deze uiteenzetting meen ik te kunnen volstaan, om den lezer er van te overtuigen, dat men hier werkelijk met ware karyokinese te doen heeft, zooals trouwens voldoende blijkt uit de hierbij gevoegde afbeeldingen, die met behulp van de camera lucida van Zeiss geteekend werden.

Beelden, overeenkomstig aan de talrijke figuren, door Arnold in zijne verhandelingen afgebeeld, heb ik meerdere malen ontmoet. Het komt mij echter voor, dat zij óf aan leucocyten met min of meer diffuus gekleurde kern óf voor een deel misschien aan echte karyokinetische figuren beantwoorden, waarvan het beeld evenwel door deze of gene omstandigheid onduidelijk geworden is (Plaat II fig. 74—84).

Uit het bovenstaande is tevens reeds gebleken, dat ik de meening van Löwit niet kan deelen, wanneer hij eene scherpe onderscheiding tusschen erythro- en leucoblasten mogelijk acht; tusschen beide vormen vond ik alle denkbare overgangsstadiën en acht het waarschijnlijk, dat enkele zijner erythroblasten beschouwd moeten worden als de eerste stadiën van indirecte deeling der leucocyten.

Aan het slot van deze beschouwing wensch ik nog mede te deelen, dat ik nu en dan in het normale bloed, zoowel als in het pathologische, doch slechts bij hooge uitzondering, kleine cellen aangetroffen heb, die zich van de alle tot dusver beschrevene vormen duidelijk onderscheiden. Zij vertoonen eene volkomen ronde kern, die eene zeer intensieve kleur aangenomen heeft en waarin zelfs bij zeer sterke vergrooting en goede verlichting òf in het geheel geen structuur is aan te wijzen òf hoogstens eene geringe aanduiding van een draden-net zichtbaar is.

De kernen, die ik hier op het oog heb, zijn duidelijk te onderkennen van die der zoogen. erythroblasten, waarvan zij in het algemeen reeds daardoor afwijken, dat zij nauwelijks de helft der grootte van de kleinste dezer laatste vertoonen. Van het lichaam dier cellen was in de meeste gevallen niets te zien, in andere gevallen was de kern omgeven door een afgerond cellichaam, dat de grootte van een rood bloedlichaampje bezat, terwijl ik in mijne praeparaten niet met zekerheid kon uitmaken, of dat cellichaam bloedkleurstof bevatte. Ik houd deze cellen voor kernhoudende roode bloedlichaampjes en wel op grond van eene vergelijking met het bloed van een leukaemicus, waarin vrij talrijke kernhoudende roode bloedlichaampjes werden aangetroffen, die geheel hetzelfde aspect aanboden. Zooals gezegd, waren deze kernhoudende roode bloedcellen in de vena cava infe-

rior van het konijn uiterst spaarzaam; één, twee, hoogstens drie van zulke cellen werden in eene doorsnede der gevulde vena waargenomen.

Ook in deze omstandigheid vind ik een argument tegen de hierboven vermelde opvatting van Löwit. Wanneer toch de zoogen. erythroblasten feitelijk de moedercellen der roode bloedlichaampjes waren, dan zou men noodzakelijk overgangsvormen tusschen beide in het bloed aantreffen en zou het aantal kernhoudende roode bloedcellen onder normale omstandigheden veel grooter moeten zijn. Dat evenwel een nader onderzoek omtrent de verhouding in de verschillende deelen van het veneuse en het arterieele stelsel aangewezen is, om hieromtrent nader licht te verspreiden, zal nauwelijks vermelding behoeven.

Nadat ik me dus eerst nauwkeurig op de hoogte gesteld had, onder welke verschillende vormen de leucocyten en hare kernen zich in het normale bloed kunnen voordoen, begon ik met het verrichten van tellingen der witte bloedlichaampjes aan praeparaten van het bloed der vena cava inferior, die ik ook voor bovenvermeld onderzoek gebruikt had, en welke volgens Hermann-Flemming's methode gekleurd waren. Om te vermijden, dat dezelfde leucocyten niet tweemaal geteld zouden worden, droeg ik zorg, evenals Prof. Spronck bij dergelijke tellingen gedaan had, het praeparaat steeds in eene bepaalde richting langzaam voort

te bewegen, en zoodra de tegenovergestelde rand van de coupe bereikt was, waarbij dus alle leucocyten, die telkens in een ander gezichtsveld te voorschijn kwamen, geteld waren geworden, eene andere doorsnede van hetzelfde object te nemen. Hoewel deze wijze van handelen natuurlijk niet bogen kan op algeheele volkomenheid, is het toch duidelijk, dat door middel van haar vrij nauwkeurige cijfers zullen verkregen worden.

Van de verschillende tellingen, die ik verrichtte — één van normaal bloed, zes van pathologisch bloed — heb ik tabellen samengesteld, die in vier afzonderlijke kolommen verdeeld zijn. In de eerste kolom is aangegeven het totale aantal leucocyten, zoowel de éénkernige, meerkernige en met bandvormige of ingesnoerde kern voorziene cellen, als die, welke in indirecte deeling verkeerden. De tweede kolom vermeldt afzonderlijk het aantal cellen met één ronde kern, dat zich onder het totaal aantal der eerste kolom bevond. De derde kolom bevat de cellen met twee en meer kernen (de zoogen. gefragmenteerde) of met bandvormige en ingesnoerde kern; de vierde kolom ten slotte het aantal mitosen, dat ik onder al de getelde leucocyten aantrof.

Tabel I betreft eene aldus verrichte telling uit het bloed van een normaal volwassen konijn, dat, zooals reeds hierboven vermeld werd, een lichaamsgewicht had van 2600 gram.

TABEL I.

Bloed der vena cava inferior. Normaal konijn.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kernen.	Mitosen.
300	188	111	1
300	202	97	1
300	216	83	1
300	222	75	3
400	268	130	2
300	215	85	—
525	389	134	2
600	439	161	—
325	240	85	—
300	215	85	—
550	403	147	—
650	425	224	1
350	245	105	—
400	275	125	—
700	454	245	1
300	195	105	—
6600	4591	1997	12
	69.5%	30.32%	0.18%

Bij vergelijking van de uitkomsten dezer tabel met de resultaten, door Prof. Spronck ¹⁾ bij zijne telling verkregen, springt terstond in het oog, hoe het aantal mitosen procentsgewijs berekend in beide tabellen overeenstemt.

Terwijl toch Prof. Spronck onder 3053 leucocyten 6 mitosen = 0.19% aangetroffen had, blijkt uit mijne tabel, dat onder 6600 leucocyten 12 mitosen = 18% waargenomen waren. Het gemiddelde van beide cijfers bedraagt dus 0.185%, m. a. w. in het normale bloed van de vena cava inferior komt gemiddeld 1 mitose op 540 witte bloedcellen.

Minder overeenstemmend blijkt het aantal éénkernige en dat der twee- of meerkernige leucocyten in beide tabellen. Terwijl toch in het ééne geval onder 3053 leucocyten 1741 = 57.02% cellen met één ronde kern, 1306 = 42.79% cellen met gefragmenteerde, ingesnoerde of bandvormige kern geteld werden, bleek in het andere geval het aantal cellen met één ronde kern 69.5%, dat der cellen met gefragmenteerde- en bandvormige kern 30.32% van het totaal aantal witte bloedcellen te bedragen.

Intusschen behoeven deze uiteenlopende cijfers geenszins verwondering op te wekken, daar zooals uit de

1) Prof. Spronck: Over regeneratie en hyperplasie van leucocyten in het circuleerend bloed. Tijdschrift voor Geneeskunde. No. 20. 1889.

volgende tellingen nog nader blijken zal, de verhouding tusschen het aantal één- en meerkernige leucocyten, wel verre van constant te zijn, bijna in ieder geval aan groote wisselingen onderhevig schijnt te zijn, een feit, dat ook door andere onderzoekers meermalen vastgesteld is.

C. ONDERZOEK DER CELREGENERATIE IN HET BLOED BIJ ETTERINGSPROCESSEN.

De uitkomsten, verkregen bij het onderzoek der karyokinese in het normale konijnenbloed, konden mij dus tot maatstaf dienen, naar welken ik hetzelfde proces in pathologische gevallen, in casu bij ettering, had te beoordeelen. De weg, dien ik hierbij te volgen had, was als van zelf aangegeven: ik had eenvoudig bij konijnen etteringsprocessen op te wekken, en vervolgens het bloed dezer dieren op karyokinese te onderzoeken.

Tot het opwekken van ettering werd hoofdzakelijk gebruik gemaakt van terpentijnolie, die door middel van een Pravaz-spuitje subcutaan geïnjectieerd werd. In het begin heb ik, met hetzelfde doel, ook een enkelen maal eene emulsie van eene cultuur van staphylococcus pyog. aur. op gelijke wijze aangewend; daar het mij evenwel spoedig bleek, dat injecties van terpentijnolie evenzeer het optreden van profuse etteringsprocessen

ten gevolge hadden als die met pyogene staphylococcen, heb ik deze laatste wijze van handelen weldra verlaten.

Hiermede zij evenwel volstrekt niet gezegd, dat terpentijnolie onder alle omstandigheden bij het konijn subcutane ettering zou teweeg brengen. Ik nam bij het verrichten der subcutane injecties geen bijzondere voorzorgsmaatregelen in acht, en aldus te werk gaande, ziet men, zooals wel bekend is, meestal ettering volgen. Ik injecteerde meestal met terpentijnolie ergens aan den rug der dieren, en men neemt dan waar, dat de terpentijn in het subcutane weefsel langzamerhand naar de lager gelegen deelen verplaatst wordt en daarmede zeer uitgebreide etteringsprocessen ontstaan, die zich tot onder aan den buik uitstrekken.

Alvorens met de inspuitingen een begin gemaakt werd, bepaalde ik het lichaamsgewicht der proefdieren, en gaf nu geregeld om de drie à vier dagen het dier eene onderhuidsche injectie van 1 gram terpentijnolie. Gewoonlijk werden deze injecties gedurende een twintig à vijf en twintig tal dagen regelmatig voortgezet, terwijl intusschen voor eene goede voeding van het dier zorg gedragen werd. Meest werden bij ieder konijn in het geheel zes à zeven injecties van 1 gram verricht, die dan ook in alle zes door mij onderzochte gevallen voldoende bleken geweest te zijn tot het verkrijgen van profuse ettering. Voor ten slotte het dier gedood werd, bepaalde ik nogmaals het lichaamsgewicht. Zoodra het

dier gedood was, werd buik en borst geopend, het borstgedeelte van de vena cava inferior opgezocht, een gedeelte hiervan onderbonden, vervolgens van het overige gedeelte van het vat afgeknipt en terstond in Flemming's fixatie-vloeistof gebracht, waarop het verder behandeld werd volgens de reeds vroeger uitvoerig beschrevene methode.

Aan deze wijze van behandeling heb ik een zestal volwassen konijnen onderworpen, en de tellingen, die ik aan tal van praeparaten, uit het bloed van ieder van hen verkregen, verricht heb, zijn hieronder opgenomen in zes tabellen, geheel op dezelfde wijze samengesteld als die van het normale bloed. Aan iedere tabel zal ik eene korte beschrijving van het experiment laten voorafgaan.

13 Dec. 1888. Konijn A, geheel zwart, lichaamsgewicht 2050 gram.

Subcutane injectie van 1 c.M³ eener emulsie van eene cultuur van staphylococci aan den rug.

16 Dec. Andermaal injectie van 1 c.M³ derzelfde cultuur aan den rug. Op de plaats der eerste injectie is reeds eene kleine zwelling bemerkbaar.

19 Dec. Injectie van 1 c.M³ der coccen-suspensie.

23 Dec. In plaats van de emulsie der staphylococci wordt 1 gr. terpentijnolie onder de huid van den rug in-

gespoten. Op een drietal plaatsen is aanzienlijke exsudatie in het subcutane weefsel te constateeren.

28 Dec. Wederom injectie van 1 gr. terpentijnolie.

3 Jan. 1889. Herhaling der injectie. Op verscheidene plaatsen van buik en rug vindt men grootere en kleinere weeke, subcutane abscessen.

9 Jan. Voor den laatsten maal wordt eene subcutane inspuiting van terpentijn gegeven. Lichaamsgewicht 2250 gram, alzoo sedert 13 Dec. eene toename van 200 gram.

11 Jan. Het konijn wordt gedood, terstond worden buik- en borstholte geopend, een gedeelte der vena cava inf. wordt onderbonden, afgeknipt en in Flemming's fixatie-vloeistof gebracht. Bij de verdere obductie wordt het volgende gevonden: op de rechter bil en den rechter achterpoot komt een etterhaard te voorschijn, die zich tot aan de wervelkolom uitstrekt en in huid en onderhuids celweefsel gezeteld is. Op de wervelkolom, ter hoogte van linker- en rechter schouderblad bevindt zich eene tweede ettermassa, naar links en rechts zich minstens 5 c.M. uitstrekkend. Op geringen afstand van dezen haard, meer naar de buikzijde, blijkt een gedeelte der huid, ter grootte van een gulden, genekrotiseerd. Op deze nekrotische plek insnijpend, tref ik onder aan den buik een groot absces aan, niet scherp van het voorgaande gescheiden en als het ware eene voortzetting hiervan vormend, zoodat het grootste gedeelte van het subcutane celweefsel van buik en rug met kazige ettermassa's geïnfiltréerd is. Aan de

inwendige organen valt niets abnormaals te ontdekken.

Tellingen van de witte bloedcellen, verricht aan praeparaten uit het bloed der vena cava inferior, leverden mij de volgende uitkomst:

TABEL I. Bloed der vena cava inf. Konijn A.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
300	256	44	—
250	205	45	—
226	193	32	1
75	69	6	—
161	130	30	1
175	155	20	—
70	57	13	—
311	267	43	1
251	222	28	1
201	177	23	1
117	102	15	—
363	297	65	1
151	130	21	—
159	136	22	1
311	285	25	1
338	302	35	1
3459	2988 = 86.24 %	467 = 13.5 %	9 = 0.26 %

19 Febr. Konijn B, kleur bont, lichaamsgewicht 1760 gram. Een gram terpentijnolie wordt onder de huid van den rug ingespoten.

22 Febr. Andermaal injectie van één gram terpentijnolie. Op de plaats der vorige inspuiting een groot abces.

25 Febr. Wederom eene injectie van één gram terpentijn.

28 Febr. Nogmaals wordt de injectie herhaald. Een gedeelte der huid aan de rechterzijde van den rug is afgestooten. Belangrijke abscessen bevinden zich aan den rug.

4 Maart en 8 Maart. Op beide dagen wordt eene injectie verricht.

9 Maart. Lichaamsgewicht 1632 gram, derhalve sinds 19 Febr. eene afname van 128 gram. De abscesvorming is aanzienlijk toegenomen op verschillende plaatsen van den rug.

Het konijn wordt gedood en de vena cava inf. gedeeltelijk verwijderd.

Het celweefsel onder de huid van den rug wordt voor het grootste gedeelte geïnfilteerd gevonden met etterhaarden.

Evenals bij het vorige konijn heeft deze pus geen vloeibare consistentie, maar veel meer het voorkomen van eene kazige massa. De inwendige organen vertoonen hier en daar kleine abscessen.

De telling van het bloed uit de vena cava leverde de volgende tabel:

TABEL II. Bloed der vena cava inf. Konijn B.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één roud kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
351	275	72	4
330	264	65	1
249	196	52	1
294	227	65	2
203	166	37	—
268	191	75	2
162	123	38	1
169	122	47	—
169	121	47	1
273	208	65	—
226	175	49	2
240	178	60	2
244	170	74	—
345	248	94	3
3523	2664 = 75.66%	840 = 23.80%	19 = 0.54%

9 Maart. Konijn C, grijsbruin, lichaamsgewicht 2405 gram. Onder de huid van den rug wordt $1\frac{1}{2}$ c.M.³ terpentijn geïnjecteerd.

12 Maart. Aan weerszijden van den buik hebben zich

twee groote weeke zwellingen ontwikkeld. Injectie van 1 gr. terpentijn.

15 *Maart*. Andermaal wordt eene onderhuidsche injectie van 1 gram gegeven.

19 *Maart*. Herhaling der inspuiting. Aan de achterzijde van het lichaam is een kolossaal fluctuerend gezwel opgetreden. Het konijn houdt een der achterpooten opgetrokken.

22 *Maart*. Op twee plaatsen van den rug blijkt de huid afgestorven te zijn. Midden op den rug is een omschreven tumor aanwezig. Het dier wordt op nieuw 1 gr. terpentijn ingespoten.

26 *Maart*. Lichaamsgewicht 2238 gram, derhalve sedert 9 *Maart* eene afname van 167 gram. Laatste injectie van 1 gram.

28 *Maart*. Het konijn wordt gedood en de vena cava inf. als voren behandeld. Bij de verdere obductie blijkt het volgende:

Aan het achtergedeelte van het lichaam komt een kolossaal abces te voorschijn, zich uitstrekkend over de geheele breedte van buik en rug tusschen beide achterpooten. Het heeft minstens een omtrek van 25 c.M. Op het midden van den rug is de huid voor een klein gedeelte genekrotiseerd en in den omtrek hiervan vertoont zich een klein absces. Ter hoogte van de schouderbladen is ook eene belangrijke etterige infiltratie in de huid en het onderhuidsche celweefsel waarneembaar en is de huid in de nabijheid hiervan over eene oppervlakte van 5 à 6 c.M. verwoest.

De pus uit het eerste absces bestaat gedeeltelijk uit eene kazige, gedeeltelijk uit eene breiachtige, eenigszins vloeibare massa.

Hart, longen en lever vertoonen enkele abscesjes.

Het microscopisch onderzoek aan doorsneden van het bloed der vena cava inf. leverde de volgende tabel:

TABEL III. Bloed der vena cava inf. Konijn C.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
517	146	369	2
375	80	294	1
446	94	350	2
415	92	323	—
111	92	89	—
136	35	100	1
289	76	212	1
247	63	181	3
195	45	150	—
343	73	269	1
131	35	95	1
183	50	132	1
173	43	129	1
3561	854 = 23.98%	2693 = 75.62%	14 = 0.40%

29 *Maart*. Konijn D, kleur bont, lichaamsgewicht 2410 gram. Een gram terpentijnolie wordt geïnjectieerd en deze injecties worden, op dezelfde wijze als bij de voorgaande konijnen, om de drie dagen op verschillende plaatsen van den rug herhaald. In 3 weken tijds worden 7 injecties verricht.

20 *April*. Lichaamsgewicht 1755 gram, alzoo eene gewichtsafname van 655 gram sedert 29 *Maart*.

Het dier wordt gedood, de vena cava inf. opgezocht en gedeeltelijk verwijderd.

Een uitgebreid absces bevindt zich in de huid boven den linker voorpoot. In de onmiddellijke nabijheid daarvan is de huid, ter grootte van een rijksdaalder, in nekrose overgegaan.

De inhoud van het absces bestaat uit eene taaie, kaasachtige massa. Een tweede absces, ongeveer van dezelfde grootte als het voorgaande, blijkt aanwezig, in de nabijheid van den rechter voorpoot. Midden op den rug vindt men een derde absces, dat zich, zoowel links als rechts van de wervelkolom, tot aan de buikzijde uitstrekt.

Eindelijk blijkt de huid op het sacrum en aan weerszijden hiervan tot aan den buik met eene ettermassa geïnfiltrieerd te zijn.

De inwendige organen vertoonen geene afwijkingen. Uit de verrichte tellingen van het bloed stelde ik de volgende tabel samen:

TABEL IV. Bloed der vena cava inf. Konijn D.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met handvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
294	154	139	1
207	106	101	—
240	132	107	1
210	116	94	—
213	132	80	1
310	140	169	1
174	79	95	—
283	145	138	—
302	175	127	—
191	106	84	1
371	226	144	1
251	117	134	—
133	73	59	1
209	120	88	1
139	70	68	1
3527	1891 = 53.61%	1627 = 46.13%	9 = 0.26%

1 April. Konijn E, grijswit, lichaamsgewicht 2230 gram.
 Het dier wordt 1 gram terpentijnolie onder de huid van den

rug geïnjectieerd. Deze injecties worden om de drie à vier dagen herhaald, zoodat in het geheel zeven inspuitingen, ieder van 1 gram verricht zijn.

24 April. Lichaamsgewicht 1937 gram, derhalve eene vermindering in gewicht van 293 gram sinds 1 April. Het konijn wordt op dezen dag gedood en een gedeelte der vena cava inferior in Flemming's fixatie-vloeistof gebracht.

In de huid midden op den rug wordt een kolossaal absces gevonden, dat zich naar links en rechts van de wervelkolom naar den buik uitbreidt. Zijn omtrek bedraagt zeker 25 c.M. De inhoud bestaat gedeeltelijk uit eene kazige massa, gedeeltelijk uit eene troebele, vlokkige vloeistof.

Verder wordt de rechter bil geheel en al bedekt gevonden met een exsudaat, uit dezelfde bestanddeelen bestaande als het voorgaande.

Ook op de linker bil bevindt zich een infiltraat, hoewel van minderen omvang dan rechts. Beide massa's strekken zich bijna tot aan het groote abces midden op den rug uit. Deze infiltraten zijn niet alleen gezeten in de huid en het onderhuidsche celweefsel, maar ook in de spieren van rug en buik. Eindelijk komt een belangrijk absces te voorschijn op het linker schouderblad, met een omtrek van minstens 10 c.M. Dit absces bevindt zich meer oppervlakkig, heeft zich niet in de diepere lagen voortgezet. In de buikholte geene afwijkingen.

Wederom verrichtte ik aan verschillende doorsneden

uit het bloed der vena cava inferior een aantal tellingen ,
 waarvan de volgende tabel een overzicht geeft :

TABEL V. Bloed der vena cava inf. Konijn E.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
432	202	229	1
121	43	77	1
274	130	143	1
126	62	63	1
282	124	157	1
187	78	108	1
152	69	81	2
220	99	120	1
226	86	140	—
90	38	52	—
325	156	168	1
290	140	148	2
145	70	74	1
91	36	54	1
161	88	72	1
140	76	63	1
266	103	161	2
3528	1600 = 45.35 %	1910 = 54.14 %	18 = 0.51 %

2 April. Konijn F, zwart, lichaamsgewicht 1720 gram. Van af dezen dag wordt het dier geregeld om de 3 à 4 dagen een gram terpentijnolie geïnjecteerd op verschillende plaatsen van den rug.

In het geheel zijn 6 gram ingespoten.

25 April. Lichaamsgewicht 1605 gram, alzoo eene vermindering sinds 2 April van 105 gram. Het dier wordt gedood en de vena cava inferior op de bekende wijze behandeld.

Rechts achter op het lichaam, zich uitstrekkend over rug en buik heeft zich een belangrijk absces ontwikkeld in huid en onderhuids celweefsel, over eene oppervlakte van ten naaste bij 10 c.M.

Aan dit absces sluit zich onmiddellijk aan een tweede, aan den rechter kant van den rug, dat tot aan den hals reikt; ook deze infiltratie zit in de oppervlakkige deelen.

Aan den anderen kant van den rug komen enkele kleinere abscessen te voorschijn, zoodat het grootste gedeelte van den rug met eene ettermassa bedekt blijkt te zijn.

Het onderzoek der buikholte leverde niets bijzonders op.

De verrichte tellingen leverden de volgende tabel:

TABEL VI. Bloed der vena cava inf. Konijn F.

Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
	Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met twee of meer kernen, met bandvormige of ingesnoerde kern.	Mitosen.
191	51	138	2
288	89	198	1
241	72	168	1
163	70	92	1
234	104	129	1
141	40	100	1
277	75	200	2
110	37	73	—
146	30	115	1
372	100	270	2
181	50	130	1
146	45	100	1
315	73	240	2
234	66	167	1
216	65	150	1
185	41	143	1
170	43	127	—
144	44	100	—
150	44	105	1
3904	1139 = 29.19%	2745 = 70.3%	20 = 0.51%

Algemeen overzicht van het resultaat
der verrichte tellingen.

	Totaal aantal getelde leucocyten.	Hieronder		
		Leucocyten met één ronde kern.	Leucocyten met gefragm., bandv. of in- gesn. kern.	Mitosen.
Normaal bloed.	6600	4591 = 69.5 %	1997 = 30.32 %	12 = 0.18 %
Bloed Konijn A.	3459	2983 = 86.24 %	467 = 13.5 %	9 = 0.26 %
Bloed Konijn B.	3523	2664 = 75.66 %	840 = 23.80 %	19 = 0.54 %
Bloed Konijn C.	3561	854 = 23.98 %	2693 = 75.62 %	14 = 0.40 %
Bloed Konijn D.	3527	1891 = 53.61 %	1627 = 46.13 %	9 = 0.26 %
Bloed Konijn E.	3528	1600 = 45.35 %	1910 = 54.14 %	18 = 0.51 %
Bloed Konijn F.	3904	1139 = 29.19 %	2745 = 70.3 %	20 = 0.51 %

Uit dit overzicht springt terstond op duidelijke wijze in het oog, hoe het aantal leucocyten met één ronde kern in ieder dezer gevallen afwisselt en in overeenstemming hiermede ook het aantal leucocyten met ge-

fragmenteerde kernen aan niet geringe wisselingen onderhevig is. Terwijl ik in het normale bloed onder het totale aantal getelde leucocyten vond 69.5% éénkernige witte bloedcellen, welk aantal, waarop reeds boven gewezen werd, eenigszins afwijkt van dat, hetwelk Prof. Spronck bij zijne telling verkreeg, stijgt dit cijfer in het bloed van konijn A zelfs tot 86.24% maar daalde daarentegen in het bloed van konijn C tot 23.98%. Tusschen deze beide uitersten beweegt zich nu het aantal bij de andere konijnen, bij het eene meer het hoogste cijfer naderend, bij het andere meer het laagste cijfer nabij komend. Overeenkomende met deze getallen, ziet men het aantal van 30.32% gefragmenteerde leucocyten bij het normale bloed, in het bloed van konijn A dalen tot 13.5%, daarentegen in het bloed van konijn C stijgen tot 75.62%, en tusschen deze beide cijfers vindt men die van het bloed der andere konijnen gelegen. Hieruit mag dus zeker wel de conclusie getrokken worden, dat, wanneer twee onderzoekers in dit opzicht geheel van elkander afwijkende cijfers vinden, zooals bij de telling van Prof. Spronck en die van mij gebleken is, deze uiteenlopende verhoudingen elkander volstrekt niet behoeven tegen te spreken. Trouwens, het feit was reeds door andere onderzoekers aangetoond, dat de verhouding tusschen het aantal éénkernige- en gefragmenteerde leucocyten eene zeer varieerende zijn kan. Ik wil, tot

staving hiervan, slechts wijzen op de uitkomsten, die Löwit¹⁾ bij zijne tellingen verkreeg. Löwit verrichtte tellingen van het aantal éénkernige- en meerkernige leucocyten in het bloed uit twee verschillende vaten van eenzelfde konijn. Hierbij vond hij o. a. in het bloed der vena, die uit het beenmerg der tibia treedt, 46.3% éénkernige- en 53.7% meerkernige leucocyten, terwijl daarentegen in de vena jugularis van hetzelfde dier deze verhouding veranderd was in 22.8% éénkernige- en 77.2% meerkernige leucocyten. Dit waren de gemiddelde cijfers uit vier met genoemd doel verrichte tellingen bij vier konijnen.

Löwit verrichtte nog verdere tellingen aan het bloed uit een aantal verschillende vaten bij eenzelfde dier en kreeg tot resultaat, dat het aantal éénkernige leucocyten afwisselt tusschen 12.2% als minimum in het bloed van het linker hart en 63.4% als maximum in het bloed der vena portae, terwijl in overeenstemming hiermede het aantal meerkernige leucocyten het minst talrijk is in het bloed der vena portae, nl. 36.6% en het hoogste cijfer bereikt in het bloed van het linker hart, nl. 87.8%.

Op grond van deze uitkomsten is Löwit van meening, dat uit de organen van het konijn, waar de

1) Löwit, Sitzungsber. d. k. Akademie, Bd. 95, 1887, Abth. III. Die Umwandlung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen.

bloedlichaampjes gevormd worden, speciaal uit het beenmerg, steeds een groot aantal éénkernige leucocyten aan den bloedstroom wordt toegevoerd en in dezen in meerkernige worden veranderd, terwijl deze transformatie hoofdzakelijk in het veneuse bloed plaats vindt, welke opvatting van Löwit, zooals we reeds met een enkel woord in het historisch overzicht aanstipten, zoo geheel afwijkt van die van Arnold, welke de polynucleaire cellen niet als degeneratie-producten, maar integendeel gedeeltelijk voor kerndeelingsvormen houdt.

Na deze beschouwing der één- en meerkernige leucocyten wend ik mij tot de uitkomst mijner tellingen ten aanzien van de cellen, die in indirecte deeling verkeerden.

In het algemeen werd eene vermeerdering van het aantal dezer cellen gevonden en wel schommelde het procentgehalte bij mijne proefdieren tusschen 0.26 en 0.54 ‰, terwijl bij de telling van het bloed van normale dieren 0.18 ‰ gevonden werd. Het resultaat beantwoordt dus inderdaad aan de verwachting, die ik koesterde.

Het aantal in indirecte deeling verkeerende cellen van het bloed is duidelijk toegenomen, een feit, volkomen in overeenstemming met de verhoogde intensiteit der regeneratie van leucocyten, bij uitgebreide etteringsprocessen a priori te verwachten.

Bij nauwkeurig onderzoek met olie-immersies blijkt,

dat de leucocyten van het bloed volkomen dezelfde verhoudingen aanbieden als hierboven aan de doorsneden van het normale bloed van het konijn uitvoerig beschreven zijn. Ik zou dus in herhaling treden, wanneer ik nogmaals de fijnere structuur der cellen wenschte te beschrijven.

In mijne bevinding meen ik — en hierop wensch ik vooral den nadruk te leggen — een nieuw argument gevonden te hebben tegen Löwit's erythroblasten-leer. Volgens Löwit's opvatting toch zou men de in karyokinese verkeerende cellen moeten beschouwen als te zijn moedercellen van roode bloedlichaampjes en zou mijn resultaat derhalve luiden: bij ettering heeft eene levendige regeneratie van roode bloedcellen in het bloed plaats.

Ik geloof, dat men het met mij eens zal zijn, wanneer ik het voor waarschijnlijker houd, dat juist eene verhoogde productie van witte bloedlichaampjes in het spel is. Een nader betoog mijner opvatting zal dan ook overbodig zijn.

Niet alleen bij uitgebreide etteringsprocessen, maar ook bij een aantal andere infectie-ziekten, die met ontstekingsprocessen gepaard gaan, ziet men in het bloed eene vermeerdering van het aantal leucocyten optreden. Nog onlangs heeft Limbeck ¹⁾ uit Praag daaromtrent

1) Limbeck, Über entzündliche Leucocytose. Deutsche med. Wochenschr. 1889, N° 41, S. 990.

op het jongste Congres te Heidelberg (September 1889) eenige bijzonderheden vermeld.

Bij een aantal infectie-ziekten verrichtte hij nauwkeurige tellingen van het aantal bloedlichaampjes en vond in de meeste gevallen eene aanzienlijke vermeerdering der witte bloedcellen, wier aantal in enkele gevallen zelfs twee- tot driemaal het normale cijfer overtrof. Voor ons doel is het nog van belang op te merken, dat Limbeck voorts constateerde, dat de vermeerdering van de witte bloedcellen nagenoeg gelijken tred hield met de quantiteit en het cellen-aantal van het exsudaat, dat bij de infectie-ziekte hier of daar den vaatwand verliet. Zoo vond hij bij pneumonie, bij erysipelas, bij pleuritis hooge cijfers, lagere daarentegen bij polyarthritis, terwijl eindelijk bij typhus en intermittens, waar geen exsudatie of althans geen belangrijke quantiteit exsudaat in de weefsels wordt afgezet, geen merkbare leucocytose kon worden aangetoond.

Uit een en ander blijkt derhalve, dat onder de meeste omstandigheden, waar een groot aantal leucocyten den vaatwand verlaten, eene zeer aanzienlijke regeneratie dier cellen plaats heeft. Stellig geschiedt dit voor een groot deel in de lymphoïde organen en in den lymphstroom, maar ook, zooals mijn onderzoek, naar ik meen met voldoende zekerheid heeft aangetoond, in het stroomende bloed.

Bij mijne proeven heb ik herhaaldelijk met het appa-

raat van Zeiss tellingen verricht, om na te gaan, of de ontstekingsprocessen bij mijne proefdieren werkelijk leucocytose ten gevolge hadden. Intusschen is het mij niet gelukt, daarvan iets te constateeren. Integendeel, nu eens was eenige vermeerdering, dan eens eenige vermindering van het aantal leucocyten in het algemeen te constateeren.

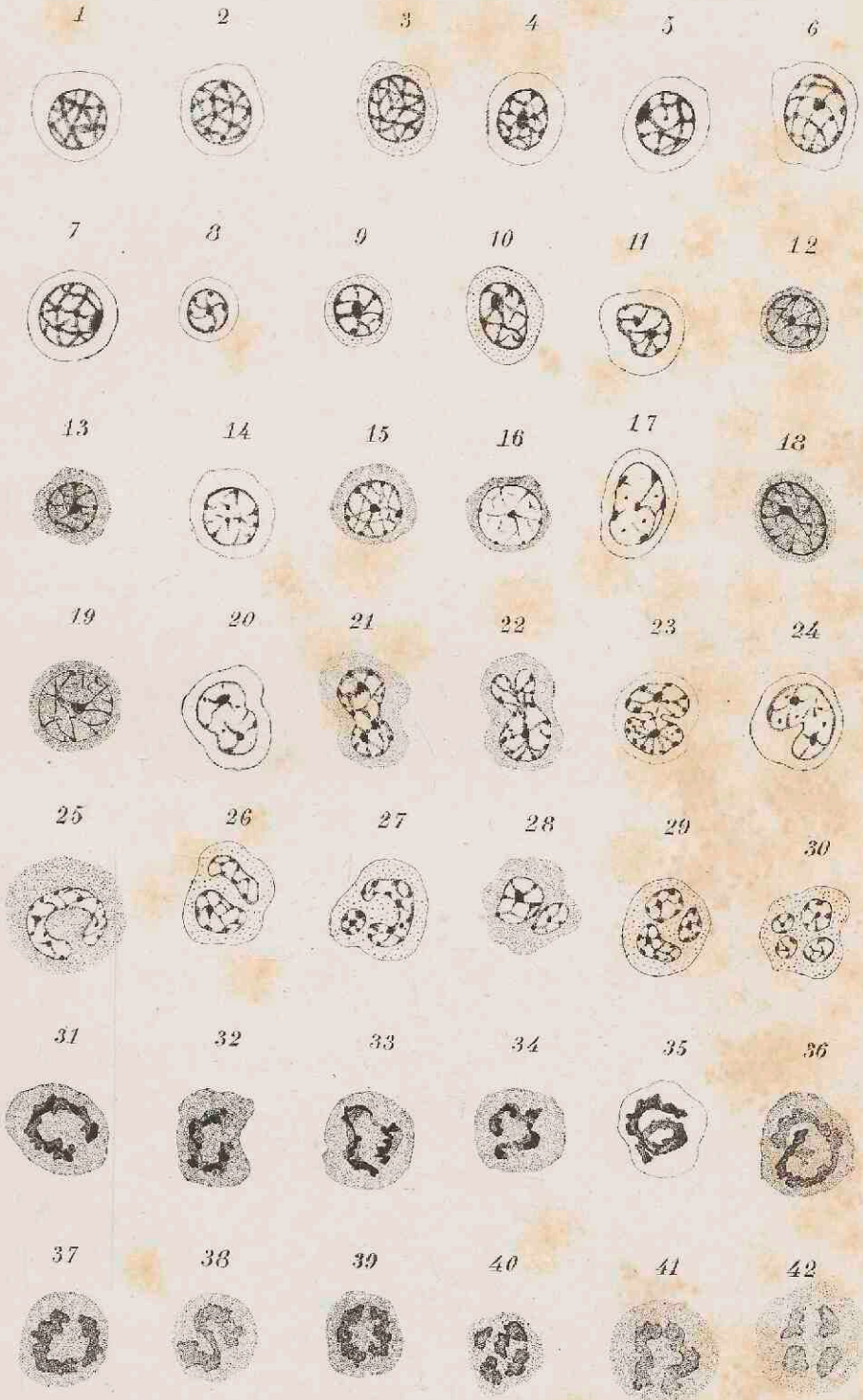
Of bij konijnen in het algemeen minder neiging bestaat tot leucocytose bij ontstekingsprocessen, dan of het bloed dezer dieren een zóó wisselend aantal leucocyten bevat, dat de vermeerdering niet viel te constateeren, daaromtrent kon ik geen zekerheid verkrijgen.

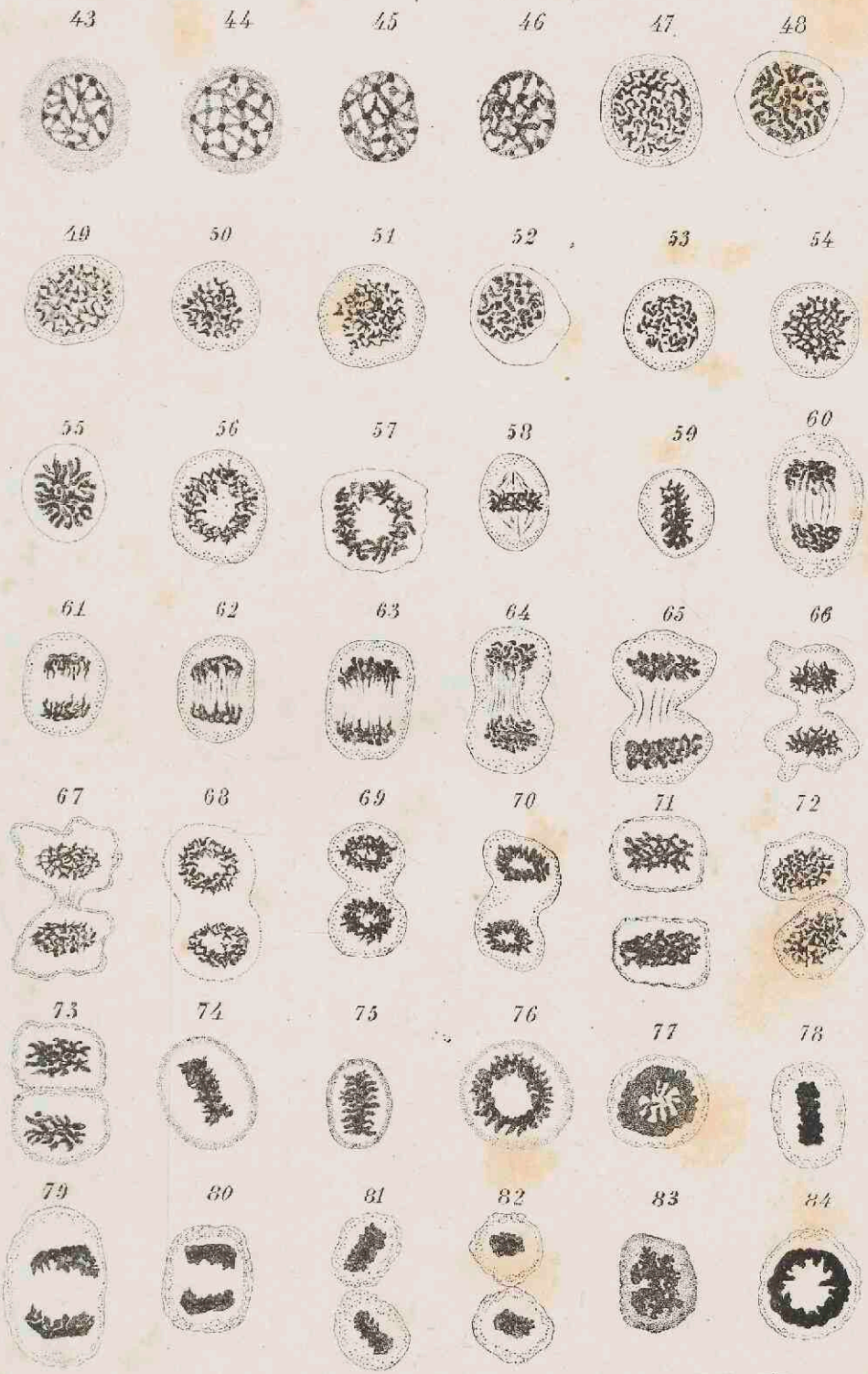
Dit wil ik echter nog opmerken, dat ik in de eerste plaats reeds bij normale dieren groote schommelingen vond, ja zóó groot, dat ik geneigd was, ze toe te schrijven aan deze of gene fout, bij de telling ingeslopen.

In de tweede plaats vond ik het aantal in het algemeen belangrijk grooter dan andere onderzoekers, wat ik óf aan het ras der gebruikte konijnen, óf aan andere voedingsverhoudingen meen te moeten toeschrijven. Het aantal mijner tellingen is echter niet zoo groot, dat ik daaromtrent eene bepaalde meening zou durven uitspreken.

Verklaring der figuren op nevensgaande platen.

- Fig. 1—3. Eenkernige leucocyten met ronde of eenigszins ovale kern, waarin de chromatine een fijn dradennet van gelijkmatige dikte vormt.
Beantwoordend aan de erythroblasten van Löwit.
- Fig. 4—6. Leucocyten, wier kern een duidelijken nucleolus vertoont.
- Fig. 7—13. Leucocyten, wier kern een dradennet bezit, waarin een enkel of meerdere chromatine-klompjes gelegen zijn.
- Fig. 14—19. Leucocyten, wier kern een onregelmatig kleurloos dradennet vertoont met of zonder chromatine-klompjes.
Beantwoordend aan de leucoblasten van Löwit.
- Fig. 20—25. Leucocyten, wier kern een grilligen vorm heeft.
- Fig. 26—30. Leucocyten met twee en meer kernen, die een achromatisch dradennet bezitten, waarin kleinere en grootere chromatine-klompjes en korrels.
- Fig. 31—38. Leucocyten met zeer groot protoplasmalichaam, wier kern òf diffuus gekleurd òf geheel kleurloos gebleven is en geen bijzondere structuur herkennen laat.
- Fig. 39—42. Dezelfde celvormen, maar met twee of meerdere kernen.
- Fig. 43—46. Eenkernige leucocyten met eene chromatine-rijke kern, maar zonder kernlichaampje. Eerste phase der indirecte kerndeeling?
- Fig. 47—73. Leucocyten, in verschillende phasen van indirecte deeling verkeerend.
- Fig. 65—70. Stadiën van indirecte deeling, waarbij de twee dochterkernen betrekkelijk ver van elkander verwijderd zijn en het protoplasma bijna geheel in twee deelen gescheiden is.
- Fig. 71 en 72. Beide dochtercellen geheel van elkander gescheiden, maar nog in elkanders nabijheid gelegen.
- Fig. 73. Stadium, voorafgaande aan de volkomen scheidings der beide dochtercellen.
- Fig. 74—84. Beelden, voor een deel misschien beantwoordend aan ware kerndeelingsfiguren of aan leucocyten met diffuus gekleurde kern. (Beelden, overeenkomstig aan de kerndeelingsfiguren van Arnold).





STELLINGEN.

I.

Het is niet waarschijnlijk, dat de opvatting van Arnold, volgens welke de „meerkernige” leucocyten in verband moeten worden gebracht met de regeneratie der witte bloedlichaampjes, juist is.

II.

De scherpe onderscheiding, die Löwit maakt tusschen leuco- en erythroblasten, is te verwerpen.

III.

Ten onrechte beweert Schön, dat het voorste blad van de Zonula Zinnii naar voren concaaf gewelfd is.

IV.

De gronden, die Freund aanvoert, om zijne theorie omtrent de oorzaak der stolling van het bloed te bewijzen, bieden inderdaad veel aannemelijks.

V.

Onder de excitantia voor het hart behoort kamfer hare voorname plaats te blijven innemen.

VI.

Bij de differentieel-diagnose tusschen peripheren en centralen oorsprong eener halfzijdige verlamming pleit paralyse van slechts enkele spiergroepen der boven- en beneden-extremiteit voor centrale oorzaak.

VII.

Als directe oorzaak van tabes dorsualis kan somtijds met zekerheid een voorafgegaan trauma aangetoond worden.

VIII.

De operatieve behandeling der fistulae ani door middel van den thermocauter van Paquelin is zeer aan te bevelen.

IX.

De methode van Metzger-Tilanus voor de behandeling der dwarse fracturen van de patella verdient de voorkeur boven iedere andere behandelingswijze.

X.

Bij graviditeit, gecompliceerd met eene ovariumcyste, moet het opwekken van partus praematurus ontraden worden.

XI.

Indien het pasgeboren kind niet respireert, is het niet geoorloofd, den navelstreng onmiddellijk te onderbinden en door te snijden.

XII.

De methode van Cuignet (schaduwproef) tot objectieve bepaling der refractie-anomaliën, heeft voor den militair geneeskundigen dienst groote waarde.

XIII.

De bewering van Javal, dat het astigmatisme van het hoornvlies door eene particele (astigmatische) contractie van den musculus ciliaris geheel of gedeeltelijk opgeheven wordt, is tot dusverre niet bewezen.

XIV.

Het gebruik van de carbon-natron kachel moet, als hoogst gevaarlijk voor de gezondheid en het leven, streng worden afgekeurd.

XV.

De Chamberland-Pasteur'sche „filtre sans pression” is voor praktische doeleinden weinig geschikt.

