



Over virus tuberculosum

<https://hdl.handle.net/1874/243575>

Ag. 192. 10

OVER
VIRUS TUBERCULOSUM.

Proefschrift

DOOR

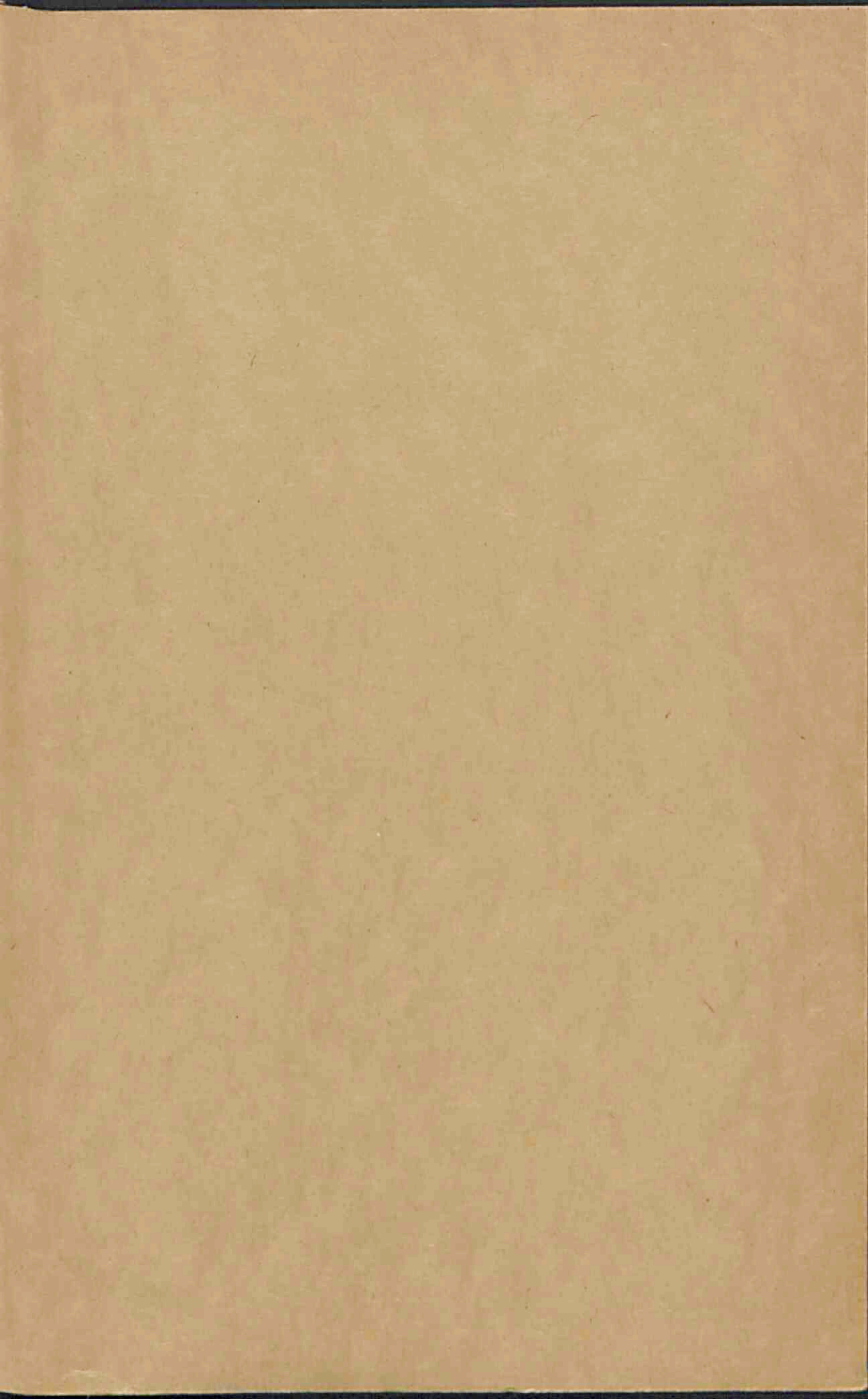
C. WINKLER.

UTRECHT,

GEBR. VAN DER POST,

1879.

ht



OVER
VIRUS TUBERCULOSUM.

Diss. Utrecht 1879

OVER.

VIRUS TUBERCULOSUM.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Mr. J. A. FRUIN,

HOOGLEERAAR IN DE RECHTSGELEERDHEID,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

EN

OP VOORDRACHT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TE VERDEDIGEN

op ZATERDAG, den 5 APRIL 1879, des namiddags ten 3½ uren,

DOOR

CORNELIS WINKLER,

GEBOREN TE VIANEN. (1855-1911)



UTRECHT — GEBR. VAN DER POST, — 1879.

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT



1898 0999

Stoom-Snelpersdruk van de Firma L. E. Bosch & Zoon, te Utrecht.

AAN MIJNE OUDERS.

De eerste bladzijde van dit boekje moge een woord van dank bevatten, aan allen, die tot mijne vorming hebben bijgedragen.

In de eerste plaats geldt die dank U, hoogleeraren en lectoren der medische faculteit. Gij hebt mij liefde voor de medicijnen ingeboezemd, ik ben U bijna alles verschuldigd, wat mij in mijn later leven van nut zal zijn.

Hooggeachte promotor, hooggeleerde Talma, ik weet dat ik zeer groote verplichtingen aan U heb. Veel moeite heb ik U veroorzaakt, veel tijd heb ik U ontfroefd; Uw raad en Uwe hulp, die ik vooral bij het vervaardigen van dit proefschrift zoo dringend noodig had, werden mij altijd op welwillende en vriendschappelijke wijze geschonken. De uren

—

naast U, in het laboratorium doorgebracht hebben een onuitwisbaren indruk bij mij achtergelaten. Dankbaar voor het vele goede en nuttige van U geleerd, verlaat ik de academie.

Uwe vriendschap, Hooggeleerde Engelmann mocht gedurende mijn academietijd mijn deel zijn. Daarvan, en van Uw degelijk onderwijs te hebben mogen profiteeren is mij een groot voorrecht geweest.

Niet minder gevoelig ben ik, hooggeleerde Donders, voor al hetgeen Gij voor mij gedaan hebt. Aan Uwe leerrijke lessen heb ik veel te danken, vele bewijzen Uwer belangstelling heb ik mogen ondervinden. Ik stel dit op hoogen prijs.

Hooggeleerde Loncq, ik ben er trotsch op onder Uwe leerlingen te worden geteld. Uwe vaderlijke raadgevingen zijn mij van onberekenbaar nut geweest.

Mijne vrienden, de banden die ons vereenigen bieden weerstand aan den tand des tijds. Met weemoed en dankbaarheid zie ik op de vervlogen gelukkige dagen terug.

—

INLEIDING.

Er is wellicht geen woord, dat zoozeer de algemeene belangstelling tot zich heeft getrokken, dat zoozeer een schrikbeeld voor medici en leeken is geweest, als het woord *Tuberkel*. Sedert drie kwart eeuw wisselen verschillende beteekenissen van dit woord elkander ieder oogenblik af, ééne echter handhaaft zich voortdurend, zij het ook niet zonder strijd: *De tuberkel is een kwaadaardig product, de oorzaak van de tuberculose, een uiterst gevaarlijke ziekte.* Hoe de tuberkel ontstaat, welke zijne ontwikkelingsgang is — die vragen zijn duizende malen gesteld, uiterst verschillend beantwoord, nooit echter opgelost. Wel leert de histologie der laatste jaren ons zeer veel omtrent de afkomst der elementen waaruit hij is opgebouwd, wel wijst zij ons een weg, langs welchen de oplossing dier vragen wellicht eens mogelijk zal worden, maar tot nu heerschen slechts hypothesen met meer of minder grond over zijne aetiologie. Een dier hypothesen wint in den laatsten tijd meer en meer veld. Door Klencke werd zij reeds verdedigd, door Villemin gegrondvest en door Klebs verder uitgebreid; ook heeft zich Cohnheim tot een voorstander er van verklaard. Zij laat zich aldus

formuleeren: „de tuberkel is het product eener specifieke ontsteking veroorzaakt door de inwerking van een specifiek gif.” Hiertegen zijn bezwaren in te brengen en gerechtvaardigde twijfel aan de waarheid van die meening bepaalde het onderwerp van mijn proefschrift. Reeds in het begin van het vorig jaar was door Prof. Talma de stelling uitgesproken: dat het „a priori onjuist is, om uit den aard van het product den aard van den prikkel te willen beoordeelen.” Toen ik kort daarop een onderwerp voor mijn dissertatie zocht, stelde ZHGel. mij voor, om langs experimenteelen weg de vraag naar de aetiologie van den tuberkel te bewerken, de proeven waarop de zoogenoemde specifiteitstheorie steunde te controleeren en de waarheid der genoemde stelling aan de feiten te toetsen.

De vragen wier beantwoording beproefd moet worden, raken de oorzaak van het ontstaan, de aetiologie van den tuberkel. Zij luiden: „Is voor zijn optreden de inwerking van een specifiek gif absoluut noodzakelijk?” „Kan hij somtijds ook bij de inwerking van andere prikkels ontstaan?” Niet minder belangrijk, maar wegens de uitgebreidheid hunner beteekenis niet volledig behandeld, zijn vragen, die op de waarde van den tuberkel betrekking hebben. Is hij nieuwvorming? Is hij ontstekingsproduct? Of is hij, hoe ook beschouwd, een drager van specifieke eigenschappen?

Het behoeft nauwelijks gezegd te worden, tot welke groote consequenties de beantwoording dier vragen voert. Is de tuberkel „specifiek product,” „nieuwvorming”, dan heeft de patholoog-anatoom het recht om zeer ver strekkende

conclusies te trekken, omtrent de klinische verhoudingen van het individu, dat er mede behebt is. Dat recht vervalt, wanneer de *mogelijkheid* van zijn ontstaan ten gevolge van alle chronische ontstekingsprocessen is bewezen. De voorstelling dat er een tuberkelziekte zou bestaan wordt dan onhoudbaar.

Uiterst moeilijk is het echter, die vragen volledig te beantwoorden. Allereerst is het volkomen onmogelijk om een scherpe definitie van het woord tuberkel te geven. Op het gebied der tuberculose heerscht een zoo vreemdsoortige en algemeene verwarring, dat Ziegler, zeker een der beste bewerkers van dit onderwerp, nog in October 1878 zegt: „Wenn Sie sich heute in der Litteratur umsehen, so werden Sie finden, dass kaum zwei Autoren den Begriff Tuberculose in vollkommen gleicher Weise definiren ¹⁾”.

Slechts in de geschiedenis zijn de oorzaken dier verwarring te vinden. Uit dit oogpunt is dus reeds een geschiedkundig overzicht noodig, maar we vinden dan tevens de gemotiveerde meeningen, die ten opzichte van de genese van den tuberkel zijn uitgesproken. De litteratuur over dit onderwerp is echter te uitgebreid, om volledig te kunnen worden weêrgegeven. Slechts de meest belangrijke hoofdzaken zullen worden aangestipt. De verschillende beteekenissen, aan het woord gehecht, beteekenissen die meestal samenhangen met de verschillende opvattingen omtrent het ontstaan, moeten dus worden nagegaan.

¹⁾ Ziegler, über Tuberculose und Schwindsucht; Sammlung Klin. Vortr. N^o. 151, 1878.

Vermeld moeten worden: 1°. de meeningen omtrent het woord tuberkel vóór Bayle en Laënnec, en die door hen verdedigd; 2°. de wijzigingen, die hunne opvatting onderging, voordat de invloed van het mikroskoop zich deed gelden; 3°. de invloed van het mikroskoop daarop uitgeoefend; 4°. de beteekenis, aan de experimenten op dieren toegekend en de waarde, die men aan die experimenten *mag* toekennen.

Dan zal de mededeeling van mijne proeven volgen en van de daardoor verkregen resultaten; ten slotte zullen daaruit, in betrekking tot de gestelde vragen, eenige m. i. gewettigde conclusies worden afgeleid.

HOOFDSTUK I.

GESCHIEDKUNDIG OVERZICHT.

§ 1. *Beteekenis der woorden tuberkel en phthisis pulmonum vóór Bayle.*

Een eigenlijke geschiedenis van den tuberkel ontstaat eerst dan, wanneer hij als een zelfstandige vorming, met bepaalde eigenschappen, optreedt. Deze vangt dus bij Bayle aan. Volledigheidshalve moeten echter het standpunt waarop hij de leer der longtering vond en de toen heerschende meeningen over knobbels worden vermeld.

Longtering is natuurlijk uiterst vroeg bekend geweest; reeds bij Hippocrates wordt zij beschreven. Als een harer oorzaken worden „phymata” ¹⁾ der longen, genoemd.

¹⁾ Deze phymata hebben niets te maken met de door Laënnec zoo berucht geworden tuberkels. Nieuwere schrijvers hebben dit gedacht. Na de terechtwijzing van Virchow zal wel niemand er meer dan een collectieve oeteekenis, waaronder alle uitpuilingen begrepen werden in zoeken. (Vergelijk R. Virchow, Virchow's Archiv Bd. XXXIV. Phymatie, Tuberculose, und Granulie. R. Virchow, Die krankhaften Geschwülste Bd. II, pag. 621. Berlin 1864—1865. Dr. L. Waldenburg, Die Tuberculose, Lungenschwindsucht, und Scrofulose. Berlin 1869. pag. 11.

Celsus en Galenus vertalen het woord „phyma” door tuberculum; zij kennen daaraan echter geen beteekenis voor tering toe. Phthisis pulmonum is bij hen gelijkwaardig met ulcus pulmonum en het is deze beteekenis, welke gedurende de middeleeuwen de heerschende blijft.

Knobbels in de longen zijn zeer goed bekend bij de oude oosterlingen, met name bij de joden, die door hun godsdienstige voorschriften gedwongen waren, om lijkopeningen op dieren te doen ¹⁾. Zoodra, na de hervorming der anatomie, het doen van secties gewoonte werd, trof het de aandacht, dat in de longen tubera en tubercula bij teringlijders voorkomen en wordt hun een bescheiden plaats naast het ulcus pulmonum als oorzaak van tering ingeruimd. Meer dan vormbeschrijvenden zin hadden zij niet, hoogstens naar hun consistentie werden zij beoordeeld. Wel zag men dat in de weekere dikwijls een stof werd gevonden, die als substantia gypsacea, cretacea, pultacea e. a. beschreven werd, dezelfde stof, die door latere betere vergelijking met kaas den naam van substantia caseosa verkreeg, maar men definieerde den knobbel niet.

Bij de klierandoeningen, welke bij de zoogenaamde *Scrofulosis* voorkomen, nam men dezelfde producten

¹⁾ Waldenburg, l. c. pag. 26, verhaalt dat de talmud het vleesch van een dier niet onrein noemt, wanneer in de longen knobbels voorkomen, die onder de namen *Kandi* (de weekere) en *Tinari* (de hardere) beschreven worden.

waar, die in de longknobbels optreden. Men meende zelfs een klinisch verband tusschen klierziekte en tering te hebben geconstateerd en men waagde de voor de hand liggende onderstelling, dat die knobbels scrofulous-ontaarde lymphklieren, dat de beide ziektevormen identisch waren. Hoe nauwkeuriger men de lijken van phthisici onderzocht, hoe meer men in de longen dergelijke knobbels zag, hoe beter hun genetische betrekking tot de caverne bekend werd. Terwijl de knobbels terrein veroverden, werd de leer van het *ulcus pulmonum* op den achtergrond gedrongen en verviel weldra geheel. Phthisis zelve ontstond dus, buiten een aantal andere oorzaken, ook door longscrofulose.

Tegen de identiteit dier knobbels en lymphklieren opponeerden Stark en Reid ¹⁾. Zij hadden nooit dergelijke klieren in de longen gezien, loochenden het bestaan van een klinisch verband tusschen tering en scrofulose en namen de knobbeltjes als waarschijnlijk in de longblaasjes gelegen aan. Een groot gewicht leggen zij op den steatomateusen inhoud der knobbels.

Baillie, die hun meening deelde wat de directe onafhankelijkheid der knobbels van klieren betreft, trachtte op eenigzins andere wijze het verband tusschen beide weêr in te voeren. Hij deed daarom een gewichtigen stap, door te verklaren, dat het bezit eener witte kaasachtige stof, de zoogenoemde „scrofulous matter” het beginsel

¹⁾ Zie Waldenburg, pag. 44 en 45.

is, waardoor zij zijn gekenmerkt. Die stof komt evengoed in de lymphklieren als in de longen voor; in de laatste als omschreven kleine haardjes, of als infiltratie diffuus in het weefsel verspreid. De kleine haardjes kunnen tot grootere confluëeren, deze vervolgens verweken, veretteren en, geëxpectoreerd, cavernen doen ontstaan. Bij Baillie begint dus de opvatting van een door zijn inhoud bepaalden knobbel als tuberkel.

Bayle en Laënnec hebben dit beginsel uitgebreid en het heeft een allerjammerlijksten invloed gehad.

Omtrent het ontstaan van die tuberkels was niets bekend, en hun verhouding tot tering slechts voor een klein gedeelte bepaald. Zij konden oorzaak zijn, maar onder den naam van tering werd elke ziekte beschreven, die, zich onder de verschijnsels van hoesten, kortademigheid, soms expectoratie, hectische koorts en vooral vermagering voordeed. De clinici, ter nauwernood in 't bezit van de percussie en met auscultatie onbekend, konden niet scherper diagnosticeeren, en de daardoor ontstane weinig scherpe bepaling van het ziektebeeld Phthisis was oorzaak, dat er menige chronische bronchitis of pleuritis onder dien naam werd beschreven. In dien tijd trad Bayle op, met het doel om Phthisis pulmonum als goed begrensde proces in de rij der ziekten te doen plaats nemen.

§ 2 *Beteekenissen waarin het woord tuberkel gebruikt wordt
op makroskopisch gebied; strijd over de beteekenis
van den tuberkel als nieuwvorming of
ontstekingsproduct.*

Een gewichtig tijdperk breekt met het optreden van Bayle aan. Deze, die waarschijnlijk Baillie's werk niet gekend heeft, zocht een anderen dan klinischen, volgens hem meer essentieelen grondslag voor tering. Morgagni had de mogelijkheid aangetoond om ziekten op een pathologisch-anatomische basis in te deelen. Bayle wilde een zoodanige voor Phthisis ¹⁾ invoeren.

„On doit nommer Phthisie pulmonaire, toute lésion du poumon, qui livrée à elle-même, produit une désorganisation progressive de ce viscère, à la suite de laquelle survient son ulcération.” Zes oorzaken kunnen tot die ulceratie aanleiding geven: 1. Tuberkels, 2. Granulaties, 3. Melanose, 4. Ulceraties, 5. Kalksteentjes, 6. Kankerknobbels.

De meest gewone oorzaak zijn de tuberkels. „Ils sont formés par une substance homogène, toujours opaque, de couleur blanche ou d'un blanc sale, tantôt jaunâtre, tantôt grisâtre. Les uns enveloppés d'une membrane bien distincte” (geënkysteerde tuberkels) „les autres ne

¹⁾ Bayle, Recherches sur la phthisie pulmonaire, Paris 1802, pag. 9.

présentent aucun kyste et adhèrent au parenchyme pulmonaire par continuité de substance. Leur volume varie depuis celui d'un grain de millet, jusqu'à celui d'une chataigne. Ils peuvent être dans trois états différens; ils sont d'abord très fermes, puis ils se ramollissent à leur centre, qui se transforme en une matière purulente grumeleuse; à la fin ils sont totalement détruits par la suppuration" ¹⁾).

Hun ontstaan wordt veroorzaakt door een „dégénérescence spéciale, qu'on ne doit regarder, comme le résultat quelconque des glandes ou du système lymphatique" ²⁾).

Hoeveel verdienste Bayle ook moge bezitten door de eerste nauwkeurige beschrijving van de longknobbels, toch ging zijn leer aan eenige fouten mank. Vooreerst mocht hij niet den grondslag aannemen waarop hij voortbouwde. Het is hem te doen, om de chronische ontstekingstoestan- den in de longen te scheiden van die, welke tot ulceratie aanleiding geven. Nu voert hij een pneumonie welke ulcereert als phthisis ulcerosa in en scheidt die scherp van een pneumonie die de long verhardt. Kalksteentjes en kankerknobbels passen niet naast elkander. Hij brengt dus aan de eene zijde processen bij elkander, die niet bij elkander behooren, en aan de andere zijde scheidt hij gelijkwaardige processen naar een verschil in uitgang.

¹⁾ Bayle, Ibidem, pag. 21 en 22.

²⁾ Bayle, Ibidem, pag. 69.

Even als bij Baillie wordt bij hem de inhoud kenmerkend; de „*matière tuberculeuse*” is criterium. De diffuse infiltratie is hem niet bekend, maar hij nadert er toe door zijn niet-geenkysteerde tuberkels. Bij hem blijft dus nog iets van den knobbelvorm over. Overigens is met verandering van namen het verband tusschen tering en klierziekte behouden gebleven. Scrofuleuse lymphklieren noemt Bayle tuberculeus; tuberculeuse longen noemt Baillie scrofuleus.

Daar Bayle den tuberkel opvat als ontstaan door eene „*dégénérescence spéciale*” toont hij zich voorstander der nieuwvorming.

Verder, veel verder dan hij gaat Laënnec. Bij dezen is de vormbeteekenis van den tuberkel geheel verloren gegaan en 't begrip nieuwvorming nog verder uitgewerkt.

Laënnec neemt niet 6 phthisissoorten aan. Ulcera ontstaan door een partieel in gangreen vervallende pneumonie. Melanose is tuberkelvorming in veel pigment houdende longen. Kankers en kalksteentjes zijn geheel andere processen.

Granulaties eindelijk, door Bayle als glinsterende, kraakbeenachtige lichaampjes beschreven, zijn een voorstadium der tuberkels. Bij Laënnec is *phthisis* de *tuberkelziekte* der longen.

Allernauwkeurigst wordt de ontwikkelingsgeschiedenis der tuberkels medegedeeld. Zij treden op verschillende wijzen op.

I. Omschreven als „*tubercules miliaires, des petits grains gris et transparents, quelquefois même diaphanes et incolores, d'une consistance un peu moindre que celle des*

cartilages ¹⁾." Als zelfstandig weefsel groeien zij door *intussusceptie* en vereenigen zich in groepjes. Voordat die vereeniging plaats vindt, „un petit point d'un blanc jaunâtre et opaque se développe en centre de chaque tubercule et gagnant du centre à la circonférence, envahit la totalité du tubercule." Weldra is de geheele groep met een doffe geelachtige massa gevuld, de gele crude of eenvoudig crude tuberkel is gevormd.

II. Als infiltratie en wel:

- a. als *grijze infiltratie*, d. i. de stof der miliaire tuberkels diffuus in 't weefsel verspreid.
- b. als *gelatineuse infiltratie* „formée par une matière très humide plutôt que liquide, incolore ou légèrement sanguinolente, qui a l'aspect d'une belle gelée."
- c. als *gele infiltratie* „beaucoup plus pale, plus terne et moins distincte de la substance du poumon que le tubercule cru."

Al die verschillende geïnfiltreerde stoffen veranderen vroeg of laat in de doffe crude tuberkelstof. Elke crude tuberkel verandert, meest het eerst in het midden, in een weekere op zeer slechte kaas gelijkende massa. Deze gaat veretteren en wordt geexpectoreerd; daardoor ontstaat de caverne.

De infiltraties, door de meeste waarnemers tot nu toe

¹⁾ Laënnec, Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur par R. T. H. Laënnec. Quatrième édition par M. Andral. Bruxelles 1837, pag. 180 et suiv.

als pneumonien opgevat, ontstaan dus volgens Laënnec door het optreden van tuberculeuse stof tusschen het weefsel en dragen den naam van tuberculeuse infiltraties, of geïnfiltreerde tuberkels.

Die stof is een „*espèce particulière de tissu accidentel*,” een weefsel sui generis, zonder analogon in het lichaam.

Laënnec nam dus een nieuwvorming aan, die zelfstandig op het lichaam leefde, naar den aard van een parasiet, en hare boosaardige veranderingen onafhankelijk van dat lichaam onderging; die nieuwvorming kwam in een aantal variëteiten voor, kon zelfs moleculair als infiltratie optreden.

Hetgeen Baillie voor een *doode* stof toeliet, deed Laënnec dus met de *levende* infiltratie gebeuren.

In die leer van het *tissu accidentel* is de hoogste uitdrukking van de ontologie dier dagen te vinden.

Het beginsel der heterologe nieuwvorming zonder analogon in 't lichaam werd heftig door Broussais aangevallen. Allereerst streed hij tegen de meening, dat de pathologische anatomie als uitgangspunt kon dienen voor de indeeling der ziekte. Van zijn physiologisch standpunt uitgaande, nam hij aan, dat lang voor dat er vormveranderingen kunnen worden geconstateerd, reeds functiestoornissen aanwezig zijn. Het vooropstellen der vormveranderingen zou tot het aannemen van ziekteprocessen leiden, die tot één orgaan bepaald blijven, en tot verwaarlozing van hetgeen gelijktijdig in de andere organen gebeurt. Het uitvloeisel er van zou zijn de ontologie, die zich de

ziekten voorstelt als boosaardige wezens, en die hare sterkste uiting vindt in de leer der parasitaire nieuwvorming. Daarom wilde Broussais liever van de functie-stoornissen uitgaan. Deze zouden slechts op twee wijzen mogelijk zijn: of er is verzwakking, of er is overprikkeling, „abirritatie” of „irritatie” der functies. Consequent blijvend, stelde hij dus voor, om de „tissus accidentels” van Laënnec eenvoudig te schrappen. Broussais gaf hem de veranderingen toe, die de miliaire tuberkels en de infiltraties kunnen ondergaan en erkende ook de neiging van „matière tuberculeuse” tot kaasproductie. Maar de genese dier stof verklaarde hij geheel anders ¹⁾. Een chronische ontsteking langs de lymphbanen, een „phlegmasie blanche,” zou de oorzaak van den tuberkel zijn, die zelf ontstekingsproduct was. Die ontsteking kan wezen primair (phthisie spontanée) of wel secundair (phthisie accidentelle) en dan gevolg van een irritatie-proces, waarin de bloedvaten betrokken zijn, de „phlegmasie rouge.”

De gronden, waarop deze meening rustte, deelt hij mede in zijne Propositions ²⁾: „Je n'ai point vu des tubercules de poumon, sans une inflammation antécédente.” En verder: „Les tubercules se forment dans toutes les constitutions attaquées d'inflammation chronique du poumon et des intestins.” Altijd zou bij een phthisis-lijder een voorafgegane ontstekings-

¹⁾ Broussais, Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques. Paris 1816, pag. 310 et suiv.

²⁾ Broussais, Propositions 168—171.

toestand te constateeren zijn: bronchitis, peripneumonie, pleuritis, ja zelfs gastro-enteritis. Koude, mechanische beleedigingen enz., gaat hij voort, wegen als oorzaken voor ontsteking, ook als zoodanig voor phthisis. Troepen in Holland, aan het vochtige klimaat blootgesteld, tellen een groot aantal teringlijders; naar Italie overgeplaatst komen bij dezelfde troepen bijna geen gevallen van tering meer voor. Uitoefenaren van een beroep, dat hen aan borst-beleedigingen blootstelt, gaan bij voorkeur aan Phthisis te gronde. Draagt men zorg, dat een persoon vrij blijft van ontstekingen, hij moge dan een zoogenaamden phthisischen habitus hebben of niet, tering krijgt hij niet. Een anti-phlogistische behandeling is dan ook de eenige juiste ¹⁾).

Laënnec trachtte deze beweringen te weêrleggen door te wijzen op het bestaan van tuberkels, die, nog jong en niet-diagnostiseerbaar, secundair de ontstekingstoestanden veroorzaakten, en voor wier verdere ontwikkeling slecht voedsel en alle prikkels van buiten begunstigende momenten zijn. Hij vraagt, waarom menschen die jaren aan chronische bronchitis geleden hebben, geen tuberkels in de longen hebben? Waarom komen zij bijna altijd in de longtoppen voor, terwijl pneumonien zoo dikwijls in de onderkwabben gevonden worden. Wat eindelijk tuberkels na pleuritis of gastro-enteritis betreft, al waren het ontstekingsproducten, dan zou het nog onzinnig zijn een direct ver-

¹⁾ Vergelijk Broussais, Examen des doctrines médicales et des systèmes de nosologie Paris 1821. Baule, Laënnec.

band daartusschen aan te nemen: „Car il est absurde, qu'une inflammation d'un organe se termine dans un autre” ¹⁾).

Het antwoord blijft Broussais hem niet schuldig. Na bronchitis kunnen tuberkels ontstaan, waarmede niet gezegd is, dat zij na elke bronchitis moeten optreden. Het meestal primair optreden van de tuberkels in de longtoppen is verklaarbaar, omdat de longen de organen zijn, die aan de meeste beleedigingen zijn blootgesteld, en juist de toppen bij voorkeur aan bronchitis lijden. Overigens de gevallen van primaire tuberkels in de onderkwabben zijn niet zoo zeldzaam, als men wel meent. Zelfs komt tuberculose van de mesenteriaal-klieren onafhankelijk van de longen voor. Bij versche gastro-enteritis gebeurt het, dat de klieren in het mesenterium rood, gezwollen, ontstoken zijn; is dit proces ouder en komen er op het darmslijmvlies ulceraties voor, dan zijn ook de naburige lymphklieren kaasachtig ontaard.

De beide richtingen komen dus reeds bij Laënnec en Broussais scherp tegenover elkander te staan. Laënnec kon steeds een schuilplaats vinden in de bewering, dat men beginnende tuberkels over het hoofd zag en alle momenten, door Broussais als oorzaken opgevat, in rekening brengen, als begunstigers van de ontwikkeling van tuberkels. Zijn volgers deden dit ook, en het gelukte Louis, door zeer minutieuse waarneming, de leer van Laënnec haar toppunt van bloei te doen bereiken. Hij ruimde daarom een belangrijke plaats in aan

¹⁾ Laënnec l. c., pag. 197.

de „phthisie latente.” Gebeurde het, dat een ziekte onder ingewands- of hersenverschijnselen verliep en vond men post mortem, bij de meest vergevorderde zoogenaamde tuberculeuse veranderingen in de genoemde organen, één kleinen kaasknobbel in de long, dan was die kaas-knobbel oorzaak van al die ellende.

Tegelijkertijd stemt hij echter toe, dat niet elke grijze infiltratie van tuberculeusen aard is. „Toutefois il est des cas, ou une partie de la matière grise du lobe supérieur des poumons paraît être le produit d'une inflammation chronique” ¹⁾. Deze pneumonie is echter door eenige kleine herkenningsteekenen van de grijze echte tuberculeuse infiltratie te onderscheiden en de leer van Laënnec blijft zonder eenige wijziging bestaan.

't Behoëft niet gezegd te worden, dat er nu een ruim veld geopend was voor hen, die tuberkels zochten. Alles wat rond en grijs was, heette granulatie of miliaire tuberkel. Elke groote of kleine kaashaard was een verder gevorderd stadium en droeg den naam van crude tuberkel. Wel werden er personen gevonden, die de grijze granulaties in de longen niet als een voorstadium van tuberkels beschouwden, maar de meesten beschreven zoowel gezwollen lymphfollikels in het darmkanaal, als jonge knobbelvormige pseudomembranen op de serosae onder den naam van tuberkel, d. i. nieuwworming sui generis.

¹⁾ Louis, Recherches sur la Phthisie; 1843, pag. 9.

Tegen die richting kwam Andral ¹⁾ op. Terwijl hij zich klinisch geheel op het standpunt van Broussais plaatste en een phthisis na bronchitis, na pleuritis, na peri-pneumonie enz beschreef, had hij een eigenaardige opvatting van de tuberkelgenese.

Dat grijze knobbeltjes voorstadia van tuberkels zouden zijn, gaat hem te ver; „la plupart du temps les granulations ne sont autre chose, que des pneumonies partielles” ²⁾, en als zoodanig hebben zij niets met de tuberkelstof te maken. Deze verdient niet den naam van weefsel, 't is een product „de sécrétion perspiratrice,” een ziekteproduct door het bloed uitgescheiden, misschien in het begin vloeibaar en later dikker wordend, echter dood, inert, onbekwaam zich te ontwikkelen. Die stof kan dus nooit zooals Laënnec wil door *intussusceptie* groeien: als onlevensvatbaar neemt zij door agglomeratie, door *juxtapositie* toe. Wat als infiltratie of als granulatie beschreven wordt is ontstekingsproduct, waarin die stof zich bij voorkeur schijnt af te zetten; niet altijd evenwel doet zij dit, overal komt zij voor, zelfs in etter. Niet de stof zelf is schadelijk, maar hare inwerking als vreemd lichaam en haar voorkomen op vele plaatsen tegelijkertijd. Molecule voor molecule prikkelt zij het weefsel; zij doet dit veretteren, zonder zelf te veranderen. Het is mogelijk, dat die stof bij voorkeur bij ont-

¹⁾ Andral, Clinique médicale ou choix d'Observations recueillies à l'hôpital de la Charité. Tome II.

²⁾ Andral, Précis d'Anatomie. Bruxelles 1837. Tome I, pag. 233. et suiv.

stekingstoestanden ontstaat, dikwijls ziet men echter geen voorafgaande ontsteking. De invloed van constitutioneele momenten kan zoo groot wezen, dat de irritatie noodig tot het ontstaan dier stof bijna nul kan worden en omgekeerd, zoo klein zijn, dat het irritatieve moment, zal zij optreden, een maximum bereiken moet. Daarmede in verband moet men klinisch tweerlei soorten onderscheiden, die welke in het slechte lichaam bijna overal optreden, de constitutioneele, en die, welke bij ontstekingsprikkels meestal plaatselijk en dan in de longen voorkomen, de occasioneele tuberkels.

De gewichtigste stap van Andral was het erkennen der alveolaire pneumonieën en het vaststellen der mogelijkheid van het voorkomen van kaas in andere ontstekingsproducten.

Aan Andral sloot zich Cruveilhier aan. Ook hij gelooft, dat de grijze granulaties pneumonien zijn, veroorzaakt door de schadelijke bestanddeelen die met de lucht in de longen worden gebracht, en daarom gewoonlijk in de toppen voorkomen ¹⁾. Hij meent met Laënnec, dat het weefsel zelf de kaasverandering kan ondergaan, plaatst echter de tuberkels als producten eener strumeuse ontsteking naast

¹⁾ De eenvoudigste manier om te bewijzen, dat de longtoppen meer dan de onderkwabben aan de schadelijke invloeden der buitenlucht zijn blootgesteld is wel zooals Cruveilhier het deed: Si l'on insuffle un poulmon sain c'est toujours dans les lobules du sommet, que pénétra le premier air insufflé (Traité d'anatomie pathologique générale. Paris 1862. Tome IV, pag. 557).

die der pseudomembraneuse. De verweekingshypothese van Andral neemt hij dus niet over.

Daar het Cruveilhier bovendien gelukt, om door injecties van kwik in de trachea en in de venae van honden kaashaardjes om kwikbolletjes te verkrijgen, meent hij kunstmatig tuberculose te hebben gemaakt en acht hij de hypothese, dat de tuberkel ontstekingsproduct is, bewezen. De meesten zagen hierin echter etterhaardjes en hechtten aan die proeven dus geen waarde.

Enkele andere meeningen zooals die van Baron, later ook door Dupuy verdedigd, volgens welke een met doorschijnend vocht gevuld blaasje, een kyste, een hydatide, als begin van den tuberkel beschouwd werd, konden slechts korten tijd bestaan. Hunne waarnemingen sloegen alleen op dieren en gewoonlijk werden zij door entozoa misleid.

§ 3. *Invloed van het mikroskoop op de beteekenis van den tuberkel.*

Wij zagen, dat op makroskopisch gebied bijna algemeen werd aangenomen, dat kaas het kenmerkend product van den tuberkel is. Alleen Andral had gezien, dat die stof ook in etter kan optreden. In het algemeen neigde men er toe, om in de infiltraties pneumonien te zien. Over de grijze omschreven knobbels waren de gevoelens zeer

verdeeld. Sommigen beschouwden ze, onder den naam van miliaire tuberkels, met Laënnec, als een voorstadium der latere kaas, anderen volgden Bayle en bleven ze als nieuwvormingen, onder den naam van granulaties, van de eigenlijke tuberkels scheiden; nog anderen gingen met Andral en Cruveilhier mede en zagen in die vormen slechts omschreven pneumonien.

Intusschen had het mikroskoop zijn invloed doen gevoelen. De voorstanders der nieuwvormingen hoopten, dat nu het middel gevonden was, waarmee men het specifieke weefsel zou kunnen aantoonen. Men werd echter teleurgesteld.

Johannes Müller¹⁾ bewees overtuigend, dat gelijk geene chemische stoffen, afwijkend van die welke in het normale lichaam worden gevonden, bij nieuwvormingen voorkomen, ook in de eigenaardigheden van het *weefsel* geene doorgaande onderscheidingsteekenen worden aangetroffen. Vezels, cellen, korrels zijn de samenstellende elementen: men vindt die evenzeer in het gezonde lichaam. Een heterologe nieuwvorming, als weefsel sui generis afwijkend van het normale, bestaat dus niet. Het lichaam produceert niets specifiek.

Hoewel dus hiermede Laënnec's opvatting stricto sensu geslagen was, gaf men de hoop niet op. Andere kentekenen zouden de specificiteit dier weefsels bepalen. De

¹⁾ Johannes Müller, über den feineren Bau der Geschwülste, München 1838, pag. 8.

vorm der cellen kwam daartoe het eerst in aanmerking en, hoewel Joh. Müller reeds aangetoond had, dat de oogst in dit opzicht niet groot zou zijn, vond men weldra vormen die iets beloofden.

Bij carcinoma kwamen wel eens groote spoelvormige cellen met uitloopers voor: zij werden voor specifieke kankercellen met staarten verklaard. Lebert voerde nu de korrelige, kleine, hoekige elementen, die in de kaas gevonden worden, als tegenhangers der kankercellen onder den naam van tuberkellichaampjes, als specifieke producten in.

De tuberkelstof, de kaas, was dus wel degelijk door een anatomisch aan te wijzen vormbestanddeel gekarakteriseerd.

De voorstelling van Laënnec had een hechten steun gekregen.

Lang duurde het echter niet, of die steun ontviel haar weder. De onwederlegbare wijze waarop werd aangetoond, dat kaasproducten den tuberkel niet bepaalden, was de oorzaak, dat zij na een bestaan van bijna een halve eeuw viel. Reinhardt ¹⁾ en Virchow ²⁾ komt de eer toe dit feit nagenoeg gelijktijdig te hebben gevonden.

Reinhardt ging uit van de kaas, die hij in de longen vond. Zijn nauwkeurig onderzoek bracht aan het licht, dat

¹⁾ Reinhardt, Annalen des Charité-Krankenhauses. Berlin 1850. Bd. I.

²⁾ Conf. Virchow, die Krankhaften Geschwülste. Berlin 1864—65. Bd. II, pag. 620 enz., en Virchow, Die Phymatie enz. l. c.

tot nu toe de meest heterogene dingen onder den naam van tuberkels waren beschreven. Bronchi met verdikten wand en etter in het lumen waren als in het midden verweekende tuberkels opgevat, degenereerende etterhaardjes eveneens. De granulaties en infiltraties waren verschillende producten, die bij een chronische meestal van de bronchi uitgaande pneumonie optreden, exsudaten dus, die onder omstandigheden eene regressieve metamorfose kunnen ondergaan. De beroemde tuberkellichaampjes waren veranderde ettercellen. Consequent trok Reinhardt dus het besluit, dat al wat tot op zijn tijd tuberkel genoemd werd, eenvoudig product eener chronische ontsteking is.

Virchow ¹⁾ ging echter lang zoo ver niet. Hij had gezien dat stagneerende etter kaas kan worden, dat in kankermassa eveneens kaashaarden voorkomen. Kaas mocht dus niet langer als kenmerkend voor den tuberkel worden beschouwd. Integendeel, elk weefsel kon onder min gunstige voedingscondities in een toestand van necrobiose geraken. Dan degenereerden de cellen vetachtig, de vochten werden geresorbeerd en de overblijvende massa was die, welke men kaas noemde. Dit degeneratieproces noemde Virchow in navolging van Craigie met een vreemd woord Tyrosis. De tuberkellichaampjes waren de resten der veranderde cellen van het weefsel.

Toen echter ging Virchow een geheel anderen weg op

¹⁾ Virchow, Cellular-Pathologie. Berlin 1871. Vierte Auflage, pag. 555 en vv.

dan Reinhardt. Hij gaf volkomen toe, dat de groote geïnfilteerde kaashaarden in de longen het gevolg zijn van die tot kaas vervallen pneumonien, welke Reinhardt bedoelde, maar de echte tuberkel is een nieuwvorming. Noch Bayle noch Laënnec hebben hem gekend, want zij bestudeerden longen, waar de verhoudingen veel te samengesteld zijn om den eenvoudigsten vorm van tuberkels aan te kunnen treffen. Op sereuse vliezen zijn deze gemakkelijker in hun jongste vormen te vinden. Zij zijn kleiner dan een gierstkorrel, submiliair en zijn gebouwd naar het type van een lymphklier; daarom dragen zij den naam van Lymphomata. Zij zijn gekenmerkt door de neiging, welke hun cellen vertoonen om spoedig af te sterven.

Wat nu echter een nieuwvorming is, wordt, niet-tegenstaande de uitgebreidheid der behandeling van het onderwerp, niet duidelijk. Om te weten te komen in welke richting Virchow ze bestudeerde, moet men tot de door hem hervormde ontstekingstheorie teruggaan.

Virchow, de stichter der cellulair-pathologie, nam aan, dat, wanneer een prikkel de cellen treft, door verhooging der nutritieve en formatieve functies der praëxisterende elementen, nieuwe cellen ontstaan, waaruit de etter of het exsudaat bij een chronische ontsteking is samengesteld. Wat nieuwvormingen betreft, hij kon een irritatie-periode niet loochenen, maar vond, dat men veel te ver ging, wanneer men ze met Broussais als producten van ontsteking beschouwde. Nu kwam Virchow tot een groote moeielijkheid. Zou hij de genese vervolgen, dan moest hij een

prikkel, die de praecexisterende elementen noopt om zich te deelen, aannemen; hij stond dus weêr vrij wel voor het ontstekingssexudaat. Kakoplastische cellen op 't voetspoor van *Lobstein's* kakoplastische lympe aannemen, wilde hij niet. Toch eischte de kliniek scheiding tusschen nieuwvorming en chronisch ontstekingsproduct. Er moest dus een scheiding gezocht worden.

Het type van hun bouw ten opzichte van het omgevend weefsel, ten opzichte van de plaats waar hun histologisch voorbeeld gevonden wordt, ten opzichte van den tijd wanneer dat voorbeeld aanwezig was, de groepeerings der cellen onderling, zijn daartoe punten van aanhechting; want, terwijl *Virchow* erkende, dat de grenzen tusschen beide groepen niet te trekken zijn, werden de uitersten scherp gescheiden.

Niet door den prikkel werd echter hun ontwikkeling bepaald, of liever *Virchow* ¹⁾ liet zich niet over den aard van den prikkel uit. Wel zeide hij, dat de primaire nieuwvorming als infectie-haard te beschouwen is en liet hij voor metastasen de seminientheorie toe, maar de genese van dien eersten haard verklaarde hij niet. Alleen wees hij op den invloed, dien de praedispositie, zij het door erfelijkheid of door andere oorzaken verkregen, hebben kan. Hoe het zij, op het laatst is *Virchow* zelve de nauwe verwantschap tusschen ontstekingssexudaat en nieuwvorming vergeten en voor den tuberkel heet het: „Niemals ist der Tuberkel exsudativer Natur.”

¹⁾ *Virchow*, Die Krankhaften Geschwülste I 44 en vv.

Maar van welke natuur hij dan is wordt niet gezegd. „Laënnec hatte ganz Recht ihn als accidentelle Production zu den Neubildungen zu stellen” ¹⁾. Laënnec kende echter Virchow's tuberkel niet en mocht dus in dit opzicht niet oordeelen. Hoewel dit doet niet tot de zaak af, want de grijze granulaties (welke Laënnec miliaire tuberkels noemde), van welke reeds Bichat en Bayle de tuberkels afscheidde, zijn even later juist de ware tuberkels. Robin en Empis ²⁾, die hen navolgden en de ziekte, waarbij zij voorkomen, onder den naam van Granulie onafhankelijk van de Tuberculosis beschreven, vinden in hem een tegenstander.

In betrekking tot den makroskopischen knobbel wijzigde de opvatting van Laënnec zich dus, hoewel een gedeelte der zichtbare knobbeltjes als echte tuberkels beschouwd bleven.

Door het begrip nieuwvorming, dat op makroskopisch gebied voor den tuberkel onmogelijk was geworden, te redden en daarvoor een schuilplaats in een mikroskopisch knobbeltje aan te wijzen, deed Virchow den strijd, die zoolang geheerscht had, op mikroskopisch gebied voortduren. Ongetwijfeld waren het groote schreden van vooruitgang, dat de beteekenis der kaas werd begrepen en aan de willekeurige knobbelbeschrijving op makrosko-

¹⁾ Virchow, Die Krankhaften Geschwülste II 615 en 627.

²⁾ Vergelijk Cellular-Pathologie, pag. 559 en Phymatie, Tuberculose und Granulie.

pisch gebied een einde was gemaakt. Weldra werd echter dezelfde willekeur voor de kleinere knobbeltjes gewoonte.

Het door Virchow als lymphosarcoma beschreven en als cellenhoopje onder de adventitia afgebeelde knobbeltje werd weldra van alle zijden bestudeerd. Als specifiek element werd er een reuzencel aan toegevoegd, door Langhans ¹⁾ en Schüppel ²⁾ uitvoerig beschreven. Het kreeg de namen van Granuloma, tuberkellymphoma enz. enz. Nu eens werd meer op de aanwezigheid van een reticulum tusschen de cellen het gewicht gelegd, dan weer waren het de onderlinge verschillen in vorm en grootte der cellen, die de beteekenis van de knobbeltjes bepaalden. Op de meest verschillende plaatsen werden zij gevonden. Köster ³⁾ beschreef ze in fungeuse granulaties, Friedländer ⁴⁾ vond ze bij sommige lupusvormen, onder het ulcus rodens enz. De oorsprong hunner elementen werd gezocht in lymphoïde cellen. Ziegler ⁵⁾ bewees dat ze er

¹⁾ Langhans: Ueber Riesencellen mit wandständigen, Kernen in Tuberkeln u. s. w. Virchow's Archiv XLII pag. 382.

²⁾ Schüppel. Untersuchungen über Lymphdrüsentuberculose, so wie u. s. w. Tub. 1872.

³⁾ Köster, Über fungeuse Gelenkentzündung. Virchow's Archiv. Bd. XLVIII pag. 95.

⁴⁾ Friedländer, Sammlung Klin. Vorträge: Ueber Locale Tuberculose. N^o. 37. 1873.

⁵⁾ Ziegler, Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel-elemente mit besonderer Berücksichtigung der Riesenzellen. Würzburg, Staudinger, 1872.

Derselbe, Untersuchungen über pathologische Bindegewebe-und Gefäßbildung. Würzburg 1876.

Derselbe, Sammlung Klinischer Vorträge; l. c.

uit kunnen ontstaan en vatte dus elk hoopje lymphoïde cellen als tuberkel op.

Rindfleisch ¹⁾ en Klebs ²⁾ leidden ze van de endotheliumcellen der lymphvaten af.

De strijd, of de tuberkel een nieuwvorming of een ontstekingsproduct, is blijft voortduren. De eerste meening vindt zijn verdediger in Charcot ³⁾, die hem als een „tissu particulier” beschrijft. De laatste meening wordt door Ziegler ⁴⁾ staande gehouden.

§ 4. *De waarde der experimenten voor de genese van den tuberkel.*

Ontevreden met de onbepaalde beteekenis aan het woord nieuwvorming gehecht, had men getracht langs anderen weg hare beteekenis scherper te omschrijven. Men voerde daartoe een nieuwen factor, den aard des prikkels in.

We hebben reeds gezien, dat Cruveilhier kunstmatige tuberculose meende op te wekken door het inspuiten van kwikbolletjes in de venae en in de trachea van honden, dat zijn tijdgenooten die omschreven haardjes rond de kwikbolletjes voor etterhaardjes aanzagen en dat die experimenten voor dit vraagstuk dus niets bewezen.

¹⁾ Rindfleisch, Handbuch der Path. Gewebelehre, pag. 97. Leipz. 1870.

²⁾ Klebs, Virchow's Archiv. Bd. XLIV.

³⁾ Charcot, Revue Mensuelle de Médecine et de Chirurgie. 1877 N^o. 11.

⁴⁾ Ziegler, Sammlung Klinischer Vorträge. N^o. 151.

Panum ¹⁾ neigde in zijn studies over embolie er toe, om tuberkels als embolietjes der longarterietakjes aan te zien, maar zijn meening vond geen ingang.

Degene die zich afvroeg, of tuberculose een infectie-ziekte kan zijn en een specifiek gif aanleiding kan geven tot het ontstaan der knobbeltjes, was Villemin. Wel waren bijna een vierde eeuw te voren door Klencke ²⁾ een paar inentingsproeven met tuberculeuse producten met goed gevolg gedaan, maar deze waren geheel vergeten geraakt. Eerst met Villemin kan men spreken van een systematisch gegronde „experimenteele” richting van onderzoek, waardoor de beantwoording der heerschende strijdvragen zou kunnen geschieden.

Villemin staat op een zeer juist standpunt: „La question de la spécificité anatomique du tubercule doit se résoudre dans le sens de la négative” ³⁾. Noch kaas, noch cellen bepalen die specificiteit. „On retrouve les mêmes éléments dans plusieurs productions morbides entre autres dans les granulations de la morve et les tumeurs gommeuses de la syphilis.” Het mikroskoop, zoo gaat hij verder, heeft dus alleen waarde voor zoover het leert, dat enkele gelijksoortige vormen bij een aantal ziekten voorkomen, die een zekere

¹⁾ Panum, Experimentelle Beiträge zur Lehre der Embolie. Virchow's Archiv. Bd. XXV. Berlin 1862.

²⁾ Klencke, Impfversuche mit contagiösen Cellen.

Häser's Archiv. für die ges. Medicin. Bd. IV. Hft. 4. 1843.

³⁾ J. A. Villemin, Etudes sur la tuberculose Preuves rationnelles expérimentales de sa spécificité et de son inoculabilité Paris 1868. pag. 172.

verwantschap vertoonen. „L'esprit le plus prévenu ne peut se défendre de l'idée d'une parenté nosologique entre la tuberculose et ces deux affections" (kwade droes en syphilis). Levert het mikroskoop kenmerken der ziektefamilie, de soort der ziekte moet op andere wijze worden bepaald.

Villemin begrenst dus het gebied, waarop het mikroskoop tot oordeelen bevoegd is, scherper; dit is een belangrijke stap vooruit. Er zijn echter, behalve Phthisis, veel meer ziekten dan kwade droes en syphilis, waarbij kaasknobbeltjes voorkomen.

Zien we echter verder: „La morve et la syphilis étant inoculables, nous nous sommes demandés si la tuberculose ne le serait pas." ¹⁾.

Phthisis zou dus een infectieziekte zijn. Om de infectieeler te gronden, moet zij in de eerste plaats met de aetiologie in overeenstemming zijn gebracht. Erfelijkheid, constitutie, klimaat enz. staan te boek als momenten, die een grooten rol bij het ontstaan der tuberkels spelen. Dit pleit niet voor hunne infectieuse eigenschappen. Hun invloed moet dus ontkend worden.

Met bewonderenswaardige scherpzinnigheid worden de zwakke zijden' aangewezen der bestaande statistieken. Hieruit wordt afgeleid, dat noch erfelijkheid, noch klimaat, noch constitutie zooveel tot het ontstaan der tuberkels bijdragen, dat de opvatting, dat Tuberculose infectieziekte zou zijn, onhoudbaar is.

¹⁾ Villemin l. c. 177.

Dan zoekt Villemin verwantschappen tusschen tuberculose en andere infectie-ziekten. Zij sluiten elkander wederkeerig uit; op hooge bergen komen zij beide niet voor; ophooping van menschen, groote steden zijn begunstigende momenten voor beide; op vroeger onbekende eilanden kwam geen tuberculose voor, *voor dat* de Europeanen het infectiegif meebrachten, (en tegelijkertijd de bevolking in andere levensomstandigheden dwongen). Eindelijk zet hij de kroon op het werk door een aantal proeven. Door het inbrengen van kaasachtige tuberculeuse producten krijgt hij tuberculeuse veranderingen bij dieren.

In het geheele werk van Villemin, die van een zoo juist beginsel, het anatomisch niet specifiek zijn van den tuberkel, uitgaat, heerscht eene richting om als bewezen voorop te stellen wat hij bewijzen wil. Is tuberculose infectieziekte, dan voert de consequentie er toe, om geen gewicht aan erfelijkheid te hechten, aan de constitutie slechts een matigen rol toe te kennen, aan het klimaat slechts betrekkelijke beteekenis te geven. Al die invloeden moeten vooraf genegeerd worden: anders kan men ze te hulp roepen tot eene andere verklaring van hetgeen hij verwantschappen van tuberculose met infectieziekten noemt. Dan eerst zijn verklaringen mogelijk als deze: beider niet voorkomen op bergen is een gevolg van het dooden der kiemen door de koude. De frissche, vrije lucht, de bekende gehardheid der bergbewoners enz. enz. hebben geen beteekenis.

Het sterkst treedt die richting op den voorgrond bij zijn inoculatieproeven. Villemin ent konijnen, honden,

katten, schapen en geiten met producten uit longcavernen afkomstig, met kaas zoowel uit omschreven haarden, als uit diffuse infiltraties genomen, met sputa en bloed van ptithisici en ziet zoogenaamde tuberculeuse veranderingen bij zijne proefdieren ontstaan. Ook kaasproducten door lymphklieren geleverd worden ingebracht, somwijlen met positief, somwijlen met negatief resultaat. Zeer enkele malen ent hij ook met producten van kanker en etter: ook hier is het resultaat negatief.

Terwijl hij nu zal bewijzen, dat alleen tuberculeuse producten tuberculeuse veranderingen kunnen geven, keert hij eenvoudig de stelling om; als er tuberculeuse veranderingen ontstaan, is de inentingsstof tuberculeus.

Omdat kaas uit de longen nagenoeg altijd die veranderingen doet ontstaan, is het altijd een tuberculeus product, ontkent hij het bestaan der kaasachtige pneumonie en herstelt hij het eenheidsbeginsel van Laënnec: Phthisis is Tuberculose.

Omdat kaas uit lymphklieren, nu eens wel, dan eens niet positieve resultaten geeft, heeft Villemin nu eens met tuberculeuse, dan eens met scrofuleuse producten geënt. Derhalve scheidt hij Scrofulosis en Tuberculosis.

Omdat kaas uit de longen bij inenting op katten geen resultaat geeft, zijn katten ongevoelig voor het tuberculeuse gif.

Villemin neemt als criterium van het tuberculeus zijn van den ingebrachten prikkel het veroorzaken van tuberculeuse veranderingen in het proefdier aan, terwijl hij juist moest bewijzen, dat die eigenschap aan tuberculeuse producten toekomt.

Dit draaien in een kring, waaraan Villemin zich schul-

dig maakt, is niet het eenige dat tegen zijn proeven te zeggen is. Met kaasachtig veranderde entozoa zijn zeker grove vergissingen voorgekomen, maar in zijn tijd waren die begrijpelijk.

Waldenburg ¹⁾, bevoegd beoordeelaar van entozoa, voelde duidelijk op welken weg Villemin geraakt was en hoe deze het bestaan van het specifieke gif, door den „circulus vitiosus” waarin hij zich bewoog, niet had aange-toond. Eene herhaling der proeven gaf nagenoeg dezelfde, maar niet zoo constante resultaten.

Bij Waldenburg kwam toen de gedachte op, dat wellicht de korrelige verdeeldheid der kaas aanleiding zou kunnen geven tot circumscripct inwerken en dat elke korrelig verdeelde massa omschreven veranderingen dus ook tuberkels zou kunnen geven. Kaas gedurende langen tijd in absoluten alcohol bewaard wekte die veranderingen op en korrelig verdeeld aniline-blauw eveneens. Hij stelde dus voor, niet aan de kaas specifieke eigenschappen toe te kennen, maar de oorzaak van de eigenaardige werking der kaas in de korrelige verdeeldheid, in de mogelijkheid van omschreven aangrijpen te zoeken.

Intusschen had zich gedeeltelijk onafhankelijk van Villemin, maar toch in aansluiting met hem, de be-roemde theorie van Buhl ²⁾ ontwikkeld. Tuberculose zou

¹⁾ Waldenburg, Tuberculose enz.

²⁾ Buhl, Lungentzündung, Tuberculose und Schwindsucht. Zwölf Briefe an einen Freund. München 1873, pag. 113 en volg.

een infectieziekte zijn en gewoonlijk zou zij na een infectiehaard in het lichaam ontstaan. Als zoodanig zou fungeeren een oude, door welk proces dan ook ontstane kaashaard, die specifieke eigenschappen bezit en wier geresorbeerde producten, langs lymphbanen verspreid, het ontstaan der tuberkellymphomen zouden veroorzaken.

Tegen die theorie is een groot bezwaar in te brengen. Bij het nauwkeurigst zoeken vindt men in 8 proc. der gevallen den primairen haard niet. Bovendien — waarom moeten aan dien haard specifieke eigenschappen verbonden zijn? Elk langs lymph- of bloedwegen geresorbeerd product kan op omschreven plaatsen inwerken: daardoor alleen zou reeds een tuberkel kunnen ontstaan.

Op experimenteel gebied gingen intusschen Lebert en Wyss ¹⁾ verder. Zij deelen 46 experimenten mede. Onder deze komen 11 inspuitingen met tuberculeuse- of kaasproducten voor; 5 daarvan hadden succes. De overigen werden met de meest verschillende stoffen verricht. Bij een aantal konijnen werd zelfs kwik en kool in de venae ingespoten. Knobbeltjes in de longen waren het gevolg van die inspuitingen.

Hoewel nu Wyss meent de verkregen knobbels van embolien te kunnen afleiden, gelooft Lebert, dat die knobbels van den plaatselijken prikkel der ingebrachte

¹⁾ Lebert und Wyss, Beiträge zur Experimental-Pathologie der heerdartigen, umschriebenen, disseminirten Lungenentzündungen u. s. w. Virchow's Archiv. Bd. XL, pag. 143 und 532.

stoffen en der geresorbeerde secundaire producten afhankelijk zijn.

Scheen door die proeven de infectietheorie van Villemin in waarde te verliezen, geheel in eere hersteld werd zij door Klebs ¹⁾.

Deze ging van klinische ervaring uit.

Hem scheen het evenzeer als Villemin verre van uitgemaakt, dat erfelijke constitutie en aanleg zulk een gewicht in de schaal leggen. Hij erkende de mogelijkheid van het overdragen van phthisis van man op vrouw door innig contact. De acute miliaire tuberculose, die zoo geheel het voorkomen van eene infectieziekte heeft, de verspreiding van tuberkels langs lymphbanen door het geheele organisme pleitten volgens hem voor de infectietheorie.

Deze zocht hij door een serie van experimenten te bewijzen. Zij werden verricht door injecties van verschillende stoffen in de peritoneaalholte van Guineesche biggetjes; somwijlen, maar alleen met tuberkelproducten, gelukte het hem om in alle organen knobbeltjes te verkrijgen, die zich langs de lymphbanen verspreiden en die hij uit het lymphvaatendothelium ontstaan acht. Ook begon hij reeds voederingsproeven, waarop wij straks terugkomen.

Aangenomen nu, dat werkelijk infectie aan enkele vormen der acute miliaire tuberculose te gronde ligt, dat, om het plastisch voor te stellen, een Schizomyceet als

¹⁾ Klebs. Ueber die Entstehung der Tuberculose und ihre Verbreitung im Körper. Virch. Archiv. Bd. XLIV, pag. 242.

drager van een specifieke stof, op duizende plaatsen tegelijkertijd inwerkend, de miliaire knobbels doet ontstaan — mag Klebs dan ontkennen, dat een andere prikkel, die eveneens op omschreven plaatsen kan inwerken, die eveneens langs lymphbanen wordt voortgeleid, maar met geen specifieke eigenschappen begaafd is, dezelfde veranderingen kan geven? Naar mijn meening met geen recht hoegenaamd.

Kan niet een andere prikkel langs de lymphbanen worden verbreid en ter plaatse waar hij aangrijpt een cellenhoopje doen ontstaan, desnoods door de endotheliumcellen der wanden geleverd? Niemand, zelfs Klebs niet, loochent dit.

Mag Klebs aannemen, dat het lichaam op dat zoogenaemde specifieke gif anders reageert dan op een anderen prikkel, die even intens inwerkt? Ook dit niet, want dan zouden wij terugkeeren tot het standpunt dat vóór Joh. Müller werd ingenomen.

De proeven van Klebs bewijzen, 1^o dat in de tuberculeuse producten energische prikkels gevonden worden, die daar zij plaatselijk kunnen aangrijpen veranderingen kunnen teweegbrengen, die veelal door den knobbelvorm zijn gekenmerkt, 2^o dat andere producten bij de contrôle-proeven gebruikt, tegenover de constitutie van het dier te zwak waren, om dergelijke veranderingen te doen ontstaan.

Bovendien ook klinisch is niet iedere acute miliaire tuberculose van een specifiek infectiegif af te leiden; hoe langer hoe talrijker worden de gevallen, waarin zij na

traumata ontstaan is. Zelfs Valentin ¹⁾, die met Klebs werkte, maakte een geval bekend van het ontstaan van acute tuberculose na een val op de knie, die synovitis ten gevolge had. Hoe in zulke gevallen aan infectie door geresorbeerde *specifieke* producten kan worden gedacht, is mij onbegrijpelijk.

Tegenover Klebs deelden weldra Cohnheim en Fränkel ²⁾ andere experimenten mede. Tengevolge van het inbrengen van zand, kaoutschouk, papier, zelfs van een draad, in de peritoneaalkholte van Guineesche biggetjes kregen zij tuberculeuse veranderingen, meestal na een primairen kaashaard om de beleedigde plaats. Zij naderden dus tot de leer van v. Buhl. Ook Sanderson en Fox hadden reeds dergelijke resultaten medegedeeld.

In een stukje dat later van de hand van Klebs volgde, blijkt echter, dat Cohnheim en Fränkel beiden hun besluiten hebben ingetrokken, omdat andere dergelijke experimenten niet meer gelukten ³⁾. Cohnheim ⁴⁾ zelf zegt: „Alles im Allem, scheint es mir, je

¹⁾ Valentin, zur Casuistik der Tuberculose. Virchow's Archiv. Bd. XLIV, pag. 308.

²⁾ Cohnheim und Fränkel, Experimentelle Untersuchungen über die Uebertragbarkeit der Tuberculose auf Thiere. Virchow's Archiv. Bd. XL. S. 216.

³⁾ Zie Klebs, Die Künstliche Erzeugung der Tuberculose. Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Ersten Bandes Zweites Heft. 1873. S. 167.

⁴⁾ Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1877. S. 610.

häufiger ich mich neuerdings von der ebenso ausschliesslichen, wie sicheren Wirksamkeit des echten tuberculösen Materials überzeugt habe, immer gewisser dasz die Villemin's-Klebs'sche Anschauung von der Specifischen Natur des tuberculösen Virus am besten den Thatsachen entspricht."

Klebs wijst er op, hoezeer door allerlei omstandigheden de proeven in waarde kunnen verliezen. De invloed van vuile lokalen, waarin volgens hem het gif gunstige condities voor ontwikkeling vindt, wordt breed uitgemeten. De lucht der vuile konijnenhokken is de drager van het gif, te meer daar altijd in de nabijheid van ziekenhuizen dergelijke proeven worden uitgevoerd. Alle tuberculeuse veranderingen ten gevolge van het inbrengen van andere stoffen ontstaan, zijn niet aan deze laatste, maar aan de inwerking van het daarmee verbonden virus tuberculosum, dat uiterst moeielijk buiten te sluiten is, te danken.

Een nieuwe serie van experimenten voert hij aan, om die stelling te bewijzen.

Hij voedert zeer verschillende dieren met phthisische producten, met sputa en tuberkels: de proefdieren worden tuberculeus.

Melk van parelzuchtige koeien ¹⁾, zelfs wanneer die langen tijd gekookt wordt, door dieren gedronken, doet

¹⁾ Parelzucht bij koeien is hetzelfde proces als Tuberculose bij menschen.

tuberculeuse veranderingen ontstaan. Lang in alcohol bewaarde kaasproducten geven ditmaal negatieve resultaten, zoodat hij Waldenburg, even als Cohnheim en Fränkel, verdenkt van werken in slechte lokalen. Hij geeft echter toe, dat kortere inwerking van alcohol niet voldoende is om het gif te dooden.

Door dit alles schijnt Klebs het bestaan van een specifiek gif voor goed bewezen te houden.

Kort daarop bevestigde Bollinger ¹⁾ de voederingsproeven.

Het zal niet noodig wezen er hier nogmaals op te wijzen, dat al deze proeven niets bewijzen voor een *specifiek* gif. Dat kaas, als product van regressieve metamorphose, door fijne verdeeling, vuilheid enz., wel een sterke prikkel zou zijn, misschien sterker dan vele andere (in aanmerking genomen de prikkelbaarheid der dieren), konden we vermoeden. Dat, wijl bij hare inwerking produkten in knobbelvorm ontstaan, zij daarom een specifiek gif moet bevatten, is zeer te betwijfelen, zoolang niet bewezen is, dat het met prikkels, die energisch genoeg en plaatselijk werken, onmogelijk is knobbeltjes te verkrijgen.

Te bewijzen blijft, dat niet bij elk chronisch ontstekingsproces door het op vele eng omschreven plaatsen gelijktijdig ingrijpen van een prikkel, producten in knobbelvorm kunnen ontstaan.

¹⁾ Bollinger, über Impf- und Fütterungstuberculose Archiv. für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Ersten Bandes, viertes und fünftes Heft. 1873. S. 356.

Villemin en Klebs hadden in elk geval nog geen grond om te postuleeren, dat de tuberkel een *specifiek* gif bevat en *daarom* een dergelijk knobbeltje bij inenting reproduceeren kan.

Zoolang zoovele negatieve resultaten bij inwerking van een zoo krachtigen prikkel als kaas bewijzen, dat zelfs deze somwijlen te zwak is, om in den strijd tegen de constitutie van het dier te overwinnen, dat het, eer het werking geeft, wordt gedestruëerd of uitgescheiden, in ieder geval voor het lichaam onschadelijk gemaakt, moeten we ons de vraag stellen, of niet de andere aangewende prikkels (in de contrôle-proeven) te weinig intens, te weinig langdurig inwerkend waren, te spoedig door het lichaam verwijderd werden, om het voortbrengen van dergelijke veranderingen mogelijk te maken.

Mag men zich niet afvragen, of het mislukken van de proeven, die Cohnheim en Fränkel namen, niet meer op rekening moet gebracht worden van de sterkere en in betere omstandigheden verkeerende konijnen, die zij bij hun tweede proevenrij gebruikten dan op het nu afwezig zijn van het gif in de lucht?

Eerst als alle andere momenten, intensiteit, langdurige inwerking enz. van den prikkel, constitutioneele en levensomstandigheden van het proefdier, als bekend en van geen invloed zijn buitengesloten, zou men in de specifieke eigenschappen van den prikkel de verklaring mogen zoeken.

En welke specifieke eigenschappen moeten we dan niet aannemen! Een gif, dat door absoluten alcohol niet

wordt vernietigd ¹⁾ (Waldenburg) en bij langdurige koking blijft bestaan, moet wel een zeer eigenaardig en uiterst resistent karakter bezitten. Het verschilt althans aanmerkelijk van andere dergelijke vergiften.

De laatste experimenten van Tappeyner ²⁾, die bij inademing van phthisische sputa bij honden desquamatieve pneumonien zag ontstaan, welke bij inademing van fijn-gewreven kalfshersenen uitbleven, schijnen mij ook door de experimenten van Schottelius ³⁾, die de dieren kool liet inademen en dergelijke veranderingen zag optreden, hunne beteekenis te hebben verloren.

Op theoretische gronden behoeft een specifiek gif niet als oorzaak van den tuberkel te worden aangenomen.

§ 5. *Résumé.*

Vatten wij nu in het kort de verschillende beteekenissen van den tuberkel samen.

A. Voordat het mikroskoop overwegenden invloed verkreeg.

1. Bayle beschouwde den tuberkel als een miliair

¹⁾ Klebs krijgt negatieve resultaten bij herhaling van Waldenburg's experiment. Er tegenover staan zijn vroegere positieve resultaten. Ook hij geeft toe dat tijdelijke inwerking van alcohol het gif niet doodt.

²⁾ Tappeyner, Virchow's Archiv. Bd. LXXIV. 1878.

³⁾ Schottelius, Virchow's Archiv. Bd. LXXIII. 1877.

knobbeltje, gekenmerkt door een doffen geelachtigen inhoud, het product eener „dégénérescence spéciale.”

2. Laënnec verliest den vorm geheel uit het oog. De tuberkelstof, een weefsel sui generis, omschreven (miliaire later crude tuberkel) of niet omschreven (tuberculeuse infiltratie) optredende, is het essentieele. In den aanvang grijs, wordt zij later kaasachtig. Varieteiten er van komen als gelatineuse en gele infiltratie voor.

6. Broussais kent tuberkels als producten eener ontsteking der lymphwegen.

4. Dupuy en Baron meenen, dat tuberkels in het begin met helder vocht gevulde blaasjes, hydatiden, zijn.

5. Andral gelooft, dat alle grijze knobbels en infiltraties ontstekingsproducten zijn. Onder tuberkelstof verstaat hij een dood uitscheidingsproduct.

6. Cruveilhier gelooft evenzeer, dat tuberkels ten gevolge van ontsteking ontstaan. Die ontstekingsproducten kunnen de veranderingen door Laënnec bedoeld ondergaan.

B. Nadat het mikroskoop zijn invloed had doen gelden.

1. Lebert noemt tuberkel elk weefsel, waarin hij de zoogenaamde tuberkellichaampjes aantreft.

2. Reinhardt meent, dat tuberkels producten zijn van chronische ontsteking, die een regressieve metamorphose ondergaan.

3. Virchow beschrijft als tuberkel een zeer kleine nieuwvorming, een lymphosarcoma, en eene plaatselijke cellenophooping in de adventitia van een bloedvat.

4. Wagner, Langhans, Schüppel, v. Buhl en

vele anderen noemen een tuberkel granuloma. Het criterium is een reticulum, waartusschen groote en kleine cellen liggen. Enkelen verklaren het voorkomen eener reuzencel voor kenmerkend. De gevoelens over de vraag, of dit granuloma nieuwvorming of ontstekingsproduct is, zijn verdeeld.

5. Villemin ziet in den tuberkel een cellenhoopje, dat veroorzaakt wordt door de inwerking van een specifiek gif en er zelf de drager van is. Klebs sluit zich aan die meening aan. Deze beide onderzoekers ontkennen niet, dat er plaatselijk een in vorm volkomen gelijksoortig knobbeltje kan optreden, maar de algemeene verspreiding enz. van den tuberkel wijzen er op, dat deze zelf giftig is en door een gif ontstaat. De inëntingsproeven *bewijzen* volgens hen, dat hij zelf de drager van dat gif is.

HOOFDSTUK II.

EXPERIMENTEEL ONDERZOEK.

§ 1. *Voorloopige beschouwingen. Methode van onderzoek.*

De leer van Laënnec is gevallen. Niemand zal meer tuberkels en kaasachtig ontaard weefsel gelijk stellen. Tegenwoordig treden andere richtingen op den voorgrond. De histologen, met uitstekende mikroskopen gewapend, hebben de structuur van kleine knobbeltjes bestudeerd en de verschillen welke deze onderling vertoonen duidelijk en uitvoerig nagegaan. Velen kennen zich nu het recht toe, om naarmate neiging en vooringenomenheid het meebrengen een knobbeltje uit te kiezen en het als *den* tuberkel te beschrijven. Hadden allen hetzelfde knobbeltje gekozen zoo had men althans *één* woord met *éene* beteekenis; nu dit niet het geval is, moet men tot verwarring geraken.

Maar meer nog. Dit knobbeltje, tuberkel geheeten, werd kenmerkend voor een bepaalde ziekte, het werd den clinicus voorgesteld als de uitdrukking, dat een kwaadaardig proces in het lichaam woedde. Daardoor

moest de clinicus met den patholoog-anatoom in botsing komen. Er bestaat een onder typhoïde verschijnselen verloopende ziekte, waarbij knobbeltjes in groot aantal in vele organen gelijktijdig worden gevonden. De anatomie ter wille werd die ziekte acute tuberculose genoemd. Evenzoo worden knobbeltjes bij de chronisch verloopende longtering aangetroffen. Men eischte, dat dit proces als tuberculeuse phthisis van de kaaspneumonien gescheiden werd. Toen men mikroskopische knobbeltjes in fungeuse granulaties, onder het *ulcus rodens*, bij sommige vormen van *lupus enz.* aangetroffen had, stelde men zelfs voor, om al die verschillende processen, als *locale* tuberculose, van dezelfde oorzaak afhankelijk te stellen. De woorden „Tuberkel” en „tuberculose” werden dus in de meest verschillende beteekenissen door elkaâr gebruikt.

Dat bij verschillende processen dezelfde knobbels kunnen optreden, dat het mikroskoop alleen voor de definitie dier processen onvoldoende is, had reeds Villemin in 1868 ingezien. Op zijn beurt noemde hij nu den knobbel, die door een specifiek gif ontstaan zou, tuberkel. Klebs volgde hem hierin, en hoewel hij het lokaal optreden bij elken lokalen prikkel bewezen noemt, achtte hij het algemeen verspreid voorkomen van kleincellige knobbeltjes slechts bij aanwezigheid van dat gif mogelijk.

Er werd reeds op gewezen, dat, zoo men al klinisch infectieziekten, waarbij knobbeltjes in de verschillende organen voorkomen, moet aannemen, dit volstrekt niet bewijst, dat zij niet op andere wijze kunnen ontstaan.

Dat het voorkomen van acute miliaire tuberculose na traumata slechts gewrongen met een dergelijke infectietheorie in verband kan worden gebracht, zal men toegeven. Dat eindelijk de proeven van Villemin en Klebs niet *bewezen* dat een infectiestof noodig was, omdat zij niet rekenden met de verhoudingen der contrôle-prikkels tegenover het weerstandsvermogen der dieren is meêgedeeld.

Het beginsel, dat een knobbeltje, men moge het dan een tuberkel noemen of niet, een specifieke beteekenis heeft is onjuist. Deze stelling moet experimenteel bewezen worden. Gelukt het om in producten van chronische ontsteking die knobbels weêr te vinden, gelukt het om die producten door vele verschillende prikkels door het geheele organisme heen te doen ontstaan, dan luidt het antwoord op de vraag, die in den aanvang werd vooropgesteld, „Mag men den tuberkel beschouwen als veroorzaakt door de inwerking van een specifiëken prikkel?“, ontkennend.

Om met eenigen kans van slagen te werken, moet men nagaan welke omstandigheden invloed kunnen hebben op het ontstaan van een knobbelvormig ontstekings-product. Die omstandigheden zijn voor het grootste gedeelte volkomen onbekend, maar er zijn er, die wij, benaderend althans, in rekening kunnen brengen.

Allereerst komt het weerstandsvermogen der dieren in aanmerking. Wij zien, al begrijpen wij niet waarom, dat twee gelijke prikkels, bij oogenschijnlijk gelijke dieren, verschillende producten doen ontstaan. Er is dus verschil in weerstand bij die dieren. De factoren, die dat weer-

standsvermogen bepalen, zijn ons meestal geheel onbekend. Erfelijkheid, vroeger doorleefde, of nog bestaande uitwendige invloeden, worden als zoodanig genoemd.

Voor ons doel is het van belang, dat wij weten, dat dit vermogen het effect van iederen prikkel bepaalt en dat het door de inwerking van een vorigen prikkel minder energisch tegenover een volgenden optreedt.

Wij hebben er rekening mede te houden als oorzaak van negatieve resultaten. Wordt toch de intensiteit van een prikkel geheel door dit vermogen overwonnen, dan ontstaat geen reactie en de ontstekingsproducten, die wij wenschen, blijven uit. Is omgekeerd de intensiteit van een prikkel zoo groot, het weerstandsvermogen relatief zoo gering, dat het dier spoedig sterft, dan verkrijgen wij de producten, die bij zeer acute processen optreden en deze verlangen wij niet. Langzame verzwakking van dit vermogen, door telkens herhaalde betrekkelijk zwakke prikkels is noodzakelijk. Beproeven wij dit. Bij herhaaldelijk inbrengen van betrekkelijk zwakke prikkels hebben wij kans om processen van chronischen aard op te wekken, die in een al zwakker wordend lichaam verlopend, producten beloven, die in het begin progressief, later een regressieven ontwikkelingsgang vertoonen.

Het spreekt van zelf, dat dan nog een aantal toevallige omstandigheden in het spel kunnen zijn, die wij niet berekenen kunnen, maar de weg, dien we moeten inslaan, is aangegeven.

Wij verlangen als producten knobbels te verkrijgen,

die door het geheele organisme verspreid voorkomen. Prikkel, die op veel plaatsen tegelijkertijd kunnen aangrijpen zijn dus noodig. Omdat die knobbeltjes van kleinen omvang zijn verlangen wij ook, dat de prikkels een geringe oppervlakte van inwerking bezetten, d. i. klein zijn.

Waldenburg dacht, dat hij aan de gestelde vereischten voldeed, als hij korrelige emulsies inbracht, en de kleine korreltjes als prikkels aannam. Cohnheim meende, dat geresorbeerde ontstekingsproducten dezelfde werking konden hebben. De resultaten hunner experimenten bevestigden die meening. Klebs, Cohnheim en Fränkel herhaalden die proeven en de resultaten waren negatief. In die gevallen kan het weerstandsvermogen der dieren te sterk, of de ingebrachte prikkel te zwak zijn geweest.

De prikkels kunnen versterkt worden, door bijv. in plaats van doode korrels (Waldenburg), levende korrels bijv. rottings-schizomyceten te nemen. Hun levensenergie kan ten verdere van het organisme worden gebruikt. Herhaalde inspuiting en hun reproductie kunnen helpen om het weerstandsvermogen te verzwakken of te overwinnen.

Echter kunnen ook onbewerkte stoffen worden gebruikt, mechanische of chemische prikkels. Vereischte is, dat zij door het lichaam niet te spoedig worden veranderd en zich verspreiden kunnen. Herhaalde inbrenging ondersteunt hunne werking.

Stoffen met een moeilijk te veranderen molecule komen daarvoor in aanmerking.

Kwik bijv. blijft in het lichaam zonder dat het spoedige verandering ondergaat, maar de omzettingsproducten zijn zoo giftig (geen stof is geheel onveranderlijk), dat het proefdier dikwijls spoedig sterft. Aan de andere zijde blijft kwik altijd in grootere druppels bij elkaar en verspreidt zich niet gemakkelijk.

Koolwaterstoffen hebben een althans chemisch moeilijk te veranderen molecule. Petroleum blijft om die reden lang onveranderd in het lichaam, is niet zoo giftig als kwik en verspreidt zich gemakkelijk. Het is dus te beproeven, of hiermede resultaten te verkrijgen zijn.

Van geresorbeerde ontstekingsproducten hebben wij altijd hulp te wachten, die wij in rekening moeten brengen.

Als plaats van inwerking werden gekozen de sereuse vliezen. Van daaruit is resorptie gemakkelijk. Een paar malen werd het digestie-kanaal als plaats van aangrijping gebruikt. Enkele keeren werden de longen van uit de trachea direct beleedigd. Het inbrengen der prikkels geschiedde door middel van een spuitje van Pravaz.

De veranderde organen werden in zwakke chroomzuuroplossingen gehard, vervolgens in alcohol bewaard. Doorsneden werden, na kleuring door picrocarminas ammoniae of haematoxyline, in glycerine onderzocht. Was voor het verband met endothelia de verzilveringsmethode noodig, dan werden uiterst zwakke, $\frac{1}{2}$ proc. nimmer te boven gaande, soluties van Nitras-Argenticus aangewend. De

praeparaten bleven daarin 12—18 uren in het duister, werden dan aan het licht blootgesteld, uitgewasschen met gedestilleerd water en na kleuring onderzocht.

§ 2. *Experimenten.*

Voordat ik mijn proeven meedeel, moeten een paar woorden gewijd worden aan de omstandigheden waaronder ik ze nam. Zij, die de lucht als drager van een virus tuberculosum aanzien, zullen dadelijk opmerken, dat dergelijke experimenten in Holland, waar een groot aantal phthisici voorkomen, genomen en nog wel in de nabijheid eener groote stad, in den tuin achter een ziekenhuis, van niet veel waarde zijn. Ze hadden op hooge bergen of op andere plaatsen, waar geen tering voorkomt, moeten worden verricht. Ik bevond mij echter in dezelfde omstandigheden als Klebs. In de laatste jaren is hier het vraagstuk der artificieele tuberculose niet bewerkt. De hokken, waarin de dieren leven, zijn nieuw en in de open lucht geplaatst. De verpleging er van is uitstekend.

Was er nu een gif in de lucht aanwezig, dan mag men vragen, waarom er zoo uiterst zelden hier spontaan tuberculeus lijden voorkomt. Onder ruim 30 konijnen, die voor andere doeleinden waren gebruikt, en mij dus als contrôle dieren ten dienste stonden, heb ik nooit longlijden kunnen vinden, en slechts driemaal veranderingen in de serosae aange troffen, waarbij knobbeltjes in het spel waren. Bij een dezer dieren had Prof. Talma voor eenige weken den ductus choledochus onderbonden; de sutuur was blijven

liggen, het mesenterium en het groote net waren met knobbeltjes bezaaid. Bij de beide anderen, die tijdens de zwangerschap tot verkrijging van de embryonen waren gedood, kwamen dergelijke knobbeltjes (die later beschreven zullen worden) in gering aantal voor. In het eerste geval is een aanwijsbare prikkel in het spel, in de beide laatste blijft het de vraag, welken invloed een zwangere uterus op de omgeving heeft.

Onder 31 dieren, die voor de eigenlijke proeven werden gebruikt, vond ik eenmaal een oud proces in de longen, dat niet kon beschouwd worden als een gevolg van de beleediging. Het betreft het volgende dier:

Volwassen wit konijn. (XX).

24 Sept. Doorsnijding der nn. recurrentes laryngei. Duidelijk trompet-ademen.

27 Sept. Het konijn is gestorven, tengevolge van het gangraeneus worden der linker nier, welke arterie en vena 24 Sept. waren onderbonden.

Sectie. In de bovenkwabben der beide longen zeer enkele hyperaemische plekken. De linker onderkwab valt niet samen, is grijs gehepatiseerd, zonder eigenlijke kaashaarden.

En om het ver gevorderd zijn en om het optreden in de benedenkwab, terwijl de bovenkwabben slechts weinig zijn aangedaan, gaat het niet aan, deze verandering op rekening te brengen van de drie dagen te voren geschiede zenuwdoorsnijding. Het mikroskoop bevestigt, dat wij hier met een oud proces te doen hebben, waarbij sterke endarteriitis aanwezig is en het granulatiweefsel

in de alveolenwanden door geringen cellenrijkdom en een sterk dik reticulum is gekenmerkt.

Wegens het zoo zelden optreden van spontaan lijden en wegens de plaats van hun voorkomen, meen ik de gevonden veranderingen op rekening van de ingebrachte prikkels te mogen stellen. De instrumenten, waarmee zij werden ingebracht, waren te voren nooit bij menschen gebruikt en de canules, waarmee rottende dierlijke producten werden ingespoten, zijn niet aangewend tot inspuiting met onbewerktuigde stoffen. Voor behoorlijke reiniging vóór en na de operatie is zorg gedragen. Alleen dus de ingebrachte stoffen komen in aanmerking. Dat dierlijke rottingsproducten somwijlen dat virus tuberculosum bevatten — al is het onwaarschijnlijk — het blijft mogelijk. Aan petroleum of rottende rijst mag men toch niet de eigenschap toekennen er de dragers van te zijn.

Een groot bezwaar kan gemaakt worden, in dien zin, dat producten van entozoa voor tuberkels werden aangezien. Ik geloof, dat nauwkeurig mikroskopisch onderzoek hiervoor kan vrijwaren. Of zij Echinocci, Strongyliden of Psorospermien heeten — als zij aanwezig zijn — vertoont het mikroskoop hen. Entozoa veranderen echter hun omgeving, en de veranderings-producten zouden werkelijk in rekening mogen worden gebracht. Die dieren werken als plaatselijke prikkels en doen een chronisch ontstekingsproces ontstaan. Psorospermien in de galbuizen, voeren bijna geregeld tot interstitieele leverontsteking. De galwand wordt verdikt, daaromheen woekert jong granu-

latieweefsel even als bij de monolobulaire levercirrhose tusschen de levercellen in. Dit granulatiweefsel neemt dikwijls den vorm van een knobbel aan, hangt aan het met psorospermien gevulde galvat en kan zelfs elementen bevatten, die veel op reuzencellen gelijken ¹⁾.

Ik zal niet zoover gaan als Klebs en, als ik bijv. in de lever entozoa vindt, een vergevorderde pneumonie, waar ik hen niet kan aantoonen, op rekening er van te stellen. Echter staan mij gevallen genoeg ten dienste, waar geen entozoa werden aangetroffen, waar ze dus niet de oorzaak van dergelijke processen hebben kunnen zijn.

Dat konijnen geen geschikte dieren voor proefneming zijn, is dus m. i. een ongegrond verwijt. Trouwens ook op honden gelukten de proeven, die ik nu ga meedeelen.

SERIE I.

Inspuitingen met rottend dierlijk weefsel in sereuse holten bij Konijnen.

Wit, jong konijn (IV).

10 Juli. In de buikholte door middel van een spuitje van Pravaz $\frac{1}{2}$ gram eener sinds 6 dagen rottende, erg stinkende vloeistof ingespoten. De rottingsproducten waren afkomstig van een stuk rundvleesch.

11 Juli. Het konijn is dood.

Sectie. Alle verschijnselen van acute Septichaemie.

¹⁾ Waarom men dat granulatieknobbeltje, al is een entozoon de aanleidende oorzaak, niet tuberkel mag noemen, evenals andere dergelijke knobbeltjes, begrijp ik niet.

Grijs, jong konijn (XII).

4 Aug. In de peritoneale holte $\frac{1}{2}$ gram van het sanguino-purulent, vele Streptobacterien bevattend vocht uit het pericardium eener aan traumatische puerperaal-infectie gestorven vrouw.

5 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Acute septicho-pyaemic. Peritonitis, Pericarditis, links Pleuritis. Veel coccos in het bloed en in de lymphoïde cellen van de exsudaten.

Wit, jong konijn. (XXI).

30 Sept. In de peritoneale holte $\frac{1}{4}$ gram van een stinkende vloeistof, geperst uit een gangraeneuse nier (konijn XX).

1 Oct. Het konijn is dood.

Sectie. Acute Peritonitis.

Wit, jong konijn. (I).

5 Juli. In de peritoneale holte $\frac{1}{4}$ gram eener vloeistof, waarin sinds den vorigen dag vleesch had gerot.

9 Juli. Weder $\frac{1}{4}$ gram eener dergelijke vloeistof, nu 5 dagen rottend.

10 Juli. Het konijn is dood.

Sectie. Sterk uitgezette huidvenae. Bij opening der buikholte, blijken de darmen door jonge pseudomembranen verkleefd. Eenige druppels purulent vocht in de peritoneale holte. Op het groote net en het mesenterium enkele grijze, veelal langs de bloedvaten gelegen, echter ook onafhankelijk daarvan voorkomende haardjes. (Zie later). Zij overschrijden de grootte eener speldeknoop niet. Geen echinococci. Lever, nieren, diaphragma en borstingewanden normaal.

Wit, jong konijn. (II).

6 Juli. $\frac{1}{2}$ gram als bij het vorige konijn.

16 Juli. $\frac{1}{2}$ gram als 6 Juli.

18 Juli. Het konijn is dood.

Sectie. Absces op de plaats der eerste injectie. In de buikholte een sanguino-purulent vocht. Tegenover de plaats van inspuiting op de serosa van het analogon der processus vermiformis een rij van kaasknobbeltjes, waarvan de grootste nog niet de grootte

eener erwt bereikt hebben. Geen echinococci. Darmen onderling verkleefd. Op het omentum en het mesenterium dergelijke grijze knobbeltjes als bij het vorige konijn. Uitgezette met het bloote oog zichtbare lymphbanen, die naar duidelijk gezwollen mesenteriale klieren gaan. De lever bevat haardjes van een witte stof. Zij zijn met elkaâr verbonden en volgen, reeds met het bloote oog waarneembaar, de galvaten. Diaphragma en borstorganen normaal.

Het mikroskoop leert, dat de haarden in de lever gevormd worden door psorospermien, die zich in de galvaten hebben genesteld. De galvaatwanden zijn verdikt; daaromheen en tusschen de levercellen woekert jong granulatiweefsel. In het reticulum jonge lymphoïde cellen en hier en daar groote protoplasma-massa's die met somwijlen meer dan 50 dergelijke lymphoïde cellen zijn gevuld en zich met karmijn zwakrood kleuren.

Grijs, jong konijn. (XXIII).

9 Oct. In de rechter pleuraholte 1 gram eener sints 2 dagen rottende vloeistof.

15 Oct. dito.

24 Oct. dito.

2 Nov. dito.

5 Nov. Het konijn is dood.

Sectie. In de buikholte een sanguino-purulent vocht. Jonge pseudomenbranen verbinden de darmen. Omentum en Mesenterium als bij de vorige konijnen vol van grijze haardjes, die dikwijls in het midden een donker puntje vertoonen. Er worden ook hier en daar geheel witte aangetroffen. Maag en darmen sterk uitgezet. Op de serosa slechts op enkele plaatsen knobbeltjes. Zwelling van Peyer'sche en solitaire follikels vooral in het ileum. Geen ulcera. Enkele echinococci langs het omentum. Gezwollen mesenteriale en retroperitoneale klieren. Lever groot en hard zonder knobbeltjes. Milt groot, groote corpora Malpighii. In het diaphragma aan de peritoneale zijde ongelijkmatig uitgezette lymphbanen, waaraan knobbeltjes. Nergens een eigenlijke kaashaard.

In de borstholte rechterzijds de beide pleuraplaten met

fungeuse woekeringen bezaaid, verdikt, plaatselijk vergroeid, met kaashaarden. De pleura diaphragmatica evenzoo. In den rechter longtop een erwtgroote caverne, daaromheen kleinere kaashaarden. De onderkwabben hyperaemisch, met pneumonien doorzaaid. Linker pleuraplaten in den top losjes vergroeid. In den linker longtop omschreven pneumonien Lymphklieren in het mediastinum gezwollen.

De grijze haardjes, die we bij de drie laatste konijnen zien, vereischen een nauwkeurige beschrijving. Somwijlen volgen zij de vaten, somwijlen liggen zij verspreid door het weivlies zonder eenige regelmaat.

Het zijn cellenhoopjes, die in de adventitia der bloedvaatjes gelegen zijn (wellicht dus met de lymphscheden in verband staan), of aan een klein vaatsteeltje hangen. Fig. 1 geeft er een afbeelding van. Meermalen gebeurt het, dat zij schijnbaar het vat afbreken.

Men kan de bloedcellen bevattende groote arterie vervolgen, tot ze hoe langer hoe dunner wordend geen roode cellen meer voert, maar uit eenige rijen spoelvormige cellen bestaat, wier lengteas met die van de arterie evenwijdig loopt. Op enkele plaatsen liggen daaroverheen spoelvormige cellen, wier lengteas loodrecht op die der eersten staat.

Bereikt zulk een jong vaatje nu het bewuste knobbeltje, dan lost het zich in een aantal takjes op, die elk uit één rij spoelcellen bestaan en het knobbeltje met een netwerk omspinnen. Het knobbeltje zelf bestaat uit lymphoïde op witte bloedcellen gelijkende elementen en uit ietwat ovale, een glinsterend kernlichaampje bevattende, kernen. Aan

de andere pool van het knobbeltje gekomen vereenigen zich die eencellige rijen weder tot het drie of vier cellenrijige dikke takje, dat verder loopend op andere plaatsen hetzelfde spel herhaalt. (Vergelijk fig. 5).

Over allen gaat, bij gelukte praeparaten, duidelijk de zilverteekening van de endotheliumcellen heen.

De grijze knobbeltjes, die zonder regelmaat door het weefsel verspreid zijn, bestaan evenzeer uit lymphoïde cellen.

Anders is het met de meer witte, glinsterende knobbeltjes, die we bij het volgende konijn bijna uitsluitend aantreffen. De cellen waaruit deze bestaan zijn grooter, bevatten een ovalen kern en een zich met carmijn rood kleurenden inhoud. Althans zoolang de knobbeltjes zeer klein zijn is dit het geval; zijn zij grooter, dan vertoonen de cellen zich gevuld met reflecteerende, glinsterende vetkogeltjes, somwijlen in zoo groot aantal, dat de karmijnkleuring achterwege blijft. Nooit gaat over deze cellenhoopjes de endotheliumkleuring heen. Het is mogelijk, dat zij direct uit het endothelium dat de serosa bekleedt ontstaan. Hunne witte kleur is waarschijnlijk aan hun groot vetgehalte te danken. Zij verschillen in wezen van de grijze, door hunne neiging om snel vetachtig te ontaarden. (Vergelijk fig. 8 en 10).

Het diaphragma van konijn XXIII bevatte knobbeltjes. De zilverteekening der lymphbaan-endotheliumcellen mislukte, gelijk gewoonlijk het geval was, wanneer het proces vergevorderd scheen.

De fungeuse granulaties der pleura bevatten omschreven granulomen. Zij bestaan uit jong granulatieweefsel in knobbelvorm: een reticulum met allerlei cellen, sommige reeds in een korrelhoopje veranderd, andere nog van een fraaien kern voorzien. Op figuur 6 is er een gedeeltelijk afgebeeld.

De pneumonie, waaraan het laatste konijn leed, vertoonde mikroskopisch het beeld eener interstitieele ontsteking. Onder de pleura, om de bronchi vindt men jong granulatieweefsel. De alveolenwanden zijn verdikt; plaatselijk puilt het granulatieweefsel, waaruit die verdikte wanden bestaan, in de lumina der alveolen uit. Somwijlen vult dit het lumen van eenige naast elkander gelegen alveolen op. Een soliede granulatieknobbel is daar. Nu eens ziet men de alveolen gevuld met groote en kleine cellen, waaromheen de dikke granuleerende alveolenwand concentrisch verloopt, dan weer hangt een granulatieknobbel aan een bronchus. Endobronchitis is overal aanwezig. Endoarteriitis obliterans wordt, vooral in de nabijheid van grootere kaashaarden, steeds gevonden. Vrij groote arteries voeren daardoor geheel geen of bijna geen bloed meer.

Bij deze 3 konijnen vinden we dus de tuberkels van Virchow. Hoopjes cellen in de adventitia van een vat. Het lympho-sarcoma, het granuloma of tuberkel-lymphoma der schrijvers vinden we in de fungeuse granulaties en in de longen van konijn XXIII terug. De wittere knobbeltjes beantwoorden aan de hoopjes endotheliumcellen

die Ziegler ¹⁾ als tuberkels beschouwt. Fraaier komen zij bij het volgende konijn voor.

Wit, jong konijn. (XXII).

2 Oct. Ingespoten in de peritoneaalholte $\frac{1}{2}$ gram eener enkel bacterien houdende emulsie. De fermenten zijn verwijderd door filtratie door een poreuse pot.

9 Oct. dito.

3 Dec. Het konijn is dood.

Sectie. Geen vocht in de buikholte. Darmen onderling vergroeid. Enkele echinococci. Het omentum en het mesenterium bevatten bijna uitsluitend witte glinsterende knobbels. De serosa der lever is er mee bezaaid. De lever zelve bevat psorospermien-kysten. Milt groot. Zwelling van mesenteriale klieren. Ongelijkmatig uitgezette lymphbanen op het diaphragma. Borstingewanden rechts normaal. Linker long in de bovenkwab eenige hyperaemische plekken, en enkele grijze pneumonische haardjes.

Het mikroskoop wijst in de linker long een beginnende interstitieele pneumonie aan. De lever, hoewel er interstitieele hepatitis aanwezig is en hier en daar knobbeltjes granulatieweefsel aan galvaten zitten, bevat te veel psorospermien, om in rekening te kunnen worden gebracht.

Het gelukt dus, met bacterien-houdende vloeistoffen plaatselijke ontstekingen op te wekken. Daarbij ontstaan knobbeltjes, die volkomen aan de eischen voldoen door Virchow en anderen aan een tuberkel gesteld.

Men kan hiertegen inbrengen, dat altijd de tuberkelschizomyceet aanwezig was. Hoe onwaarschijnlijk ook deze bewering klinkt, die zelfs volgens Nägeli's opvatting geheel in strijd is met de leer dier

¹⁾ Ziegler, Sammlung Klin. Vortr. N^o. 151 l. c.

lagere organismen, achtte ik het toch beter, met andere stoffen de proeven te herhalen, te meer daar de aanwezigheid der fermenten te schadelijk scheen, vele dieren te spoedig aan septichaemie te gronde gingen en de verwijdering der fermenten veel moeite en tijd kostte. Andere stoffen werden dus aangewend.

SERIE II.

Inspuitingen van kwik in sereuse holten bij konijnen.

Bont, jong konijn. (XIII).

12 Aug. Eenige druppels kwik door middel van een spuitje van Pravaz in de peritoneale holte gebracht.

13 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Sterke hyperaemie van alle ingewanden. Maag en darmkanaal sterk uitgezet. In de peritoneale holte worden kleine kwikbolletjes te midden van omschreven etterhaardjes teruggevonden. Echinococci. Lever met psorospermien. Milt, diaphragma en borstingewanden normaal.

Bont, jong Konijn. (XIV).

12 Aug. Eenige druppels kwik door middel van een spuitje van Pravaz ingespoten.

17 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Sterke vulling der bloedvaten van de ingewanden. Uitzetting der darmen. Heftige darmkatarrh. Geen zwelling van Peyer'sche of solitaire follikels. De kwikbolletjes worden teruggevonden te midden van etter- en kaashaardjes, tusschen welke meer doorschijnende strengen verlopen.

Pseudomembranen met knobbels bedekken de darmen. Het mesenterium en het omentum bevatten de bekende kleine grijze haardjes. De lymphklieren in het mesenterium zijn sterk gezwollen. Het diaphragma schijnt op het peritoneale bekleedsel enkele kleine knobbels te bevatten. Borstingewanden normaal.

Het mikroskopisch onderzoek leert dergelijke grijze haardjes, als in Serie I, in groot aantal op omentum en mesenterium kennen. Het diaphragma vertoont veel meer knobbeltjes dan makroskopisch het geval scheen. Die knobbeltjes liggen onmiddellijk onder het endotheliumbekleedsel van het peritoneum. Zij liggen vaak in de richting van bundels van langgerekte endothelia, de bekleeding der lymphbanen, die onmiddellijk onder het wand-endotheliumbekleedsel verlopen. De zilverteekening gaat tusschen de cellen die het knobbeltje samenstellen, door. Overgangen van de zilverlijnen in die der lymphvaatendothelia zag ik niet. De zilverlijnen van het wand-endothelium gaan er, zij het ook meestal minder scherp, overheen. Vrij zeker zijn dus die cellen uit het lymphvaat-endothelium afkomstig.

Bruin, jong konijn. (XXIX).

9 Nov. Eenige druppels kwik in de rechter pleuraholte.

25 Nov. Dito.

3 Dec. Het konijn is dood.

Sectie. Het onderhuidsbindweefsel vooral dat der ledematen oedemateus. Hier en daar uittreding van bloedkleurstof. Sero-purulent vocht in de buikholte. Tusschen de uitgezette darmen jonge pseudomembranen. Heftige maag- en darmkatarrh. Omentum en mesenterium vol grijze haardjes. Gezwollen mesenteriale klieren. Milt groot. Vetlever. Bleke nieren.

Borstholte. Rechts beide pleuraplaten verdikt, door pseudomembranen vereenigd. Daartusschen kaashaarden en kwikbollen. Op de pleura diaphragmatica ligt een rij kwikbolletjes, die elk het middenpunt van een klein kaashaardje uitmaken. Tusschen de grootere kaashaarden loopen grijze doorschijnende strengen. De eerste zijn uit massa's kleinere zamengesteld; in 't midden van elk een grooter of kleiner kwikbolletje. De rechterlong is in haar geheel roodbruin geïnfilteerd, in den top een paar kleinere reeds tot kaas vervallen haarden.

In de bovenkwab van de linker long hyperaemie en een omschreven grijze infiltratie.

Bruin, jong konijn. (XXVIII).

9 Nov. Eenige druppels kwik in de rechter pleuraholte.

25 Nov. Dito.

29 Nov. Het konijn is dood.

Sectie. Onderhuidsbindweefsel oedemateus. De darmen uitgezet, het slijmvlies geïnjecteerd en met ecchymosen bezaaid. Op het omentum en mesenterium de bekende haardjes. Echino-cocci. Vetlever. Diaphragma: uitgezette plaatselijke gezwollen lymphbanen in de peritoneale bekleeding.

Rechter pleuraplaten vergroeid door pseudomembranen, waartusschen kaashaardjes om kwikbollen. De rechterlong hyperaemisch, hier en daar grijze haarden, in den top kaashaardjes. Rechter pleurabekleedsel van het diaphragma met kaashaarden bezaaid. Linker borsthelft normaal.

Het mikroskopisch onderzoek der beide laatste konijnen stemt in bijna alle opzichten overeen. Bij geen van beide worden kwikbolletjes in de longen gevonden; de verdikte peura pulmonalis is er mee bezaaid. Zij zijn dus tot op zekere hoogte bewijzen, dat bij insputing in de pleuraholte de longen niet gekwetst worden.

In de onmiddellijke nabijheid van een kwikbolletje vindt men een hoopje degenereerende lymphoïde cellen; op zekeren afstand vindt men weder jong granulatie-weefsel. De strengen, die tusschen de grootere kaas- en kwikknobbels heen loopen, bestaan evenzeer uit dit jonge weefsel. De knobbeltjes er in beantwoorden, als zij makroskopisch nog grijs zien, aan granulomata. De pneumonie bij beide is in hoofdzaak interstitieel. Woekering van jong granulatiweefsel vooral onder de pleura, om de bronchi en langs de alveolen wanden.

Vormen die men gewoon is als tuberkels te beschrijven, komen in groot aantal voor. Knobbeltjes van granulatie-weefsel, met grootere of kleinere cellen tusschen het reticulum, nu eens om een bronchus, dan op de plaats van een aantal alveolen gezeten, zijn in elke grootere doorsnede te vinden. De haardjes op het mesenterium en omentum komen met de vroeger beschrevene overeen.

Kwikbolletjes zelve zijn een heftige prikkel; de cellen in hun onmiddellijke nabijheid, eer zij nog een progressieve metamorphose kunnen ondergaan, gaan te gronde. Er worden echter producten geresorbeerd en deze kunnen wij te hulp roepen, om de plaatselijke veranderingen in het peritoneum te verklaren. Veranderingen in lever en andere buikorganen worden bij deze proeven na 25 dagen nog niet gevonden.

SERIE III.

Inspuitingen van verschillende andere stoffen in de sereuse holten bij konijnen.

Zwartbont, jong konijn. (XXX)

9 Nov. 1 gram eener emulsie van rottende rijst in de rechter pleuraholte.

3 Dec. Het konijn is dood.

Sectie. Geen haardjes op omentum of mesenterium. Normale ingewanden. Lever vol psorospermien. Echinococci. Geen pleuritis. Longen, pericardium, hart normaal.

Bont, jong konijn. (XV)

14 Aug. 1 gram karmijnemulsie in de buikholte.

19 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Sanguino-purulent vocht in de buikholte. Darmen door pseudomembranen vereenigd. Enkele haardjes op omentum en mesenterium langs de bloedvaten. Overige ingewanden normaal.

Grijs, jong konijn. (IX)

29 Juli. $1\frac{1}{2}$ gram eener emulsie van rottende vlierbessen in de buikholte.

31 Juli. $\frac{1}{2}$ gram dito.

4 Aug. $\frac{1}{2}$ gram dito.

8 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Groote kaashaard om een der injectiewonden. Geen vocht in de buikholte. De darmen verkleefd door jonge pseudomembranen. De gewone haardjes op omentum en mesenterium. Geen klierzwellings. Uitgezette lymphvaten op het, evenals de borstingewanden, normale diaphragma.

Grijs, jong konijn. (XI)

29 Juli. $\frac{1}{2}$ gram eener emulsie van rottende vlierbessen in de buikholte.

31 Juli. $\frac{1}{2}$ gram dito.

4 Aug. $\frac{1}{2}$ gram dito.

Sectie. Absces om een der injectiewonden. Omentum en mesenterium met grijze haardjes bezaaid. Echinococci in groot aantal. Lever vol psorospermien-kysten. De dunne darmen vertoonen ulcera met witten kaasachtigen bodem. Zwelling van mesenteriale klieren. Lymphbanen op het diaphragma uitgezet. Overige ingewanden normaal.

Het mikroskoop leert, dat het geheele slijmvlies der darmen gevuld is met psorospermienkysten. In de epithelia der vlokken, voor zoover die nog aanwezig zijn, komen zij voor, in de vlokken zelve, tot zelfs in de lymphfollikels der ulcereerende plaques toe.

Grijs, jong konijn. (VI)

27 Juli. $\frac{3}{4}$ gram eener emulsie van rottende gekookte rijst in de buikholte.

31 Juli. $\frac{1}{2}$ gram dito.

4 Aug. 1 gram dito.

12 Aug. 1 gram dito.

24 Aug. 1 gram dito.

31 Aug. 1 gram dito.

22 Sept. 1 gram dito.

26 Sept. 1 gram dito.

4 Oct. 2 gram dito.

8 Oct. 3 gram dito.

19 Oct. 4 gram dito.

29 Oct. 3 gram eener emulsie van rottende gekookte rijst in de buikholte.

8 Nov. 3 gram dito.

15 Nov. 3 gram dito.

27 Nov. 3 gram dito.

5 Jan. 1 gram petroleum.

20 Jan. 1 gram petroleum.

1 Febr. 1 gram petroleum.

10 Febr. Het konijn door verbloeding gedood.

Sectie. Enkele pseudomembranen verbinden de darmen. Geen exsudaat in de buikholte. Veel vet langs de vaten van mesenterium en omentum, dat sterk verdikt en met knobbels bezet is. Echinococci. Sterke zwelling der mesenteriale klieren. Lever normaal. Geen psorospermien. Nieren met sterk uitgezette roode glomeruli Malpighi. Bleeke corticale substantie. Roode pyramiden. Milt normaal. Diaphragma vertoont op de peritoneale zijde ongelijkmatig uitgezette lymphbanen. Geen zwelling van klieren in het mediastinum. Geen jonge of oude pleuritis. Longen normaal.

Het mikroskoop vertoont de lymphbanen van het diaphragma, van afstand tot afstand gevuld met ovale van glinsterende kernlichaampjes voorziene elementen (vergelijk fig. 4).

Ik doodde het konijn in de overtuiging, dat het veel verder gevorderde veranderingen zou vertoonen. De knobbeltjes op het verdikte mesenterium bewijzen genoeg, dat het niet geheel vrij van veranderingen is gebleven. De omschreven cellenophooping, die in de lymphbanen worden gezien, naderen tot hetgeen Klebs als tuberkels afbeeldt.

Bont, jong Konijn. (VIII)

27 Juli. $\frac{1}{2}$ gram eener emulsie van rottende rijst in de buikholte.

31 Juli. 1 gram dito.

4 Aug. 1 gram dito.

9 Aug. Het konijn is dood.

Sectie. Uitgezette buikvenen, hyperaemische darmserosa. Omentum met knobbeltjes bezaaid. Ook op het mesenterium worden deze gevonden, maar in kleiner aantal. Echinococci. Nieren, lever en milt normaal. Zwelling der Peyer'sche follikels. Bij den overgang der dunne in de dikke darmen een kaashaard. Diaphragma aan de peritoneale zijde met haardjes bedekt. Geen gezwollen lymphklieren.

Linker pleuraplaten boven losjes vergroeid.

In de bovenkwab der linker long omschreven, grijze pneumonien. In de onderkwabben der beide longen hypostase.

Het mikroskoop doet weder in de bovenkwab der linker long interstitieele, diffuse pneumonie zien.

Zwartbont konijn (X.)

29 Juli. $1\frac{1}{2}$ gram eener emulsie van rottende vlierbessen in de buikholte.

31 Juli. $\frac{1}{2}$ gram dito.

4 Aug. 2 gram eener emulsie van rottende slootplanten.

12 Aug. 1 gram dito.

14 Aug. 1 gram dito.

31 Aug. 1 gram dito.

22 Sept. $1\frac{1}{2}$ gram dito.

26 Sept. $1\frac{1}{2}$ gram dito.

2 Oct. 3 gram dito.

19 Oct. 3 gram dito.

29 Oct. 1 gram dito.

8 Nov. 4 gram dito.

15 Nov. 4 gram dito.

27 Nov. 4 gram dito.

3 Dec. 4 gram dito.

4 Dec. Het konijn is dood.

Sectie. De darmen door oude en jonge pseudomembranen vergroeid. Het omentum en mesenterium zeer verdikt. Sterke zwelling der mesenteriale klieren. Haardjes in het diaphragma. Lever vol psorospermien.

Onder de pleurae pulmonales beiderzijds vele witte knobbeltjes ter grootte eener speldeknoop.

Het mikroskoop vertoont in het knobbelig verdikte mesen-

terium de als granulomata beschreven vormen. De knobbeltjes in de longen hebben entozoa tot middelpunt. Daaromheen een pneumonie. Psorospermien, hoewel die in grooten getale in de lever aanwezig zijn, komen niet in de longen voor.

Grijs, jong konijn (V).

27 Juli. $\frac{3}{4}$ gram eener emulsie van rottende rijst in de buikholte.

31 Juli. $\frac{1}{2}$ gram dito.

4 Aug. 1 gram dito.

12 Aug. 1 gram dito.

24 Aug. 1 gram dito.

31 Aug. 1 gram dito.

22 Sept. 1 gram dito.

26 Sept. 1 gram dito.

4 Oct. 1 gram dito.

9 Oct. 1 gram dito.

13 Oct. Het konijn is dood.

Sectie. Purulent vocht in de buikholte. Op het omentum de bekende haardjes; het is verdikt, evenals het mesenterium. Darmen door allerlei adhaesies met elkaar vergroeid. Milt 3 à 4 maal zoo groot als normaal, groote, niet uitpuilende knobbeltjes bevattende. Enkele mesenteriale klieren zoo groot als erwten. Borstingewanden normaal.

Wit, jong konijn (III.)

10 Juli. 1 gram eener emulsie van rottende rijst in de buikholte.

16 Juli. 1 gram dito.

24 Juli. 1 gram dito.

29 Juli. $1\frac{1}{2}$ gram dito.

31 Juli. 1 gram dito.

4 Aug. 1 gram dito.

12 Aug. 1 gram dito.

24 Aug. 1 gram dito.

22 Sept. 1 gram dito.

26 Sept. 1 gram dito.

4 Oct. 2 gram dito.

8 Oct. 2 gram dito.

19 Oct. 2 gram dito.

Het konijn is zeer mager geworden en heeft heftige diarrhoea.

29 Oct. 2 gram eener emulsie van rottende rijst in de buikholte.

8 Nov. 4 gram dito.

25 Nov. 4 gram dito

Het konijn is zeer mager, heeft beiderzijds piepende rhonchi en wordt 26 Nov. doodgeslagen.

Sectie. Sterke vulling van alle buikvenae. De darmen door knobbels bevattende pseudomembranen onderling verbonden. Het omentum en mesenterium verdikt, met uitpuilende, hier en daar kaasachtig geworden, knobbels bedekt. Aan het colon een ingekapselde, kastanje-groote kaashaard. De lever is groot, hard, bevat geen psorospermien, maar nauwelijks met het bloote oog zichtbare knobbeltjes. Nieren groot; in de corticale substantie dergelijke zeer kleine knobbeltjes. De nierkapsel er mee bezaaid.

In de dunne darmen, vooral in het ileum, gezwollen Peyer'sche plaques. Ulcera in het begin van het colon, met daaraan beantwoordende knobbels in de serosa. Sterk uitgezette, naar sterk gezwollen mesenteriale klieren loopende, lymphvaten. Het diaphragma aan de peritoneale zijde met knobbeltjes bezaaid, waaronder enkele, die in kaas zijn veranderd. Onregelmatig en knobbelig uitgezette lymphbanen.

De longen bevatten door het geheele weefsel kleine, nauwelijks zichtbare, grijze en witte knobbeltjes, te midden van een zeer weinig hyperaemisch weefsel. Zwelling van klieren in het mediastinum. Geen pleuritis.

Het mikroskopisch onderzoek der longen leert, dat al deze knobbeltjes uit granulatiweefsel bestaan. Een interstitieele pneumonie, die vooral sterk langs de bronchi ontwikkeld is en van daar op de alveolen overgrijpt, is aan te wijzen. Niet alleen treedt het granulatiweefsel om de bronchi in knobbelvorm op, ook groepen alveolen assimileert het en men ziet een aantal door dit weefsel verdikte wanden naar zulk een knobbel convergeeren. De cellen, die het bevat, zijn zeer klein. Opvallend is het, dat zoo uiterst weinig alveolen met cellen zijn gevuld. Er zijn plaatsen, waar het interstitieele weefsel zeer uitgebreide veranderingen vertoont zonder vulling der alveolen (vergelijk fig. 7).

De lever is de zetel van een diffuse interstitieele hepatitis. In de driehoekige tusschenruimten, waarin galvat, vena portae en arteria hepatica bij elkander liggen, vindt men knobbeltjes van klein-cellig granulatiweefsel, die somwijlen een reuzencel bevatten. Ook om de corticale vaten komen dergelijke knobbeltjes in de nieren voor.

Het diaphragma is bezaaid met cellenknobbels, die in en bij de lymphbanen gelegen zijn.

Hoewel dus rottende plantaardige producten in het algemeen gesproken geen gunstige resultaten geven, gelukt het door hun inwerking ontstekingsproducten, waarin knobbels voorkomen, te verkrijgen. Op het mesenterium vindt men ze dikwijls. In vele organen gelijktijdig aanwezige knobbels vindt men bij konijn III.

SERIE IV.

Injecties van petroleum in de sereuse holten van konijnen.

Bont, halfvolwassen konijn. (XVI)

14 Aug. In de peritoneale holte $\frac{1}{2}$ gram petroleum.

24 Aug. $\frac{1}{2}$ gram petroleum.

31 Aug. $\frac{1}{2}$ gram dito.

22 Sept. $\frac{1}{2}$ gram dito.

Een kaasabsces om de laatste injectieplaats wordt geopend.

26 Sept. $\frac{1}{2}$ gram petroleum.

3 Oct. $\frac{1}{2}$ gram dito.

8 Oct. $\frac{1}{2}$ gram dito.

19 Oct. $\frac{1}{2}$ gram dito.

Wederom een kaasabsces, dat naar buiten doorbreekt. Het konijn is zeer mager.

29 Oct. $\frac{1}{2}$ gram petroleum.

6 Nov. Het konijn is gestorven.

Sectie. Konijn zeer vermagerd. Het wandperitoneum met

kaasknobbels bedekt, mesenterium en omēntum met dergelijke knobbels van allerlei grootte bezaaid, maag, lever en milt door een groote kaasknobbelmassa vereenigd. Diaphragma aan de peritoneale zijde vol groote kaashaarden.

De lever bevat op doorsnede kleine knobbeltjes. Nieren bleek, vol knobbeltjes. Milt groot, bevat wittere knobbeltjes, twee, driemaal zoo groot als gewone glomeruli Malpighi. Maagserosa met knobbels bezet. Serosa der darmen eveneens. In het lumen van de maag puilt een duiveneigroote tumor uit. Deze bevindt zich aan de groote curvatuur. Hij gaat van het slijmvlies uit; de met knobbels bezaaide serosa en de verdikte muscularis zijn duidelijk herkenbaar. Op doorsnede bestaat hij uit:

1°. een in 't midden tot 1 cM. dikke kaashaard in de diepste lagen van het slijmvlies;

2°. een rood weefsel, waarin witte strengen een netvormige teekening geven; bloedlacunen door bindweefselstrengen begrensd;

3°. de onregelmatige op sommige plaatsen tot $\frac{1}{2}$ cM. verdikte eigenlijke klierlaag.

De tumor is dus histologisch te noemen: adenoma + cavernoma.

De dunne darmen vertoonen gezwollen, in het ileum ulcereerende Peyer'sche plaques.

Eenige kaasknobbels bedekken de pleura-zijde van het diaphragma; zwelling en verkazing van lymphklieren in het mediastinum. De pleuraplaten beiderzijds vergroeid. In de toppen der beide longen grijze haardjes te midden van een hyperaemisch weefsel. De onderkwabben diffuus geïnfilteerd.

Het mikroskopisch onderzoek der longen leert, dat ook hier interstitieele pneumonie bestaat; 't sterkst om de bronchi en onder de pleurae, zich van daar op de alveolenwanden voortzettend. De alveolen zijn met cellen gevuld, die dikwerf zeer groot worden; somwijlen bevat een alveole eene groote cel, die bijna het geheele lumen inneemt. Een afbeelding van een groep alveolen door granulatiweefsel opgevuld vertoont fig. 9. Zij doet zich voor als een knobbeltje granulatiweefsel en verdient ten volle den naam van granuloma.

De omslag van de pleura diaphragmatica op het pericardium,

dat weinig knobbeltjes bevat en gemakkelijk zonder rekking te onderzoeken is, vertoont door tusschenliggende cellen uit elkander gedrongen bindweefselfibrillen-bundels, die somwijlen, als zij in groot aantal bij elkander liggen, geheel met het beeld eens tuberkels overeenkomen.

De lever, als bij konijn III, met granulatieknobbeltjes tusschen de acini. Evenzoo in de nieren cellenknobbeltjes om de vaatjes der corticale substantie.

De milt bevat eveneens granulomata, bestaande uit lymphoïde cellen in een uiterst fijn reticulum, die door de grootte dezer cellen en het voorkomen van epitheloïde elementen van corp. Malpighi te onderscheiden zijn. In de nog niet in kaas veranderde knobbels zijn granulomata in overvloed te vinden; zelfs, wanneer zij kaas geworden zijn, is die structuur vaak in het korrelig veranderd weefsel te constateeren.

Over den tumor: zie konijn VII.

Zwart, jong konijn. (VII).

27 Juli. 1 gram eener emulsie van rottende rijst in de peritoneale holte.

31 Juli. 1 gram dito.

4 Aug. 1 gram dito.

12 Aug. 1 gram dito.

31 Aug. 1 gram dito.

22 Sept. 1 gram dito.

26 Sept. 1 gram dito.

4 Oct. 2 gram dito.

8 Oct. 2 gram dito.

19 Oct. 2 gram dito.

29 Oct. 4 gram dito.

3 Nov. 4 gram dito.

4 Jan. 1 gram petroleum.

26 Jan. 1 gram petroleum.

Sectie. Het konijn is zeer vermagerd. In het epigastrium wordt een platte hoefijzervormige tumor gevoeld, die in de buikholt zit, en niet van de lever afhankelijk schijnt.

1 Febr. 1 gram petroleum.

4 Febr. 1 gram petroleum.

8 Febr. Het konijn door verbloeding gedood.

Sectie. Overal op het peritoneum grootere en kleinere kaashaarden, in strengen gerangschikt. Omentum en mesenterium er mee bezaaid. Enkele echinococci er tusschen. Een streng volgt de taenia van 't colon descendens, gaat verder langs de milt en achter de maag om naar het diaphragma, dat zelf één grooteren en een aantal kleinere kaashaarden bevat. De geheele darmserosa met knobbels bezaaid.

De te voren gevoelde tumor zit aan de groote curvatuur van de maag, en is nagenoeg geheel gebouwd als die, welke bij konijn XVI voorkomt, behalve dat het bloedlacunen houdend weefsel hier is vervangen door een colloïde massa, waartusschen bindweefselsepta aanwezig zijn.

De lever en nieren normaal. In de milt een groote kaashaard. De dunne darmen met gezwollen en ulcereerende plaques.

Het diaphragma met knobbelige verhevenheden. De rechter long in den top, de linker in haar geheel hyperaemisch; beide met omschreven grijze zeer kleine haarden. De pleura pulmonalis links met kleine knobbeltjes bezaaid en, evenals die der andere zijde, met de pleura costalis vergroeid. Gezwollen lymphklieren in het mediastinum en om de trachea. Nergens in de borstholte kaasmassa's.

De mikroskopische verandering in de longen komt nagenoeg geheel met die bij het vorige konijn overeen. Overal granulatieweefsel in knobbelvorm, nu eens grootere, dan uiterst kleine cellen bevattend; gewoonlijk door sterkere ontwikkeling van het reticulum gekenmerkt.

De tumor, die bij beide dieren voorkomt is, wat de eigenlijke klierlaag betreft, als een zeer fraai adenoma der lëbklieren te beschouwen. Daaronder vindt men bij konijn XVI bloedlacunen, door bundels van jonge spoelvormige cellen begrensd; bij konijn VII een grootmazig reticulum met zeer kleine lymphoïde cellen. Ook bij konijn XVI komt dit weefsel in de onmiddellijke nabijheid van den kaashaard voor. De kaashaard is door degeneratie van dit weefsel ontstaan.

Uit deze beide voorbeelden blijkt, dat het zeer goed mogelijk is, van de peritoneale holte uit, interstitieele ontsteking in vele organen gelijktijdig op te wekken. Dat in de longen zelve nog geen kaasachtige verandering der producten werd aangetroffen, vindt genoegzaam verklaring in het nog niet ver genoeg gevorderd zijn van het proces, dat in de buikholte zulke verwoestingen heeft aangericht.

Zwartbont, jong konijn. (XXXI).

9 Nov. 1 gram rottende rijst in de rechter pleura-holte.

3 Dec. 1 gram petroleum.

4 Jan. 1 gram petroleum.

28 Jan. Het konijn wordt wegens de vermagering gedood.

Sectie. De rechter long valt niet samen. De beide pleuraplaten met elkaar en met het pericardium door kaashaarden bevattende pseudomembranen vergroeid. De pleurazijde van het diaphragma met kaashaardjes bezaaid. Gevasculariseerde pseudomembranen met kaashaarden zijn er van af te trekken. In den top der rechter long een groote caverne, daaromheen kaashaarden, het benedengedeelte rood geïnfiltreerd. In den top der linker long eveneens kaashaardjes. Pleura links normaal.

Lever vol psorospermien. Enkele entozoa. Omentum met kleine haardjes. Pseudomembranen verbinden de darmen. Deze zijn, evenals de andere ingewanden, normaal.

Wit, jong konijn. (XXVII).

9 Nov. In de rechter pleura-holte eenige druppels petroleum.

17 Nov. Het konijn is dood.

Sectie. Enkele haardjes op het omentum en op het diaphragma, Gezwollen mesenteriale klieren. Spijsverteringskanaal, lever, nieren en milt normaal.

De beide rechter pleuraplaten verdikt, met fungeuse uitwassen bezet; daar tusschen kaashaarden, door pseudomembranen met elkander vereenigd. In den rechter longtop een erwtgrootte kaasgaard. De geheele long overigens met kaashaardjes bezaaid. De

linker long, behoudens een weinig hyperaemie, normaal. De pleurazijde van het diaphragma rechts bevat kaashaardjes.

Konijn XXVI.

9 Nov. In de rechter pleuraholte eenige druppels petroleum.

6 Jan. Het konijn is dood.

Sectie. Het dier is zeer mager. In de buikholte sanguino-purulent vocht. Sterke pseudomembranen met knobbels verbinden de darmen, wier serosa met knobbeltjes bezaaid is. Mesenterium en omentum zijn verdikt en bevatten knobbels. Echinococci. De lever met knobbels. De milt groot met witte knobbels. Geen ulcera in de darmen. Zwelling der klieren. De pleurazijde van 't diaphragma met kaashaarden. De longen vallen niet samen. Pleuraplaten beiderzijds met funguese uitwassen en kaashaarden bedekt. Parietaal en visceraal blad van het pericardium met funguese, tot kaas vervallende weekeringen bezaaid.

In den top der rechter long een groote kaashaard; door de geheele long kaasknobbels verspreid.

De linkerlong sterk hyperaemisch en geïnfilteerd, in den top evenzeer kaashaarden. In het mediastinum en om de trachea geheel verkaasde klieren.

Ook bij deze drie dieren is in de longen de interstitieele pneumonie hoofdzak en komt het granulatieweefsel in knobbelvorm, als granuloma, voor. In vele kaashaarden is de vroegere bouw nog te vervolgen.

De hardjes op het omentum, zoo dit nog niet te zeer verdikt is, zijn van denzelfden vorm als bij de eerste konijnen beschreven werd.

De interstitieele hepatitis in knobbelvorm als bij III en XVI.

Evenals het gelukt van de buikholte uit in vele organen interstitieele ontsteking op te wekken, gelukt dit wanneer men in de pleuraholte de primaire ontsteking opwekt. In het laatste geval zijn de veranderingen in de borstholte veel verder gevorderd, dan in de buikholte.

SERIE V.

Inspuitingen van verschillende stoffen bij honden.

Hond A; kleine, zwarte teef.

25 Sept. 1 gram eener emulsie van rottende rijst in de rechter pleuraholte. Temp. 38.6 ° C. in den anus.

26 Sept. 39.8 ° C. in den anus.

1 Oct. 39.2 ° C. in den anus.

9 Oct. 1 gram rottende eieren in de rechter pleuraholte.

11 Oct. Temp. 38.8 ° C.

16 Oct. 1 gram rottende eieren op dezelfde plaats. Temp. 38.6 ° C.

23 Oct. 1 gram rottende eieren dito Temp. 38.8 ° C.

8 Nov. 1 gram petroleum. dito Temp. 38.8 ° C.

Reeds nu is door percussie een omschreven gedempte plek te vinden, waar men vochtige rhonchi hoort. De hond hoest niet.

12 Nov. 1 gram petroleum in de rechter pleuraholte Temp. 38.6 ° C.

27 Nov. 1 gram dito. Temp. 38.6 ° C.

6 Dec. 1 gram dito. Temp. 38.8 ° C.

9 Dec. De hond wordt door verbloeding gedood. Van de aorta uit worden de bloedvaten met een oplossing van gelatine en carmijn, die door de capillaria heengaet, opgespoten.

Sectie. De serosa en ingewanden normaal.

De rechter long bezit een zeer verdikte, plaatselijk met het costale blad vergroeide pleura. In de middenkwab een omschreven pneumonie ter grootte van een duivenei. In het midden daarvan een kleine, vuile etter bevattende, holte; daaromheen eenige kaasachtig veranderde haardjes. Over de zeer pigmentrijke long zijn een aantal speldeknopgrootte wittere plekje verspreid.

Het mikroskopisch onderzoek leert, dat de kleine witte plekje plaatselijke pleuraverdikkingen zijn. De pneumonie is wederom een echte interstitieele, naar het gezonde longweefsel toe een ware desquamatieve. Om de grootere bloedvaten en de bronchi zet het granulatiweefsel zich voort en treedt daar somwijlen in knobbelvorm op.

Hond B. kleine, zwartbonte teef.

3 Jan. 1 gram petroleum in de rechter pleuraholte.

8 Jan. 1 gram dito. (Een groot abces met vuile etter heeft zich ontwikkeld op de injectieplaats; het wordt geopend).

19 Jan. 1 gram petroleum in de peritoneale holte.

2 Febr. 1 gram dito.

10 Febr. 1 gram dito.

17 Febr. De hond wordt gedood.

Sectie. Een klein abces tusschen de spieren op de plaats der laatste injectie. Het omentum is verdikt en zeer vetrijk. Zeer veel vet langs de vaten in het mesenterium, dat hier en daar met knobbeltjes, langs bloed- en lymphbanen, bedekt is. De darmen zijn door allerlei pseudomembranen tot een grooten bal vergroeid, zoodat het mesenterium slechts op enkele plaatsen te herkennen is. Bij de outwarring komen dikke pakketten gezwollen mesenteriale klieren te voorschijn. Milt, niet groot, bevat een aan de oppervlakte uitpuilenden haard van 2 Ctm. diameter, waarin zich een aantal witte resistente knobbels vertoonen. Rechter nier groot; zonder zichtbare knobbeltjes. Bij het aftrekken der kapsel gaat het nierweefsel mede. De andere nier normaal.

Diaphragma (peritoneale zijde) vol uitgezette lymphbanen, met haardjes. Evenzeer aan de pleurazijde. Een der mediastinale klieren verkaasd, de andere gezwollen. De pleurae bezaaid met knobbeltjes, die veelal een weinig pigment bevatten. Linker long normaal. De onderkwab der rechter long hyperaemisch en oedeematus; vlak onder de pleura een erwtgrootte geelachtig geïnfilteerde haard.

Het mikroskoop leert, dat de pleuraknobbeltjes op het gedeelte van het parietale blad, dat aan het mediastinum grenst en zonder rekking onderzocht kan worden, in de lymphscheden van de bloedvaten en in de lymphvaten zelve zitten. Zij zijn in fig. 2 en 11 afgebeeld. Zij bestaan uit lymphoïde cellen; het blijken geheel dezelfde knobbels te zijn, die Virchow tuberkels noemde. De haarden in de milt bestaan uit groepen granulatieknobbels.

Ook bij deze honden komen dus de tuberkels van sommige schrijvers in de ontstekingsproducten voor. Vooral bij hond B zijn de pleura- en miltknobbels zeer duidelijk, de door Virchow zoo genoemde tuberkels.

SERIE VI.

Inspuitingen van Petroleum per anum.

Zwartbont, jong konijn. (XXXII).

9 Nov. Ongeveer 10 gram petroleum per anum ingespoten.

11 Nov. Het konijn is dood.

Sectie. Sterke vaatinjectie op de serosa der dikke darmen. Troebel mesenterium met haardjes. Echinococci. Psorospermien in de lever. Het slijmvlies van het colon sterk veranderd, kan in stukken van de onderliggende lagen afgetrokken worden. Geen opvallende veranderingen in de overige buikorganen. Uitgezette lymphbanen op het diaphragma.

In de rechter long een hyperaemische plaats in het ondergedeelte der boven- en het bovengedeelte der middenkwab. Beginnende infiltratie.

Het mikroskoop wijst ook hier reeds beginnende interstitieele pneumonie aan.

Hoewel zeer mogelijk van de petroleuminspuiting afhankelijk, zouden in dat geval de knobbels op het mesenterium en de longaandoening (die van zeer jongen datum is) zeer spoedig na de inspuiting opgetreden zijn. Het resultaat moet daarom twijfelachtig genoemd worden.

Zwartbont, jong konijn, (XXXIII)

9 Nov. Ongeveer 10 gram petroleum per anum ingespoten.

19 Nov. Nogmaals dezelfde hoeveelheid ingespoten.

6 Dec. Het konijn is dood.

Sectie. Sterk uitgezette bloed- en lymphbanen op het peritoneum viscerale. Mesenterium bevat kaasknobbels en de gewone grijze hardjes. Deze worden ook op het omentum gevonden. Zwelling der mesenteriale klieren en verkazing er van. In de buikholte puilt van uit de kleine bekkenholte een zeer groote kaasknobbel uit. Hier zijn de veranderingen het grootst. Het diaphragma bevat uitgezette, plaatselijk verdikte lymphwegen.

Zeer ver gevorderde proctitis en periproctitis. De serosa der dikke darmen met knobbels bezaaid, welke door witte strengen verbonden zijn.

De longen vallen samen; aan de oppervlakte en op doorsnede vele roode geïnfiltreerde plekken. Door het mikroskoop wordt daar wêr de aanwezigheid van geringe interstitieele ontsteking geconstateerd, die in omschreven hardjes optreedt. In fig. 5 is een der hardjes van het omentum afgebeeld, welke reeds vroeger zijn beschreven.

Van het darmslijmvlies uit, kan zich dus ontsteking langs lymphbanen in het peritoneum en zelfs tot in de longen voortplanten.

SERIE VII.

Directe belediging der longen bij konijnen.

Wit, jong konijn. (XXIV).

24 Oct. 1 gram carmijnemulsie in de trachea ingespoten.

25 Nov. Dito.

Het konijn reageert er volstrekt niet op.

21 Jan. Door verbloeden wordt het konijn gedood. De arteries van de carotis uit met gelatine-carmijn-oplossing, die door de capillaria heengaat, opgespoten.

Sectie. De geheele long fraai rood opgelopen. De beide onderkwabben zijn geïnfiltreerd en vallen niet samen. Pleurae en buikingewanden normaal.

Het mikroskoop leert, dat de pneumonie in de onderkwabben

in hoofdzaak *interstitieel* is. Granulatieweefsel langs de interstitia; de alveolen meest met groote cellen gevuld. De cellen in het nieuwe weefsel zijn eveneens zeer groot. Ook hier is dikwijls een plaatselijke woekering te vinden, zoodat er een echt granuloma te zien is.

Wit, jong konijn. (XXV).

24 Oct. Eenige druppels kwik in de trachea.

25 Nov. Dito.

29 Nov. Het konijn is dood.

Sectie. Buikorganen normaal

De longen vallen niet samen. Overal etterhaardjes rond de bronchi, in het midden waarvan zich een kwikbolletje bevindt. Om het etterhaardje meest een grijzere omgeving. Overigens hyperaemie met diffuse infiltratie, welke het mikroskoop weder doet kennen als een *interstitieel* proces. De alveolen bevatten meestal meer groote en kleine cellen, dan bij de andere konijnen het geval is. De interstitia der longalveolen zijn verdikt; het granulatieweefsel treedt menigmaal ook hier, meestal op zekeren afstand der kwikbolletjes in knobbelvorm op.

Gelukte het bij deze beide proeven niet, de ontsteking zich te doen verspreiden naar andere organen, in de longen zelve komen velerlei ontstekingsproducten in knobbelvorm voor.

Bij alle konijnen, waar veranderde organen worden aangetroffen, staan dus de interstitieele processen op den voorgrond. Die processen vereischen een nadere beschrijving.

De voortleiding langs de lymphwegen van uit het peritoneum door het diaphragma heen, naar de longen en de pleura en ook omgekeerd kon worden geconstateerd. Lang voordat vergevorderde veranderingen optreden, maken reeds ongelijkmatige lymphvaatuitzettingen het

waarschijnlijk, dat de lymphwegen eene rol bij het proces spelen. Dan vindt men op daartoe geschikte plaatsen ¹⁾ de fibrillenbundels door lymphoïde cellen uit elkander gedrongen, de lymphwegen met cellen opgevuld.

In de longen worden de verst gevorderde pathologische producten steeds om de bronchi en onder de pleurae aangetroffen. Zijn de prikkels in de pleuraholte aangebracht, dan staan de verschijnsels eener pleuro-pneumonie op den voorgrond. Bij van uit de buikholte voortgeleide processen domineert de broncho-pneumonie. Beide komen meest gelijktijdig voor.

Het product van deze ontstekingsprocessen is altijd granulatieweefsel.

Gewoonlijk is dit door cellenrijkdom en een reticulum gekenmerkt. Meestal komt het voor, dat drieërlei elementen gelijktijdig in dit weefsel aanwezig zijn: lymphoïde cellen, ovale kernen met één of meer glinsterende kernpuntjes en epitheloïde cellen, van één of meer kernen voorzien. Somwijlen gebeurt het ook, dat het reticulum zeer sterke ontwikkeling bereikt, dat dikke vezelachtige strengen slechts zeer weinige en zeer kleine mazen openlaten. Allerlei combinaties van reticulum en cellen kunnen

¹⁾ Het centrum tendineum van het diaphragma. Nog fraaier op het pleurastukje, dat zich van het diaphragma omslaat tegen het parietale blad van het pericardium. Gemakkelijk is dit zonder reking onder het mikroskoop te brengen. Men ziet dan bij gelukte zilverteekening: *a.* het pleura-endothelium, *b.* de fibrillenbundels met hun lymphbanen, *c.* het endothelium van het pericardium parietale.

voorkomen. Nu eens bevat het bijna alleen groote cellen, dan weer liggen geen andere dan lymphoïde elementen in een uiterst fijn reticulum enz.

Dit granulatieweefsel woekert langs de wanden der bronchi en breekt zelfs in het lumen door. Om de bloedvaten vindt men het steeds opgehoopt. Het woekert verder langs de interstitia der alveolen, puilt in hun lumen uit en kan dit opvullen. Bijna altijd worden er omschreven woekeringen bij gevonden; knobbels, granulomata treden op.

Nu eens hangen deze in of aan een bronchiaalwand, dan weer is een bloedvat het middelpunt er van; dan weer bestaat het knobbeltje uit een met granulatieweefsel gevulde alveole.

Altijd, zelfs in het jongste granulatieweefsel, worden veranderingen in de bloedvaatwanden aangetroffen. Men vindt de adventitia der capillaria met ovale kernen en lymphoïde cellen geïnfilteerd, het lumen veelal met witte bloedcellen gevuld. Tegelijkertijd woekert in de grootere vaten de intima, waardoor het kan gebeuren, dat het tot volkomen sluiting van groote vaten komt. Dan zijn ook altijd kaasachtige veranderingen van het granulatieweefsel aanwezig.

Terwijl dit alles in de interstitia plaats vindt, blijven ook de oppervlakten niet onveranderd. Zwelling en infiltratie van de slijmvliesplooien der bronchi treft men altijd aan. Heftige katarrh der bronchi, vulling der lumina met ettercellen, meestal in een fibrine-reticulum gelegen, zijn dikwijls te constateeren. Ook vertoonen zich verande-

ringen in het bronchiale epithelium; dikke lagen tusschenstof scheiden de enkele cellen. Totale ondergang van dit epithelium komt voor. Soms woekert het, natuurlijk op atypische wijze, in het lumen of in het slijmvlies der bronchi.

De alveolen vullen zich met groote en kleine cellen, die dikwijls vetkorrels en nu eens niet, dan weer wel een duidelijken kern bevatten.

Het kan voorkomen, dat de sterke interstitieele ontsteking zeer weinig veranderingen in het epithelium van alveolen en bronchi heeft te weeg gebracht; de alveolen zijn dan wel vernauwd door, of opgevuld met granulatieweefsel, maar bevatten geen cellen en katarrh der bronchi is slechts in geringe mate aanwezig.

Keeren wij echter tot onze knobbels, tot de granulomata, terug. Worden er reuzencellen in aangetroffen? Om die vraag te beantwoorden, moet men eerst overeenkomen, wat daaronder moet worden verstaan. Vraagt men, wat in den loop der jaren reuzencel *genoemd* is, dan kan men er op antwoorden: een binnen vrij duidelijke grenzen besloten korrelhoopje met eenige kernen.

Vraagt men daarentegen, welke beteekenis de verschillende onderzoekers aan die reuzencel hebben gehecht, dan is het antwoord minder gemakkelijk te geven.

Daartoe wordt het best medegedeeld, wat de bedoelde personen van de genese hebben gedacht, omdat daaruit van zelf resulteert, welke vormen zij als reuzencellen beschreven.

Twee meeningen worden in betrekking tot die genese

verdedigd. De eene luidt, dat zij van praeëxisterende cellen afstammen; de andere zegt, dat geen cellen, maar doorgesneden bloed- of lymphvaten onder dien naam beschreven zijn. Beide meeningen tellen voorstanders.

Langhans ¹⁾, die hen het eerst uitvoerig beschreef, liet reuzencellen uit kernlooze spoelvormige protoblasten ontstaan, welke eerst later kernen verkregen. De kernen rangschikken zich gewoonlijk langs den wand; zelfs achtte hij die kernstelling kenmerkend. Sommige waren voorzien van een uit saamgedrukte spoelcellen bestaanden mantel.

Schüppel ²⁾ leidde ze af van broedcellen, die in het bloed circuleerden en al verdedigde dus ook hij hun ontstaan uit praeëxisterende elementen, hij kende toch de bloedvaten een belangrijke rol toe.

Rindfleisch ³⁾ en Klebs ⁴⁾ verdedigden het ontstaan dier reuzencellen uit de endotheliumcellen der lymphbanen. Buhl ⁵⁾ sloot zich bij die meening aan. Wagner ⁶⁾ meende hun genese uit levercellen te hebben geconstateerd. Ziegler ⁷⁾ zag ze in capillaire ruimten tusschen twee dekglasjes optreden, beschouwde reuzencellen door samengroeiing van witte bloedcellen gevormd en hield ze voor aanleg van vaten.

¹⁾ Langhans, l. c.

²⁾ Schüppel, l. c.

³⁾ Rindfleisch, l. c.

⁴⁾ Klebs, l. c.

⁵⁾ Buhl, l. c.

⁶⁾ Wagner. Das tuberkelähnliche Lymphadenoma.

⁷⁾ Ziegler, l. c.

Hering ¹⁾ meende, dat het doorgesneden lymphvaten waren. Aart Vos ²⁾ zag doorgesneden gethromboseerde bloedvaten met of zonder tegen den wand geplaatste kernen, met een mantel (d. i. den doorgesneden bloedvaatwand) te midden van kleincellige granulomata, en beschouwde die vaten als reuzencellen. Door vele anderen werd die meening gedeeld. Men ziet verschil van opinie is er genoeg.

Trouwens niet alle reuzencellen hebben denzelfden oorsprong. Prof. Talma zag den inhoud van alveolen, wier wanden door granulatieweefsel concentrisch waren verdikt, samengedrukt worden. Alle overgangen, van duidelijke celteekening af tot een vormlooze korrelmassa, waarin later kernen optreden, nam hij waar. De geheele alveole geleek dan op een granuloma met een reuzencel.

Bij konijnen komen granulatie-knobbels met groote, meerkernige cellen voor. Waarom die knobbels onder den naam van granuloma met reuzencel beschreven?

Bij konijnen treft men ook vaten, met witte bloedcellen of met een korrelige detritusmassa gevuld, in het midden van een granuleerend knobbeltje aan. Zeer dikwijls zijn dergelijke vormen tuberkels genoemd.

Bij konijnen is de waarneming van Prof. Talma te bevestigen. Mag die alveolen ook al tuberkels noemen? Het wordt meermalen gedaan.

¹⁾ Hering, Histologische und Experimentelle Studien über Tuberculose. Berlin, 1878.

²⁾ Aart Vos. Het ontstaan van tuberkels, enz. Dus. Znaug. 1872.

In ieder geval zijn er knobbeltjes genoeg waargenomen, die door de meesten als tuberkels met reuzencellen zijn beschreven.

Het granulatiweefsel, diffuus of als knobbel optredend, kan necrobiotisch worden, kaasachtig ontaarden; in het ontaarde weefsel kan men nog langen tijd de vroegere structuur terug vinden.

Ook in de lever komen die granulomata voor, nl. in de driehoekige ruimten, welke de elkâar rakende acini openlaten. In de gevallen, waar zij werden aangetroffen, was altijd een interstitieele, monolobulaire, intercellulaire hepatitis aanwezig. Ook in de nieren werden ze aangetroffen om de vaten der corticale substantie. In de milt waren zij door rijkdom aan lymphoïde cellen, hoewel ook grootere cellen niet gemist werden, en door een dun reticulum gekenmerkt.

§ 3. *Verkregen resultaten.*

De uitkomsten der experimenten in de vorige paragraaf medegedeeld, laten zich, om gemakkelijk een goed overzicht te verkrijgen, tot de volgende tabel vereenigen.

30 KONIJNEN.

- | | |
|---|---|
| A. Onbruikbaar, wegens te voren bestaand lijden: | |
| konijn XX en wellicht ook konijn XXXII . . . | 2 |
| B. Ongevoelig voor den ingebrachten prikkel: konijn | |
| XXX | 1 |

- C. Wegens te spoedigen dood geen producten van chronische ontsteking bij de konijnen IV, XII, XIII, XXI 4
- D. Plaatselijke producten van chronische ontsteking:
1. Het peritoneum is er de zetel van bij de konijnen I, II, V, IX, XI, XIV, XV, VI, VIII en X ¹⁾. 10
 2. In de longen komen zij voor bij de konijnen XXIV, XXV 2
- E. Producten van chronische ontsteking in meer of minder verwijderde organen:
1. Na primaire ontsteking van het peritoneum gevonden in de longen enz., bij de konijnen XXII, III, VII, XVI 4
 2. Na primaire ontsteking van de pleura gevonden in de longen alleen of in meer organen, bij de konijnen XXIII, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXXI 6
 3. Na primaire ontsteking van het darmslijmvlies in het peritoneum en verder, bij konijn XXXIII. 1

2 HONDEN.

- A. Na ontsteking der pleura circumscripte pneumonie, bij hond A 1
- B. Na ontsteking der beide serosae plaatselijke en voortgeleide producten, bij hond B 1

¹⁾ Slechts de zeer duidelijk sprekende gevallen van algemeene knobbelverspreiding zijn als zoedanig opgenomen.

Allereerst moet er nogmaals op gewezen worden, *dat bij geen enkel der vermelde experimenten een prikkel werd ingebracht, die als de drager van het virus tuberculosum kan worden aangezien.*

Ten gevolge van de inwerking dier prikkels treden ontstekingsproducten op, die zich somwijlen door den knobbelvorm kenmerken.

De knobbeltjes, die Virchow tuberkels noemde, cellenhoopjes in de adventitia der vaten, worden bijna bij ieder proces aangetroffen: *het heeft dus geen zin hen afhankelijk te stellen van het virus tuberculosum* Die knobbeltjes zijn afgebeeld in het mesenterium van een konijn (fig. 1) en in de pleura van een hond (fig. 2 en 11). Een blik op die afbeeldingen zal voldoende zijn, om het bewijs te leveren, dat aan niets anders kan gedacht worden.

Wat Virchow tuberkels noemt, zijn dus niet anders dan producten, die bij vele chronische ontstekingsprocessen kunnen voorkomen. Het leidt tot verwarring, wanneer men die producten tuberkels noemt en aan dit woord een andere dan eene descriptieve beteekenis hecht.

Uiterst nauw met die knobbels verwant, altijd gelijktijdig met hen aanwezig, zijn de cellenhoopjes, die aan jonge, nieuwgevormde, nog geen bloedcellen voerende vaatjes hangen en door takjes dier vaten omsponnen worden. (Vergelijk fig. 5).

Nevens deze komen bij een aantal konijnen wittere knobbels voor, die niet aan bloedvaten gelegen zijn, uit groo-

tere cellen met ovale kernen zijn samengesteld, waartusschen de zilverteekening van het wandendothelium zich soms vertoont. (Zie fig. 8 en 10). Die cellen zijn van dit endothelium af te leiden en kunnen uitgegroeide lymphoïde cellen zijn.

Ziegler noemde zulk een hoopje cellen *tuberkel*; bij mijn proeven traden zij op, zonder dat er questie kon zijn van een *virus tuberculosum*.

De *granulomata* van vele schrijvers (vergelijk fig. 6 en fig. 12) *tuberkels* te noemen en als producten op te vatten, die kwaadaardige eigenschappen bezitten, die het ziektebeeld *tuberculose* bepalen, gaat niet aan. Toch doet men het. Weer ontstonden zij in mijne proeven ten gevolge van verschillende prikkels; van *virus tuberculosum* geen sprake.

Klebs eischt van den *tuberkel*, dat hij in vele organen in grooten getale en in de lymphbanen voorkome.

Een specifiek gif werkt in onze gevallen niet in, toch komen in vele organen knobbeltjes voor, is hun verspreiding en somwijlen hun afhankelijkheid van de lymphbanen te constateeren, (vergelijk fig. 3, 4 en 11) en is hun voorkomen in *vele organen gelijktijdig* met zekerheid viermaal aan te toonen.

Scheen de noodzakelijke inwerking van een specifiek gif reeds „a priori” onjuist, waren er theoretisch gewichtige bezwaren tegen een dergelijke opvatting te maken; de experimenten bewijzen volkomen, dat een specifiek gif niet noodig is voor het ontstaan der *tuberkels*.

§ 4. *Conclusies.*

Wij hebben gezien, dat door Reinhardt de beteekenis van den miliairen knobbel als ontstekingsproduct was in het licht gesteld.

Wij hebben gezien, dat door Virchow een kleiner knobbeltje was aangewezen, om de rol te vervullen, vroeger aan den miliairen tuberkel toegekend.

Wij hebben gezien, dat sommigen twijfelden aan het voldoende zijn van den vorm voor de bepaling van den tuberkel, dat daarom door Villemin en na dezen door Klebs, de voorslag werd gedaan, om een aetiologisch moment in de definitie op te nemen. Dit moment was het optreden na een infectiestof.

Uit de algemeene verspreiding langs de lymphwegen door het geheele lichaam heen en uit de inoculatie en voederingsproeven werd afgeleid, dat het de „eminente Infectiousfähigkeit” is, die den knobbel kenmerkt.

Mijne experimenten bewijzen, dat bij inspuiting der meest verschillende stoffen in de sereuse holten, ja zelfs per anum, meestal lokale, maar in sommige gevallen algemeen verspreide knobbels voorkomen. Dat die knobbels *alleen* ten gevolge van een infectiegif kunnen ontstaan, loochen ik daarom. Tot dit resultaat geven de uitkomsten der experimenten mij het recht.

In betrekking tot de in de inleiding gestelde vragen is dus het antwoord gemakkelijk te geven. *De tuberkel is niet het product eener specifieke ontsteking. Hij is*

produkt eener ontsteking, ook als zij opgewekt wordt door een niet-specifiek agens.

Hieruit meen ik ten slotte de volgende stellingen te mogen afleiden.

Het woord tuberkel mag niet anders dan in den zin van knobbel gebruikt worden. Omdat de specifieke beteekenis van dit woord burgerrecht verkregen heeft, is het dus beter niet meer van tuberkels, maar van knobels of knobbeltjes te spreken, wier samenstelling men nauwkeurig kan beschrijven.

Hoezeer het ook mogelijk is, dat somwijlen door infectie op zeer verschillende plaatsen nagenoeg gelijktijdig knobels optreden, is een infectie theorie ter verklaring van hun ontstaan niet noodig, in de meeste gevallen zelfs onjuist.

De geschiedenis van den tuberkel leert, hoe gevaarlijk het is uit den vorm iets omtrent de aetiologie van den tuberkel te willen opmaken.

BESCHRIJVING DER PLATEN.

Pl. I. Fig. 1. Uit het mesenterium van konijn XXIII is een stuk in natuurlijke grootte afgebeeld.

- a.* het daarin verloopende bloedvat.
- b.* daarlangs liggende knobbels (de tuberkels van Virchow).
- c.* onafhankelijk van de bloedvaten, verspreid in het weefsel voorkomende knobbels.

Fig. 2. Uit de pleura van hond B. Zeiss A A (met eene objectief-lens afgeschroefd) Oc. I. $\frac{20}{1}$.

- a.* de daarin verloopende bloedvaten.
- b.* knobbels in de adventitia (lymphscheiden) dier vaten.

Fig. 3. Uit het diaphragma van konijn XIV. Zeiss E. Oc. I. $\frac{300}{1}$.

De figuur stelt een onmiddelijk onder het endotheliumbeksleedsel van het peritoneum gelegen cellen-
hoop voor. Waarschijnlijk zijn die cellen uit het
endothelium der lymphvaten afkomstig.

Fig. 4. Uit het diaphragma van konijn VI. Zeiss C C Oc. I. $\frac{120}{1}$.

- a.* lymphvat.
- b.* kolfvormig aanhangsel.
- c.* kleincellig knobbeltje daarin (tuberkel van Klebs).

Fig. 5. Uit het omentum van konijn XXXIII. Zeiss C C Oc. I. $\frac{120}{1}$.

Een nieuwgevormde, uit rijen spoelvormige cellen
bestaande, jonge arterie treedt in en uit een uit

lymphoïde cellen en ovale kernen samengesteld knobbeltje. Het knobbeltje wordt door eencellige rijen, die uit het vaattakje ontspringen omsponnen.

Fig. 6. Uit de fungeuse granulaties van konijn XXIII. Zeiss E. Oc. I. $310\times$.

Het granuloma der verschillende schrijvers, bestaande uit een reticulum waartusschen lymphoïde cellen en ovale kernen.

Fig. 7. Uit de long van konijn III. Zeiss E. Oc. I. $300\times$.

b. de door granulatieweefsel verdikte alveolenwanden waardoor een alveole zoo is saamgedrukt, dat haar inhoud

a. het beeld eener reuzencel vertoont waarin eenige ovale kernen.

Pl. II. Fig. 8. Uit het mesenterium van konijn XXII. Natuurlijke grootte. Verspreid in het weefsel voorkomende knobbels.

Fig. 9. Uit de long van konijn XVI. Zeiss E. Oc. I. $300\times$.

a. a. a. lumina van omliggende longalveolen.

b. scheidingswand der alveolen.

c. door granulatieweefsel opgevulde alveole.

Fig. 10. Uit het mesenterium van konijn XXII. Zeiss E. Oc. I. $300\times$.

Grootcellig knobbeltje (tuberkel van Ziegler.)

a. vetachtig ontaarde cellen aan den rand.

b. in detritus veranderd centrum.

Fig. 11. Uit de pleura van hond B. Zeiss AA. Oc. 3 $80\times$.

Cellenknobbels langs de lymphbanen.

a. a. a. pigmenthoudende cellenknobbels.

b. b. b. dergelijke (niet geheel afgeteekend).

c. c. c. lymphbanen.

1



2



3



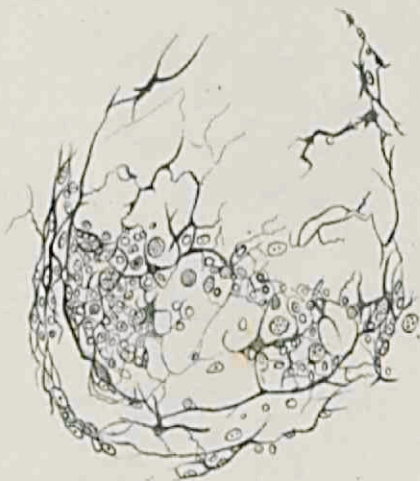
4



5



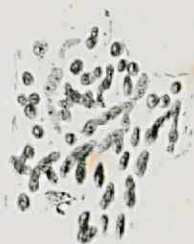
6



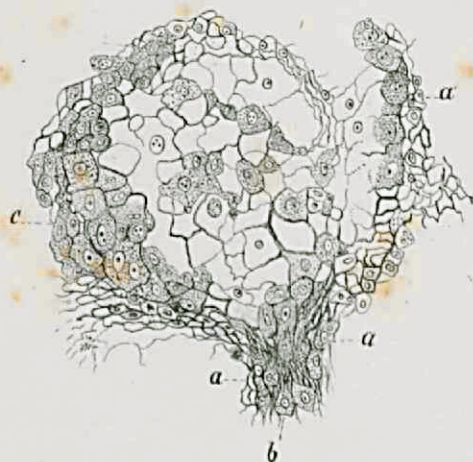
7



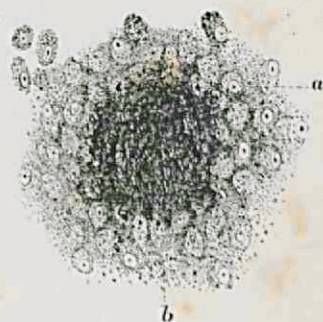
8



9



10



11



STELLINGEN.

I.

Het is principieel onjuist van een virus tuberculosum te spreken.

II.

Les granulations cartilagineuses, osseuses, calcaires, les mélanoses, les squirrhés, les encéphaloides, les cancers, sont des productions engendrées de la même manière, que les tubercules.

Broussais, Prop. 170.

III.

Zal de pathologische anatomie aan de eischen door den clinicus gesteld voldoen, dan behoort de studie der prae-cellulaire veranderingen op den voorgrond te treden.

IV.

Klebs heeft niet het minste recht om in de zöogenoemde helicomoaden, specifieke syphilis-schizomyceten te zien.

Klebs, Das Contagium der Syphilis, Arch.
f. exp. Path. und Pharm. Bd. X, 161.

V.

Het optreden van knobbeltjes in de verschillende organen is niet het gevaarlijke der zoogenoemde „acute miliaire tuberculose.”

VI.

Het moet als bewezen worden beschouwd, dat in den omtrek der gyri centrales psychomotorische centra liggen.

VII.

Men doe nimmer thoracocentese, zonder dat men gelijktijdig den intrathoracischen druk observeere.

VIII.

Een diblastische theorie voor cholera is de eenige houdbare.

IX.

„Pansement sous verre” vereenigt de voordeelen der anti-septische methode met die der open wondbehandeling en verdient dus ruimere toepassing.

X.

Ook bij „anchylose” van het elleboogsgewricht is de resectie van dat gewricht aangewezen.

XI.

Na ovariotomie late men den steel in de buikholte terug en draineere zoo noodig de buikholte.

XII.

Dubbelmonstra en zoogenaamde homologe tweelingen ontstaan door partieele of totale splijting van een enkelvoudige kiemschijf.

XIII.

De beste methode om kleurenblindheid te diagnostiseeren is die van Stilling, door middel van het simultane contrast.

XIV.

Glaucoma is in verreweg de meeste gevallen gevolg van chorioiditis.

XV.

Infectiestoffen kunnen van uit een intact darmkanaal door het lichaam worden verspreid.

XVI.

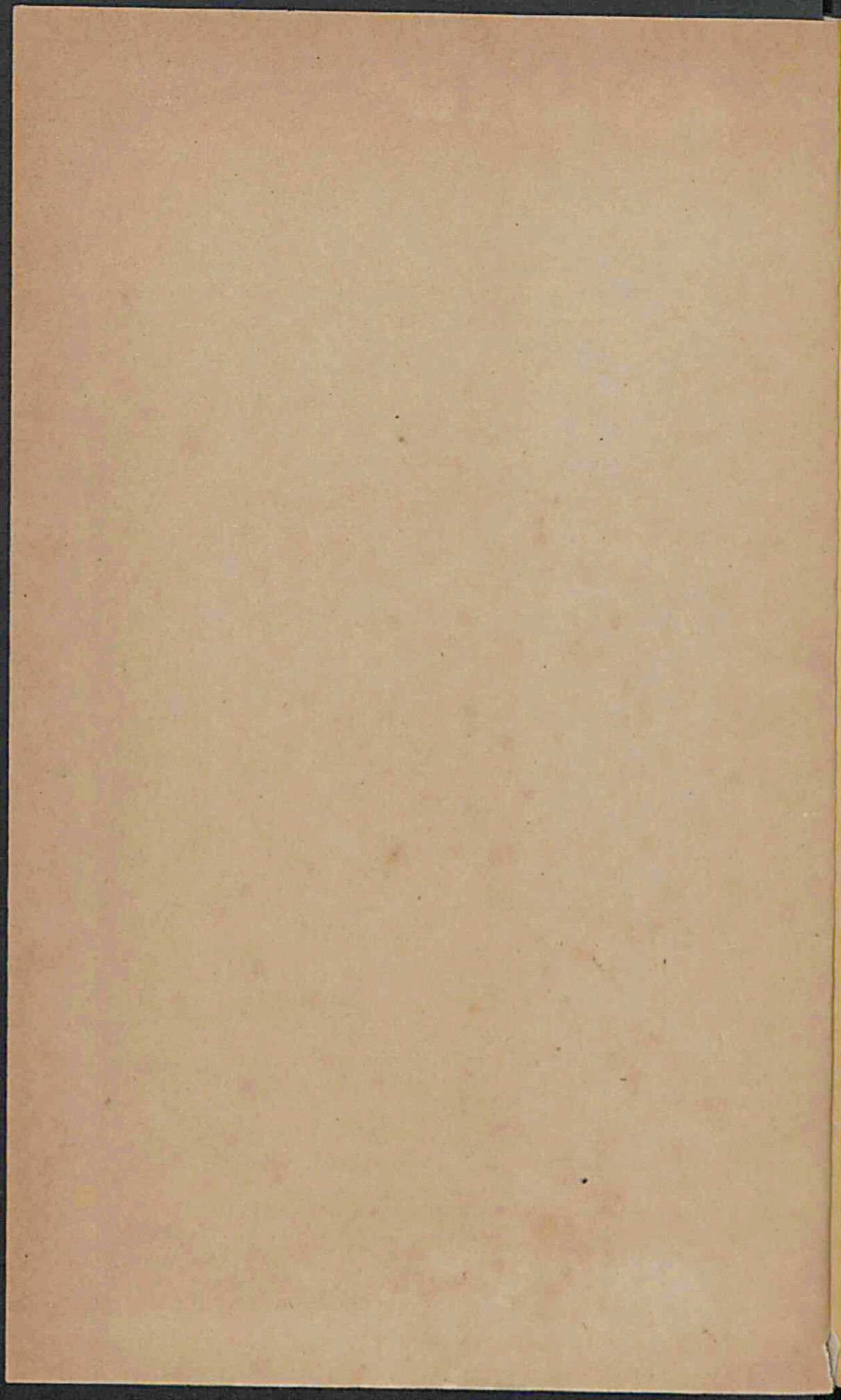
Mazelen, roodvonk, pokken enz. behooren niet in dermatologische handboeken te worden behandeld.

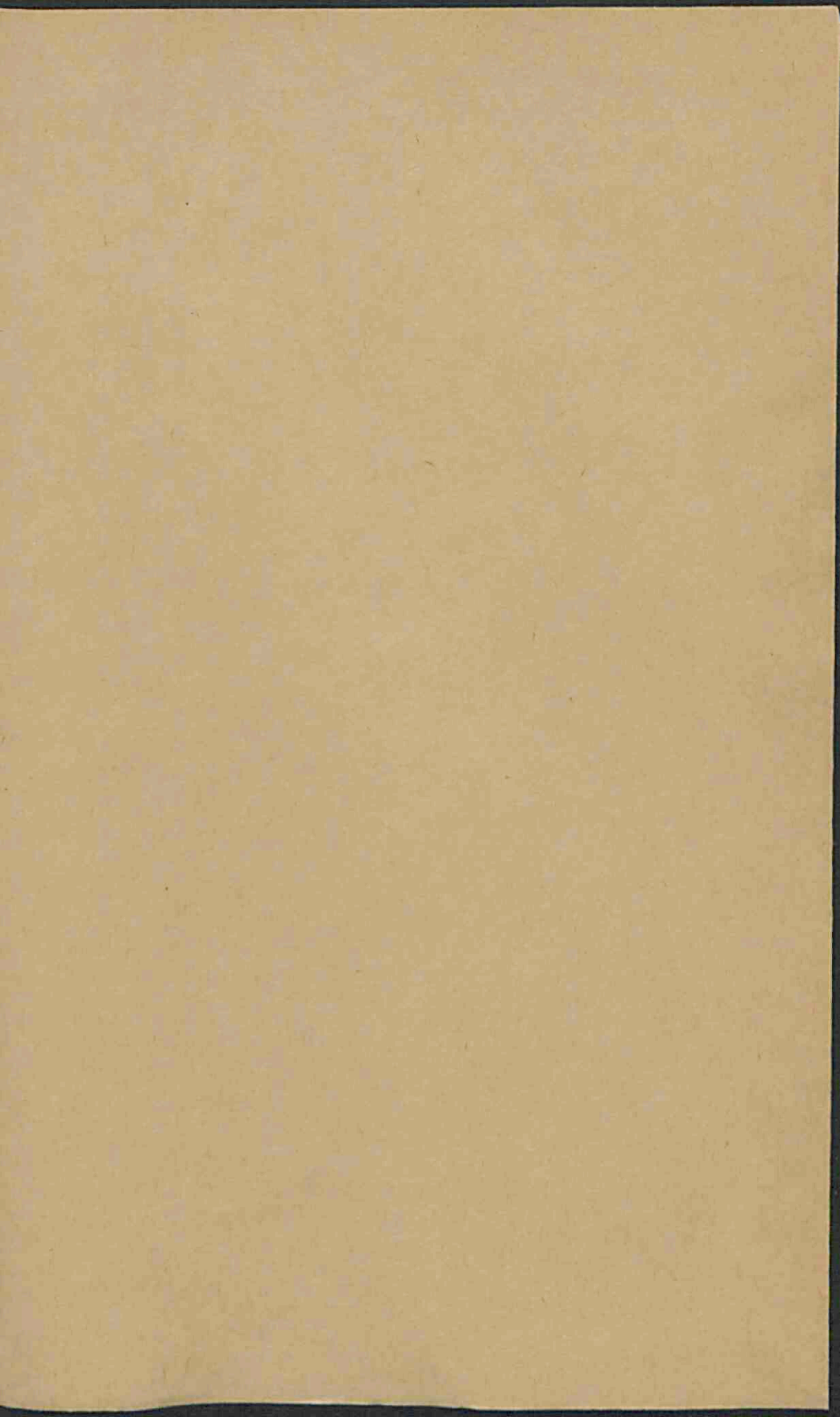
XVII.

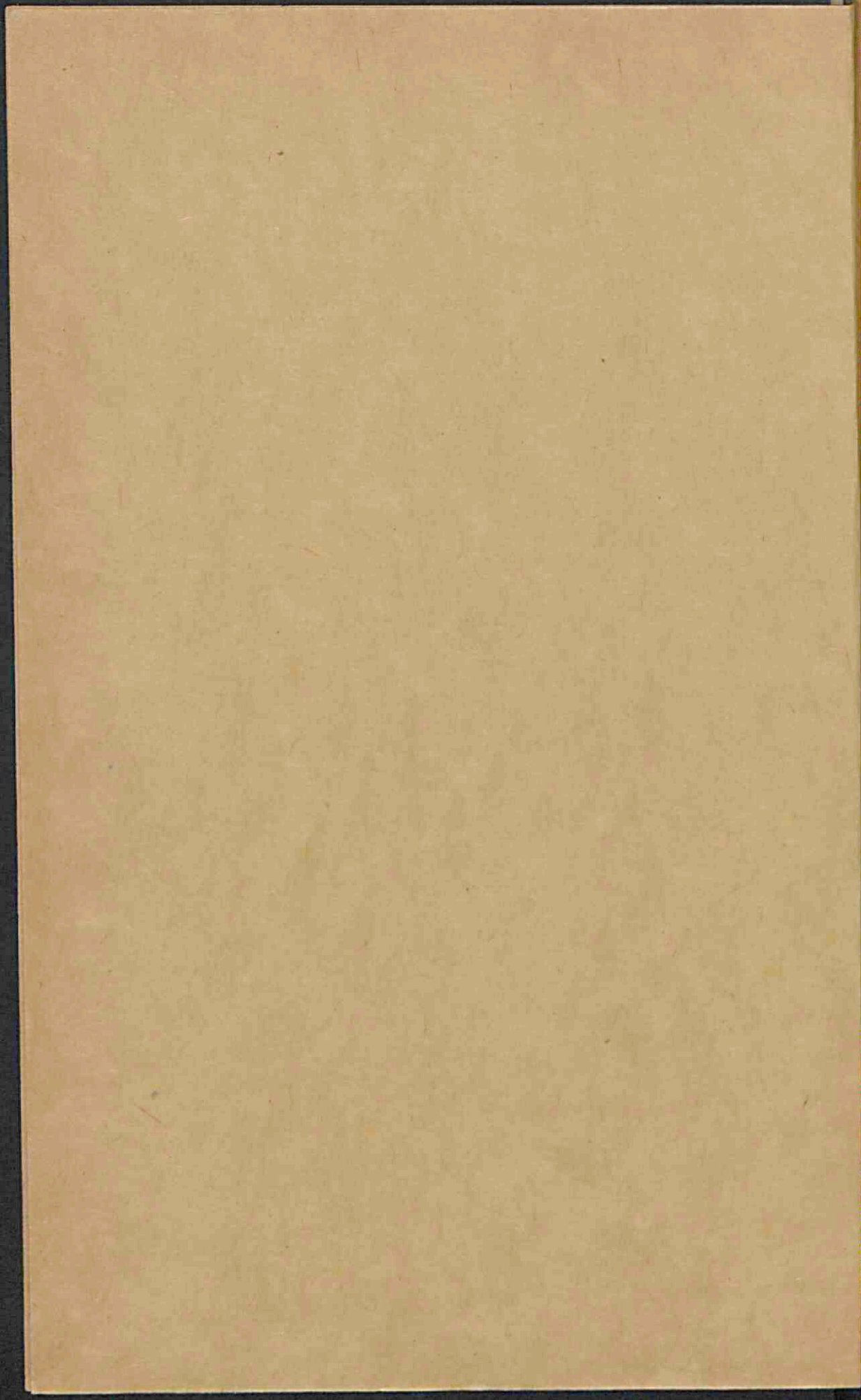
De eenheid van stand voor medici is af te keuren.

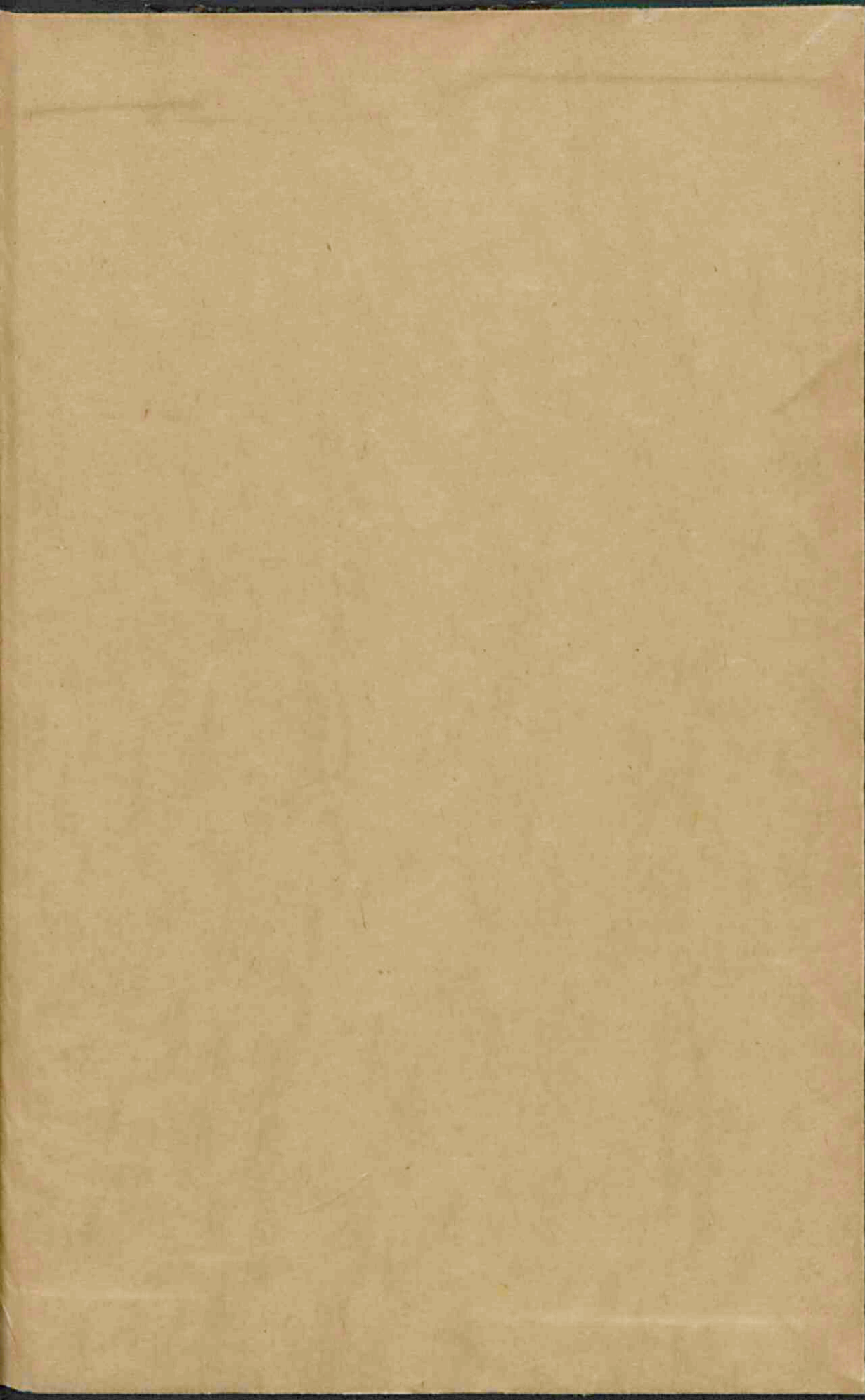
XVIII.

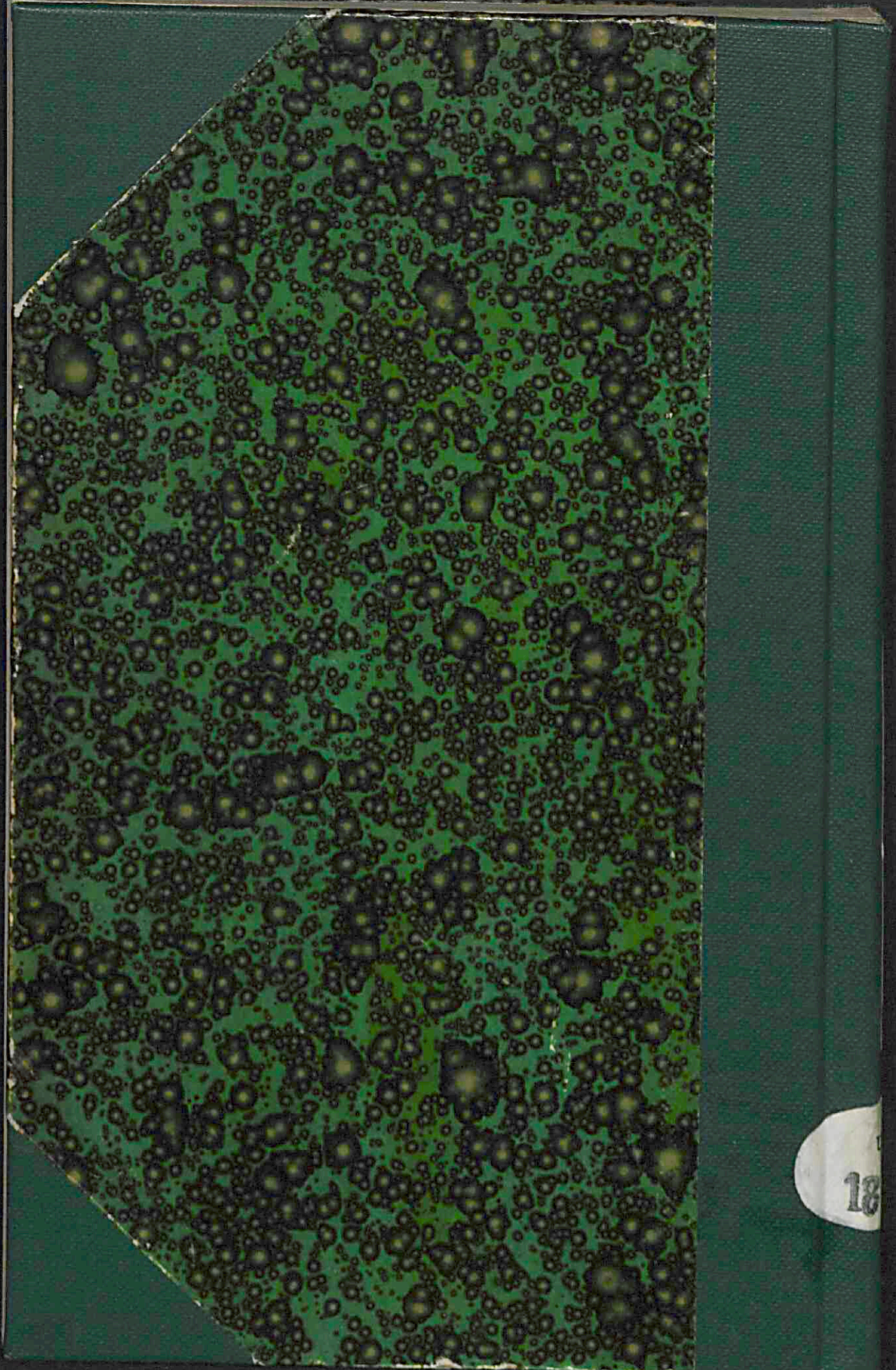
Het staatsexamen werkt in alle opzichten verderfelijk.











18