



Over epi- en peri-cellulaire amyloidafzetting

<https://hdl.handle.net/1874/263171>

Aⁿ 192

Med 27 Nov 1917

Over epi= en peri=cellulaire amyloidafzetting

DOOR

J. TH. PETERS



'S-GRAVENHAGE
MARTINUS NIJHOFF
1917



A. qu.
192

Over epi- en peri-cellulaire amyloidafzetting

Over epi- en peri-cellulaire amyloidafzetting

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR
MAGNIFICUS DR. P. VAN ROMBURGH, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 27 NOVEMBER 1917
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR.

DOOR

JOHANNES THEODORUS PETERS

ARTS, GEBOREN TE GENNEP



'S-GRAVENHAGE
MARTINUS NIJHOFF

1917



Aan mijne vrouw.

Het is voor mij een aangename plicht, om U, hooggeachte Promotor, Hooggeleerde Spronck, mijn hartelijken dank te betuigen voor den zeer gewaardeerden steun en hulp, die ik bij het bewerken van dit proefschrift van U mocht ondervinden.

Tevens breng ik U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-Docenten der Medische en Philosophische Faculteiten van de Utrechtsche Universiteit mijn oprechten dank voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Hooggeleerde Nolen, het is mij een groot voorrecht, dat ik onder Uwe leiding mijn studie kan voortzetten in de richting, die ik heb gekozen.

U, Zeergeleerde Mastboom en Roes ben ik zeer erkentelijk voor de medewerking, die Gij mij verleende, om sectie-materiaal voor dit proefschrift te verzamelen en tevens U, Roes, voor de vaak verschaftte voorlichting bij het vervaardigen van praeparaten.

Hooggeleerde Tendeloo, Reddingius, de Vries, Zeergeleerde Hulst, Schoo, Fokke Meursing, U allen betuig ik mijn beleefden dank voor het herhaaldelijk toezenden van sectiemateriaal. Zonder Uwe medewerking was het niet mogelijk geweest voldoende gegevens voor dit proefschrift te verzamelen.

Ten slotte nog een woord van hartelijken dank

aan Mej. van der Rijst en den Heer J. Hahn voor hun kundige hulp bij het vervaardigen van praeparaten, foto's en teekeningen.

INHOUD.

	Bladz.
Voorrede	XI
I. Microchemische amyloidreacties	I
II. Chemische samenstelling van amyloid	II
III. Amyloidose bij den mensch	16
IV. Locaal amyloid.	30
V. Amyloid en hyalin	33
VI. Resorptie van amyloid	35
VII. Experimenteel amyloid	37
VIII. Over het ontstaan van amyloid	41
IX. Eigen onderzoek	48
X. Conclusies	61

VOORREDE.

Ofschoon aan de kennis van de amyloïde degeneratie nog veel ontbreekt, zijn in de laatste jaren betrekkelijk weinig pogingen gedaan om de lacunen te effenen. De schaarsche publicaties over dit onderwerp zijn bovendien over talrijke tijdschriften verspreid, waardoor de indruk wordt gewekt, dat het onderzoek over amyloïd schier geheel tot stilstand is gekomen en de stoot eener ontdekking op dit of op een aangrenzend gebied noodig is, om het onderzoek weder aan den gang te brengen.

Zulk een baanbrekende ontdekking brengt mijn proefschrift geenszins. Hoogstens kan van een bescheiden vondst gesproken worden.

Bij het microscopisch onderzoek van amyloïd gedegenerieerde bijnieren van den mensch, heb ik een eigenaardige afzetting van amyloïd rondom de schorscellen gevonden, die mij als vanzelf aanleiding gaf de literatuur te raadplegen om na te gaan, of deze pericellulaire afzetting reeds door andere onderzoekers waargenomen en beschreven was.

Voor zoover mij bekend, is dit laatste niet het geval. Daarom wensch ik mijn bevindingen hier mede te deelen en mijn literatuur-studie tevens te benutten, om een overzicht te geven van onze huidige kennis van de amyloïde degeneratie.

I. MICROCHEMISCHE AMYLOID-REACTIES.

Om in microscopische praeparaten amyloid van andere homogene, hyaline stoffen te onderkennen, wordt ook heden nog gebruik gemaakt in de eerste plaats van het klassieke reagens, jood, resp. jood-zwavelzuur, waarmede *Virchow* het amyloid als zoodanig in 1853 ontdekt heeft, en voorts van metachromatisch tingeerende aniline-kleurstoffen, die in 1875 nagenoeg gelijktijdig ontdekt zijn in Frankrijk door *Cornil* en in Duitschland door *Jürgens* en *Heschel*.

Jodium kleurt amyloid mahoniehoutbruin, zoolwel in versche, als in vooraf met formol of alcohol gefixeerde weefsels. De sterkste kleuring pleegt men te verkrijgen in ijsdoorsneden van weefselstukjes, die vooraf slechts enkele uren in formol 10% zijn gefixeerd. Doch ook in paraffine-doorsneden wordt amyloid door jodium bruin gekleurd.

De jood-reactie kan op verschillende wijzen worden aangewend.

Men kan de te onderzoeken ijs- of paraffine-doorsnede (na verwijdering van de parafine) brengen in een mengsel van met water 4 × verdunde *Lugols*-oplossing (3 deelen) en glycerine (1 deel). Na verloop van 5—10 minuten wordt de doorsnede in water afgespoeld en in glycerine onderzocht.

Doch een gelijk resultaat wordt verkregen als men de doorsneden gedurende ongeveer 10 minuten in een

met water sterk verdunde *Lugols*-oplossing legt, die de kleur heeft van Rijnwijn. Het stroogele praeparaat wordt dan weder met water afgespoeld en in glycerine onderzocht. Om jood-paeparaten te verkrijgen, die langeren tijd (een half jaar) te bewaren zijn, past men de methode toe, die *Langhans* voor de kleuring van glycogeen heeft aanbevolen. De doorsneden worden 5—10 minuten in niet verdunde *Lugols*-oplossing gekleurd. Vervolgens wordt het water uit de doorsnede verwijderd door indompeling in een mengsel van absoluten alcohol (4 deelen) en tinctura jodii (1 deel) en onderzocht in *origanum*-olie.

De jood-zwavelzuurreactie bestaat hierin, dat het door jodium bruin gekleurde amyloid door de inwerking van zwavelzuur een blauwe of blauwgroene tint aanneemt.

Daar niet elk amyloid deze eigenschap heeft, is het wenschelijk de reactie op twee wijzen te beproeven.

a) men kleurt de ijs- of paraffine-doorsnede 5—10 minuten in een mengsel bestaande uit 4 × verdunde *Lugols*-oplossing (3 deelen) en glycerine (1 deel), spoelt haar met water af, legt haar vervolgens enkele minuten (3—5) in verdund zwavelzuur (1 %) en onderzoekt in glycerine.

b) Men kleurt de doorsnede met sterk verdunde *Lugols*oplossing (Rijnwijnkleur). Heeft het amyloid een bruine kleur aangenomen, dan laat men op de bekende wijze onder het dekglas een druppel geconcentreerd zwavelzuur toevloeien.

De basische anilinekleurstoffen, die voor het her-

kennen van amyloïd (metachromasie) worden aangevend, zijn: methylviolet, gentiaanviolet, joodgroen, methylgroen, polychroom methyleenblauw en thionine.

Met methylviolet of gentiaanviolet behandelt men de doorsneden als volgt: Men legt ze enkele minuten in een waterige oplossing (0,5 %) van de anilinekleurstof, spoelt met water af, differentieert enkele minuten in verdund azijnzuur (2 %), spoelt nogmaals met water af en onderzoekt in laevulose. Het amyloid is helrood, het overige weefsel blauwviolet. Indien deze laatste tint te donker blijkt, zoo behandelt men de doorsnede nogmaals met verdund azijnzuur. Een mooie dubbelkleuring geeft de methode van *Birch-Hirschfeld*: men kleurt vooraf 5 minuten met een Bismarckbruin-oplossing; afspoelen in alcohol, daarna in water. Vervolgens nakleuren met methyl- of gentiaanviolet, zooals boven is beschreven en daarna met 1 % azijnzuur differentieeren, totdat de bruine kleur van het Bismarck-bruin weder verschijnt; uitwasschen met water en insluiten in laevulose. Met deze methode verkreeg ik fraaie praeparaten.

Indien het azijnzuur niet grondig uit de doorsneden uitgewasschen is, verliezen de praeparaten spoedig hun schoonheid.

Ten einde de differentieering met azijnzuur te vermijden, kleurt men de doorsneden gedurende 12—24 uren in een sterk verdunde methyl- of gentiaanviolet-oplossing (3 druppels van een 1 à 2 % waterige oplossing in 20 cm³ gedestilleerd water). Na afspoelen met water, onderzoekt men in laevulose. Men verkrijgt aldus een schoone amyloid-kleuring, maar het overige

weefsel wordt in den regel zóó zwak gekleurd, dat men de ligging van het amyloid niet goed beoordeelen kan.

Met betrekking tot de aanwending van joodgroen of methylgroen, zij vermeld, dat joodgroen de voorkeur verdient. In joodgroen komt het jood als joodmethyl voor. Omdat dit vrij duur is, heeft men een kleurstof in den handel gebracht, die in plaats van joodmethyl, chloormethyl bevat en heeft daaraan den naam methylgroen gegeven. Joodgroen werd door *Stilling* aanbevolen voor amyloidkleuring.

Om doorsneden met joodgroen op de aanwezigheid van amyloid te onderzoeken, kan men weder van een sneller of langzamer kleurende oplossing gebruik maken.

Een waterige oplossing van joodgroen 1:100 kleurt de doorsneden binnen 1—2 minuten. Men spoelt af in water, differentieert enkele minuten met verdund azijnzuur (2 %), verwijdt het azijnzuur zorgvuldig met water en onderzoekt in laevulose.

Bijzonder fraaie praeparaten verkrijgt men, naar mijn ervaring, indien men de doorsneden gedurende 24 uren kleurt in een meer verdunde waterige oplossing van joodgroen (1:300). Differentieering met verdund azijnzuur is dan overbodig. Men spoelt enkel met water af en onderzoekt in laevulose of in glycerine.

Joodgroen kleurt het amyloid rood, het overige weefsel groen.

Terwijl de boven beschreven kleurmethoden het nadeel hebben, dat de praeparaten in laevulose of glycerine onderzocht en bewaard moeten worden,

bieden de volgende methoden gelegenheid tot insluiting in canadabalsem.

Twee van deze methoden zijn door *Schmorl* aangegeven.

I. De eene methode bestaat hierin, dat paraffine-doorsneden, waaruit de paraffine *niet* verwijderd is, worden gelegd in een op 40° C. verwarmde, waterige oplossing van gentiaanviolet (0,5 %); de doorsneden drijven dan aan de oppervlakte en spreiden zich uit. Na verloop van 10 minuten of langer, laat men de kleurstof afkoelen. Eerst als de kleurstof koud geworden is, gaat men over tot afspoelen in water en differentieëren in verdund azijnzuur (1 %), gedurende 10—15 minuten. Men spoelt nogmaals goed in water af. Vervolgens worden de doorsneden in een geconcentreerde waterige aluinoplossing gebracht, die met een gelijke hoeveelheid water verdund is. Na wederom met water afgespoeld te hebben, fixeert men de doorsneden, als gewoon, op een dek- of objectglas door droging in de broedstoof bij 37° C. gedurende 1—2 uren, verwijderd de paraffine met xylol en sluit in canadabalsem in.

De roode metachromasie van het amyloid is in deze praeparaten duidelijk te herkennen. Maar op den duur gaat de metachromasie ook in canadabalsem te loór.

Dat de metachromasie aanvankelijk in canadabalsem bestaan blijft, is volgens *Schmorl* hieraan toe te schrijven, dat zich nog eenig water in de doorsneden bevindt. Met het verdwijnen van het water, verbleekt de metachromatische tint.

II. De tweede methode van *Schmorl* verschaft praeparaten, waarin de roode metachromasie meer duurzaam bewaard blijft.

De doorsnede van het (in formol bij voorkeur) gefixeerde weefsel wordt gedurende 10—15 minuten gekleurd in polychroom methyleenblauw, afgespoeld met water, 10—20 seconden in verdund azijnzuur (0,5 %) gedompeld, en 2—5 minuten behandeld met een geconcentreerde aluinoplossing, die met een gelijke hoeveelheid water is verdund. Vervolgens brengt men het praeparaat gedurende 1 minuut in absoluten alcohol over, daarna in xylol en eindelijk in canadabalsem.

In deze praeparaten is het amyloïd rood, het overige weefsel blauw en de roode metachromasie blijft lang bestaan, mits men ze in het donker bewaart.

III. Een derde methode, door *Edens* aanbevolen, is een modificatie van de sub I vermelde methode van *Schmorl*.

Paraffinedoorsneden, waaruit de paraffine *niet* verwijderd is, kleurt *Edens* gedurende 24 uren in een methylviolet-oplossing, bestaande uit 1 cc. acidum hydrochloricum (specifiek gewicht 1,24) of acidum aceticum glaciale, 300 cM³ aq. destillata en 10 cM³ geconcentreerde alcoholische methylviolet-oplossing.

Na afspoelen in water wordt de doorsnede op een object- of dekglas gefixeerd door droging, de paraffine door xylol verwijderd en ingesloten in canadabalsem.

Het amyloid vertoont weder roode metachromasie, maar na verloop van enkele maanden verbleekt zij.

IV. De vierde methode is die van *Kantorowicz*.

Doorsneden van weefsels, gefixeerd in alcohol of sublimaat (niet in formol) worden 3—5 minuten gekleurd in een verzadigde, waterige thionine-oplossing, met water afgespoeld, op een dek- of objectglas met filterpapier afgedroogd; daarna opgehelderd door behandeling met anilineolie-xylol (2 deelen anilineolie op 1 deel xylol) en vervolgens met xylol behandeld en ingesloten in canadabalsem. Daarbij wordt slijm rood, amyloid helblauw tot lila, het overige weefsel blauwviolet gekleurd.

Eindelijk zij nog hier vermeld, dat Scharlach-R. en Sudan III, die, zooals bekend, vet donkerrood kleuren, amyloid roodachtig blauw tingeen, indien de doorsneden niet vooraf met alcohol zijn behandeld. Volgens *Lubarsch*¹⁾ wordt deze tinctie veroorzaakt door het voorkomen van een geringe hoeveelheid lipoiden stoffen in de amyloide substantie, welke qua talis door de genoemde kleurstoffen niet getingeerd wordt.

Op grond van eigen ervaring meen ik, dat het raadzaam is de weefselstukjes, die op amyloid te onderzoeken zijn, in formol (10 %) te fixeeren, doch niet langer dan 24 uren. Na de reeds boven besproken kleuring met joodgroen in sterke verdunning, bleef de roode metachromasie van het amyloid in glycerine maandenlang bestaan.

Joodgroen heeft ook, volgens *Stilling*²⁾, dit voor, dat al het aanwezige amyloid metachromatisch wordt

¹⁾ O. Lubarsch (Rostock). Zur Frage der experimentelle Erzeugung von Amyloid (Virchow's Archiv Band 150 H. 13).

²⁾ Stilling, Ueber den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration in der Milz. (Virchow's Archiv Bd. 103).

gekleurd, terwijl methyl- en gentiaanviolet in dit opzicht niet in die mate te vertrouwen zouden zijn. Als men bovendien met een sterk verdunde joodgroen-oplossing kleurt, bereikt men het voordeel, zooals boven gezegd, dat differentieëren met verdund azijnzuur geheel uitgeschakeld wordt. Het differentieëren met azijnzuur heeft toch dit nadeel, dat niet te bepalen is, hoelang de inwerking van azijnzuur mag plaats hebben. Werkt azijnzuur te lang in, dan verdwijnt immers het metachromatisch rood ten slotte geheel. Om de vraag te beantwoorden, of de door joodgroen rood gekleurde deelen als amyloid te beschouwen zijn, moet, naar ik meen, contrôle plaats vinden met jood en joodzwavelzuur. Om zekerheid te verkrijgen, dat men werkelijk met amyloid te doen heeft, kan men met één reactie niet volstaan, doch moeten er minstens drie beproefd worden.

Bij de beoordeeling van het resultaat moeten evenwel de volgende drie punten in aanmerking worden genomen.

In de eerste plaats is aan te nemen, dat een atypische amyloidreactie kan voorkomen, hierdoor gekenmerkt, dat het amyloid door jood alleen blauw of blauwgroen gekleurd wordt. Hier reageert het amyloid dus als amylum. Deze atypische amyloidreactie is, voor zover ik kon nagaan, slechts in twee gevallen waargenomen, waarvan het eene door *Friedreich*, het andere door *Schuster* is medegedeeld. In het geval van *Friedreich* gaf het amyloid der milt een atypische reactie, reden waarom deze onderzoeker van „amyleuze milt-tumor” sprak, terwijl het amyloid der overige organen typisch reageerde.

In de tweede plaats leert de ervaring, dat in niet weinige gevallen de joodzwavelzuurreactie negatief uitvalt of het amyloid daarbij enkel een groene tint aanneemt.

In de derde plaats moet opgemerkt worden, dat vaak het amyloid in verschillende organen van hetzelfde lijk niet op gelijke wijze reageert. Het is algemeen bekend, dat voornamelijk het amyloid van de milt door joodzwavelzuur blauw wordt en dat van de nier deze reactie zelden vertoont. Ook heeft de ervaring geleerd, dat bij algemeene amyloidose het amyloid in een deel der organen niet de joodreactie geeft, doch wel metachromasie vertoont. Zelfs in één bepaald orgaan kan het amyloid op de eene plaats enkel de joodreactie, op een andere bovendien de joodzwavelzuurreactie geven.

Bij den mensch is dus het resultaat der amyloidreacties niet constant en in het algemeen betreffen deze afwijkingen zelden de metachromasie met methylviolet enz., doch voornamelijk de jood- en joodzwavelzuur-reactie.

De studie van het experimenteele amyloid heeft de oorzaak daarvan aangetoond. Het amyloid, dat kort geleden is afgezet, reageert niet op gelijke wijze als ouder amyloid. Jong, versch amyloid vertoont metachromasie, doch geeft nog niet de joodreactie. Eerst als het amyloid wat ouder is, openbaart zich ook de joodreactie, terwijl de joodzwavelzuurreactie pas later optreedt, waarbij aanvankelijk een groene, eindelijk een blauwe tint verschijnt. De blauwe tint, door joodzwavelzuur verwekt, wijst er dus op, dat het amyloid

zijn volle ontwikkeling heeft bereikt. *Davidsohn*¹⁾ noemt dit „amyloid in hoogste potentie”.

Volgens *Schmidt*²⁾ heeft men evenwel rekening te houden met de mogelijkheid, dat ook het oud amyloid niet meer al de reacties geeft. Als veel amyloid in een orgaan aanwezig is en het orgaan een hoogen graad van atrophie vertoont, is wel aan te nemen, dat het amyloid vrij oud is, en als deze stof dan plaatselijk de jood- of joodzwavelzuurreactie niet geeft, zou een regressieve verandering van het amyloid in het spel kunnen zijn. Want men kan zulk een regressieve verandering kunstmatig verkrijgen door amyloid in de buikholte van dieren te brengen. Een klein gedeelte wordt dan geresorbeerd en de rest geeft niet meer al de reacties, die het amyloid vooraf vertoonde. Amyloid, dat prachtig reageerde met jood en anilinekleurstoffen, had, volgens *Schmidt*, de joodreactie bijna geheel verloren, nadat het 12 dagen in de buikholte van een cavia had gelegen.

¹⁾ Carl Davidsohn. Ueber experimentelle Erzeugung von Amyloid (Virchow's Archiv Band 150 Heft 1.)

²⁾ M. B. Schmidt. Referat über Amyloid. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1904, p. 2.

II. CHEMISCHE SAMENSTELLING VAN AMYLOID.

De bovenvermelde joodzwavelzuurreactie had Virchow aanvankelijk tot het vermoeden gebracht, dat amyloïd een stof was, die verwantschap bezat met amyllum. Reden waarom hij de stof met den naam amyloid ($\alpha\mu\upsilon\lambda\omicron\text{-}\epsilon\iota\delta\eta\varsigma$ = op amyllum gelijkend) bestempelde. Doch amyllum wordt reeds door jood alleen, zonder zwavelzuur, blauw gekleurd. Amyloid zou men dus veeleer kunnen vergelijken met cellulose, die immers ook door joodzwavelzuur blauw wordt, niet door jood alleen.

Amyloid heeft chemisch noch met amyllum, noch met cellulose iets te maken. Latere onderzoekingen (Friedreich en Kékule ¹⁾, C. Schmidt ²⁾, W. Kühne en Rudneff ³⁾, E. Modrzejewski ⁴⁾ hebben het bewijs geleverd, dat amyloid een eiwitstof is, welke volgens het onderzoek van Modrzejewski, 49 % C, 7 % H. 14 % N en 2,8 % S. bevat.

Nadat *Ruggero Oddi* in 1894 in amyloid gedegeneeerde organen chondroïtine-zwavelzuur gevonden had, is *Krawkow* ⁵⁾ in 1897 op grond van het chemisch onderzoek van amyloid, gewonnen uit organen, door be-

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. 16, 1859—p. 50.

²⁾ Ann. d. Chem. Pharm. 110 1859, p. 250.

³⁾ Virchow's Archiv. Bd. 33, 1865, p. 66.

⁴⁾ Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmak. Bd. 1, 1873, p. 426.

⁵⁾ J. Nowak, Virchow's Archiv 152.

handeling met pepsine-zoutzuur, tot de conclusie gekomen, dat amyloid een verbinding zou zijn van chondroïtinezwavelzuur met een basische eiwitstof.

Volgens *Nowak*¹⁾ zou het chondroïtinzwavelzuur de amyloidreacties met jood en anilinekleurstoffen geven, de eiwitstof niet. Het chondroïtinzwavelzuur vertoonde de reacties niet, als het in oplossing verkeerde. Dampte hij het tot een geleiachtige massa in, dan vielen de reacties weder positief uit.

*Davidsohn*²⁾ daarentegen besluit, dat juist de eiwitstof de amyloidreacties vertoont, het chondroïtinzwavelzuur niet. Naast deze tegenstrijdigheden is nog de bevinding van *Neuberg* te vermelden, dat de eiwitstof, die in amyloid voorkomt, uit verschillende organen gewonnen, niet altijd dezelfde eigenschappen heeft.

De onderzoekingen van *Hanssen*³⁾ schijnen trouwens de opvatting, dat amyloid uit de componenten chondroïtinzwavelzuur en eiwit zou bestaan geheel te weerleggen. *Hanssen* is uitgegaan van de grondgedachte, dat voor het chemisch onderzoek gebezigd moet worden noch een amyloid, dat verontreinigd is met omgevende weefsels, noch een amyloid, waarvan de samenstelling reeds veranderd is, door voorafgegane chemische procedures. Want het was hem gebleken, dat amyloid, verkregen door behandeling met pepsine-zoutzuur, niet meer de joodreactie geeft.

¹⁾ J. Nowak. Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Amyloidosis (Krakau) (Virchow's Archiv 152). 1898.

²⁾ Carl Davidsohn (Breslau). Arbeiten über Amyloid und Hyalin (Ergebnisse der Allgemeine Pathologie und Path. Anatomie 12 Jahrgang). 1908.

³⁾ Olaf Hanssen (Christiana). Beitrag zur Chemie der amyloiden Entartung (Biochemische Zeitschrift 1908).

Hanssen isoleerde daarom het amyloid mechanisch. Schijfjes van een sagomilt werden in water geschud en de korrels met een pincet uit het weefsel gehaald. De korrels werden gedroogd en vervolgens gepulveriseerd. Dit poeder, dat de jood- en joodzwavelzuur-reactie gaf en voorts alle eiwitreacties vertoonde, bleek geen of slechts een spoortje phosphor te bevatten, terwijl in zijn asch ijzeroxyd en soms een spoortje phosphorzuur, doch geen zwavelzuur te vinden was.

Het mechanisch goed geïsoleerde, niet met omgevend orgaanweefsel verontreinigde amyloid bleek derhalve geen zwavelzuur en dus ook geen chondroitinzwavelzuur te bevatten.

Hanssen meent tevens te kunnen verklaren, waarom vroeger zwavelzuur in amyloid was gevonden. Door inwerking van pepsine-zoutzuur op amyloid, zou de steeds daarin aanwezige, niet-geoxydeerde zwavel in zwavelzuur overgaan. Bovendien vond hij, dat amyloid gedegenereerde organen steeds een verhoogd chondroitinzwavelzuurgehalte bevatten, waardoor het begrijpelijk wordt, dat *Krawkow*, die voor zijn onderzoek amyloid had gebezigd, dat verontreinigd was met orgaanweefsels, tot de conclusie was gekomen, dat het gevonden chondroitinzwavelzuur een component van het amyloid was.

Het is derhalve de amyloïde eiwitstof, die de amyloidreacties geeft. Volgens *Hanssen* bestaat de amyloïde eiwitstof uit een labiele, joodaffiene groep en uit amyloidproteïne. Door behandeling met pepsine-zwavelzuur wordt het mechanisch geïsoleerde amyloid niet opgelost; terwijl de jood- en joodzwavelzuurreac-

tie daardoor verloren gingen, doch de metachromatische roodkleuring door methylviolet bleef bestaan. Ook door inwerking van alkaliën verdween de jood- en joodzwavelzuurreactie, terwijl de methylviolette reactie niet gewijzigd werd. De labiele jood-affiene groep zou het dus zijn, die de joodreactie, het stabiele amyloid-proteïne, dat de metachromatische reactie verwekt.

Ofschoon de onderzoeken van *Hanssen* het vertrouwen in de leer van den chondroitin-zwavelzuur-component van het amyloid in niet geringe mate geschokt hebben, blijven toch nog verschillende onderzoekers vasthouden aan de resultaten en conclusiën van *Krawkow*. Een herhaling en uitbreiding van de onderzoeken van *Hanssen* zou daarom zeer wensche-lijk zijn.

Ten slotte moge hier nog gewezen worden op een onderzoek van *H. Raubitschek*¹⁾, die amyloid bij dieren heeft ingespoten, om na te gaan, of het antigene eigenschappen bezit, dus tot de productie van specifieke antistoffen aanleiding geeft.

Het amyloid, dat hij bij zijn proeven bezigde, was volgens *Modrzejewski* en *Krawkow* uit amyloidmiltengewonnen door fijnwrijven met kwartszand, wasschen gedurende 24 uren in stroomend water, behandelen met pepsine-zoutzuur gedurende eenige dagen bij 37° C, filtreeren, uitwasschen, oplossen in verdunden ammoniak, praecipiteeren met zoutzuur, oplossen van het praecipitaat in barytwater, nogmaals praecipiteeren

¹⁾ H. Raubitschek. Zur Kenntnis des Amyloids. (Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft, Jahrgang 1910, p. 273).

met zoutzuur, reinigen met alcohol en aether, drogen in vacuo. Het aldus verkregen geelbruin poeder gaf niet meer de joodreacties en was gemakkelijk oplosbaar in zwak alkalische physiologische keukenzoutoplossing. Menschelijk eiwit was in deze amyloidoplossing met een sterk praecipiteerend serum antihumanum niet meer te ontdekken.

Het serum van konijnen, waarbij een oplossing van dit amyloid in de buikholte of in het bloed was gespoten, bleek antigene eigenschappen te bezitten („antiamyloid serum"). Het verwekte in de ingespoten amyloidoplossing een praecipitaat, doch niet in normaal menschelijk serum of in extracten van de milt van den mensch.

Voorts bleek, dat een anti-amyloidserum, verkregen door injectie eener amyloidoplossing van menschelijke herkomst, op nagenoeg gelijke wijze reageerde met een amyloidoplossing van dierlijke herkomst (konijn), terwijl ook een anti-amyloidserum, bereid door inspuiting eener amyloidoplossing van dierlijke herkomst (konijn) nagenoeg op gelijke wijze reageerde met amyloidoplossing van menschelijke, als met die van dierlijke herkomst (konijn).

Het amyloid van den mensch en het amyloid, experimenteel bij konijnen verwekt, zou dus biologisch identisch zijn.

De bovenvermelde chemische procedures, die het amyloid onderging, zijn echter zóó ingrijpend, dat de juistheid dezer conclusie te betwijfelen is, wijl de species-specificiteit door scheikundige omzettingen kon zijn te loor gegaan.

III. AMYLOIDOSE BIJ DEN MENSCH.

Amyloïde degeneratie in verschillende organen komt bij den mensch voornamelijk voor bij tuberculose, chronische etteringsprocessen, syphilis en actinomyose, voorts bij carcinoom. Eindelijk komt nu en dan een schijnbaar spontane amyloïdose voor, waarvan de oorzaak bij de sectie niet is op te sporen.

Volgens de statistiek van *Blum* wordt amyloïdose in 79 % van de gevallen door tuberculose veroorzaakt, in 10 % door chronische etteringsprocessen van niet tuberculeuzen aard.

In de statistiek van *Lubarsch* bedragen deze getallen resp. 67 % en 14,3 %.

Een nadere beschouwing van de gevallen van tuberculose, waarbij amyloïdose wordt aangetroffen, leert, dat deze gekenmerkt zijn door ettering en ulceratie. Amyloïdose komt dan ook in de eerste plaats voor bij phthisis pulmonum cavernosa, tuberculeuze darmzweren, voorts bij urogenitaaltuberculose met ulceraties, tuberculeuze abscessen aan beenderen en klieren met fistelvorming. Secundaire infectie met fistelvorming speelt blijkbaar de hoofdrol.

Zoowel uit de waarnemingen bij den mensch, als uit experimenteele ervaringen blijkt, dat amyloïdose wordt veroorzaakt door vergiften, voornamelijk van bacterieelen aard. Bij de bespreking der experimenteele amyloïdose kom ik hierop terug.

Met betrekking tot de bovengenoemde, schijnbaar spontane amyloidose zij vermeld, dat men met *Browicz* als oorzaak daarvan een chronische darmcatarrh met de daarbij voorkomende fermentatieve processen beschouwen kan. Deze verklaring vindt steun in het feit, dat *Nowak*¹⁾ door injectie van rottenden bouillon, bij kippen binnen korten tijd amyloidose verwekken kon. In gevallen van schijnbaar spontane amyloidose is bij de sectie niet altijd vast te stellen, of een darmcatarrh in het spel is geweest en de mogelijkheid bestaat ook, dat korter of langer geleden eenig ander vergift op het lichaam heeft ingewerkt. Men zou b.v. kunnen denken, dat in het verloop van een infectie-ziekte met slepend verloop amyloidose was ontstaan en na de genezing der infectie-ziekte was blijven bestaan. Eindelijk zij vermeld, dat ook autointoxicatie ingevolge veranderingen van de stofwisseling amyloidose schijnt te veroorzaken, daar men ook wel bij arthritis urica, leukaemie en myxoedeem amyloid kan aantreffen.

Het vaakst wordt amyloid gevonden in de milt, lever, nieren, bijnieren, darm en lymphklieren. Ongeveer in 90 % van alle gevallen van amyloidose zijn milt, lever, nieren en bijnieren min of meer aangetast.

In de milt vond *Blum* amyloid in 92,5 % van zijn gevallen, *Lubarsch* in 97,4 %, *Litten* in 99 %. De nieren waren volgens *Lubarsch* in 92 %, volgens *Litten* in 98 % van de gevallen de zetel van amyloid, de bijnieren volgens *Lubarsch* in 95 % van alle gevallen van amyloidose.

¹⁾ J. Nowak, l. c.

Betrekkelijk zelden wordt ook amyloid gevonden in hart, glandulae parathyreoideae, hypophyse, pancreas, speekselklieren, ovarium, uterus, maag, longen, huid (voornamelijk van de okselholte en van het hoofd). Ook in zenuwen kan amyloid afgezet worden.

Bij hooge uitzondering blijven de organen, die gewoonlijk aangetast worden, geheel vrij, en wordt het amyloid uitsluitend aangetroffen in organen, waarin slechts bij uitzondering amyloid voorkomt. Zoo hebben *Steinhaus* en *Westenhoffer* ¹⁾ een geval beschreven, waarbij veel amyloid in het maagslijmvlies en in het hart werd gevonden, terwijl milt, lever en nieren geheel vrij gebleven waren. _____

AMYLOID IN DE MILT.

In de milt pleegt het amyloid voornamelijk in de noduli voor te komen. Het wordt hier voornamelijk afgezet op het reticulum en geeft aanleiding tot atrophieeren en verdwijnen van de cellen van den nodulus, die ten slotte uit een klompig amyloid netwerk bestaat en op een glazige, bleeke, gekookte sagokorrel gelijkt. Vandaar de naam sagomilt.

In andere gevallen wordt ook de pulpa aangetast; hier wordt het amyloid in den wand der kleine venen, tegen den wand der veneuze sinus en op het pulpareticulum afgezet. Dientengevolge ziet de sneevlakte der milt er homogeen glazig uit en doet, als zij anaemisch is, aan gekookt spek (spekmilt), als zij nog een zekere hoeveelheid bloed bevat, aan gekookte ham (hammilt)

¹⁾ C. Davidsohn, l. c.

denken. Volgens Davidsohn zou de spek- of hammilt voornamelijk bij syphilis voorkomen.

Stilling ¹⁾ heeft de amyloidmilt microscopisch nauwkeurig bestudeerd. Hij vond, dat de afzetting een aanvang neemt aan de peripherie der noduli, waar het eerst de capillairen worden aangetast. Vervolgens verschenen amyloidklompjes tusschen de lymphocyten. Was de degeneratie zoover voortgeschreden, dat de noduli op sagokorrels geleken, dan bestond het centrum der noduli uit een homogene amyloidmassa, waarin nog enkele met bloed gevulde capillairen te zien waren en die bij sterkere vergrooting een sierlijk systeem van fijne spleten vertoonde, waarin bij de knooppunten nog eenige cellen lagen. Deze centrale amyloidmassa was omgeven door een netwerk van amyloidbalken, waartusschen nog lymphocyten en celresten lagen.

Ebert ²⁾, die een nauwkeurig onderzoek heeft ingesteld naar de wijze, waarop amyloid zich verhoudt ten opzichte van het bindweefsel, is van meening, dat ook in de milt het amyloid op de reticulumvezels wordt afgezet. Bij het op en neer bewegen van het objectief zag hij wel vezeltjes, die geheel omgeven waren door amyloid. Maar hij vond nooit een overgang der vezeltjes in amyloid, evenmin, dat de vezeltjes smaller of dikker werden.

Op het onderzoek van *Ebert* zal ik evenwel nog nader terugkomen.

Ten slotte zij vermeld, dat in de amyloid gedegene-

¹⁾ Stilling. Ueber den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration in der Milz (Virchow's Archiv, Bd. 103).

²⁾ Ebert, Die Beziehungen des Amyloids zum Bindegewebe (Dresden) Virchow's Archiv, Bd. 216. (1914.)

reerde gedeelten der milt vaak kleine bloeduitstortingen worden aangetroffen.

Amyloidafzetting doet de consistentie der milt toenemen. Op dezen regel komt zelden een uitzondering voor. In zeldzame gevallen is de amyloidmilt week, bros en brokkelig.

AMYLOID IN DE LEVER.

In de lever vertoont zich het amyloid het eerst in de middenste zone der lobuli, om zich vervolgens naar de centrale en ten slotte naar de peripherische zone uit te breiden. Het amyloid ligt duidelijk tusschen de capillairendotheliumcellen en de levercelzuilen. Het geeft aanleiding tot drukatrophie van de levercellen en van de capillairen. Voorts pleegt men amyloid te vinden in den wand van kleine arteriën en venen alsmede tegen den wand van galbuizen.

Amyloide degeneratie doet de consistentie van de lever toenemen. Verweeking van de lever en spontane ruptuur ingevolge amyloid, zooals die bij dieren voorkomt, ziet men bij den mensch niet.

Volgens *Ebert* ¹⁾ wordt het amyloid afgezet op de fijne bindweefselvezeltjes (Gitterfasern), die de levercapillairen omspinnen.

Kschischo ²⁾ daarentegen is van meening, dat het amyloid wordt afgezet in de lymphspleten tusschen capillairendotheliumcellen en levercellen.

¹⁾ Ebert. l. c.

²⁾ P. Kschischo. Ueber Amyloid der Lunge (Virchow's Archiv, Bd. 209).

AMYLOID IN DE NIEREN.

In de nieren is voornamelijk het vaatstelsel de zetel van amyloid, zoowel de grootere vaten als de capillairen, en voornamelijk de capillairen der glomeruli, alsmede de vasa afferentia en efferentia.

In de glomeruli worden aanvankelijk enkele capillairlussen, later al de capillairlussen aangetast, die ten slotte geheel oblitereeren. Voorts wordt ook de membrana propria der nierkanaaltjes aangedaan, voornamelijk die der tubuli recti in het merg.

Naast amyloide degeneratie komt vaak vettige en hyaline degeneratie der nierepitheliumcellen voor.

Volgens *Ebert* ¹⁾ ligt het amyloid in den aanvang als een dunne ring vlak tegen de endotheliumcellen van de capillairlussen der glomeruli aan, dus tusschen de endotheliumcellen en het fijne bindweefsel, dat als tunica propria de capillairen omhult. Bij de niertubuli zou het amyloid tusschen de membrana propria en de epitheliumcellen liggen.

Edens, Gierke ²⁾ en anderen meenen evenwel, dat de membrana propria der tubuli opzwelt, zoodat dus het amyloid in de membrana zelve afgezet zou worden.

AMYLOID IN DARM EN MAAG.

Zoowel de dunne als de dikke darm worden door amyloide degeneratie aangetast; de dunne evenwel vaker en meestal sterker, dan de dikke. Het amyloid wordt voornamelijk afgezet in den wand van de arte-

¹⁾ Ebert. l. c.

²⁾ Aschoff, Lehrbuch der Pathologischen Anatomie.

riën en tegen de capillairen van de submucosa en de mucosa, voorts ook in de tusschenstof, in de eerste plaats in die der villi, eindelijk in de muscularis mucosae. Ook wordt amyloid afgezet in de tunica muscularis, doch hier bereikt de amyloïde degeneratie zelden een hoogen graad.

De solitaire follikels en plaques blijven in den regel vrij.

Indien de amyloïde degeneratie van den darm een hoogen graad bereikt heeft, kan men de aandoening reeds macroscopisch herkennen aan de opvallende bleekheid, den wasachtigen glans van het slijmvlies, de verdikking en plaatselijke afwezigheid der villi. In zulke gevallen heeft men ook wel ulcera aangetroffen, die door vele onderzoekers toegeschreven worden aan peptische inwerking van den darminhoud op het ziekelijk veranderde, zeer anaemische slijmvlies.

De maagwand wordt slechts bij uitzondering in belangrijke mate amyloid gedegenereerd gevonden. Ook hier zetelt het amyloid voornamelijk in de submucosa en mucosa, waar in de eerste plaats weder de kleine arteriën en capillairen aangetast worden, alsmede in de muscularis mucosae. Ook de tunicae propriae der maagklieren en het interstitieele weefsel kunnen de zetel zijn van amyloid.

Bereikt de amyloïde degeneratie van het slijmvlies een hoogen graad, dan plegen uitgebreide, oppervlakkige zweren aanwezig te zijn.

Indien de tunica muscularis sterk gedegenereerd is, kan ectasie van de maag daarvan het gevolg zijn.

AMYLOID IN LYMPHKLIEREN.

In lymphklieren wordt amyloid veelvuldig afgezet tegen den wand van capillairen en aan de oppervlakte van de vezels van het reticulum. Soms ligt het uitsluitend tegen de reticulumvezels.

Sommigen meenen, dat het amyloid op de reticulumvezels wordt afgezet en dat deze laatste steeds haar eigenschappen behouden, dus nooit tot amyloid worden. Anderen daarentegen nemen aan, dat het reticulum een amyloide metamorfose ondergaan kan, voornamelijk op grond van de waarneming, dat de vezels van het reticulum reeds de amyloidreacties kunnen vertoonen, terwijl zij nog geen verdikking vertoonen.

AMYLOID IN DE BIJNIEREN.

In de bijnieren wordt het amyloid afgezet in de schors en wel tusschen de capillairwanden en de celzuilen. De schorscellen atrophieeren dientengevolge en verdwijnen ten slotte.

Volgens *Paul Schilder* ¹⁾ bevindt zich het amyloid voornamelijk in de zona fasciculata en reticularis, terwijl de zona glomerulosa meestal vrij blijft.

Volgens *Scheel* ²⁾ blijft niet alleen de zona glomerulosa, doch ook het buitenste deel der zona fasciculata in den regel vrij, terwijl de amyloidafzetting het sterkst is in de zona reticularis.

Victor Hecht ³⁾ vond de grootste hoeveelheden amy-

¹⁾ P. Schilder. Ueber einige wenig bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration (Zieglers Beiträge no. 46).

²⁾ O. Scheel, Ueber Nebennieren. (Virchows Archiv, bd. 112).

³⁾ Victor Hecht: Ueber die Herzamyloidose (Virchow's Archiv, bd. 202).

loid in het deel van de schors, dat aan het merg grenst. In de zona fasciculata zag hij de amyloidmassa vaak in breedte gelijk worden aan de celzuilen.

Ook de Japanner *Tsunoda*¹⁾ kwam tot het resultaat, dat de zona fasciculata en reticularis voornamelijk aangetast worden, de zona glomerulosa in veel mindere mate. In den aanvang der amyloïde degeneratie zou het amyloid zich in den vorm van korrels op de bindweefselvezels afzetten.

AMYLOID IN HET HART.

In het hart wordt amyloid voornamelijk aangetroffen in het endocard, in de eerste plaats in het endocard van het rechter atrium. In sommige gevallen komt amyloid in het myocard voor.

*Hecht*²⁾ heeft een meer uitvoerige studie gemaakt van het amyloid in het hart. In het myocard bevond zich het amyloid vooreerst in den wand van kleine arteriën, doch niet tegen den wand van capillairen, en voorts in het bindweefsel tusschen de spiervezels, waar het dunnere en dikkere banden vormt, geheel onafhankelijk van den loop der capillairen. „Het is,” zegt *Hecht*, „alsof de spiercellen door amyloidringen omgeven zijn”.

*Beneke en Bönning*³⁾, die eveneens een belangrijk

¹⁾ T. Tsunada. Kyoto, Ueber das Vorkommen von Riesenzellen in amyloiden Organen und die Beziehungen zwischen ischaemischen Infarkt und Amyloidose. 1910.

²⁾ Victor Hecht, l. c.

³⁾ Beneke und Bönning, Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens. (Beiträge zur Path. Anatomie, 1908 Bd. 44).

onderzoek over amyloïde degeneratie van het hart hebben verricht, deden gelijke waarnemingen als *Hecht*. Terwijl de capillairen slechts weinig degeneratie vertoonden, lag het amyloïd duidelijk om de spiercellen. De onderzoekers, die van „Einmauerung” der spiercellen door het amyloïd spreken, werden door deze opvallende localisatie, die volgens hen uitsluitend in de hartspier voorkomt, bijzonder getroffen en nemen op grond van deze localisatie aan, dat de spiercellen bij de amyloïdafzetting hier een zekere rol spelen.

AMYLOID IN DE SCHILDKLIER.

Bij amyloïdose kan ook in de glandula thyreoidea amyloïdafzetting plaats hebben, zoowel in de normale als in de vergrootte klier. Indien een struma bestaat, kunnen opvallend groote hoeveelheden amyloïd in de klier gevonden worden, zoodat het amyloïd macroscopisch reeds te herkennen is. Men spreekt dan van amyloïdstruma.

Edda Stoffel ¹⁾ heeft de zetel van het amyloïd in de schildklier nauwkeuriger onderzocht. Zij is tot de conclusie gekomen, dat het amyloïd hier niet, zooals gewoonlijk, in den wand der bloedvaten en tegen de capillairbuisjes wordt afgezet, doch tegen de follikels aan. Voorts vond zij amyloïdklompen in holten liggen, die met platte cellen bekleed waren en door haar voor lymphruimten gehouden werden.

Paul Schilder ²⁾ wijst op het interessante verschijn-

¹⁾ Edda Stoffel. Lokales Amyloid der Schilddrüse (Heidelberg) (Virchow's Archiv, no. 201).

²⁾ P. Schilder, l. c.

sel, dat het amyloid in de schildklier haardsgewijze wordt aangetroffen. In deze amyloidhaarden lag het amyloid deels vlak tegen het follikelepitheel aan, deels in kleine arteriën en voorts rondom capillairen. Hij kreeg duidelijk den indruk, dat het amyloid in den aanvang tegen de follikels wordt afgezet. Later vindt men zooveel amyloid tusschen de follikels liggen, dat deze sterk uit elkander worden gedrongen en atrophieeren. Zulke atrophische follikels bevatten slechts weinig of geen colloid, zij verliezen hun ronde gedaante, collabeeren, worden tot gestrekte epitheelstrengen.

AMYLOID IN DE GLANDULAE PARATHYREOIDEAE.

In deze kliertjes zetelt het amyloid uitsluitend in de kleine arteriën en tegen de capillairen. De specifieke cellen vertoonen dientengevolge druk-atrophie.

AMYLOID IN DE HYPOPHYSE.

De hypophyse schijnt nog niet vaak op de aanwezigheid van amyloid onderzocht te zijn. In vier gevallen van amyloidose kon ik in de hypophyse geen amyloid vinden.

Volgens *Paul Schilder*¹⁾ vindt men hier alleen het vaatstelsel aangetast. De afzetting om de capillairen geeft ook hier aanleiding tot hun obliteratie, alsmede tot drukatrophie der specifieke cellen.

¹⁾ P. Schilder, l. c.

AMYLOID IN HET PANCREAS.

Ook in het pancreas komt amyloid voor, dat aanvankelijk alleen afgezet wordt in den wand der kleine arteriën en tegen de capillairen, later ook tegen of in de membranae propriae der klieracini, alsmede tegen den wand der klierbuizen.

In de eilandjes van Langerhans schijnt amyloid niet voor te komen. *Tsunoda*¹⁾, *Paul Schilder*, *Albrecht*, zochten tevergeefs naar amyloid in de eilandjes en in een viertal gevallen van amyloidose kon ik evenmin amyloid in de eilandjes vinden.

AMYLOID IN SPEEKSELKLIEREN.

Behalve aan kleine arteriën en capillairen vindt men hier af en toe amyloid afgezet onder het klierepithel, tusschen dit laatste en de tunica propria. Sommigen meenen, dat de tunica propria vrij blijft, anderen, dat zij een amyloide metamorphose kan ondergaan.

AMYLOID IN DE LONGEN.

Bij amyloidose wordt zelden amyloid in de longen afgezet. *Kschischo*²⁾ vond in de literatuur slechts vier gevallen vermeld. Volgens dezen onderzoeker lag het amyloid steeds vlak onder de epitheliumcellen der longalveolen, nooit om de capillairen. De subepitheliale

¹⁾ T. Tsunoda, l. c.

²⁾ P. Kschischo, l. c.

amyloidafzetting gaf aanleiding tot belangrijke vernauwing der alveolen.

AMYLOID IN DE BLOEDVATEN.

Het bloedvaatstelsel is de plaats van praedilectie voor het amyloid. In de kleine arterien wordt het veelvuldig afgezet in de tunica media, bij de capillairen aan de buitenzijde vlak tegen de endotheliumcellen aan, waardoor het lumen vernauwd en ten slotte geheel afgesloten wordt. *Raubitschek* ¹⁾ kon in serie-doorsneden aantoonen, dat de bloedvaten niet gelijkmatig over een grootere lengte amyloid bevatten; zij zijn altijd plaatselijk aangetast; op een gedeelte, dat min of meer gedegenereerd is, volgt een ander, dat in het geheel geen amyloid bevat.

Doch ook in de groote vaten, arteriën en venen, kan amyloid afgezet worden, hier voornamelijk in de intima en in de adventitia. In de wanden van aorta en arteria pulmonalis vindt men niet zelden amyloid, evenzoo in die der venae cavae en andere groote venen.

Eindelijk zij vermeld, dat de kleine venen — van microscopisch kaliber — volstrekt niet zoo zelden de zetel van amyloid zijn, als vrij algemeen wordt aangenomen. Schier in elk orgaan, waarin amyloid pleegt afgezet te worden, kon men amyloid gedegenereerde kleine venen, vinden. *Schmidt* ²⁾ vond vaak amyloid in takjes van de vena porta, in de venae centrales der lever, in de venen van het omentum majus, de bijnier, de

¹⁾ H. Raubitschek l. c.

²⁾ Schmidt, l. c.

submucosa van den darm en het pancreas. In tegenstelling tot de localisatie in de tunica media der kleine arteriën, begint de afzetting van amyloid in kleine venen in den regel in de intima, vlak onder de endotheliumcellen, die door de amyloidklompjes op onregelmatige wijze opgetild worden. De subendotheliale amyloidklompen kunnen zóó groot worden, dat zij het lumen van het vat onregelmatig vernauwen.

Ten slotte zij nog vermeld, dat aan de follikel-arteriën van de milt soms een primaire afzetting van amyloid subendotheliaal voorkomt, overeenkomende met de gewone localisatie in kleine venen.

Op grond van de localisatie van het amyloid aan de uitwendige oppervlakte der capillairen, is vaak aangenomen, dat het amyloid uit het bloed transsudeert. Maar het geheele vaatstelsel is onderhevig aan amyloïde degeneratie, geenszins alleen het gedeelte, dat een transsudeerende functie heeft.

AMYLOID IN DE LYMPHVATEN.

De quaestie, of amyloid in het lumen van lymphvaten kan voorkomen, is nog niet met zekerheid te beantwoorden. In vaatlooze deelen, n.l. in de kleppen van het hart en chordae tendineae vond *Schmidt* ¹⁾ plumpe amyloidstrengen van verschillende dikte, die voor een groot deel de richting der bindweefselvezels kruisten en een netwerk vormden, dat plaatselijk met endotheliumcellen bedekt was. *Schmidt* houdt dit netwerk voor lymphvaten, die met amyloid opgevuld zijn.

¹⁾ Schmidt, l. c.

IV. LOCAAL AMYLOID.

Behalve de bovenbesproken, gewone, amyloïde degeneratie met neiging tot generaliseering, komen locale afzettingen van amyloïd voor, die zich meestal als gezwelachtige producten voordoen. Terwijl de algemeene amyloïdose het gevolg is van een anomalie der stofwisseling, ingevolge intoxicatie, zijn de locale amyloïdafzettingen aan bepaalde weefsels, namelijk kraakbeen en elastiek weefsel gebonden en als gevolg te beschouwen van plaatselijke stoornis der stofwisseling in deze weefsels.

Tot het lokaal amyloïd is niet te rekenen amyloïd van één enkel orgaan, als amyloïd uitsluitend van de levervaten, van één groep lymphklieren, (b.v. de mesenteriale klieren na typhus, de okselklieren na caries van het schoudergewicht). Blijkbaar heeft men hier te doen met den aanvang, zij het dan ook een atypischen aanvang van amyloïdose.

Gezwelachtige amyloïdafzetting komt voor aan de tongbasis, den tractus respiratorius (neusseptum, larynx, trachea, bronchi, longen) en aan de oogleden.

Volgens *Schmidt*¹⁾ zou het amyloïd bij deze z.g. amyloïdtumoren voornamelijk of uitsluitend in verwijde lymphvaten liggen. Daarbij komt dan verder afzetting in het normale weefsel, alsmede in den wand

¹⁾ Schmidt, l. c.

van bloedvaten. Stellig heeft men niet te doen met echte tumoren, waarin amyloïde degeneratie is opgetreden. Veelal is het amyloïd dezer amyloïdgezwellen omgeven door een dunnere of dikkere laag granulatie-weefsel, dat als een product van reactieve ontsteking is te beschouwen, niet als de matrix, waarin secundair het amyloïd zou zijn afgezet.

Als een tweede vorm van lokaal amyloïd is aan te wijzen amyloïde degeneratie van kraakbeen in synchondrosen, die herhaaldelijk op hoogen leeftijd is waargenomen.

Volgens *Virchow* komt kraakbeenamyloïd aan de sternoclaviculaire gewichten, aan de symphysis van het bekken en aan de tusschenwervelschijven voor. *Schmidt*¹⁾ zag kraakbeenamyloïd in de symphysis ossium pubis bij een oude vrouw.

*Hüter*²⁾ zegt: „Nach meinen Beobachtungen musz ich annehmen, dasz zuerst die Knorpelkapseln amyloïd imbibirt werden und sodann die hyaline Grundsubstanz ebenso durchtränkt wird“. Van deze amyloïdafzetting in de kraakbeenkapsels geeft hij ook een afbeelding. (Taf. IV, 5.)

Schmidt zag in het kraakbeen van de symphysis pubis eener 90 jarige vrouw amyloïde knobbelige verdikking der kraakbeenkapsels, die drukatrophie der ingesloten cellen veroorzaakten, en voorts amyloïdstrengen in de tusschenstof.

¹⁾ Schmidt, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 1904.

²⁾ C. Hüter, Ungewöhnliche Lokalisation der Amyloïdsubstanz in einem Falle von multiplem Myelom Beiträge zur pathol. Anatomie und allgem. Pathologie. Bd. 49, 1, 1910, p. 101.

Eindelijk zij vermeld, dat in zeldzame gevallen amyloid in echte gezwellen wordt gevonden. Zoo heeft men amyloide kogels aangetroffen in sarcomen van lymfklieren aan den hals, van het palatum molle en van de tonsillen. *Davidsohn*¹⁾ vermeldt een geval van lymphosarcoom, door *Jaquet* waargenomen, waarbij zoowel in het primaire gezwel, als in de metastasen amyloid voorkwam. Ook in de bekende menggezwellen van de parotis wordt wel eens amyloid gevonden.

De bekende corpora amylacea, voorkomende in het centrale zenuwstelsel, in de prostaat, in de longen en in gezwellen, geven wel de amyloid reactie, typisch of atypisch, doch zij zijn in tegenstelling tot amyloid dubbelbrekend. Hun chemische samenstelling is waarschijnlijk niet identisch met die van echt amyloid.

¹⁾ C. Davidsohn, Arbeiten über Amyloid und Hyalin (Ergebnisse der Algem. Path. und Path. Anat.) 12 Jahrgang. 1908.

V. AMYLOID EN HYALIN.

Ofschoon niet te ontkennen is, dat amyloid en hyalin eenigszins met elkander verwant zijn, bestaater geen grond om aan te nemen, dat hyalin in amyloid zou kunnen overgaan.

Hyalin van epitheliale herkomst heeft stellig niets te maken met amyloid. De inhoud van de follikels der schildklier — ook colloïd genaamd — geeft nooit de amyloidreacties, ook niet bij sterke amyloïde degeneratie van het orgaan. De colloïde inhoud van niercysten, alsmede de hyaline- en wasachtige urine-cylinders geven evenmin de amyloidreactie. Wel vindt men niet zelden in de kanaaltjes der nier cylinders, die met aniline-kleurstoffen metachromasie vertoonen, maar deze amyloidreactie alleen is immers niet voldoende om amyloid te herkennen.

Voorts moet opgemerkt worden, dat physiologisch hyalin bij het optreden van amyloidose, geenszins de eigenschappen van amyloid aanneemt. De hyaline follikellittekens van het ovarium blijven onveranderd, ook als de omgevende bloedvaten amyloid degenereren. De hyaline intima-verdikking der arteriën van het ovarium ondergaat, volgens *Schmidt*, bij amyloidose evenmin verandering, zelfs niet als in de tunica media dezer vaten amyloid wordt afgezet. Doch in amyloid gedegenerende organen en voornamelijk in amyloid-tumoren vindt men soms hyalin vlak

naast amyloid, wat aanleiding heeft gegeven tot de meening dat eerst hyalin zou worden afgezet, dat dan later de eigenschappen van amyloid zou aannemen. Het bewijs, dat dit werkelijk geschiedt, is evenwel nog niet geleverd. Hyalin en amyloid zouden naast elkander kunnen ontstaan onder gelijke omstandigheden en voorts moet, zooals boven vermeld, aan de mogelijkheid worden gedacht, dat oud amyloid door verlies der amyloidreacties tot „hyalin” kan worden. Door *Davidsohn*¹⁾ is opgemerkt, dat, als hyalin steeds de voorlooper was van amyloid, dan toch ook wel eens een hyalinose gevonden zou zijn, op één lijn te stellen met amyloidose.

¹⁾ C. Davidsohn, i. c

VI. RESORPTIE VAN AMYLOID.

Over de quaestie of amyloid geresorbeerd kan worden, is veel gestreden. *Virchow* was van meening, dat amyloid niet voor resorptie vatbaar is en noemde het daarom een caput mortuum. In lateren tijd is men evenwel meer en meer tot de overtuiging gekomen, dat resorptie van amyloid mogelijk is, doch naar alle waarschijnlijkheid slechts in beperkte mate plaats heeft.

*Lubarsch*¹⁾ neemt aan, dat amyloid resorbeerbaar is op grond van de volgende waarneming. Bij een hond, waarbij kunstmatige amyloidose was verwekt, verwijderde hij in de 17e week een stukje weefsel uit de milt en constateerde daarin amyloid en hyalin. In de 21e week herhaalde hij de excisie, doch kon toen geen amyloid meer in de milt vinden. Het is evenwel duidelijk, dat deze waarneming niet als strikt bewijs van de resorbeerbaarheid van amyloid gelden kan. Want het is denkbaar, dat slechts op bepaalde plaatsen amyloid in de milt was afgezet en dat bij de tweede operatie een stukje verwijderd werd, dat steeds vrij van amyloid was gebleven.

Om de resorbeerbaarheid van amyloid aan te toonen heeft men stukjes in een celloidinezakje of vrij bij dieren onder de huid gebracht. Rondom het amyloid

¹⁾ O. Lubarsch (Rostock), Zur Frage der exp. Erzeugung von Amyloid (Virchow's Archiv, Bd. 150, H. 3).

werd dan granulatiweeysel gevormd en het amyloid verloor zijn kenmerkende reacties. Ook bracht men stukjes amyloid bij dieren in de buikholte, met het gevolg, dat een klein gedeelte van het amyloid gere-sorbeerd werd en het overige verloor een deel van de oorspronkelijke reacties.

Dat bij den mensch eenige resorptie van amyloid mogelijk is en plaats heeft, blijkt duidelijk uit anatomische bevindingen. Een laagje granulatiweeysel omhult vaak het lokaal amyloid, dat aan de oppervlakte kuiltjes vertoont, waarin reuzencellen liggen, welke zelfs diep in het amyloid kunnen dringen. Ook bij algemeen amyloid vindt men af en toe reuzencellen. *Tsunoda*¹⁾, die een onderzoek naar het voorkomen van reuzencellen bij amyloid heeft verricht, vond ook reuzencellen bij amyloidose in de milt en nieren, doch slechts zelden.

Bij experimenteel amyloid komen reuzencellen niet zelden voor, met name in de milt van konijnen.

¹⁾ T. Tsunoda, l. c.

VII. EXPERIMENTEEL AMYLOID.

Bouchard en *Charrin* ¹⁾ gelukte het voor het eerst in 1889 bij dieren amyloidose te verwekken. Doch pas de experimenten van *Krawkow* in 1896 gaven aanleiding tot algemeene belangstelling in dit onderwerp.

Bouchard en *Charrin* verwekten amyloidose bij konijnen door inspuitingen van den bacillus pyocyaneus en tuberkelbacillen.

Krawkow spoot bij konijnen bouilloncultures van staphylococcen onder de huid. Bij twee konijnen vond hij reeds 3 dagen na deze behandeling sporen amyloid in de milt. Ook bij kippen verwekte hij door inspuiting van staphylococcen amyloidose van milt en lever.

Maximow ²⁾ experimenteerde voornamelijk bij kippen, waarbij hij twee malen per week staphylococcen in de borstspier injecteerde. Het tijdstip, waarop amyloidose ontstond, was zeer wisselend. Na verloop van 2½—3 maanden werden de dieren gedood en bleek een hooge graad van amyloidose te bestaan. Doch ook reeds na verloop van één maand werd zekere graad van amyloidose geconstateerd. Bij konijnen vond hij reeds amyloid drie weken na de eerste inspuiting van staphylococcen.

¹⁾ A. Czerny, Zur Kenntnis der glycogenen und amyloiden Entartung (Archiv für exper. Path. und Pharmacologie, Bd. 31-1893).

²⁾ A. Maximow: Ueber die experimentel hervorgerufene Amyloid-entartung der Leber (Virchow's Archiv, Bd. 153).

Een reeks onderzoekers (*Lubarsch*¹⁾, *Davidsohn*,²⁾, *Nowak*³⁾, *Petrone*, *Schepilewsky* e. a.) hebben zich met dit onderwerp beziggehouden, waarbij de bovenvermelde resultaten bevestigd en ook nog nieuwe vondsten gedaan werden. Het staat thans vast, dat men bij verschillende proefdieren (konijnen, kippen, duiven, muizen en honden), amyloide degeneratie van de milt, lever, nieren en darm, kan verwekken. Maar het is gebleken, dat dit niet altijd gelukt en dat diersoort, ras en individueele dispositie zekeren invloed op het resultaat uitoefenen. Het amyloid, dat bij dieren gevonden wordt, is stellig op één lijn te stellen met het amyloid van den mensch, ofschoon de reacties niet zelden onvolkomen zijn en de amyloide organen vaak breiachtig broos zijn, wat wel aan bijzondere eigenschappen van het dierlijk eiwit is toe te schrijven. Gebleken is verder, dat de volkomenheid der amyloid-reacties in oorzakelijk verband staat met den duur van de proef: wordt de proef lang genoeg voortgezet, dan verkrijgt men een amyloid, dat al de reacties vertoont. Het kort geleden afgezette amyloid vertoont alleen metachromasie met anilinekleurstoffen, later volgt de joodreactie en eindelijk de joodzwavelzuurreactie, waarbij eerst een groene en later een violette en blauwe tint wordt waargenomen. Geeft de behandeling van verse doorsneden met joodzwavelzuur een blauwe tint, dan beteekent dit derhalve, dat het amyloid zijn hoogsten trap van ontwikkeling heeft bereikt. Op grond der vele experi-

¹⁾ Lubarsch, l. c.

²⁾ Davidsohn, l. c.

³⁾ Nowak, l. c.

menteele ervaringen is aan te nemen, dat staphylococcen bijzonder geschikt zijn, om bij dieren amyloidose te verwekken. Doch ook inspuitingen van diverse andere bacteriën, als bacterium coli, bacillus pyocyaneus, bacillus prodigiosus, enz. geven aanleiding tot amyloidose.

Terwijl men eerst meende, dat ettering een conditio sine qua non was, om bij dieren amyloidose te doen ontstaan, bleek later, dat dit geenszins het geval is. Bijzonder duidelijk blijkt dit bij paarden, die ten behoeve van de vervaardiging van therapeutische sera langen tijd met bacteriën of hare toxinen behandeld zijn. Een zeker percentage van deze „serumpaarden” gaat op den duur aan amyloidose lijden en sterft tenslotte aan verbloeding in de buikholte ingevolge spontane ruptuur van de vergroote, week, breiachtige amyloid gedegenerende lever, op gelijke wijze als de kippen bij de bovenvermelde proeven van *Maximow*, ook zonder dat eenige ettering is voorafgegaan. Al deze ervaringen toonen duidelijk aan, dat voornamelijk bacterieele vergiften aanleiding geven tot amyloidose en dat ettering daartoe niet noodzakelijk is.

Doch ook eenvoudig chemische vergiften, als terpentijnolie en zilvernitraatoplossing kunnen amyloidose veroorzaken, zooals de proeven van *Czerny*, *Lubarsch* en *Nowak* leerden. Tegen deze meening is aangevoerd, dat de abscessen door de inspuitingen van terpentijnolie of zilvernitraat verwekt, niet steriel geweest zouden zijn, zoodat dus bacterieele infectie de amyloidose der proefdieren zou veroorzaakt hebben. — *Schepilewsky*, die door inspuitingen

van lebferment en pancreatine abscessen verwekte en daarna amyloidose zag ontstaan, heeft evenwel de steriliteit der abscessen gecontroleerd. Bij al de vermelde proeven trad amyloid in den regel eerst op, nadat de inspuitingen weken en maanden waren voortgezet. Op dezen regel komen slechts weinig uitzonderingen voor: *Krawkow*¹⁾ zag reeds na 3 dagen, *Nowak* na 8 dagen de amyloidafzetting een aanvang nemen.

Indien evenwel de amyloidafzetting eenmaal een aanvang heeft genomen, schijnt de amyloidose slechts weinig tijd te behoeven om een vrij hoogen graad te bereiken. Een proef van *Lubarsch* is in dit opzicht leerrijk: elf weken na den aanvang der inspuitingen was in een geextirpeerd miltstukje nog geen amyloid te ontdekken; doch 5 weken later constateerde hij bij de sectie uitgebreide amyloidose.

¹⁾ J. Nowak, l. c.

VIII. OVER HET ONTSTAAN VAN AMYLOID.

Betreffende het ontstaan van amyloid zij in de eerste plaats vermeld, dat in vroeger jaren velen meenden, dat verschillende cellen amyloid konden degenereren: gladde spiercellen, levercellen, leucocyten. Tegenwoordig is deze meening geheel of bijna geheel verlaten. In den lateren tijd heeft *Schuster* nog eens de amyloide metamorphose van nierepitheliumcellen verdedigd en als bewijs aangevoerd, dat de amyloide ring der urinekanaaltjes aan den binnenkant gestreept was. Deze streepjes mag men echter niet houden voor metamorphoseerende staafjes der nierpitheliumcellen. Want amyloide banden vertoonen zulk een gestreepten zoom aan de zijde, die aan epitheliumcellen grenst, ook als deze laatste geen staafjeszoom bezitten b.v. in de lever.

Maar het komt mij voor, dat *Schmidt* terecht opmerkt, dat het niet aangaat alles aan vergissing toe te schrijven, wat als amyloide degeneratie van epitheliumcellen beschreven is. Hijzelf verklaart af en toe in lever en nieren sterk gekorrelde epitheliumcellen gevonden te hebben, waarvan een gedeelte van het cellichaam amyloidreactie vertoonde. *Schmidt* meent, dat deze cellen afgestorven of in afsterving begrepen waren en neemt aan, dat zij niet met amyloide stof geïmbibeerd waren op gelijke wijze, als dit, naar zijn opvatting, met bindweefselvezels geschiedt. Hij wijst

daarbij ook nog op een waarneming van *Edens*, die aan den rand van een miltinfarct pulpacellen vond, welke diffuse amyloidkleuring gaven.

Grooter moeilijkheden nog heeft sinds lang het gladde spierweefsel opgeleverd, dat vaak den indruk maakt, een amyloide metamorphose te hebben ondergaan. De amyloid gedegenerende kleine arterien zien er vaak dwarsgestreept uit; de amyloide stof bestaat dan uit loodrecht op de as van het vat verloopende, spoelvormige staafjes, die op de plaatsen van de spiercellen liggen en ook door hun gedaante aan spiercellen doen denken. Het is begrijpelijk, dat dit beeld aan amyloide degeneratie der gladde spiercellen is toegeschreven. Maar *Ebert*, *Wichmann* e. a. toonden aan, dat het amyloid niet in de spiercellen, doch steeds intercellulair wordt afgezet.

Omtrent de vraag of fibrillair en reticulair bindweefsel getransformeerd kan worden in amyloid, loopen de meeningen nog uiteen.

Volgens *Wichmann* wordt het amyloid steeds op de bindweefselfibrillen afgezet en ondergaan deze nooit een amyloide metamorphose. Om de fijnste bindweefselfibrillen goed zichtbaar te maken heeft *Ebert*¹⁾ gebruik gemaakt van de zilverimpregnatie-methode van *Bielschowsky*; de verzilverde praeparaten kleurde hij dan nog volgens de methode van *Birch-Hirschfeld*. In zulke praeparaten lag het amyloid in den aanvang van de afzetting vlak tegen de bindweefselfibrillen en de vezels van het reticulum der lymphoïde weefsels aan.

¹⁾ *Ebert*. Die Beziehungen des Amyloids zum Bindegewebe (*Virchom's Archiv*, Bd. 216. (1914.))

Een metamorphose dezer fibrillen en reticulair vezels in amyloid zag *Ebert* nooit.

Terwijl in den aanvang der amyloidafzetting de fibrillen nog goed te herkennen zijn, verdwijnen zij later door drukatrofie. Of bij dit atrophieeren de fibrillen verdwijnen of met amyloid geïmpregneerd worden, zal wel niet zijn uit te maken, daar atrophische fibrillen nog moeilijker te herkennen zijn, dan atrophische bindweefselcellen.

Betreffende reticulair bindweefsel verklaart *Schmidt*, dat zoowel afzetting van amyloid op de vezels, als een amyloide metamorphose van het reticulum voorkomt. Intusschen moet opgemerkt worden, dat het afgezette amyloid in den aanvang uit een zeer dun laagje kan bestaan, zoodat bij de variabele dikte van de vezels van het reticulum, moeilijk te zeggen is, of een vezel, die de amyloidreactie vertoont, al of niet verdikt is.

De tunica propria van klieren en de membraan der vetcellen, zou volgens sommigen een amyloide metamorphose ondergaan, volgens anderen daarentegen zou het amyloid aan de oppervlakte van het celprotoplasma, dus aan de binnenzijde der bedoelde membraantjes afgezet worden. De tunicae propriae zwellen en vertoonen amyloidreacties, maar m.i. wettigt dit niet de conclusie, dat een amyloide metamorphose in het spel is. De membraan der vetcellen en de tunicae propriae der klieren zijn slechts schijnbaar homogene vliesjes. In werkelijkheid bestaan zij, volgens *Beneke* en *Bönning*¹⁾, uit een buitengewoon fijn systeem van bind-

¹⁾ *R. Beneke und F. Bönning*: Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens. (Beiträge zum Path. Anat., Bd. 44.)

weefselfibrillen. En nu komt het mij waarschijnlijk voor, dat in den aanvang het amyloid in de mazen van het fibrillensysteem gedeponeerd wordt, zoodat de niet verdikte, schijnbaar homogene membraan den indruk maakt een amyloide metamorfose te hebben ondergaan, terwijl in werkelijkheid het fibrillensysteem eerst secundair door drukatrophie verdwijnt.

Volgens *Petrone*, *Obrzut* en voornamelijk *Browicz* ¹⁾ zou amyloid ontstaan uit roode bloedlichaampjes. Maar hun argumenten kunnen den toets der critiek niet doorstaan. Dat roode bloedlichaampjes tusschen capillairwand en levercellen gevonden worden, dus op de plaats, waar het amyloid gewoonlijk aangetroffen wordt; dat zij bij intoxicaties hyalin worden en met elkander samensmelten, overtuigt ons nog geenszins, dat de amyloidklompjes uit samengesmolten bloedlichaampjes bestaan. En de amyloide klompjes en kogels, die *Browicz* in het lumen van venen vond, zijn volgens *Schmidt* ²⁾ niet anders, dan subendotheliale amyloidmassa's, die in het lumen uitpuilen. Deze theorie houdt bovendien geen rekening met de afzetting van amyloid op de fibrillen van het reticulaire bindweefsel, alsmede aan de oppervlakte van gladde spiervezels en andere cellen.

De meening, dat elastiek weefsel in amyloid omgezet zou worden, voldeed niemand en wordt niet meer verdedigd.

Alles schijnt er op te wijzen, dat bij het ontstaan van

¹⁾ *V. Hecht* : Ueber die Herzamyloidose (Virchow's Archiv, Bd. 202).

²⁾ *M. Schmidt* : Referat über Amyloid. Verhandlungen der Deutschen Path. Gesellschaft, 1904.

amyloid, zoowel het bloed als de weefsels een rol spelen. Bij amyloidose is in het bloed amyloid niet aan te toonen: nooit vond men het in thrombi of coagula. Evenmin is aan te nemen, dat bij amyloidose een stof in het bloed zou circuleeren, die al de eigenschappen van amyloid vertoont, zoodra zij den vaatwand heeft gepasseerd. Want bij amyloidose is in ontstoken sereuze vliezen enz. geen amyloid te vinden.

Toch zou het geen twijfel lijden, dat transsudatie uit de capillairen bij het ontstaan van amyloid een rol speelt. Het veelvuldig voorkomen van afzetting van amyloid buiten tegen de capillairen aan, zou de betekenis van den transsudatiestroom aantoonen. In de tweede plaats wijst men op het feit, dat het stroma van de nieren, de schildklier en het pancreas nooit amyloid degenereert, zonder gelijktijdige amyloide degeneratie van capillairen.

Eindelijk pleit voor den invloed van den transsudatiestroom, dat de amyloidafzetting nog voortgang maakt op plaatsen, waar de parenchymcellen en de bindweefselfibrillen reeds door drukatrophie verdwenen zijn, zoodat van het weefsel niets meer is overgebleven, dan de endotheliumcellen van den capillairwand.

Dat ook de weefsels bij de afzetting van amyloid een rol spelen, blijkt hieruit, dat de afzetting geenszins overal plaats heeft, doch in bepaalde organen, in bepaalde weefsels, soms tegen of rondom bepaalde cellen. Vaak vindt men amyloid immers bijna alleen in den wand van kleine arteriën en wel in de omgeving der gladde spiercellen van de tunica media.

Schmidt onderstelt, dat amyloid het product is

van een fermentatief stollingsproces, dat in de weefselspleten resp. in lymphvaten, steeds buiten de cellen tot afscheiding van amyloid uit het weefselvocht resp. lympe aanleiding geeft. Volgens zijn hypothese werken drie factoren samen: een eiwitlichaam, een ferment en chondroitinezwavelzuur. Omtrent de herkomst van deze drie stoffen is niets met zekerheid bekend. Daar amyloid hoofdzakelijk uit eiwitstof bestaat en de afzetting in groote hoeveelheid nog plaats heeft, waar het weefsel reeds bijna geheel verdwenen is, ligt volgens *Schmidt* voor de hand, om aan te nemen, dat de eiwitcomponent uit het bloed afkomstig is, in de weefselspleten transsudeert en hier in bepaalde weefsels onder den invloed van een ferment, dat de cellen produceeren, tot praecipitatie komt, welk praepitaat in statu nascendi de eigenschap heeft om chondroitinezwavelzuur te binden. Indien men nu afziet van het chondroitinezwavelzuur, dat immers volgens de laatste onderzoekingen geen component van amyloid zou zijn, dan komt dus de hypothese van *Schmidt* hierop neer, dat de eiwitcomponent van het amyloid, uit het bloed afkomstig, in de weefsels zou gepraecipiteerd worden door een celferment.

De afzetting van amyloid in de onmiddellijke omgeving van cellen, treedt bijzonder duidelijk op den voorgrond bij het onderzoek van *Beneke* en *Bönning* ¹⁾ die in een geval van amyloid van het hart getroffen werden door de mantelvormige afzetting van amyloid om de spiercellen van het hart en om de vetcellen. Dat het amyloid ook aan de oppervlakte van bindweefsel-

¹⁾ Beneke und Bönning, l. c.

cellen en endotheliumcellen afgezet wordt, achten deze onderzoekers waarschijnlijk op grond van de beelden, die zilverpraeparaten opleveren.

Aan de oppervlakte van verschillende cellen (spiercellen, vetcellen, bindweefselcellen, endotheliumcellen) schijnen dus inderdaad chemische processen plaats te vinden, die de praecipitatie van amyloid veroorzaken.

IX. EIGEN ONDERZOEK.

Ofschoon wij dankbaar mogen zijn voor hetgeen de onderzoekingen over amyloid aan het licht hebben gebracht, blijkt uit de voorafgegane hoofdstukken duidelijk genoeg, dat aan onze kennis van deze stof nog heel wat ontbreekt.

Volgens *Lubarsch* waren in 1895 voornamelijk de navolgende vijf vraagpunten aan de orde:

- 1e. de zetel en het voorkomen van amyloid;
- 2e. het begrip der amyloïde degeneratie.
- 3e. het verband tusschen hyalin en amyloid;
- 4e. de resorbeerbaarheid van amyloid;
- 5e. de vorming van het amyloid.

In zijn referaat over amyloid gegeven in de vergadering van de Deutsche Pathologische Gesellschaft gehouden te Berlijn in Mei 1904, verklaarde *Neuberg* omtrent deze vraagstukken het volgende: Eigentlich nur die erste dieser Fragen hat bisher eine einigermaßen befriedigende Beantwortung erfahren; alle anderen harren noch der entgeltigen Lösung.

Op dit oogenblik is het met de beantwoording dezer vragen niët veel beter gesteld, dan voor 13 jaren. En nu zal uit het volgende blijken, dat zelfs aan de beantwoording van het eerste vraagpunt nog wel wat ontbreekt.

In microscopische praeparaten van een bijnier, afkomstig van een lijder aan amyloidose, had ik epithe-

liumcellen van de cortex gevonden, die een opmerkelijke pericellulaire amyloidafzetting vertoonden. Daarin vond ik aanleiding, zooals in de voorrede vermeld, om de literatuur omtrent dit punt te raadplegen. Toen mij bleek, dat van de onderzoekers, die beschrijvingen van amyloide degeneratie der bijnieren gegeven hebben, niemand gewag maakt van pericellulaire afzetting, kwam het mij wenschelijk voor het microscopisch onderzoek van amyloid gedegenerieerde bijnieren te herhalen en daarbij voornamelijk op de ligging van het amyloid ten opzichte van de epitheliumcellen der cortex te letten. De bijnieren, die ik onderzocht heb, waren afkomstig uit de Instituten voor pathologische anatomie te Utrecht, Leiden, Groningen en Amsterdam alsmede uit het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam en het Ziekenhuis Johannes de Deo te Den Haag. In 12 gevallen bleek amyloid in kleinere of grootere hoeveelheid aanwezig.

De bijnieren waren gefixeerd in formol (10 %). Paraffine-doorsneden werden in de eerste plaats met aniline-kleurstoffen gekleurd, om amyloid op te sporen, waarbij gebruik werd gemaakt van methyl- en gentiaanviolet, doch voornamelijk van joodgroen. Bij voorkeur kleurde ik de doorsneden gedurende 24 uren in een verdunde waterige oplossing van joodgroen (1:300), spoelde enkel met water af, en onderzocht in laevulose of in glycerine. Bleek metachromatische substantie aanwezig, dan werden voorts de jood- en de joodzwavelzuurreactie verricht.

Voor foto's en teekeningen zijn in canadabalsem ingesloten praeparaten te verkiezen. Voor dit doel heb

ik gebruik gemaakt van polychroom methyleenblauw volgens de boven vermelde, tweede methode van Schmorl. Hiermede verkreeg ik de fraaiste canada-praeparaten. Volgens *Schmorl* zou de roode metachromasie in deze praeparaten duurzaam bewaard blijven. Naar mijn ervaring is dit evenwel niet het geval. Ook als de praeparaten in het donker bewaard werden, verloren zij spoedig hun fraaiheid, om weldra geheel onbruikbaar te worden. Af en toe takelde het versche, mooie praeparaat reeds af vóór de teekenaar met de afbeelding van de vooraf gefotografeerde plek gereed was. Op dezen regel kwamen slechts weinig uitzonderingen voor. Enkele praeparten bleven wekenlang fraai gekleurd en scherp.

I. *Bijnier van een lijder aan longtuberculose met algemeene amyloidose.* Pathologisch Instituut te Utrecht.

De bijnier bevat veel amyloid, dat in hoofdzaak gelegen is in de zona fasciculata en reticularis; slechts op enkele plaatsen vindt men een kleine hoeveelheid amyloid in de zona glomerulosa en in het merg, waar het voornamelijk in den wand van bloedvaten wordt aangetroffen. Het amyloid geeft metachromasie met aniliekleurstoffen en wordt ook door jood bruin gekleurd. Daarentegen geeft het de joodzwavelzuurreactie niet.

Het amyloid ligt in de cortex voor een deel interstitieel, voor een ander deel bijzonder duidelijk pericellulair. Juist in deze bijnier viel de pericellulaire afzetting van amyloid het eerst in het oog.

De foto's I en II met de corresponderende gekleurde platen geven twee plaatsen uit de zona reti-

cularis weer, waar de pericellulaire afzetting van het amyloid zeer uitgesproken is. Bij nadere beschouwing herkent men duidelijk, dat het amyloid niet tegen de capillairen, ook niet zonder regelmaat tusschen cellen en capillairen, maar aan de oppervlakte der schorscellen is afgezet. Een aantal schorscellen zijn geheel omhuld door een uit amyloid bestaande, dunnere of dikkere schaal. Foto III en de corresponderende teekening toonen groepen van epitheliumcellen, door amyloidschalen omhuld, welke met elkander samengesmolten zijn.

2. *Bijnier van een lijder aan longtuberculose met algemeene amyloidose.* Pathologisch Instituut te Utrecht.

Het amyloid ligt hoofdzakelijk in de zona fasciculata, doch ook hier en daar in de zona reticularis, alsmede in den wand van vele bloedvaten, ook van het merg. Het amyloid kleurde zich fraai met anilinekleurstoffen, voorts ook met jodium. Maar het gaf niet de joodzwavelzuurreactie. Het amyloid is voor een deel pericellulair, voor een deel interstitieel afgezet. Op plaat IV is een gezichtsveld afgebeeld, dat voor het grootste gedeelte pericellulaire afzetting te zien geeft, voor een kleiner deel interstitieele. Plaat V toont de combinatie van pericapillair-interstitieele en pericellulaire afzetting.

3. *Bijnier afkomstig uit het Binnengasthuis te Amsterdam.*

In deze bijnier was slechts weinig amyloid afgezet en wel uitsluitend op enkele plaatsen in de zona fasci-

culata. Behalve met anilinekleurstoffen, kleurt het zich bruin met jood, doch geeft niet de joodzwavelzuurreactie.

Ook in deze bijnier ligt het amyloid deels pericellulair, deels pericapillair-interstitieel.

4. *Bijnieren afkomstig van een jongen van 18 jaar, lijdende aan tuberculose van longen, darm en been-deren*, verpleegd in het Ziekenhuis van Johannes de Deo te 's Gravenhage. Bij de sectie werd amyloid van milt (sagomilt) en nieren gevonden. In de bijnier ligt een groote hoeveelheid amyloid in de zona fasciculata en reticularis. Behalve de kleurreactie met basische aniline-kleurstoffen en jood, gaf dit amyloid ook een mooie blauwkleuring met joodzwavelzuur. Deze blauwkleuring was duidelijker in weefsel, dat in alcohol, dan in weefsel, dat in formol was gefixeerd.

Het amyloid bleek ook in deze bijnieren deels pericellulair, deels pericapillair te liggen.

5. *Bijnier afkomstig van een meisje van 10 jaar, lijdende aan tuberculose van longen en darm, alsmede aan amyloidose*. Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.

De bijnier vertoont amyloid in de zona fasciculata en reticularis. De zona glomerulosa en het merg zijn vrij. De amyloidreacties waren duidelijk met anilinekleurstoffen en met jood. Daarentegen werd de joodzwavelzuurreactie niet verkregen.

Het amyloid ligt zoowel pericellulair als pericapillair.

6. *Bijnier afkomstig van een man van 21 jaar, lijdende*

aan longtuberculose en nephritis. Pathologisch Instituut te Utrecht.

Bij de sectie werd amyloid in milt, lever, nieren en darm gevonden.

In de schors der bijnier vindt men veel amyloid in de zona fasciculata en reticularis, weinig in de zona glomerulosa en in het merg. De amyloidreacties met aniline-kleurstoffen en met jood waren positief, die met joodzwavelzuur was negatief. Ook in deze bijnier lag het amyloid zoowel pericellulair als pericapillair.

7. Bijnier afkomstig van een jongen van 16 jaar, lijdende aan tuberculose van de longen en darm.

Boerhaave-Laboratorium te Leiden.

Bij de sectie vond men amyloid in de milt, lever en bijnieren.

Het amyloid ligt uitsluitend in de zona fasciculata. De amyloidreacties zijn met anilinekleurstoffen en jood positief, die met joodzwavelzuur negatief.

Het amyloid ligt pericapillair. Wel vindt men plaatse-lijk cellen, die door een amyloidring omgeven zijn, doch dit valt zoo weinig in het oog, dat men in dit geval de pericellulaire afzetting niet zou hebben ontdekt. Plaat VI geeft een afbeelding van deze pericapillair-interstitieele amyloidafzetting; zij illustreert het verschil tusschen de pericapillaire en de op de platen I, II, III en IV afgebeelde pericellulaire afzetting bijzonder duidelijk.

8. Bijnier afkomstig van een meisje, lijdende aan longtuberculose. Pathologisch anatomisch Instituut te

Groningen. Er werd amyloid in de milt, nieren en bijnieren gevonden.

Het amyloid in de bijnieren kleurt zich goed met anilinekleurstoffen en jood, doch het geeft niet de joodzwavelzuurreactie.

De bijnier bevat nog slechts weinig amyloid, dat verspreid ligt in de zona fasciculata. Hoofdzakelijk is het amyloid op de capillairen afgezet, doch op enkele plaatsen schijnt het ook pericellulair te liggen.

9. *Bijnier van een lijder aan longtuberculose.* Pathologisch Instituut te Utrecht.

Het amyloid ligt in de zona fasciculata en reticularis. Voorts is amyloid afgezet in den wand van veel bloedvaatjes in de zona glomerulosa en in het merg.

Het amyloid kleurt zich uitstekend met basische anilinekleurstoffen en met jood. De joodzwavelzuur-reactie viel evenwel negatief uit.

Bij nader onderzoek blijkt het amyloid zoowel pericapillair als pericellulair afgezet.

10. *Bijnieren afkomstig van een man van 42 jaar, lijdende aan tuberculose van longen en beenderen.* Bij de sectie (Ziekenhuis Johannes de Deo te 's Gravenhage) vond men amyloid in de milt, lever, nieren en bijnieren.

De cortex der bijnier bevat in alle zones amyloid, dat met anilinekleurstoffen en jood de typische reacties geeft, doch met joodzwavelzuur geen groene of blauwe kleur aanneemt.

Voorts bleek, dat ook in deze bijnieren het amyloid zoowel pericellulair als pericapillair was afgezet.

II. *Bijnier afkomstig uit het Binnengasthuis te Amsterdam.*

Het amyloid bevindt zich, als gewoon, in de zona fasciculata en reticularis. In het merg wordt alleen in den wand van bloedvaten eenig amyloid gevonden.

De reacties met anilinekleurstoffen en jood waren positief, die met joodzwavelzuur negatief.

Het amyloid bleek zoowel pericapillair als pericellulair afgezet.

12. *Bijnier van een man van 24 jaar lijdende aan tuberculose van longen en darm. Boerhaave laboratorium te Leiden.*

In de lever, milt, nieren en bijnieren werd amyloid gevonden.

Amyloid bleek alleen in de zona fasciculata en reticularis voor te komen. Het gaf de typische kleurreacties met anilinekleurstoffen en jood, doch de joodzwavelzuurreactie was negatief.

Ook in deze bijnier was het amyloid deels pericapillair, deels pericellulair afgezet.

Uit het bovenstaande blijkt dus, dat het amyloid der onderzochte bijnieren bij behandeling met anilinekleurstoffen regelmatig metachromasie vertoonde en ook de joodreactie gaf, terwijl de joodzwavelzuurreactie in elf van de twaalf gevallen negatief uitviel.

Zooals boven vermeld, heeft de studie van het experimenteele amyloid geleerd, dat versch, kort geleden afgezet amyloid wel metachromasie vertoont, maar de joodreactie nog niet geeft, terwijl het allerlaatst de

joodzwavelzuurreactie verschijnt, als het amyloid tot „rijpheid” is gekomen. In onze gevallen was het amyloid dus niet versch, kort geleden afgezet, maar het was toch ook nog niet tot „rijpheid” gekomen, behoudens in één geval.

In enkele gevallen (7 en 8) was de ligging van het amyloid, dat in het algemeen hoofdzakelijk in de zona fasciculata en reticularis der schors voorkwam, bijna uitsluitend pericapillair. Tusschen de capillairen en de schorscellen ziet men het amyloid liggen, de fibrillaire tussenstof is er mee gedrenkt. In dwarse doorsneden, verticaal op de oppervlakte der bijnier, doet het zich in hoofdzaak als roode, vertakte strookjes voor, zooals plaat V, die betrekking heeft op de zona reticularis, aantoont.

De amyloidafzetting volgt in een aantal gevallen de vertakkingen der capillairen en ligt daar, zooals *Tsunoda*¹⁾ heeft beschreven, op en tusschen de fijne fibrillen van het stroma en volgt ook de fibrillen, waar deze tusschen de schorscellen indringen als dunne roode strookjes, die de cellen evenwel niet geheel omhullen.

Tegenover de genoemde gevallen staan andere, waar de ligging van het amyloid overwegend pericellulair is. Het amyloid is hier op de schorscellen afgezet en kan haar tenslotte als een schaal omhullen. Het amyloid doet zich hier niet als vertakte strookjes voor, maar als ringen en schalen, die de contouren der cellen volgen. De platen I, II, III en IV illustreeren de localisatie. Bij

¹⁾ T. Tsunoda (Kyoto), l. c.

nadere beschouwing herkent men duidelijk, dat het amyloid niet zonder regelmaat tusschen de capillairen en de schorscellen ligt, maar beslist aan de oppervlakte van deze laatste is afgezet. Vele schorscellen zijn geheel omhuld door een uit amyloide substantie bestaande, dunnere of dikkere schaal. Is de schaal niet aangesneden door het microtoommes, dan ziet men bij het instellen van het objectief eerst alleen de roode schaal, die in het centrum bleeker gekleurd is dan aan den rand. Bij het dieper instellen van het objectief komt de blauwe kern van de schorscel, omgeven door een bijna kleurloos protoplasma te voorschijn, omvat door een rooden ring, de optische doorsnede van de schaal, die nu eens een meer gelijkmatige dikte bezit, dan weer op de eene plaats dikker is, dan op de andere. Stelt men nog dieper in, dan verdwijnt de cel en verschijnt weer de roode schaal met bleeker centrum en donkere peripherie. Cellen, die door het microtoommes aangesneden zijn, vertoonen een schaal, die meestal aan de buitenzijde donkerder rood gekleurd is, dan aan de binnenzijde.

De amyloidkapsels hebben aan de binnenzijde een gladde oppervlakte. Een uitgerafelde, als het ware met franjes bezette oppervlakte, zooals het amyloid wel in lever en nier vertoont, waar het vlak tegen de cellen aanligt, heb ik in de bijnieren niet kunnen ontdekken.

De door een amyloidschaal omgeven cellen, liggen soms in groepen en de celschalen kunnen dan door amyloidafzetting in de tusschenstof tot klompen samensmelten, zooals afgebeeld op plaat III.

Ook ontmoet men nu en dan plaatsen in de prae-

paraten, waar geen amyloid voorkomt, behoudens rondom enkele schorscellen. Zulke beelden wijzen bijzonder duidelijk er op, dat de schorscel op de afzetting van amyloid invloed kan uitoefenen.

De door een schaal van amyloid omhulde schorscellen sterven niet direct af. Maar zij worden wel kleiner en kleiner, waarbij ook de kern atrophieert en ten slotte verdwijnt de cel spoorloos.

Deze celatrophie wordt in veel gevallen waarschijnlijk veroorzaakt door druk, die de in dikte toemende schaal op de cel uitoefent. Men vindt in de praeparaten naast atrophische schorscellen, omhuld door een amyloidschaal, ook massieve amyloidklompjes, die den indruk zouden kunnen geven, dat de schorscel een amyloide metamorphose heeft ondergaan. In deze soliede amyloidklompjes is de cel waarschijnlijk door drukatrophie verdwenen.

Maar druk is wellicht niet de eenige oorzaak van de atrophie der schorscellen. Veel cellen toch, dooreen amyloidschaal omhuld, vullen de holte der schaal niet meer geheel op, zoodat de schaal als het ware te groot is geworden voor de atrophische cel. Nu doen zulke beelden natuurlijk denken aan verschrompeling der cellen in gevolge ondoelmatige fixatie en het is ook zeer wel mogelijk, dat men hier voor een deel met kunstproducten te doen heeft. Maar men vindt ook amyloidschalen, die geheel leeg zijn en aangezien geen reden bestaat om aan te nemen, dat dit louter kunstproduct zou zijn, toe te schrijven aan het uitvallen der cel uit haar schaal, kom ik tot het besluit, dat de door een amyloidschaal omgeven cellen niet alleen door druk, maar ook door an-

dere oorzaken (onvoldoende voedseltoevoer) atrophieeren. De kans, dat bij het kleuren van mijn praeparaten veel cellen uit het weefsel loslieten en weggespoeld werden, was gering, daar ik gebruik maakte van paraffine-doorsneden, die volgens de Japansche methode op dekglasjes waren bevestigd.

Opmerkelijk is, dat bij pericellulaire afzetting van amyloid, de schaal in dikte schijnt toe te nemen door depositie van amyloid aan de inwendige oppervlakte van de schaal.

Voor deze opvatting pleiten in de eerste plaats de bovenbeschreven soliede amyloidkogeltjes, waaruit de cel waarschijnlijk door drukatrophie verdwenen is, en voorts ook het feit, dat deze balletjes, onderling vergeleken, een gelijke grootte hebben, die vrij wel met die van een normale schorscel overeenkomt. Wel smelten de amyloidkogeltjes later tot klompen samen door interstitieele amyloidafzetting, maar dan herkent men duidelijk, dat de schijnbaar homogene klomp uit balletjes van gelijke grootte is opgebouwd. Althans in metachromatische canada praeparaten zijn de contouren van de bouwstenen der klompen nog duidelijk te herkennen.

In canada-paeparaten doet het metachromatisch gekleurde amyloid zich in den regel niet homogeen voor, zooals bij onderzoek in laevulose of glycerine, maar eenigszins gestreept, alsof het uit fijne fibrillenbundels bestond. En nu vertoonen de dikkere pericellulaire amyloidschalen aan haar oppervlakte een meer geprononceerde vezelige structuur, dan dieper in den schaalwand.

X. CONCLUSIES.

In de bijnier van den mensch wordt bij amyloidose amyloid afgezet, niet alleen pericapillair en interstitieel, doch ook vaak pericellulair, met name om de epitheliumcellen der schors. Meestal overweegt de pericapillair-interstitieele afzetting, maar er komen ook gevallen voor, waar de pericellulaire bijzonder op den voorgrond treedt.

Afzetting van amyloid op de epitheliumcellen van de bijnierschors schijnt tot dusver door niemand beschreven, en een schaalvormige totale omhulling door amyloid, zooals die hier voorkomt, is wel nooit aan epitheliumcellen gevonden.

Bij oppervlakkige beschouwing zou men dus geneigd zijn aan te nemen, dat mijn vondst een uitzondering op den regel, een curiosum zou mogen heeten.

Raadpleegt men de pathologisch-anatomische leer- en handboeken, dan wordt daarin van amyloidafzetting op cellen geen of nauwelijks gewag gemaakt. Men is het er over eens, dat het amyloid alleen in mesenchymale weefsels (bloedvaten, bindweefsel, lymfoid weefsel) gelocaliseerd is en dat de afzetting uitsluitend in de interstitien plaats heeft, voorts dat de cellen en de vezels onder invloed van die afzetting atrophieeren. Gaat men dan in bijzonderheden na, waar het amyloid in de verschillende organen pleegt aangetroffen te worden, dan komt men tot de ontdekking, dat het

vaak genoeg op cellen wordt gedeponneerd. Aan dit feit werd geen voldoende aandacht geschonken. Het komt mij daarom wenschelijk voor, in verband met mijn bevinding, de veelvuldige afzetting van amyloid tegen cellen aan, te releveeren.

In de eerste plaats zou ik dan willen wijzen op de afzetting van amyloid tegen cellen van het bloedvaatstelsel, dat, zooals bekend, het meest constant amyloïde veranderingen vertoont. Bijzonder frappant is dan, dat amyloid zoo veelvuldig tegen de uitwendige oppervlakte van de endotheliumcellen der capillairen wordt gedeponneerd. Deze pericapillaire afzetting wordt algemeen beschouwd als een duidelijke aanwijzing, dat het amyloid uit het bloed afkomstig is en dat de transsudatiestroom een grooten invloed op deze localisatie heeft. De onderstelling, dat de moederstof van het amyloid door den capillairwand is getranssudeerd, buiten de capillairen gestold is en de eigenschappen van amyloid heeft aangenomen, ligt voor de hand.

Doch verschillende feiten wijzen er duidelijk op, naar het mij voorkomt, dat op deze eenvoudige onderstelling een en ander valt aan te merken.

In het vaatstelsel ligt het amyloid noch uitsluitend, noch het eerst daar, waar een belangrijke transsudatiestroom bestaat. In de arteriën, voornamelijk in de kleinere, maar ook wel in de groote, waar van een transsudatiestroom toch wel geen sprake kan zijn, vindt men veelvuldig reeds zeer vroegtijdig amyloid afgezet, dat hier merkwaardigerwijze in de media wordt gedeponeerd.

„Die amyloiden kleinen Arteriën sehen bei Flächen-

betrachtung quergestreift aus, weil die amyloide Substanz sich aus quergestellten Spindeln und Stäbchen zusammensetzt, die an Stelle der Muskelfasern liegen und annähernd deren Form wiederholen", ¹⁾, Vandaar dat men langen tijd gemeend heeft, dat de spiercellen zelf amyloid gedegenereerd waren. Later vond men evenwel, dat het amyloid volstrekt niet in de spiercellen, doch streng interstitieel ligt.

Het wil mij voorkomen, dat men ook hier weder een duidelijk voorbeeld heeft van afzetting van amyloid op cellen, in casu gladde spiercellen. De boven aangehaalde woorden van *Schmidt* doen zelfs vermoeden, dat hier een schaalvormige omhulling der spiercellen in het spel zou kunnen zijn, overeenkomende met die van de schorscellen der bijnier.

Ook in de venen wordt vaak amyloid afgezet. In kleine microscopische venen ziet men het amyloid het eerst verschijnen in de intima, vlak onder de endotheliumcellen, die als het ware er door opgetild worden en in het lumen van het gecollabeerde vat bultvormig uitpuilen. Ook hier dus afzetting op cellen, in casu tegen de uitwendige oppervlakte der endotheliumcellen.

In het voor amyloid-afzetting zoo bijzonder gedisponeerde vaatstelsel ontmoet men dus al dadelijk een in het oog springende afzetting tegen cellen aan. Bij de capillairen doet deze ligging aan invloed van den transudatiestroom denken. Bij de kleinevenen is dit reeds in mindere mate het geval, terwijl bij de arteriën van dezen invloed, om zoo te zeggen, geen sprake meer kan zijn.

¹⁾ *M. B. Schmidt*. Referat über Amyloid. Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft, 1904.

Verder kan ik wijzen op de pericellulaire afzetting van amyloid bij vetcellen. Dat de celmembraan, zooals sommigen aannemen, een amyloide metamorphose zou ondergaan, nemen de meeste patholoog-anatomen niet meer aan.

Anderen zijn van meening, dat het amyloid aan de oppervlakte van het celplasma, dus binnen tegen de celmembraan zou worden afgezet. Mijn vermoeden is, dat de afzetting op het celplasma plaats heeft en dat daarbij tevens, zooals begrijpelijk is, amyloid op en tusschen de uiterst fijne fibrillen, waaruit de celmembraan zou bestaan, wordt gedeponeed.

De afzetting van amyloid op vetcellen en de spiercellen van de media der arterien heb ik zelf tot mijn leedwezen niet kunnen bestudeeren. Ik betreur dit te meer, wijl ik vermoed, dat hier een analoge pericellulaire localisatie met toename van de dikte der amyloid-schaal door afzetting aan den binnenkant, zal zijn aan te toonen.

De bekende localisatie van amyloid in de tunica propria van de nierkanaaltjes en andere klieren is een verder voorbeeld van afzetting tegen cellen, in casu epitheliumcellen, waarbij het amyloid, op analoge wijze als bij de vetcellen, op en tusschen de fijne fibrillen, waaruit de tunica propria bestaat, wordt gedeponeed.

Algemeen bekend is, dat op de draden van het reticulum van lymphoid weefsel opvallend vaak amyloid wordt afgezet en dat de capillairen soms daarbij geheel vrij kunnen zijn. In tegenstelling tot fibrillair bindweefsel waarin, naar beweerd wordt, amyloid alleen secundair wordt aangetroffen, in aansluiting aan pericapillair

amyloid, hebben wij bij lymphoid weefsel met een primaire afzetting op de draden te doen. Er is dus, wat de afzetting van amyloid betreft, een treffend verschil tusschen het reticulum van lymphoid weefsel en gewoon fibrillair bindweefsel. Een verklaring daarvan is tot dusver niet gegeven. Mij dunkt evenwel, dat dit niet moeilijk is. Het reticulum van lymphoid weefsel bestaat uit bindweefselvezels, bundels van lijmgevende fibrillen, die in tegenstelling tot het gewone fibrillaire bindweefsel met platte endotheliumcellen bekleed zijn, zooals Bizzozero en Ranvier het eerst hebben aangetoond ¹⁾. Indien dus op de draden van het reticulum van lymphoid weefsel amyloid wordt afgezet, dan wil dit zeggen, dat het amyloid op de endotheliumcellen is gedeponneerd, die deze draden omhullen. In het gewone fibrillaire bindweefsel, dat deze bekleeding met endotheliumcellen mist, heeft ook wel afzetting van amyloid plaats, doch pas secundair. Het amyloid, dat op de capillairendotheliumcellen wordt afgezet, dringt ook tusschen de in de nabijheid gelegen bindweefselfibrillen, maar wordt op deze laatste niet primair gedeponeerd, zooals op de reticulumdraden van lymphoid weefsel.

Opgemerkt moet evenwel, dat amyloid ook kan voorkomen in fibrillair bindweefsel, dat geen vaten bevat, met name in de klepvliesen van het hart en in de chordae tendineae.

Volgens *Schmidt* ²⁾ doet zich het amyloid hier voor in

¹⁾ C. A. Pekelharing. Voordrachten over weefselleer. Haarlem 1917, p. 225 en volgende.

²⁾ *Schmidt*, l. c.

de gedaante van fijnere of grovere balken, die netvormig met elkander verbonden zijn en naar zijn meening heeft men hier te doen met lymphvaten, die met amyloid zijn opgevuld. Herhaaldelijk kon hij ook waarnemen, dat de amyloidbalkjes door endotheliumcellen begrensd waren. Onwillekeurig denkt men derhalve weder aan localisatie op endotheliumcellen. Maar een nader onderzoek is noodig om dit na te gaan.

Ten slotte wil ik hier nog herinneren aan de reeds vroeger vermelde mededeeling van *Beneke* en *Bönning*¹⁾, die in de hartspier een in het oog springende pericellulaire amyloidafzetting hebben beschreven, een „Einmauerung” der spiercellen door amyloid. En voorts zij gewezen op een onderzoek van *Hüter*²⁾, die bij amyloide degeneratie van kraakbeen het amyloid het eerst pericellulair zag verschijnen in de kapsels der kraakbeencellen en daarna ook in de hyaline tusschenstof.

Bij de bespreking van de wijze, waarop amyloid ontstaat, is boven vermeld, dat amyloid, hoofdzakelijk uit eiwitstof bestaande, vermoedelijk het product is van de stolling van eiwit, die steeds buiten de cellen, althans buiten de levende cellen, in de weefselspleten resp. in lymphvaten plaats heeft, onder invloed van een ferment. De eiwitcomponent zou uit het bloed afkomstig zijn; het ferment door cellen geproduceerd worden.

Waar nu blijkt, dat primaire afzetting van amyloid

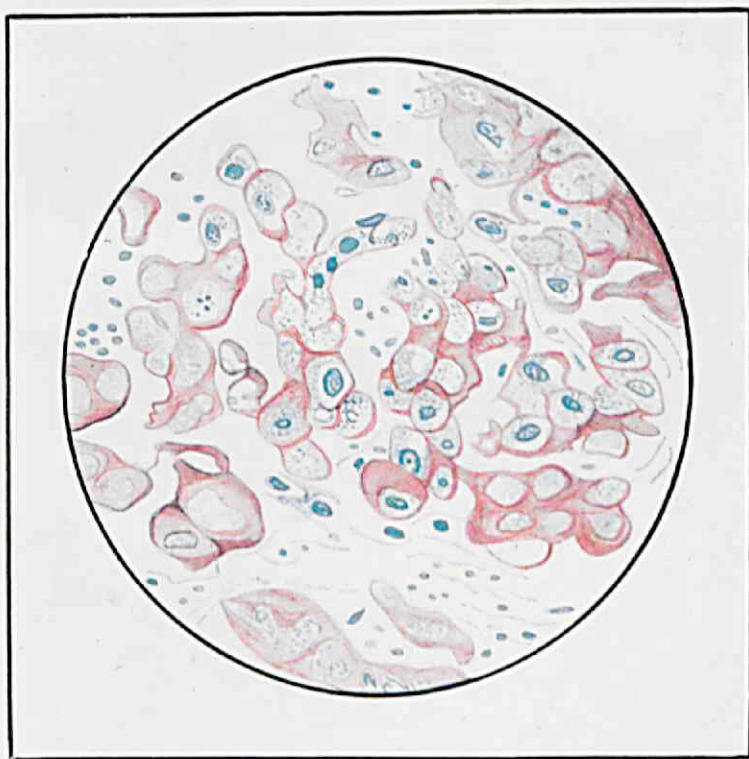
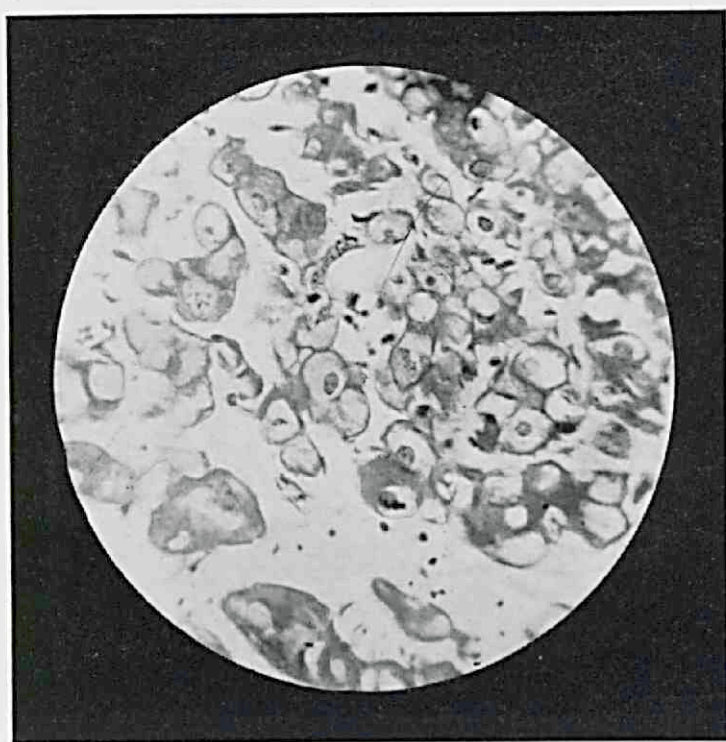
¹⁾ *R. Beneke und F. Bönning.* Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens (Beiträge zur Path. Anat, Bd. 44—1908).

²⁾ *C. Hüter.* Ungewöhnliche Lokalisation der Amyloidsubstanz in einem Falle von multiplem Myelom. (Beiträge zur Path. Anat. und Allgem. Path. Bd. 49—1—1910.).

tegen cellen vaker voorkomt, dan tot dusver bekend was, ja het vermoeden begint te rijpen, dat primaire amyloidafzetting uitsluitend epi- en peri-cellulair plaats heeft, daar is het duidelijk dat de theorie, die onderstelt, dat het ferment door cellen geproduceerd wordt, in niet geringe mate aan waarschijnlijkheid wint.

Blijkbaar zijn de cellen, waarop de amyloidafzetting plaats heeft, de producenten van het ferment, dus de endotheliumcellen der capillairen, kleine venen, lymphvaten, lymphoïde weefsels, miltpulpa; verder vetcellen, kraakbeencellen, wellicht ook bindweefselcellen; gladde spiercellen en dwarsgestreepte van het hart; epitheliumcellen der nierkanaaltjes, epitheliumcellen van de galbuizen en van klieren, alsmede van de cortex der bijnieren.

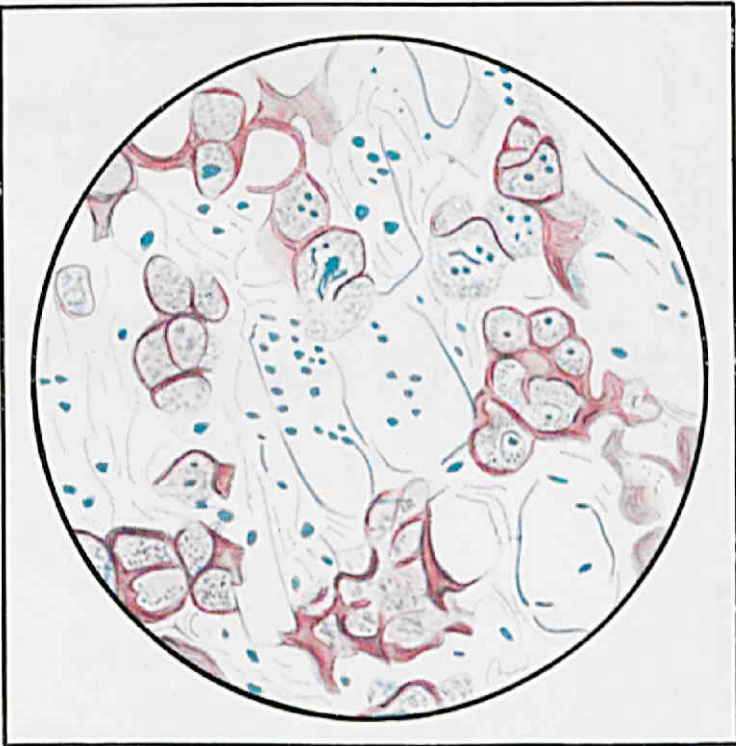
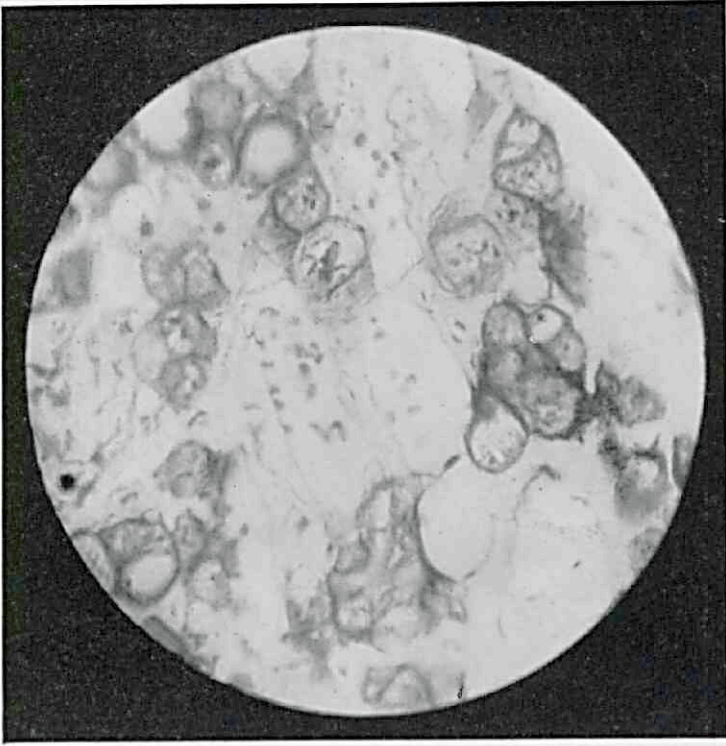
Plaat I.



Dwarse doorsnede van bijnier I. Substantia reticularis.
Afzetting van amyloid om de schorscellen. Winkel,
Apochromaat 7.5 m.M., Oculair 5.

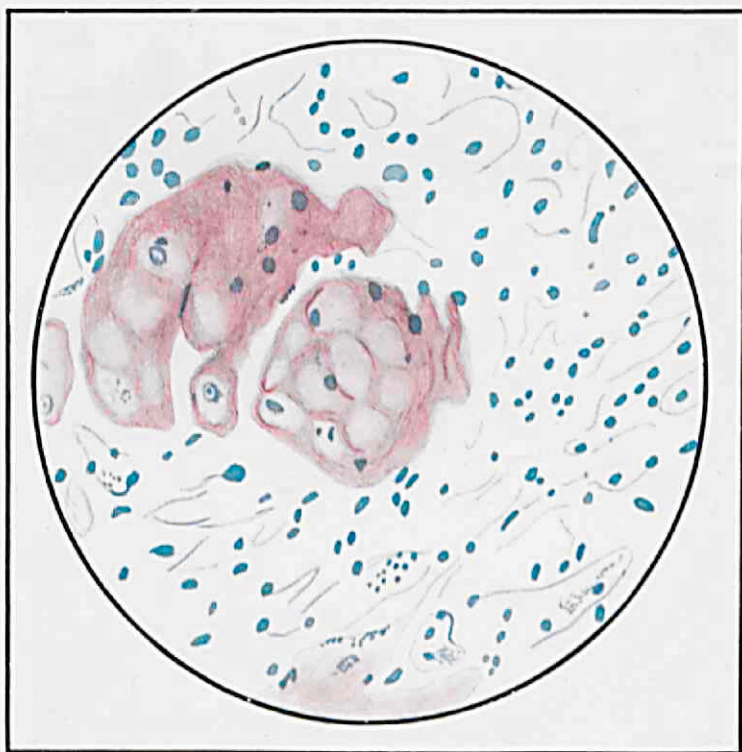
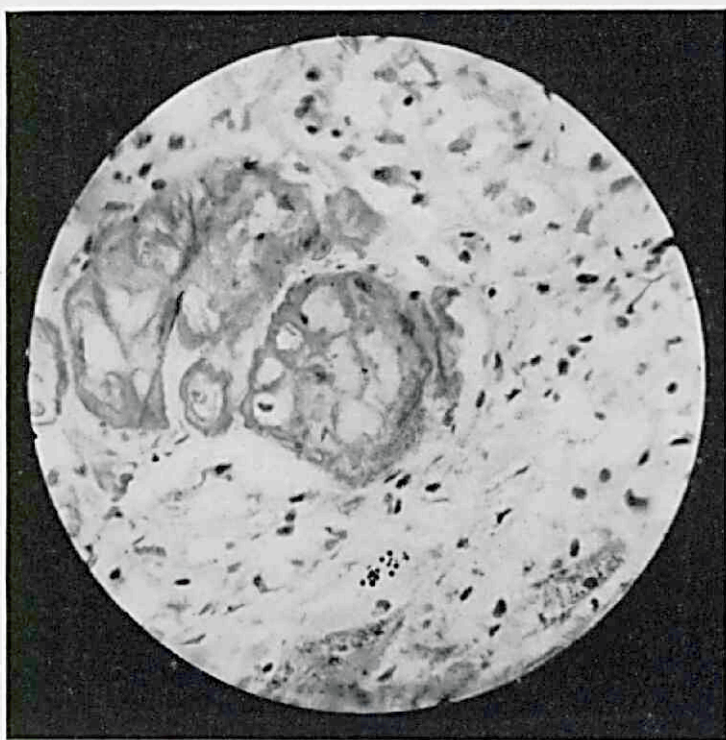


Plaat II.



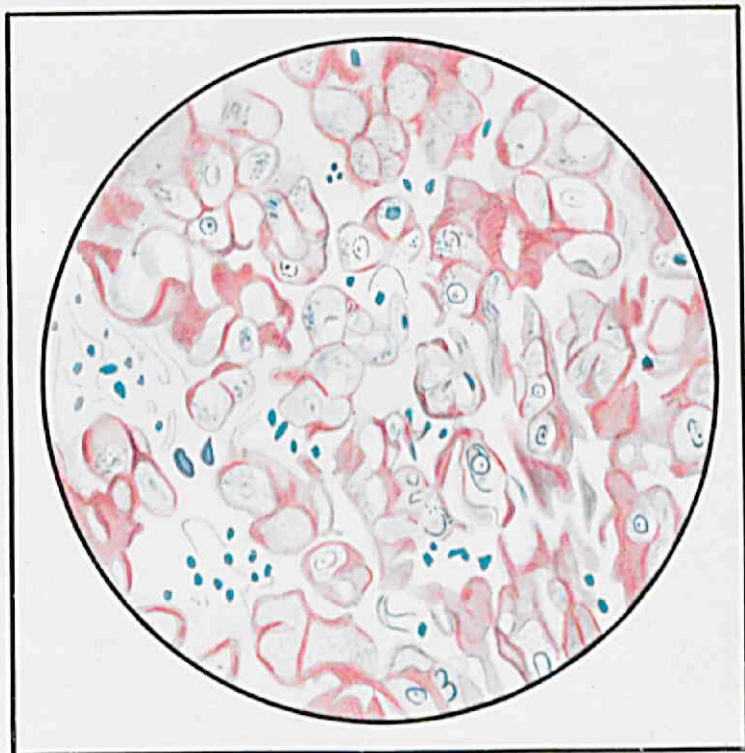
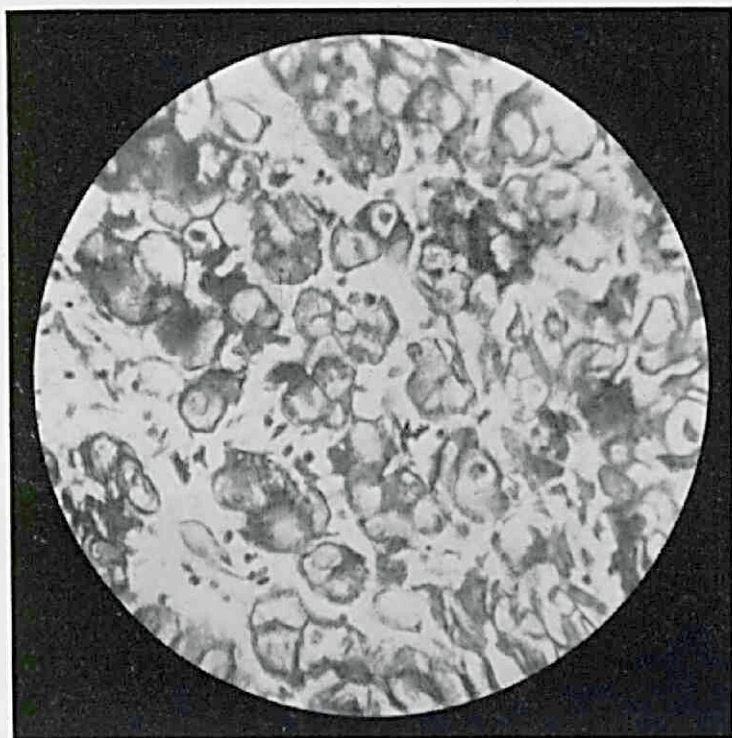
Dwarse doorsnede van bijnier I. Substantia reticularis.
Afzetting van amyloid om de schorscellen. Winkel,
Apochromaat 7,5 m.M., Oculair 5.

Plaat III.

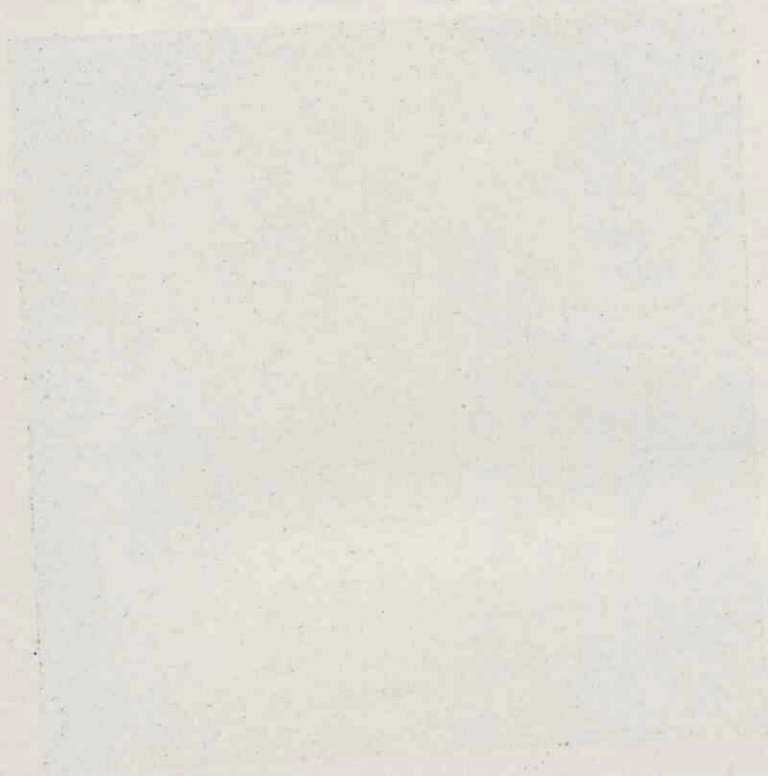


Dwarse doorsnede van bijnier I. Substantia reticularis vlak bij het merg. Amyloid-klompen, gevormd door samensmelting van amyloidschalen, om schorscellen afgezet. Winkel, Apochroomaat 7,5 m.M., Objectief 5.

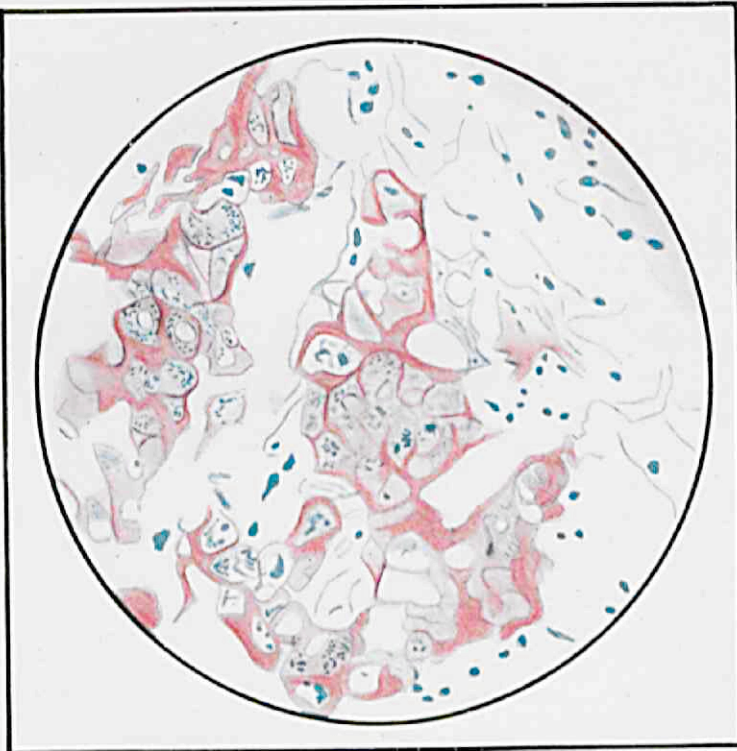
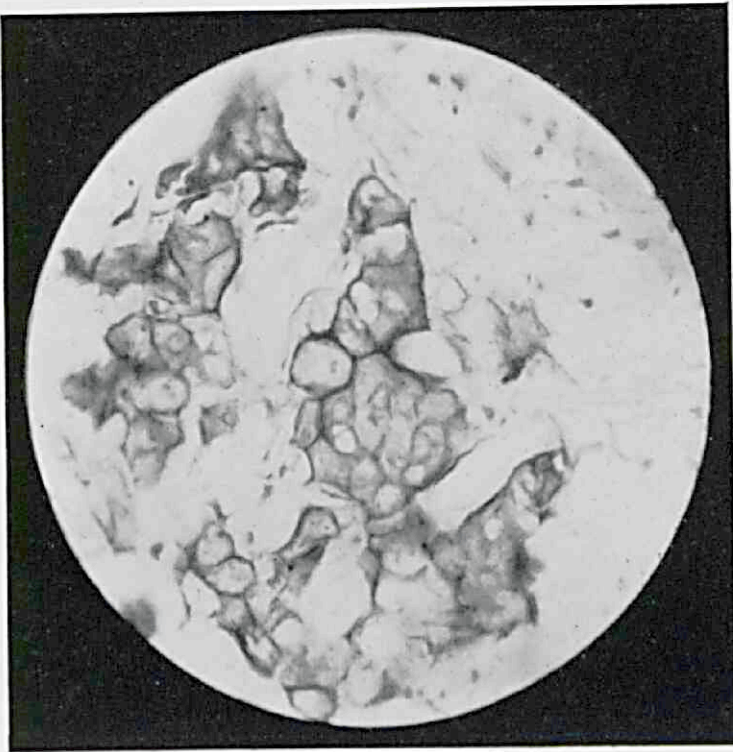
Plaat IV.



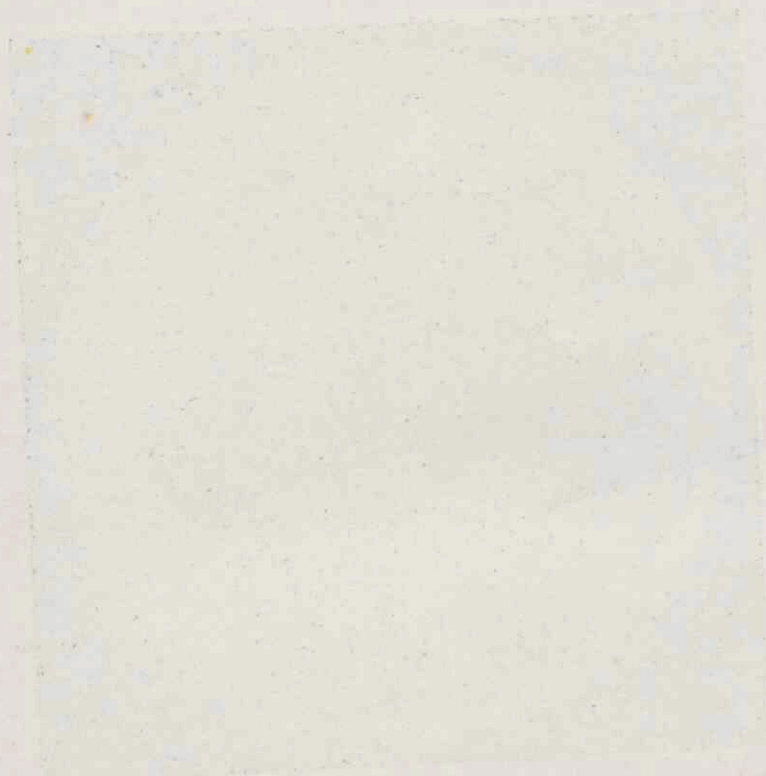
Dwarse doorsnede van bijnier 2. Substantia reticularis.
Pericellulaire en pericapillaire resp. interstitieele
afzetting van amyloid. Winkel, Apochro-
maat 7,5 m.M., Oculair 5.



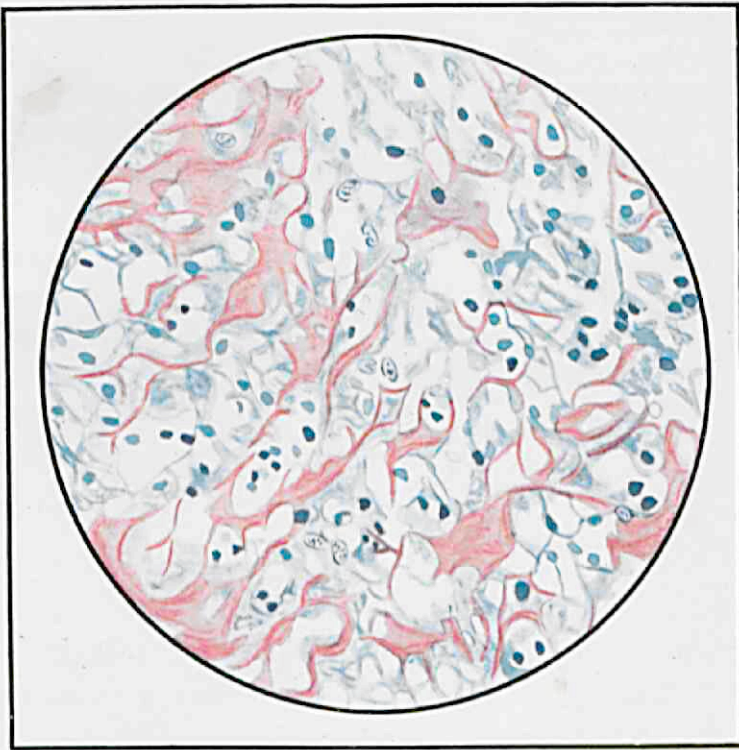
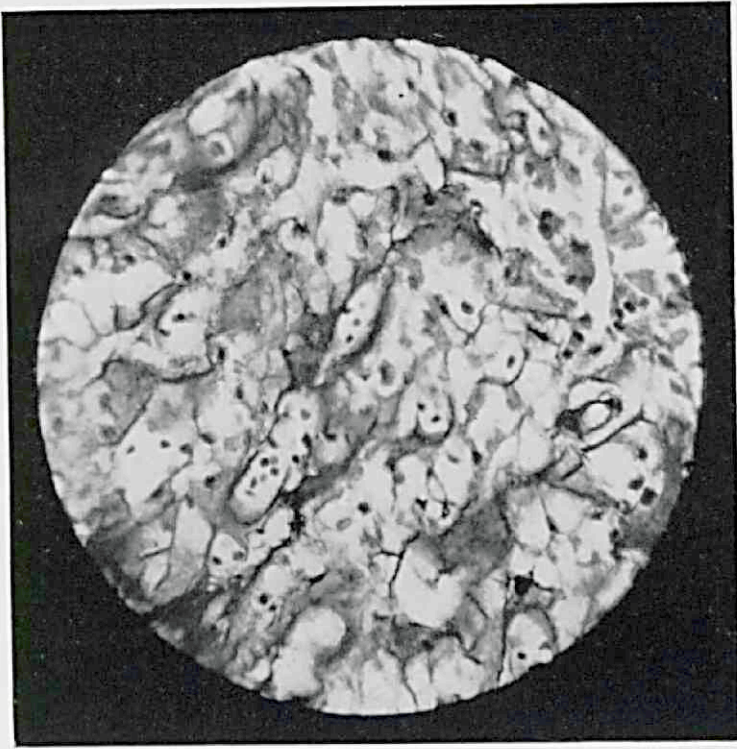
Plaat V.



Dwarse doorsnede van bijnier 2. Pericellulaire en pericapillaire resp. interstitieele afzetting van amyloid. Winkel, Apochromaat 7,5 m.M., Oculair 5.



Plaat VI.



Dwarse doorsnede van bijnier 7. Substantia reticularis. Pericapillaire resp. interstitieele afzetting van amyloid. Winkel, Apochroommaat 7,5 m.M., Oculair 5

STELLINGEN.

I.

Het praesystolisch „geruisch” aan de hartpunt, dat somtijds voorkomt bij aortainsufficiëntie (het z.g. roulement de Flint) mag niet steeds worden verklaard door een mitralisstenose aan te nemen. Het is vaak een bruit de galop.

2.

Geringere graden van hyperindicanaemie, aantoonbaar met de reactie van Jolles, mogen niet als bewijs gelden voor het bestaan eener lichte nierinsufficiëntie.

Voor klinische doeleinden is daarom de reactie van Obermeyer-Tschertkoff te verkiezen, die pas positief wordt bij een graad van hyperindicanaemie, die met zekerheid wijst op nierinsufficiëntie.

3.

Wat de differentieeldiagnose betreft tusschen ulcus ventriculi en ulcus duodeni, is de bewering van Moynihan, dat pijn binnen een uur na een gewonen maaltijd met zekerheid wijst op een maagzweer, onjuist.

4.

Het in vele cellen voorkomende netwerk van kanaaltjes, door Holmgren beschreven onder den naam „Trophospongium” is bij de vertebraten als identiek te beschouwen met het Apparat reticulare interno van Golgi.

5.

De Grawitz' tumor ontstaat niet uit verdwaald bijnierweefsel.

6.

De Paget's cellen (bij Paget's disease of the nipple) zijn geen degenereerende epitheelcellen, maar in de epidermis binnengedrongen carcinoomcellen.

7.

Er bestaat gegronde reden om aan te nemen, dat in de jeugd verminderde functie der glandula pinealis gepaard gaat met vermeerderde functie der bijnierschors.

8.

Bij de quantitative reactie van Wassermann is voor de bepaling van den syphilisindex van een luetisch serum, serumverduunning te verkiezen boven antigeenverduunning.

9.

* Onder de hypothesen ter verklaring van het ontstaan der mola hydatidosa, is die van Nijhoff het meest aannemelijk. (Deze hypothese luidt: de blaasmola moet beschouwd worden als een ontwikkelingsstoornis van het bevruchte ei, bestaande in het uitblijven van de embryonale vascularisatie der chorionvlokken.)

(Ned. Tijdschr. voor Verloskunde en Gynaecologie, 25e jaargang, pag. 208.)

10.

De vorm van iritis, door Gilbert onder den naam van Herpes iridis beschreven, moet als een zelfstandige ziekte beschouwd worden.

II.

Patienten met intraperitoneale blaasruptuur sterven in de meerderheid der gevallen niet aan peritonitis of door shockwerking, doch aan uraemie.

I2.

Het ontstaan der haustra coli wordt in de meeste anatomische handboeken op onjuiste wijze verklaard.

I3.

De biologische reactie op morphine bij witte muizen (volgens Straub-Hermann) is noch specifiek voor morphine, noch voor alcaloïden in 't algemeen.

I4.

Bij verschijnselen van hersengezwel, waarvan de aard onbekend is, moet men met het lumbaalvocht de reactie van Ghedini-Weinberg laten verrichten.
