Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

De cellen van Hortega en hunne kleuring

https://hdl.handle.net/1874/286800

Agr 192, 1927.

DE CELLEN VAN HORTEGA EN HUNNE KLEURING

DOOR

R. A. M. BERGMAN

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Diss.
Utrecht
1927

DE CELLEN VAN HORTEGA EN HUNNE KLEURING

„Diegenen die verstandig willen
„schrijven, schijnen mij meer bekla-
„genswaardig dan gelukkig te zijn,
„alzoo zij zich aanhoudend kwellen,
„zij maken bijvoegsels, veranderen,
„halen door, leggen weg, laten hun
„werk negen jaren liggen, zijn nooit
„over zichzelven voldaan . . .".

Uit Erasmus' „Lof der Zotheid".
A'dam 1828 p. 106.

Diss Utrecht 1927

DE CELLEN VAN HORTEGA EN HUNNE KLEURING

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. A. NOORDTZIJ, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP

DINSDAG 17 MEI 1927

DES NAMIDDAGS 4 UUR, DOOR

RUDOLF ANTHONY MARIE BERGMAN

GEBOREN TE YERSEKE

H. J. PARIS

AMSTERDAM — MCMXXVII

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

Aan de Nagedachtenis
van mijn Vader,
Aan mijne Zuster.

De aanbieding van dit proefschrift aan de faculteit der geneeskunde te Utrecht, biedt mij eene welkome gelegenheid den Hoogleeraren en Docenten aan deze Universiteit, welke mede aan mijne wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen, mijnen warmen dank daarvoor te betuigen.

In 't bijzonder echter ben ik U, Hooggeleerde BOEKE, Hooggeachte promotor, veel dank verschuldigd. In velerlei omstandigheden hebt gij mij met raad en daad geholpen. Uwe prettige leiding, uwe opbouwende critiek en niet het minst de, ik mag wel zeggen vaderlijke, vriendschap die gij mij hebt betoond gedurende de jaren waarin ik in uw gastvrij laboratorium hebt gewerkt, zullen mij steeds de aangenaamste herinnering uit mijn studietijd in Holland blijven.

Evenzeer is het mij een genoegen, Hooggeleerde HERINGA, om U hier mijn dank uit te spreken voor het vele goede dat gij mij met uw groote vriendschap, uwe enthousiaste werkkracht gepaard aan juiste critiek zoo vaak hebt gegeven. Ik hoop dan ook van harte dat het mij nog geruimen tijd vergund zal zijn onder uwe leiding in uw nieuwe laboratorium te mogen werken.

Hooggeleerde RINGER, om de gastvrijheid waarmede gij mij in uw laboratorium de gelegenheid hebt geboden een gedeelte mijner proeven uit te werken, blijf ik u zeer dankbaar.

Hooggeleerde JOSSELIN DE JONG, gedurende mijn studietijd hebt gij mij herhaaldelijk op welwillende wijze geholpen bij het verkrijgen van eenig begrip der pathologische veranderingen der weefsels. Veel belangwekkend materiaal heb ik alzoo kunnen

onderzoeken. Nog beter dan enkele jaren geleden zie ik nu het belang daarvan in. Gaarna grijp ik deze gelegenheid aan om u voor uwe hulp in deze te bedanken.

Hooggeleerde ZWAARDEMAKER, in uw laboratorium mocht ik het genoegen smaken mijne eerste experimenten uit te voeren. De uitermate prettige wijze waarop gij mij steeds weer geholpen hebt, de belangstelling waarmede gij zelfs kleinigheden bij dit werken volgdet, blijven mij dan ook een zeer aangename herinnering.

Hooggeleerde MAGNUS, uwe bijzonder fraaie techniek van experimenteeren, uw onbevangen helder oordeel, uwe hulpvaardigheid in vele opzichten hebben er niet weinig toe bijgedragen om mij tot het laboratoriumwerk te brengen. Reeds daarom alleen, kan ik U niet genoeg dank wijten.

Hooggeleerde WINKLER, HAVERSCHMIDT en HIJMANS VAN DEN BERGH, het toeval bracht mij verschillende malen met U in gesprek, ook buiten de collegezalen. Uit dit persoonlijk contact heb ik zeer veel geleerd. U bijzonder van mijne klinische hoogleeraren, moet ik dankbaar zijn.

Zeergeleerde MINNAERT, sinds de tijd dat ik als student te Gent uwe colleges mocht volgen, heb ik nog vaak zoowel op uwe rijke ervaring en uwe heldere critiek als op uwe vriendschap mogen steunen. Ik hoop dan ook dat zulks mij nog lang vergund mag blijven.

Zeergeleerde NIEUWENHUISE, zeer veel dienst hebt gij mij bewezen de menige middagen die ik bij U op het laboratorium heb doorgebracht. Gij paart een zeer scherpe critiek aan oprechte waardeering voor ieders werk, steeds heb ik dan ook gepoogd me door dienzelfden gedachtengang te laten leiden.

Zeergeleerde KARSSEN, in den korten tijd dat ik reeds met U mocht samenwerken, heb ik al vaak gelegenheid gehad om uwe hulp te leeren waardeeren. Ik hoop dat we elkaar nog vaak zullen kunnen helpen.

Zeergeleerde SCHOUTEN, reeds sinds lang heeft uwe schitte-

rende micrurgische techniek mij zeer geboeid. Gaarne dank ik U hier voor de welwillendheid waarmede gij mij bij het aanleeren daarvan hebt geholpen.

Zeergeleerde GANS, ook U moet ik bedanken voor de nuttige wenken die gij mij bij dit onderzoek heb gegeven en voor het materiaal dat gij mij welwillend hebt verstrekt.

Zeergeleerde VAN HASSELT en JOOSTEN HATTINK, voor den prettigen omgang met U en uwe assistenten, gedurende en na den tijd dien ik in het Elisabeth's ziekenhuis werkzaam was, ben ik zeer dankbaar.

Eveneens moet ik U mijn dank betuigen, Mevrouw WINKLER, voor de bereidwilligheid waarmede U mij herhaaldelijk hebt geholpen.

U allen, assistenten en medewerkers aan het embryologisch laboratorium dank ik zeer voor de prettige samenwerking die ik van U mocht ondervinden. Ik hoop dat, al zijn we niet meer in hetzelfde laboratorium werkzaam, dit onze vriendschappelijke verhouding niet zal veranderen.

Ten slotte mag een woord van dank aan den heer DE BOUTER niet ontbreken, die mij goeden raad en hulp verschafte bij 't vervaardigen mijner teekeningen.

Ook de medewerkers van het histologisch laboratorium te Amsterdam, dank ik hier voor de hulpvaardigheid waarmede zij mij met vele technische dingen ter wille waren.

INHOUD

Blz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I 5

Literatuur-overzicht.

HOOFDSTUK II 23

Techniek.

HOOFDSTUK III 49

Morphologie.

HOOFDSTUK IV 65

De embryologie en pathologie der Hortega-cellen.

HOOFDSTUK V 83

Vaatvezels en oligodendrogliacellen.

HOOFDSTUK VI 88

Algemeene beschouwingen.

TABELLEN 101

LIJST FIGUREN 103

LITERATUUR-OPGAVE 108

INLEIDING

De rechtstreeksche aanleiding tot de keuze van dit onderwerp voor mijn proefschrift, was het uitschrijven van een prijsvraag in 1924, door de faculteit der geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht [1]).

De tekst der prijsvraag luidde: „De faculteit der geneeskunde vraagt een kritisch experimenteel onderzoek naar het z.g. nieuwe element der neuroglia, door DEL RIO HORTEGA beschreven, zijn waarde, afkomst, verhouding tot mesodermale elementen en tot andere elementen der neuroglia."

De opgaaf als zoodanig, bevatte reeds een eerste schema voor het te volgen werkplan. Bij de overweging hiervan echter, meende ik dat de aangegeven kleurmethode vrij constante resultaten zou geven. En, jammer genoeg, niets bleek minder waar.

Reeds daarom alleen, scheen het mij toen ondoenlijk om de zeer omvangrijke taak als hierboven omschreven, binnen eenigen vastgestelden termijn — zij deze korter of langer — met eenige kans op welslagen aan te vatten: de methodiek diende betrouwbaar te zijn. Zoodat ik dit punt 't allereerst experimenteel, en naar ik hoop, kritisch heb bekeken. Maar daarover later.

In het centrale zenuwstelsel vinden we als eerste element

---

1) Het is mij hierbij een aangename plicht om de Faculteit te bedanken voor de eervolle vermelding mij bij die gelegenheid toegekend. Van verschillende waardevolle aanwijzingen, uit het daarbij gegeven judicium, heb ik bij de verdere bewerking van dit onderzoek veel voordeel gehad.

de zenuwcellen zelf. Daarnaast staan als tweede element de cellen der tusschenstof die men als neuroglia beschrijft. Verder vinden we er nog bloedvaten en een z.g. derde element, dat men tot voor kort als naakte kernen beschreef en deels tot de neuroglia rekende, deels tot het bindweefsel. Door onderzoekingen der latere jaren is gebleken dat die derde elementcellen in hoofdzaak bestaan uit twee groepen, die der oligodendroglia, die vrij zeker ectodermaal is, en die der microglia, waarvan de oorsprong nog onbekend is. Deze laatste cellen worden thans meestal als derde element aangeduid.

Het eerste en tweede element zijn van ectodermalen oorsprong, het derde element volgens sommigen ook, volgens anderen is het mesodermaal.

De neurogliacellen hebben eigenschappen die op tweeërlei functie wijzen. Ten eerste een eigenaardige regelmatige korreling, (z.g. gliosomen), die het kenteeken zou kunnen zijn van een bepaalde secretie, dus als blijk zou kunnen gelden van zeer actieve stofwisseling. Ten tweede zijn er vele vezels die in het protoplasma dezer cellen loopen en die in alle richtingen het centrale zenuwstelsel doorkruisen en die dienen voor de stevigheid van het weefsel. Wat hun vorm betreft hebben deze cellen ook nog breede uiteinden z.g. gliavoetjes aan hunne uitloopers zitten, waarmee ze zich op de wanden van de bloedvaten en op de cellichamen van de zenuwcellen vastzetten.

De aard van hunne vertakking en hun kernvorm, herleiden deze cellen tot enkele hoofdtypen. Dit wijst er wel op dat hunne specifieke functies onderling nog verschillend zijn.

De cellen van het derde element onderscheiden zich in het bijzonder door den vorm van hunne vertakkingen, de hoeveelheid van hun plasma, den vorm van den kern, en het ontbreken van gliavoetjes. Vaak liggen ze tegen de cellichamen van de zenuwcellen aan, men noemt ze dan ook wel satellietcellen.

In allerlei pathologische omstandigheden krijgen we niet enkel van de zenuwcellen, maar ook van de neurogliacellen

(waaronder ook de derde elementcellen begrepen worden), bijzondere reacties te zien. De vorm van die cellen verandert geheel; ze vervallen, verliezen hun uitloopers, worden z.g. amoeboide cellen, vullen zich op met vetten en andere korrels, worden soms in den vorm van langgestrekte cellen tusschen de zenuwcellen gevonden, men spreekt dan respectievelijk van staafjescellen en korrelcellen.

Ook bij 't ongeboren dier zijn deze gliacellen verschillend van de gliacellen bij volwassen dieren. Ook daar gelijken ze eigenlijk meer op de ziekelijk veranderde vormen van den volwassene. Dit wijst dus waarschijnlijk op een verhoogde activiteit der reactieve vormsels.

HOOFDSTUK I

LITERATUUR-OVERZICHT

De literatuur betreffende het eigenlijke derde element zelf is nog niet zoo uitgebreid, maar het aantal werken over de neuroglia in 't algemeen, en over grensgebieden, als de vraag der pathologische veranderingen der neuroglia, is niet te overzien. Gaandeweg heb ik me kunnen overtuigen van wat Hortega-praeparaten te zien geven nopens de cellen van het derde element, hunne morfologie, en hunne verhouding tot andere bestanddeelen van het centrale zenuwstelsel.

Al zou het ons te ver voeren om hier al te uitvoerig uit te weiden over al wat met de neuroglia in verband staat, zoo is het toch noodig, om enkele punten daaruit aan te stippen. Immers de ligging en het uiterlijk van het derde element zijn zoodanig, dat bij de studie van menig vraagstuk, zooals zijn afkomst, zijn functie, zijn verhouding tot de zenuwcellen, onmiddellijk de vraag rijst, hoe is dat dan bij de neuroglia in engeren zin? Is er hierbij een antithese tusschen neuroglia en derde element, is er gelijksoortigheid, is er een verschil en hetwelk dan? Hiertoe moeten we dus in 't kort nagaan wat de studie der neuroglia heeft uitgemaakt. Dit kan wel het best aan de hand van een literatuur-overzicht.

De bij dit werk gebruikte artikelen zijn gerangschikt in 4 hoofdgroepen: I. over de normale neuroglia; II. over de pathologische veranderingen van de neuroglia, en de artikelen over de korrelcellen en staafjescellen; III. over het derde element, en

IV. verschillende andere geraadpleegde werken. Bij de korte bespreking ervan, wordt in elke groep de chronologische volgorde gevolgd.

Eerste groep.

J. C. HELDER gaf in zijne dissertatie die zeer lezenswaard is, een overzicht van den stand der groote vragen nopens de neuroglia in 1898, en vermeldt daar de oudere litteratuur, waaruit vooral blijkt dat men het niet eens was over de *afkomst* der verschillende neurogliacellen.

Wat later, in 1904, verscheen een studie van RUBASCHKIN over hetzelfde onderwerp. Samenvattend, geeft schrijver daarin een schets van de levensvormen eener neurogliacel. Zij begint haar bestaan, rijk aan grofkorrelig protoplasma in cellichaam en uitloopers; hij noemt ze dan gliogenetische cel. Met vele tusschenvormen komt de cel dan tot een vorm die meer uitloopers krijgt, waarin al een aanduiding van fibrillenafscheiding is. Later verliest het protoplasma in de uitloopers zijn korreligheid, en krijgt glanzende vezels. Nog wat later wordt het cellichaam ook armer aan protoplasma, om ten slotte te eindigen als naakte kern.

Vermoedelijk heeft schrijver hier verschillende elementen onder een rubriek te samen gebracht. Hij zegt immers: „In der „weissen Substanz sind die Zellen von den Nervenfasern mehr „oder weniger zusammengedrückt, bilden entsprechende Erha„benheiten und Eindrücke und nehmen eine unregelmässig „eckige Form an, in der grauen Substanz dagegen liegen sie frei, „und haben eine regelmässige nicht zusammengedrückte Ge„stalt." Hieruit leest men duidelijk de beschrijving der cellen die later als de oligodendroglia uit de witte stof beter bekend zijn geworden, en die hier als evolutievormen der gewone neuroglia beschouwd werden.

Uit het artikel van EISATH, (1906), is voor ons doel te vermelden dat de schrijver niet de meening van WEIGERT kan deelen, als zouden de gliavezels geheel van de cellen vrijgekomen vorm-

sels zijn, die op één voet gesteld kunnen worden met eene echte tusschencellige stof. Hij meent verder dat alle gliacellen te zamen een continu weefsel vormen, waardoorheen de banen der ascylinders loopen.

In 1909, publiceert MERZBACHER een eigen methode, wijziging van die van WEIGERT, en deelt daarbij reeds eenige zijner gevolgtrekkingen mede, die de zooeven vermelde van EISATH bevestigen: „Dass die Gliafasern aus dem Protoplasma der „Zellen hervorgehen, lässt sich sehr anschaulich verfolgen. „Einzelne Fasern müssen direkt als die Fortsetzung des Zell„plasma's angesprochen werden; andere sind wieder durch die „Zelle hindurch bis in der Nähe des Kerns zu verfolgen, andere „schliesslich wieder umgeben im scharfen Bogen den Zellrand „ohne selbst in die Tiefe der Zelle zu dringen, dort wo mehrere „Fasern die Zellen bevölkern, lagern sie übereinander ohne dass „es zu einer Netzbildung kommt. Das plasmatische gliöse „Maschenwerk konnte ich in einem Falle sehr anschaulicher „Weise zur Darstellung bringen .... Dass überfliessen eines „Gerüstbalkens in den andern lässt sich mit Sicherheit verfol„gen." Gliavoetjes en membrana limitans gliae kon schrijver op deze wijze niet aantoonen.

Hetzelfde jaar verschijnt een zeer mooi werk, afgezien daarvan of zijn gevolgtrekkingen geheel juist zijn, van H. HELD, over den bouw der marginale glia, waarin hij tot het besluit komt dat er eene afsluitende membraan bestaat van ectodermaal weefsel, waardoorheen geen mesodermale elementen in het hersenparenchym dringen kunnen. Een ruimte van HIS tusschen de membrana limitans en het hersenparenchym beschouwt HELD als een kunstprodukt. Aan de perivasculaire gliacellen zijn allerlei vacuolisatie processen te zien, van fijne korreling tot groote holten toe. Glieuze korrelcellen bewegen zich tot in de extramarginale lymphspleten van de hersenen, de VIRCHOW-ROBIN ruimte. Vaste bindweefselcellen uit het perivasculaire bindweefselnet rond de groote vaten in de witte stof, worden eveneens

tot korrelcellen. Een der eigenschappen van korrelcellen is dat zij zich op de verwarmbare objecttafel bewegen en soms hunnen inhoud uitstooten door springen van den celwand, soms door afsnoering van kleine stukjes zoodat men celletjes krijgt die verbazend op lymphocyten gelijken. Deze ectodermale membraan heeft onder normale omstandigheden eene dubbelzijdige doorlaatbaarheid voor stofwisselingsprodukten, daarentegen slechts eene doorlaatbaarheid in ééne richting voor de uit het gliaweefsel losgelaten en met allerlei stoffen beladen beweeglijke cellen. Daarbij vermeldt HELD dat korrelcellen van glieuzen en van bindweefselachtigen aard kunnen zijn.

In een volgend artikel geeft EISATH (1911) eenige verdere opmerkingen. Hij wijst op het belang der aanwezigheid van eene physiologische korreling in de cel. Schrijver meent dat de ronde gliacel met protoplasma bij uitstek de vorm is van de gezonde volwaardige gliacel: zoodra zij begint vezels te vormen, begint haar verval. Na den ondergang der cel kunnen vrije vezels overblijven. Er is echter nog een tweede vorm waarin de gliacellen kunnen ondergaan, en wel door het amoeboide type aan te nemen, homogeen protoplasma te krijgen, en als 't ware op te lossen.

Ook in dit jaar verschijnt eene bijdrage van VON FIEANDT over de vraag naar de fijnere struktuur der glia. Daaruit halen we dat hij in zijne praeparaten den syncytialen bouw der glia duidelijk terugvindt, en dat hij de gliosomen deels als zeker mitochondrieen opvat, en het korrelig gliavezelnet in de schors als een netvormig chondriomitoom.

ACHUCARRO, (1913), trouw aan de Spaansche school, neemt geen syncytium aan van het neuroglia-protoplasma. Hij vindt in de gliacellen vele korrels die zich met tannine-zilver kleuren en daar deze methode in andere organen de mitochondrieen kleurt, houdt hij zich aan de theorie van den secretorischen rol der neuroglia. De vorming van vezels ziet hij als een involutieproces: er is een omgekeerde verhouding tusschen de hoeveelheid

mitochondria en het aantal vezels. De neuroglia zou deels een steunfunctie hebben, deels een intern-secretorische rol vervullen in verband met de functie van de nerveuze elementen.

De publicatie van CAJAL datzelfde jaar is zeer belangrijk. De Spaansche geleerde behandelt er vooral de z.g. apolaire glia. Dit zijn de satellietcellen, die met de gewone kleuringen geen uitloopers vertoonen. Daarnaast stelt hij zich voor dat zoolang het zenuwweefsel normaal is de gliacel haar protoplasmatisch karakter behoudt, komen er echter stoornissen, dan zou zij vezels gaan vormen. CAJAL komt tot de slotsom dat waarschijnlijk die apolaire cellen mesodermale elementen zijn, en geeft onder andere redenen op dat hunne kleurbaarheid zeer analoog is, aan die van leuco- en lymphocyten.

In een publicatie (1919) van Mevr. WINKLER JUNIUS, vinden we aangetoond dat er geen lymphspleet van HIS aan den hersenkant van de limitans gliae accessoria overblijft.

Overspringend naar 1923, vinden we een artikel van HOLZER, waarin de bestanddeelen van het syncytium der glia nog eens belicht worden. Tevens vermeldt deze schrijver uitdrukkelijk dat in datzelfde syncytium, hetwelk zich ook in de diepere lagen van het hersenparenchym bevindt, de derde elementcellen zijn opgenomen. HOLZER houdt deze cellen evenzeer voor cellen van ectodermale afkomst als de gewone neuroglia.

Tweede groep.

Dit zijn werken welke de pathologische veranderingen der neuroglia en de vraag naar de vorming van z.g. korrelcellen en staafjescellen behandelen.

Op grond van eene uitvoerige studie komt MERZBACHER in 1909 tot de overtuiging dat het begrip korrelcel veel te vaag is; er zijn er namelijk van verschillenden aard, èn door hunne afkomst èn door hunne functie. Hij onderscheidt er een gedeelte dat in physiologische omstandigheden medewerkt bij de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel; en een ander gedeelte

dat optreedt in pathologische gevallen. Daarom stelt schrijver voor om te spreken van „embryologische opbouwcellen, en korrelig veranderde gliacellen".

Over hetzelfde onderwerp zegt MARCHAND (1909), dat na het vervallen der mergscheden bij secundaire degeneratie-processen, het de gliacellen zijn, die bij voorkeur de resorptie van de ontstane afbraakprodukten overnemen, en zoodoende tot korrelcellen worden. Bij vervalsprocessen door ruwer geweld, waardoor het geheele weefsel wordt gekwetst, spelen vermoedelijk ook elementen van mesodermale afkomst een rol als phagocyten.

Het volgende jaar, 1910, verscheen een experimenteel onderzoek van DE VRIES over de veranderingen der glia bij secundaire degeneratie der grijze stof. Bij deze publicatie is een zeer uitvoerige litteratuur-opgave gevoegd. In zeer grove trekken samengevat, vertelt deze schrijver dat bij dergelijke processen de glia hypertrophieert, en ten slotte regressieve veranderingen vertoont, waarbij de kern door karyorhexis vergaat en ook een deel der nieuwgevormde vezels weer verdwijnt. De hypertrophie der neurogliacellen wordt ingeleid door eene verhoogde activiteit der gliakernen; vooral die, welke als kleine gliakernen beschreven zijn doen daaraan mee. Verder vermeldt hij de proef van FORSTER, die chineeschen inkt intracorticaal inspuit, en dan in de gangliencellen weinig inkt, in de satellietcellen meer, en het meest in de lymphocyten terugvindt. Vele gliacellen worden hierbij tot korrelcellen, en zorgen voor 't afvoeren van allerlei afbraakproducten. Kort na de inspuiting geven de gangliencellen inkt af aan de satellieten, (die hier tot de gliacellen gerekend worden), maar zeker voor het meerendeel tot de derde elementcellen behoord hebben.

ALZHEIMER, 1910, geeft eene belangrijke studie over de regressieve veranderingen der neuroglia. Hij meent dat de opvatting van WEIGERT als zouden de gliavezels eene intercellulaire stof zijn, niet is vol te houden, daarentegen neemt hij volgens de opvatting van HELD, een glieus syncytium aan en eene membrana

limitans. Maar daarbij zegt hij dat bij sterkere vervalsprocessen, vele gliacellen in het nerveuze weefsel, zich zeer zelfstandig toonen. Hij vindt dat als men aanneemt dat normaliter de cellen in een syncytiaal verband liggen, men ook, moet aannemen dat ze er zich uit los kunnen werken. De reactieve gliacel herinnert door haren vorm aan amoeboide cellen. Al deze cellen hebben gemeen, dat bij hunne regressieve veranderingen allerlei verschillende korrels ontstaan, die de schrijver onderscheidt als fuchsinophiele, lichtgroengranula enz. naar gelang der kleurstof die ze opnemen. Daar, waar amoeboide cellen zich in groot aantal vertoonen, hoopen zich velerlei stoffen op in de perivasculaire ruimten, vermoedelijk wel stollingsprodukten uit pathologische weefselvloeistof. Daarnaast ziet men èn versche èn vervallen amoeboide gliacellen. Dit feit zou er voor spreken dat de membrana limitans gliae opgeheven werd, en zich onder pathologische omstandigheden dergelijke lymphspleten kunnen vormen, die *niet* het gevolg van schrompelingen in de praeparaten zijn. Bij die veranderingen rondom de vaten, veranderen ook vele cellen van de adventitia in vet- en korrelcellen. Verder meent ALZHEIMER dat de amoeboide cellen dienen om vlug allerlei stoffen af te voeren, en dat zij geene vezels vormen. De veranderingen der glia ontstaan wel onder den prikkel der afbraakstoffen, en hangen meer af van de intensiteit dan van den aard van het ziekteproces.

Zeer belangrijk is ook eene experimenteele studie van ROSENTAL, in 1912, over amoeboide veranderingen van de neuroglia. Bij peracute vergiftigingen zag deze onderzoeker amoeboide vormen soms zeer vlug ontstaan, het eerst in het ruggemerg, in de witte stof, als z.g. prae-amoeboide cellen. Dit zijn celvormen met perinucleaire holten, later vervallen zij tot amoeboide regressie. Belangrijk is, dat schrijver in het bijzonder vermeldt dat de satellieten amoeboid worden, en dat het sterkste verval met vele granulis te vinden is nabij het centraal kanaal. Dergelijke veranderingen kunnen vermoedelijk slechts in hun begin-

stadium nog teruggaan. De postmortale autolytische veranderingen aan de gliacellen vertoonen eenzelfde beeld als de amoeboide veranderingen; volgens ROSENTAL is er geen biologische grens tusschen amoeboide en postmortale veranderingen beide zijn verschijnselen van necrobiose.

SCHAFFER publiceert in 1915 een onderzoek met de goud-sublimaat methode van CAJAL uitgewerkt [1]). Over de vraag van het gliasyncytium laat schrijver zich niet volkomen stellig uit; hij geeft aan, dat CAJAL's methode wel elektief is, maar niet volledig in hare werking, want dat zij de glia der zonale laag niet kleurt. Zoo kan het niet zonderling voorkomen dat zij ook niet in staat is om het zeer fijne gliareticulum aan te toonen.

Bij snel verloopende processen vindt SCHAFFER levendige proliferatie van kernen, met dikke vezelmassa's. Later worden de uitloopers atrophisch, de cellichamen kleuren zich slecht, zij vallen korrelig uiteen en worden apolaire cellen. Vooral het proces dat CAJAL beschreef als clasmatodendrosis kan men zeer fraai vervolgen. Ten slotte meent SCHAFFER dat het nu wel als een bewezen feit moet worden beschouwd, dat de neuroglia dient om stoffen van den bloedsomloop naar de gangliencellen te brengen en omgekeerd, dus eene biologisch zeer voorname functie uitoefent.

In 1917 verschijnt van Mevr. WINKLER JUNIUS eene publicatie over de ontwikkeling van het protoplasma in de reactieve neurogliacel, en in 1918 eene studie over de neurogliaveranderingen bij carcinoom metastasen in de hersenschors. Ook bij deze pathologische processen gaat de glia niet passief te gronde, maar reageert in beginsel juist als op andere prikkels b.v. op experimenteel gemaakte aseptische bloedingen. De reactie is alleen veel heftiger, ze gebeurt met grooter kracht, op grooter afstand

---

1) SCHAFFER zegt, dat materiaal dat al maanden in formol zonder bromide lag, niet meer voor de kleuring volgens CAJAL geschikt is. Evenwel, zelfs bij dergelijk materiaal heb ik met de later te vermelden behandeling nog zeer goede resultaten gekregen.

van den haard, en in grooteren omvang. Er is ook in de membrana limitans eene verdikking der glia-grenscellenlaag, en een vezelvorming die veel sterker is dan bij de experimenteele bloeding.

In 1918 vond LOTMAR bij het onderzoeken van gliomen slechts eenmaal het gliasyncytium, en wel bij een z.g. amoeboidcellen tumor. Verder vond schrijfster de gewone degeneratie verschijnselen aan de neurogliacellen.

Een zeer belangwekkend vraagstuk werd door Mevr. WINKLER JUNIUS behandeld in 1920, n.l. het verschil in histologischen bouw tusschen reactieve neurogliacellen en glioomcellen. Voornamelijk is daaruit te vermelden dat de reactieve gliacel hare uitloopers in eene bepaalde richting kan uitspreiden, naar den ziekte-haard toe, en zich met CAJAL's methode goed kleurt. De glioomcel daarentegen mist het duidelijke reactievermogen der eerste en kleurt zich slecht met deze methode.

Over amoeboide celverandering geeft DEL RIO HORTEGA eene bijdrage in 1918, waarin hij ze ook als uitsluitend regressieve vormsels beschouwt.

Onderzoekingen over de vorming van staafjescellen zijn er ook vele. Onder andere verscheen er een in 1908 van ACHUCARRO: het voorkomen van staafjescellen wijst niet op een bepaald proces; men vindt ze bij vele ontstekingsprocessen. Vermoedelijk komen veel staafjescellen uit neurogliacellen voort, misschien ook uit mesodermale cellen. Het zijn aanpassingsvormen aan de structuur van het weefsel waar ze in voorkomen; ze bevatten degeneratie-produkten, en dienen waarschijnlijk om die af te voeren.

ULRICH in 1910, geeft eerst eene goede uiteenzetting van de op dat oogenblik gangbare meeningen, en komt op grond van haar onderzoek tot de gevolgtrekking dat „staafjescel" een morphologisch begrip is, dat deze cellen een bepaalde rangschikking vertoonen, die verschillend is bij verschillende ziekten en samengaat met veranderingen in de mesodermale elementen. Schrijfster wil de staafjescellen als pathognomonisch aanzien voor de-

mentia paralytica, lues cerebri, meningitis tuberculosa, meningitis acuta purulenta, en mogelijk ook voor multiple sclerose. Hier wordt m. i. echter 't begrip pathognomonisch wel wat te uitgebreid genomen.

CERLETTI schrijft in 1910 een kort en duidelijk artikel over de staafjescellen. De samenvatting volgt hier kort: in normale en in pathologische omstandigheden komen in het centrale zenuwstelsel staafjescellen voor, die voor een deel zonder twijfel van glieuze afkomst, maar voor een ander deel toch ook afkomstig zijn van endotheel of adventitiacellen van ondergegane bloedvaten. Schrijver laat het een open vraag of er ook een actief ingroeien van adventitieele elementen in het hersenweefsel tot stand komt.

Derde groep.

Eindelijk komen we tot de bespreking der litteratuur over het derde element zelf, waar we bij dit onderzoek het meest rechtstreeksch mee te maken hebben. De eerste publicatie van DEL RIO HORTEGA daarover is zeker wel de belangrijkste, zijne uiteenzettingen dienen hier nader besproken. In 1920 beschrijft genoemde onderzoeker de z.g. apolaire cellen in het centrale zenuwstelsel. Als ze met eene bijzondere methode gekleurd worden, blijken deze cellen niet apolair te zijn, maar uitloopers te bezitten. Zij kunnen in twee groote groepen ingedeeld worden, welke als microglia en glia interfascicularis onderscheiden worden De microglia steekt in goede praeparaten met grijze of zwarte kleur af op een ongekleurden achtergrond; neuroglia en zenuwcellen zijn heel zwak gekleurd, de bloedvaten zeer duidelijk. De microgliacellen hebben een kleinen kern, die allerlei vormen kan vertoonen, rond, ovaal, gebogen. Zij blijken een lichter gekleurd randje protoplasma te hebben rond den kern, dat zich in zeer lange draadvormige, grillig verloopende uitloopers voortzet. Schrijver onderscheidt eenigermate deze cellen naar het aantal uitloopers dat zij uitzenden. Een groot gedeelte der

vroeger als satellieten beschreven cellen behoort ongetwijfeld tot de microglia. Behalve, dat de microgliacellen vaak vlak tegen een zenuwcel aanliggen, vindt DEL RIO HORTEGA geen betrekkingen tusschen beide celsoorten. Ook de verhouding van microgliacellen tot bloedvaten is onduidelijk. Soms, liggen die cellen langs de vaten uitgestrekt, maar nooit komen ze met voetjes op den vaatwand. Als ze er zoo langs liggen, dan komt dat door de gemakkelijke kneedbaarheid van hun protoplasma. Er is eene opmerkelijke standvastigheid in de morphologie dezer cellen door de dierreeks heen. In pathologische gevallen verandert echter het uitzicht van microgliacellen geheel en al. Zij hypertrofieeren, hun protoplasma verkrijgt allerlei insluitsels, hunne uitloopers kunnen zich langs die der zenuwcellen uitstrekken, en zoo aanleiding geven tot de vorming van staafjescellen. Bovendien kunnen deze staafjescellen, en ook de andere microgliacellen zoo sterk veranderen, dat ze tot korrelcellen worden. Genetisch houdt de Spaansche onderzoeker de microgliacellen voor mesodermale elementen, als argumenten noemt hij: zij kleuren zich niet met de specifieke neurogliamethode; er zijn geen overgangsvormen tusschen microglia en astrocyten; hun aantal is op verschillende leeftijden verschillend, en bij hyperplasie van de neuroglia onveranderd. Zij hebben geen centrosoma en geen Golgi-net. Zij kleuren zich evenals de leucocyten, en gelijken op de mesodermale cellen (pigmentcellen) uit de huid van zoogdieren.

In eene afzonderlijke publicatie in 1921, behandelt DEL RIO HORTEGA de glia interfascicularis, die hij nu oligodendroglia noemt. Deze celsoort behoort volgens de opvattingen van DEL RIO HORTEGA tot het ectodermale weefsel, en kan dus niet bij het derde element ondergebracht worden. Later schrijft dezelfde onderzoeker nog een artikel over de phagocytose en de beweeglijkheid der microglia: zij begint hare phagocyteerende werkzaamheid reeds, zoodra zij gedurende de embryonale ontwikkeling in het centrale zenuwstelsel optreedt, zij beweegt zich snel

en emigreert gedurende de normale ontwikkeling tot zij zich over geheel het centrale zenuwstelsel heeft verspreid. Het aannemen van ronde en tubereuze vormen door de cellen hangt samen met phagocytose en plaatsverandering in de weefsels. De korrelcel by pasgeboren dieren is geen bewijs van een ontstekingsproces, maar is terug te brengen tot eene phagocyteerende en zich bewegende microgliacel.

CAJAL stelt in een artikel (1920), de microglia van DEL RIO HORTEGA gelijk met de mesogliacellen van den ouderen Engelschen onderzoeker ROBERTSON.

Waarop DEL RIO HORTEGA in een volgend memorie antwoordt, dat zulks geenszins het geval is, maar dat zijne oligodendrogliacellen beantwoorden aan de mesogliacellen van ROBERTSON. In deze publicatie geeft DEL RIO HORTEGA eene nieuwe techniek aan, en bespreekt het vraagstuk van de afkomst der microglia. Daarbij vermeldt hij, dat hij noch kon zien hoe, noch uit welke cel de microgliacel voortkomt; nooit zag hij ze van de vaten af indringen. Hij neemt aan, dat ze van de pia afkomstig zijn, bijzonder van de telae chorioideae, en dat ze, langs ronde en tubereuze vormen om, zich tot cellen met den bekenden vertakten vorm zouden ontwikkelen. Ze behouden hunne verplaatsbaarheid, en in pathologische gevallen gaan ze in dezelfde volgorde terug tot den ronden celvorm. Bij het histogenetisch onderzoek is schrijver niet tot een eindresultaat gekomen, de microglia blijkt niet in het hersenweefsel te komen alvorens de bloedvaten er in zijn gedrongen, en kruipen als 't ware onder geleide der bloedvaten er in verder. De gedetailleerde opgave der gegevens nopens den vorm de verspreiding, de ontwikkeling der microglia die in dit onderzoek vermeld zijn, zullen we later uitvoeriger te bespreken hebben bij de studie der embryologische praeparaten.

In 1924 verschijnt een belangwekkend onderzoek van METZ en SPATZ. Deze schrijvers zijn het niet met DEL RIO HORTEGA eens nopens de afkomst der microglia, zij houden deze voor een

bijzonderen vorm van gliacellen. De beschrijving, die zij van de microglia geven, dekt zich met die van DEL RIO HORTEGA; alleen voegen deze schrijvers er aan toe dat zij ook in normale gevallen in het protoplasma der microgliacellen eene korreling hebben gezien. De aard van die korreling is tot nog toe onbekend. Typische eigenschappen vinden ook zij den bijzonder gevormden kern en het gemis aan vezels; zij meenen den overgang der uitloopers in een fijn syncytiaal netwerk zonder twijfel te hebben gezien. De pathologie der microgliacellen hebben deze onderzoekers bestudeerd bij gevallen van dementia paralytica en arteriosclerotische verweekingshaarden. Zij vermelden ook de studie hiervan bij lyssa door COLLADO en bij de meningitis tuberculosa door DEL RIO HORTEGA. Het vraagstuk van de herkomst der korrelcel wenschen zij niet eenzijdig opgelost te zien, maar nemen een verschillenden oorsprong voor deze vormsels aan. Een zeer belangrijke opmerking maakten deze schrijvers over de functie der microglia, zij vonden n.l. dat bij dementia paralytica het ijzer uitsluitend zit in de microgliacellen en in de vaatwandcellen, bij bloedingen daarentegen, zit het ijzer ook nog in allerlei andere glieuze cellen. Hunne gevolgtrekking is dan ook dat „unter bestimmten Umständen, diesen Zellen eine elektieve Speicherungsfähigkeit zukommt." Beide schrijvers spreken liever van „HORTEGA cellen", dan van mesoglia zooals DEL RIO HORTEGA ze later noemde, met het oog op het onzekere van de mesodermale afkomst dezer cellen.

Ook in 1924 publiceert PENFIELD een onderzoek over de verhouding der microglia bij de degeneratie van gliacellen in een glioom. Daarin beschrijft hij de degeneratieve veranderingen zooals DEL RIO HORTEGA die had aangeduid, en neemt de opvattingen van dezen schrijver over. Evenwel zegt hij: „Nous n'avons jamais pu constater la transition actuelle du fibroblaste pial à la cellule microgliale puisque la méthode ne semblait colorer les cellules que lorsque celles-ci présentaient l'aspect de microglie. Il est probable que ce n'est que lorsque les cellules

mésodermiques accolées au cerveau commencent à ingérer des substances cérébrales, qu'elles deviennent colorables par le carbonate d'argent." Dit schijnt me wel in tegenspraak met het gezegde van DEL RIO HORTEGA, dat zijne methode juist het bindweefsel zoo goed kleurt, en dat daarin zelfs een beweegreden te vinden is om de gelijke afkomst van microglia en bindweefselcellen aan te nemen.

Ten slotte verscheen in 1925 een artikel van Mevr. WINKLER JUNIUS, over den histologischen bouw van gliomen in verband met RAMON Y CAJAL'S en DEL RIO HORTEGA'S opvattingen over het neurogliaweefsel. Daarin wordt in weinig woorden een duidelijk schema gegeven van de opvatting der Spaansche geleerden, welk schema hier overgenomen wordt. De niet nerveuze cellen in het centrale zenuwstelsel bevatten:

A) Astrocyten, a) protoplasmatische.
b) fibreuze.

B) Apolaire cellen, a) mesoglia,
b) oligodendroglia,
c) volgens CAJAL nog een rest der apolaire cellen.

Bij het onderzoek van 23 gliomen, bleken alle deze vormen vertegenwoordigd als tumorvormende cellen, de mesoglia uitgezonderd. Schrijfster ziet hierin een mogelijken steun voor de opvatting van DEL RIO HORTEGA, dat de microglia een mesodermaal element zou zijn.

In 1926 bespreekt dezelfde schrijfster nogeens het belang der cellen van DEL RIO HORTEGA in verband met het neuro-histopathologisch onderzoek.

De kritische bespreking van al deze gegevens heb ik gemeend te moeten uitstellen tot na de gegevens die mijn eigen onderzoek mij leverde.

Vierde groep.

Het refereeren der overige in dit verband geraadpleegde litte-

ratuur is niet gemakkelijk. Het gaat er hierbij grootendeels om allerlei aanwijzingen in zake technische hulpmiddelen en die komen straks ter sprake in het hoofdstuk dat erover handelt.

Theoretische uiteenzettingen over de kleuring van DEL RIO HORTEGA zijn er voor zoover ik weet, nog niet. Over metaal impregnaties heb ik wel een paar artikelen gevonden van LIESEGANG, meer in 't bijzonder over de methode van GOLGI en over de zilvernitraat methode van CAJAL. De hoofdzaak bij de kleuring van GOLGI schijnt te zijn de verschillende diffusierichting van de chroom en zilverzouten, welke door de aanwezigheid der weefseleiwitten in bepaalden zin beinvloed worden. Het chroom zou n.l. moeilijker uit het hersenweefsel uitdiffundeeren. Daarbij ontstaan dan ook in het weefsel soms ronde, kleurlooze strooken, die een kern van gekleurd weefsel omranden, men vindt deze vaak genoemd als LIESEGANG's ringen.

Bij de zilvernitraatmethode van CAJAL is het een primaire reductie van het zilverzout, door de organische stoffen van het hersenweefsel, die de hoofdrol speelt. (Bekeimung van LIESEGANG). Op deze onzichtbare kiemen, zet zich later meer zilver af. Alle weefselbestanddeelen in het centrale zenuwstelsel zijn in meerdere of mindere mate argentophiel.

Hier en daar vindt men dan nog bij eenige schrijvers losse opmerkingen over deze impregnaties, maar dit alles als referaat bij elkaar in ordelijk verband te brengen in weinige regels, zou zeer moeilijk zijn, nagenoeg onleesbaar en zeker niet zeer nuttig. Zoodoende heb ik gemeend dit achterwege te moeten laten. Wie er belang in stelt, vindt de titels der bij dit onderzoek gebruikte artikelen vermeld bij de litteratuur-opgave. Bovendien heeft het ook weinig zin om van de uitstekende samenvattende werken van SPIELMEYER en 't kortelings verschenen boek van A. JACOB een uittreksel te willen geven. Andere artikelen als die van BAILEY, PENFIELD, TIMMER e. a. worden daar vermeld waar dingen, die er direct betrekking op hebben, besproken worden.

Aan het eind van dit litteratuur-overzicht gekomen lijkt het me wel de moeite waard om de algemeene gezichtspunten aan te geven, en onze vraagstelling wat nader te omschrijven.

Zooals we reeds zagen, bestaat een groot gedeelte van het weefsel in het centrale zenuwstelsel uit andere dan zenuwcellen. Dit gedeelte heeft schijnbaar niets te maken met de specifieke functies der zenuwcellen, maar dient als hulpmiddel hiervoor. Zoo b.v. moet het ervoor zorgen dat het weefsel voldoende stevig wordt, het moet eventueel zorgen voor het isoleeren der geleidende vezels, en voor de voeding der zenuwcellen.

Bij lagere dieren schijnt dit alles niet zoo raadselachtig. De vezels van de kapsel die de zenuwcellen omgeeft, zijn van bindweefsel afkomstig en dringen dwars door de zenuwcellen heen (LEVI, HOLMGREN). Ook de capillairen liggen vlak tegen de zenuwcellen aan, en gaan er eventueel ook dwars doorheen (bij lophius). Maar bij hoogere dieren schijnt het ingewikkelder te worden.

Weliswaar ziet men ook daar veel vezels die den indruk maken van steunvezels; doch zij staan niet meer in genetisch verband met de bindweefsel cellen, maar met de gliacellen, die elementen dus welke men niet uit het derde, maar uit het eerste kiemblad ziet ontstaan. Wel zijn er vele bloedvaten die tot vlak bij de cellen komen, maar overal zijn die bloedvaten nog omgeven met de membrana limitans gliae, vóór zij in aanraking kunnen komen met de zenuwcellen. Deze grensmembraan is niet alleen een anatomische structuur, maar heeft blijkbaar ook een funktioneele beteekenis; als men een dier inspuit met een vitale kleurstof, trypaanblauw b.v. dan ziet men alle organen blauw worden, behalve het centrale zenuwstelsel. De harde hersenvliezen, de bloedrijke telae chorioideae zijn blauw, maar daar houdt het ook mee op (behoudens een enkele uitzondering bij pasgeboren dieren, BEHNSEN). Zenuwcellen en bloedvaten zijn echter niet van elkaar gescheiden, als tusschenschakel treedt de gliacel

op, die we met hare zuignapjes op die twee elementen zien zitten.

Nu de moeilijkheden. In normale omstandigheden ziet men behalve zenuwcellen, gliacellen en bloedvaten, nog een menigte van celkernen die niet tot de vorige groepen behooren, de derde elementcellen. Wat doen die dan?

In pathologische omstandigheden ziet men in het hersenweefsel allerlei cellen optreden die eigenlijk net zoo doen als bindweefselcellen in andere organen. Zijn dat dan ook bindweefselcellen? Waar komen ze dan uit vandaan? Uit de gliacellen? Uit de bloedvaten? Of uit die bijzondere groep der derde elementcellen die we zoo juist noemden?

Als ze uit de gliacellen of uit de bloedvatwanden komen, (eventueel uit de bloedcellen), dan blijft de opvatting der membrana limitans gliae als scheiding van meso- en ectoderm bestaan. Als ze uit die derde elementcellen komen dan rijst de vraag naar den aard van deze laatste. Is die mesodermaal, dan valt de theorie van HELD, maar dan komen we te staan voor de moeilijkheid van het verklaren van het physiologisch verschillende gedrag van het bindweefsel in het centrale zenuwstelsel en in de andere organen, en wat wordt dan de beteekenis der membrana limitans?

Bovendien hangen volgens de laatste opvattingen de gliacellen onderling in een syncytium samen. Als dat zoo is, liggen die derde elementcellen daar dan ook in, of liggen ze er buiten? Vormen zij in dit laatste geval een beweeglijk element dat steeds tusschen die mazen voortkruipt, en zoo de stofwisseling der zenuwcellen helpt regelen? En beteekent de neuroglia met hare korreltjes (gliosomen) dan niet meer een voedend maar een intern secerneerend orgaan?

Men ziet welke vraagstelling zich aan het onderzoek van het derde element vastknoopt: In een enkel woord samengevat: „Er zijn met eene nieuwe kleuringsmethode geheel nieuwe eigenschappen ontdekt van een bepaald soort cellen in het cen-

trale zenuwstelsel. Welke is bij deze cellen de normale vorm? Zijn ze van mesodermale afkomst? In welke verhouding staan ze tot de neuroglia? Welke is hun vorm in pathologische omstandigheden? Zijn het phagocyten, zijn het de moedercellen van staafjes en korrelcellen?" Deze punten heb ik hier eenigszins nader willen beschouwen.

HOOFDSTUK II

TECHNIEK

DEL RIO HORTEGA beschreef in zijn eerste mededeeling over de microglia de kleuringstechniek die hij gebruikte. Die methode berustte op het reduceeren van zilver dat in opgelosten vorm in de weefsels gebracht werd. Zijn eerste materiaal was in formol gefixeerd. Hij behandelde vriescoupes daarvan met eene oplossing van ammoniumbromide in formol, daarna met eene verdunde ammoniacale zilveroplossing, reduceerde dat zilver met 1% formol, en liet daarop volgen eene verkleuring in een verdund goudbad, en fixeeren in natriumhyposulfiet.

In een latere publicatie geeft hij aan stukjes hersenweefsel twee tot drie dagen te fixeeren in een oplossing die 10% formol en 2,5% Ammoniumbromide bevat. Daarna brengt hij de stukjes eenige minuten op 50° in dezelfde vloeistof, spoelt dan kort in gedestilleerd water, brengt de stukjes over in de zilveroplossing op 50° gedurende eenige minuten. Deze zilveroplossing maakt hij door in 5 cc. zilvernitraatoplossing van 10%, het zilver neer te slaan met 20 cc. natriumcarbonaatoplossing van 5%. Dit neerslag wordt afgefiltreerd en opgelost in ammonia liquida welke oplossing met gedestilleerd water aangevuld wordt tot 40 cc. Na dit zilverbad wordt het stukje kort gespoeld in gedestilleerd water en gereduceerd in 10% formol. Snijden op het vriesmicrotoom vergulden en insluiten langs den gewonen weg.

Maar al dadelijk bij het probeeren dezer methode, struikelde ik over den schijnbaren onwil ervan. Dit was des te onaangenamer daar DEL RIO HORTEGA zelf aangeeft dat zijne methode met

volstrekte zekerheid werkt. Niettemin veranderde hij zelf zijne techniek, op verschillende punten. Welke zijn de ervaringen van andere onderzoekers omtrent de methode? METZ en SPATZ vermelden dat de methode, zelfs met in acht nemen van alle voorzorgen, zooals het gebruik van zuivere reagentia, heel grillig was, zoodat stukjes materiaal in dezelfde vloeistof gefixeerd, nu wel en dan niet lukten. Nochtans voegen zij er aan toe dat bij gebruik van zuivere reagentia direkt van MERCK ontvangen, en van dubbel gedestilleerd water, er in een reeks van 24 cerebra geen mislukkingen meer waren. Toch bleek uit eene mededeeling van GANS dat de ervaringen te München opgedaan niet van dien aard waren dat men daar meende dat de methode niet te verbeteren viel. PENFIELD die met de methode gewerkt heeft, publiceert een eigen variante ervan in „Brain". GANS geeft als zijn ervaring dat „die methode sehr launisch ist" en gebruikt ook eene afwijkende methodiek in dien zin dat hij fixeert in gewone neutrale formol 10%, dan vriescoupes maakt deze twee uur in de broedstoof brengt op 37° in een waterige oplossing van ammoniumbromide van 2,5% sterkte. Dan wat langer kleuren in de ammoniacale zilveroplossing, reduceeren enz.

De wijziging van GANS is in vele opzichten bruikbaarder dan de eerst aangegeven methode, ze spaart materiaal, laat betere vergelijking toe aan verschillend behandelde coupes van eenzelfde stukje materiaal, biedt praktisch zooals blijken zal, meer gelegenheid tot experimenteeren.

Steeds kleurt men met de methode van HORTEGA de bindweefselkernen van de vaatwanden, ook de cellen in de capillairen en bloedvaten. Bij wat intensievere kleuring ziet men ook de neurogliacellen en de zenuwcellen, maar ook bij deze teekenen de vertakkingen zich lang niet altijd mooi af. Soms blijft inderdaad zooals DEL RIO HORTEGA aangeeft de achtergrond ongekleurd, maar veel vaker b.v. als iets langer verkleuren in goud gewenscht is, krijgt men hem gelijkmatig violet-paars.

Het is opmerkelijk hoe weinig de schrijvers zich schijnen te bekommeren om het mechanisme van de verschillende technieken die zij toepassen. Bij het zoeken naar theoretische studien over de werking van dergelijke methoden, heb ik slechts schaarsche gegevens mogen verzamelen; waarvan ik het voornaamste hier laat volgen. Dat het reductieproces bij de methode van DEL RIO HORTEGA er een is van physischen aard, zooals LIESEGANG en CAJAL het van de zilvernitraat methode van CAJAL meenen, is wel zeer waarschijnlijk, zeker is het geen chemische reductie zooals bij het fotografische proces, waarbij alleen het door lichtwerking gevormde subbromide verder gereduceerd wordt.

De samenstelling der zilveroplossing zelf, zooals die door DEL RIO HORTEGA aangegeven wordt, is geen volstrekte vereischte: men kan b.v. ook BIELSCHOWSKY's zilveroplossing nemen, waarin men het zilverneerslag niet door natriumcarbonaat maar door een geconcentreerde oplossing van kaliumhydroxyd verkrijgt. DEL RIO zelf veranderde de onderlinge verhoudingen der samenstellende elementen voor zijne zilveroplossing. CAJAL geeft in een zijner publicaties ook een licht gewijzigde zilvercarbonaat oplossing aan, die een beetje pyridine bevat. Het scheen mij wel voordeelig om — zooals dat in sommige laboratoria gebruikelijk is — bij het bereiden der zilveroplossing het neerslag dat ontstaat door het samenbrengen van zilvernitraat en natriumcarbonaat, eerst in het donker met gedestilleerd water eenige malen te spoelen, het daarna pas op te lossen in ammonia en dan aan te vullen met gedestilleerd water tot op het gewenschte volume.

Ook de reductievloeistof bracht DEL RIO HORTEGA op het tienvoudige der oorspronkelijke concentratie. Zeer waarschijnlijk zullen andere reductoren evengoed werken. Nam ik ze echter wat te sterk, b.v. formol-pyrogallol, dan kreeg ik geen scherp beeld van de cellen, de heele doorsnede werd snel zwart.

Tot zoover de eerste ervaringen die bekend zijn geworden

over de impregnatie volgens HORTEGA. Samenvattende: We fixeeren een stuk hersenweefsel in formol, waar ammoniumbromide aan toegevoegd is. We brengen het daarna in een ammoniacale zilveroplossing, reduceeren dat zilver en vergulden daarna de coupe. De bedoeling is nu eene electieve en algemeene kleuring te verkrijgen van zeer bepaalde cellen en weefselstructuren.

Het welslagen der methode is echter veel te onzeker. Hoe kan daarin verholpen worden?

Om te probeeren de fouten en wisselvalligheden der techniek zooveel mogelijk te beperken, is het zeer zeker gewenscht dat men zich een denkbeeld tracht te vormen van het proces dat zich daarbij afspeelt. Men kan ook experimenteel zoeken uit te vorschen, welke de invloed is die aan de verschillende onderdeelen der bewerking toekomt. Meestal gaan natuurlijk deze beide methoden van onderzoek samen, omdat door het experiment allicht weer nieuwe associaties worden opgewekt.

Het ligt voor de hand, om zuiver praktische overwegingen, om in het experiment eerst die omstandigheden te wijzigen die er zich het gemakkelijkst toe leenen. Zoo heb ik eerst gekeken naar het gevolg van verandering in den duur der kleuring in het zilverbad, van het verblijf der doorsneden in de reductievloeistof, en van het verkleuren in het goudchloride.

Al spoedig blijkt dan dat dit volstrekt geen essentieele factor is en dat die tijd binnen vrij breede grenzen zonder nadeel, maar jammer genoeg ook zonder veel voordeel kan gewijzigd worden. Bij intensievere kleuring worden alle bestanddeelen van het weefsel geleidelijk donkerder, de tegenstellingen dus minder scherp. Daartegenover heeft men het voordeel dat de verhoudingen der derde element-cellen tot andere elementen, althans vaak, iets duidelijker schijnen. Meer electief wordt de kleuring er echter in geene enkel opzicht door.

Nu vragen we ons af welke dan de invloed is van elk der opeenvolgende bewerkingen die bij deze kleuring worden toegepast, op het eindresultaat?

Men kan het zwaartepunt der heele geschiedenis gaan zoeken in de fixatie en deze is inderdaad een belangrijk ding. Hiervóór pleit, dat met de methode van HORTEGA, de kleuring moet plaats vinden tusschen den tweeden en den achtsten dag na de fixatie in het mengsel van formol en ammoniumbromide. Binnen dit tijdsverloop kan de methode, in zekere mate althans, voor specifiek gelden. Ook is de duur van het verwarmen in deze fixatiestof (d. i. de intensiteit van inwerking), belangrijk: door overmatig verhitten boet de methode hare specificiteit in.

De uitdrukking van de Spaansche schrijvers „el formol bromurado", zou allicht suggereeren dat het complex „formol met ammoniumbromide" als een geheel werkt, dus als een min of meer losse verbinding. Maar dat is reeds daarom onwaarschijnlijk omdat DEL RIO HORTEGA zelf meedeelt dat ook gewoon in formol gefixeerd materiaal kan dienen. Bovendien deelt GANS mee dat hij de kleuring kon toepassen op primair in alcohol gefixeerd materiaal.

Maar het eiwit kan door de inwerking der fixatie-formaline gesplitst worden in aminoverbindingen die dan gemethyleerd worden, zoodoende een zuurgroep vrij krijgen, waardoor het ammoniumzout dat aan het fixatief is toegevoegd kan gebonden worden en op die wijze kan het eiwit in staat worden gesteld om uit de zilveroplossing de vrije zilverionen of de stikstof-zilververbinding tot zich te trekken. In deze veronderstelling wordt het ammoniumzout eenigermate beschouwd als een beitsmiddel.

Maar hoe werkt dit laatste dan? Door zijn geheele molekuul, dan wel door zijn broom of amonium? Het wordt in vrij sterke verdunningen gebruikt, en is dus wel voor een belangrijk deel in ionen gedissocieerd. Men kan zich voorstellen dat aan het gedenatureerd eiwit het ammonium als ion geadsorbeerd wordt waarna het aldus gevormde geheel in staat zou zijn de zilverionen op zijne beurt aan te trekken; zilver dat dan door de reductie zou neergeslagen worden dáár waar het te voren geadsorbeerd

was. Terwijl men zich ook kan afvragen of men niet te denken heeft aan het stikstofatoom als werkzame factor bij de koppeling eiwit-zilver. Feitelijk gaat men dan echter allen vasten grond missen.

Dient men te veronderstellen dat de werking van het zout er alleen toe bijdraagt, om een gebrek in de fixatie der vormelementen — die naar men weet door formol alleen niet volledig is — aan te vullen? Gebeurt dit weer door het vormen van een eiwitneerslag langs elektrischen weg of door een dehydrateerende werking? M. a. w. men kan zich voorstellen dat willen dergelijke kleuringen gelukken, de betreffende eiwitten een bepaalden graad van hydratatie moeten vertoonen, waardoor de adsorptiekrachten voor het zilver optimale verhoudingen vinden.

Moet men zich dit proces denken als iets analoogs aan het uitzouten? Gaat het ammoniumzout op de cellen aankleven doordat dezer grenslagen ten opzichte van deze zouten in sterke mate oppervlakte actief zijn? En wederom de vraag, is deze aantrekking afhankelijk van den chemischen aard der stoffen of speelt hierbij de valentie der ionen den hoofdrol, eindelijk, is de hydratatie der eiwitten ook van invloed?

Eveneens zou men nog rekening moeten houden met de mogelijkheid, dat het aanhechten van de zouten of de kleurstoffen aan bepaalde eiwitlagen, weefselstructuren dus, te danken is aan den eigenaardigen vorm of rangschikking der moleculen of molecuulgroepen van het weefselelement of van de kleurstofdeeltjes of van de twee samen. Aan dit alles kan men wel denken, vooral nu we in den tijd der colloidchemie leven, en deze ons vertelt (FREUNDLICH & ZOCHER) dat de deeltjes in zilvercolloide oplossingen, en trouwens ook in meerdere andere kleurstoffen, een bepaalden gestrekten vorm kunnen vertoonen en in bepaalde richtingen georienteerd kunnen liggen.

In dit verband dient er nog op gewezen, dat als deze kleuring berust op een adsorptie proces, men zou kunnen verwachten

dat de zuurgraad van de beitstof een grooten invloed kan uitoefenen.

Op grond van deze overwegingen heb ik een aantal proeven genomen, waarbij telkens één factor, waarvan kon verwacht worden dat hij invloed op de kleuring kon hebben, gewijzigd werd, terwijl de andere constant werden gehouden. De factoren die ik onderzocht zijn:

Den invloed van de fixatiestof,

Dien van de beitstof, en daarvan den invloed van het anion,

het kation,

het kation bij langer inwerkingstijd,

organische verbindingen als beitsstof,

de zuurgraad der beitsoplossing.

Den invloed van het ontwateren van het weefsel,

Den invloed van het uitzouten,

Den invloed van de zilveroplossing.

Hier volgt in 't kort eene opgave der verschillende proeven, waarna de resultaten te samen worden besproken. Bij alle proeven heb ik de methodiek van GANS gevolgd, dus het beitsmiddel in waterige oplossing laten inwerken op vriescoupes, tusschen de fixatie en de kleuring.

Voor de fixatie heb ik de volgende fixatieven gebruikt: 1) 10% handelsformaline, 2) Alcohol-formol, 3) CARNOY's vloeistof, 4) Formol-sublimaat, 5) Susa, 6) Alcohol-zinkchloride, 7) De vloeistof van TELLYESNICSKY, 8) MULLER's vloeistof, 9) ZENKER's vloeistof, 10) FLEMMING's vloeistof, 11) BOUIN's vloeistof, 12) De vloeistof van RATH, 13) De vloeistof van HERMANN. Al deze fixatieven werden gemaakt naar het recept dat ROMEIS er van geeft in zijn „Taschenbuch der mikroskopischen Technik", en dat in bijgevoegde tabel is overgenomen.

Zooals uit die tabel blijkt, vallen de voornaamste en meest gebruikelijke fixatievloeistoffen daaronder, als de oplossingen van sublimaat, trichloorazijnzuur, chroomzuur, osmiumzuur, pikrinezuur en platinachloride. (pag. 101)

Stukjes van hierin gefixeerd materiaal werden na uitspoelen, op het vriesmicrotoom gesneden ter dikte van 25 mikron, en opgevangen in gedestilleerd water. De eene helft der doorsneden werd gebracht in eene oplossing van 2,5% ammoniumbromide in gedestilleerd water, de andere helft in versch gedestilleerd water, en alles in de broedstoof gebracht op 35°. Van deze beide groepen werd respectievelijk na 2 à 3 uur, en 10 à 15 uur, en bij enkele fixatieven 48 en 72 uur eene portie der coupes afgenomen, een paar maal in gedestilleerd water afgespoeld en dan gebracht in de geconcentreerde zilveroplossing. Na 2, 4, en 24 uur werd een gedeelte van elke portie verder behandeld, dus gespoeld in gedestilleerd water, gebracht in 10% neutrale formol eenige oogenblikken lang, weer gespoeld in gedestilleerd water, verkleurd in het goudbad (1/500 goudchloride in gedestilleerd water), gefixeerd in 5% natriumhyposulfiet, uitgespoeld in gewoon water, overgebracht in alcohol 96%, en dan direkt in een mengsel van xylol 80, creosot 10, phenol 10, — waarop de coupes zich eerst strekken, en bij het inzinken ophelderen, — ten slotte ingesloten in canadabalsem.

Om den invloed na te gaan van het anion van het beitsmiddel, werden stukjes gefixeerd in 10% neutrale formol, en in BOUIN'S vloeistof waaraan ½% ureum was toegevoegd. Zij werden na uitspoelen gesneden als te voren is aangegeven. Maar nu werden de coupes overgebracht in oplossingen der volgende ammoniumzouten op 35°: Ammonium-bromide, -persulfaat, -chloride, -sulfiet, -carbonaat, -nitraat, -sulfaat, -sulfide, -molybdaat, -pikraat. Hierbij veranderde dus alleen het anion, terwijl de concentratie der oplossingen zóó werd gekozen dat elke oplossing per 100 cc., een ongeveer even groote gewichtshoeveelheid der ammoniumgroep (NH_4), bevatte als eene 2,5% oplossing van het bromide. De getallen zijn in tabel 2 bijgevoegd. (pag. 102)

Uit elk dezer oplossingen werd respectievelijk na 3, 6, 12 en 24 uur een gedeelte der coupes genomen, en na spoelen, in de zilveroplossing bij laboratoriumtemperatuur gebracht. Daarvan

werd de eene helft na 2 uur, de andere helft na 4 uur behandeld.

De invloed van het kation in het beitsmiddel werd onderzocht aan stukjes gefixeerd in 10% neutrale formol en in BOUIN's vloeistof met ½% ureum. De vriescoupes werden gebracht in oplossingen van magnesiumchloride, magnesiumsulfaat, tinchloride, ammoniumaluin, ijzeraluin en aluminiumsulfaat. De oplossingen dezer reeks met de tweewaardige metaalionen hadden een concentratie van een achtste normaal (N/8), die met de driewaardige kationen een sterkte van een twaalfde normaal (N/12). Getallen vindt men weer in tabel 3. (pag. 102) Zoodat men — grofweg bij deze verdunningen volledige splitsing aannemend — kon rekenen dat alle oplossingen even rijk aan geladen deeltjes waren. In deze zoutoplossingen bleef een gedeelte der coupes 3, een ander 6, en een laatste gedurende 9 uur op 35°. Van elk dezer porties werd een gedeelte 3 en een ander 6 uur in de ammoniacale zilveroplossing bij laboratoriumtemperatuur gelaten, en dan verder behandeld als gewoonlijk.

Om de werking der kationen onderling ook te kunnen vergelijken als de duur van inwerking wat langer is, heb ik nog een reeks praeparaten gemaakt. Van eenzelfde stuk materiaal, hersenen gefixeerd in neutrale formol 10%, werden vriescoupes gedurende 1 tot 12 dagen bewaard bij 37°, in de oplossingen der volgende zouten: kaliumchloride, ammoniumformiaat, magnesiumchloride, kopersulfaat, tinchloride en mangaanchloride.

Om na te gaan hoe nu organische ammoniakverbindingen zich als beitsstoffen gedragen, heb ik slechts twee stoffen genomen het aethylamine en het naphtylamine. Van dit laatste is er een reukloos en een zeer onwelriekend isomeer bekend. Daar er zoo a priori, geen principieele reden tot voorkeur voor het tweede bestond, heb ik ter wille van de onlustgevoelens die dit opwekte, het reuklooze praeparaat gebruikt.

De waterige oplossing van het aethylamine reageert flink alkalisch. Een proef om deze stof als conserveeringsmiddel te gebruiken, of om ze bij een als zoodanig gebruikelijke stof toe

te voegen, mislukte doordat het weefselstukje dat er in gelegd werd, in enkele uren gezwollen was tot ruim het dubbele van zijn eerste volume. Daarbij werd het geheel doorschijnend. De vastheid van het weefsel leed bij die zwelling zoo sterk dat het stukje onmiddellijk werd doorgeknepen als 't met een pincet werd opgenomen. Ik kon er dan ook geen vriescoupes van verkrijgen.

Voor het bestudeeren van den invloed van den zuurgraad der beitsoplossingen was mijn eerste plan om bij elk zout de Ph te wijzigen door toevoegen van de eigen base of het eigen zuur van dat zout. Destijds kon ik echter moeilijk molybdeenzuur verkrijgen, zoodat ik den zuurgraad bij de verschillende zouten veranderde door toevoegen van ammonia liquida of zoutzuur. Hiertoe werd eerst bepaald langs colorimetrischen weg de zuurgraad van mijn oplossingen van ammoniumchloride, ammonium-

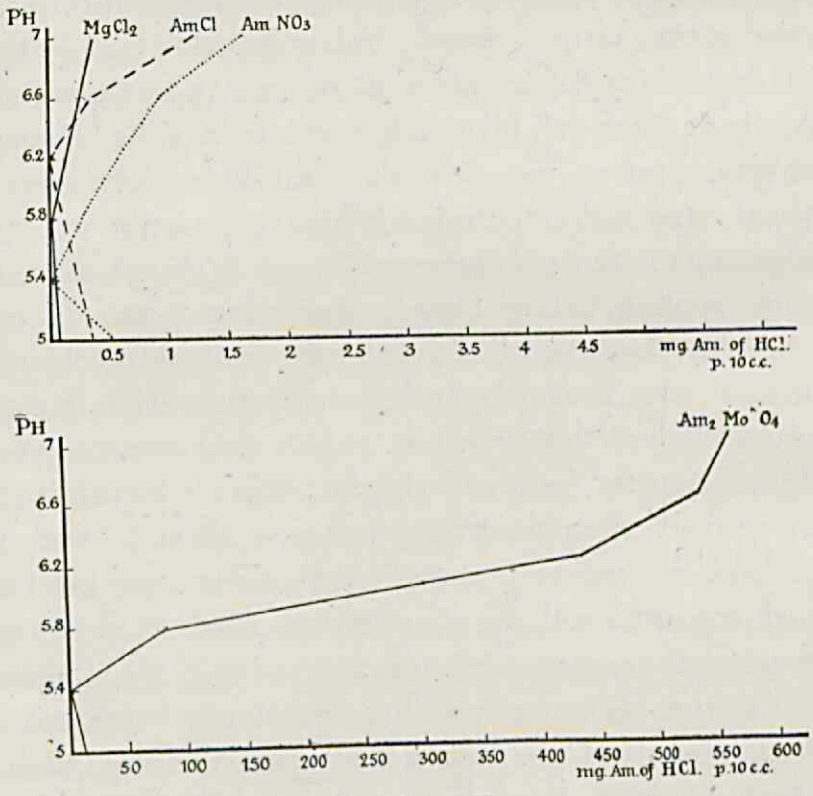


Fig. I en II.

nitraat, magnesiumchloride en ammoniumlybdaat en evenzoo de hoeveelheid zoutzuur, respectievelijk ammonia liquida, die moest toegevoegd worden per 10 c.c. oplossing om deze te brengen op een PH van 5, — 5,4 — 5,8 — 6,2 — 6,6 — 7, —. Daarbij bleek dat het toevoegen van zeer kleine hoeveelheden zuur of alcali reeds sterke verschuivingen van de reactie te weeg bracht bij de oplossingen van ammoniumchloride, ammoniumnitraat en magnesiumchloride; dat daarentegen om in de ammoniummolybdaat-oplossing eenzelfde verschuiving te krijgen, zeer veel grootere hoeveelheden moesten gebruikt worden, de zuurgraad dus daarin veel standvastiger is. In de bijgevoegde curven geven de ordinaten den zuurgraad aan, en de abscissen de toegevoegde hoeveelheden zuur of alkali, berekend in mgr. HCl of NH_4OH per 10 c.c. oplossing. De verhouding der afmetingen op beide abscissen is 1/100.

Coupes van in formol gefixeerd materiaal, werden op 35° gebracht in oplossingen van ammoniumchloride en ammoniummolybdaat op de verschillende PH als zooeven vermeld. In het molybdaat bleven zij respectievelijk ½ en 1½ uur, in het chloride 3 en 7 uur. Daarna in de zilveroplossing 20 minuten, 1 uur en 3 uur.

Om den invloed van het ontwateren van het weefsel na te gaan, heb ik eerst eene reeks praeparaten gemaakt waar vóór of na het beitsen absolute alcohol als wateronttrekkend middel werd toegevoegd. Een reeks stukjes werd bovendien gefixeerd in alcohol van 96% die met ammoniumchloride verzadigd was. Deze coupes werden dan terug gebracht in de waterige oplossing van datzelfde zout en op de gewone wijze verder behandeld.

Om althans eenigszins den invloed van het uitzouten te benaderen, heb ik stukjes hersenen van een konijn gedurende twee uur in een verzadigde oplossing van ammoniumchloride gelegd, en daarna in 10% neutrale formol gefixeerd, andere stukjes van hetzelfde dier direkt in neutrale formol 10% gefixeerd; beide werden verder geheel op dezelfde manier behandeld.

Dezelfde proef heb ik herhaald met kikkers, omdat deze gemakkelijk te doorstroomen zijn met de (iets gewijzigde) proefopstelling, die Prof. MAGNUS aangeeft in zijne handleiding voor het pharmakologisch praktikum. Bij het eene dier werd alleen physiologische zoutoplossing doorgespoeld tot de afdruppelende vloeistof niet meer met bloed gekleurd was. Dan werd er met 10% formol nagespoeld, terwijl de hersenen en het ruggemerg ook verder hier bewaard werden. Bij 't andere werd na het physiologisch zout formol met toevoeging van ammoniumchloride doorgespoeld en werden hersenen en ruggemerg in dit fixatief bewaard. Bij 't derde werd eerst physiologisch zout doorgestroomd ter verwijdering van het bloed, dan 2% ammoniumchloride in gedestilleerd water, waarbij onmiddellijk 't hart stilstaat en de druk in de doorstroomingskolf dus iets moet verhoogd worden (evenals dit trouwens het geval was bij de vroegere dieren als het fixatief werd ingeschakeld), om een regelmatige doorstrooming te krijgen. Na het doorvloeien van 400 cc. der ammoniumchloride oplossing werd formol waaraan ammoniumchloride was toegevoegd, doorgespoeld.

De invloed ten slotte van de zilveroplossing bij de kleuring, werd nagegaan in dezelfde reeks, die diende om de rol der kationen bij langer inwerkingstijd te bestudeeren. Deze coupes werden n.l. in drie verschillende zilveroplossingen gekleurd. De zilveroplossing van HORTEGA, waarin het zilvernitraat door natriumcarbonaat wordt neergeslagen; die van CAJAL, welke nog wat pyridine bevat, die van BIELSCHOWSKI waarbij het zilvernitraat wordt neergeslagen met geconcentreerd kaliumhydroxyd.

Van de zilveroplossing van HORTEGA heb ik enkele physische eigenschappen nagekeken, waarvan ik hier wel direct de resultaten kan meedeelen. Als men deze zilveroplossing onderzoekt op de aanwezigheid van het TYNDALL-effect, dan blijkt dit bij oude vloeistof zeer sterk te zijn; ook bij versch bereide oplossingen is het sterk, alhoewel iets minder. Laat men de oplos-

sing eenigen tijd in het donker aan de lucht bloot staan, dan vormen zich aan de oppervlakte kristalletjes. die blijven drijven zoolang ze niet ondergedompeld worden, gebeurt dit, dan bezinken ze. Als men de verdamping wat trager laat gebeuren, in een bedekt schaaltje, dan ontstaan naast diezelfde kristallen bovendien nog kleinere, uiterst fijne langgestrekte kristalletjes, die zich vaak in pluimpjes op de oppervlakte der vloeistof uitspreiden of die zich op den bodem van het schaaltje tot een los kluwentje opwinden als van uitgeplozen watten. In beide gevallen geven deze heel fijne kristalletjes fraaie interferentie kleuren. Bekijkt men die kristallen onder het polarisatie-microscoop, dan ziet men, dat de eerste vrij groote, onregelmatige klompjes zijn, en de tweede uit dunne, zeer langgestrekte, puntig toeloopende vezeltjes bestaan. Beide zijn dubbelbrekend. Bij eene poging om deze kristallen te isoleeren, uit te wasschen met gedestilleerd water en op te lossen in ammonia liquida, bleek dat ze hierin niet meer oplosbaar zijn, zelfs niet in geconcentreerde ammonia.

Nu de samenvatting der resultaten van de zoojuist vermelde proeven. Om niet te ver af te dwalen, beschouw ik hier het resultaat in hoofdzaak ten opzichte van het derde element [1]). Bij geen enkel fixatief gelukte de kleuring, als niet eerst de doorsnede in de oplossing van ammoniumbromide was behandeld. Waar dit wel was gebeurd, verkreeg ik positieve resultaten na fixatie met alcoholformol en met de vloeistof van BOUIN.

Bij al de praeparaten die met deze verschillende fixatieven waren behandeld, en daarna in de oplossing van ammoniumbromide waren geweest, vond ik veel en veel minder amorph zilverneerslag dan in praeparaten van dezelfde fixatie, maar die de nabehandeling met het ammoniumzout niet hadden ondergaan.

---

1) Het spreekt wel vanzelf dat de beoordeeling dezer coupes sterk zal verschillen, naar gelang den onderzoeker zenuwcellen, bloedvaten, gliacellen of nog andere dingen momenteel belang inboezemen. Langs al deze richtingen valt er natuurlijk wel wat aan te bekijken.

De fixatie in verdunde, maar niet geneutraliseerde formaline uit den handel, geeft ook niet het gewenschte resultaat. Het neutraliseeren van deze formoloplossingen met magnesiumcarbonaat, is in dit opzicht van groot nut.

In de tweede proefreeks, was de kleuring der microglia veel beter. Bij het nazien der praeparaten bleek dat na fixatie in neutrale formol positieve resultaten verkregen waren, met de nabehandeling der coupes in ammoniumchloride, ammoniumcarbonaat en ammoniumnitraat. Nabehandeling in ammoniumsulfaat en pikraat gaven ook positief, zij het zwakker, resultaat. Na fixatie in BOUIN's vloeistof, was het resultaat positief met het ammoniumchloride, het nitraat, het sulfide, het molybdaat, en ook wat zwakker positief met het ammoniumsulfaat en het pikraat.

Bij de behandeling der coupes met de zouten waarvan de werking van het kation moest worden nagekeken, bleek het resultaat voor al deze oplossingen, behalve die van het magnesiumzout, ten opzichte der microglia geheel negatief. Evenwel moet hier nog opgemerkt worden dat met het magnesiumchloride de oligodendroglia zeer goed kon gekleurd worden, zooals blijkt uit enkele waarnemingen en teekeningen die men verderop in dit proefschrift vindt. De praeparaten, waaraan die ontleend zijn, werden alle met de nabehandeling der coupes met magnesiumchloride gemaakt. Zie pag. 86.

Bij het nakijken der volgende reeks praeparaten, gemaakt met de bedoeling om na te gaan of het inwerken der kationen gedurende een langer tijdsverloop nog invloed heeft, werd ook rekening gehouden met de andere elementen, die het centrale zenuwstelsel opbouwen, zenuwcellen en vezels, gliacellen, vaatwandvezels.

Merkwaardigerwijze vertoonden sommige schijfjes na 't vergulden, twee kleuren, die vrij scherp aan bepaalde elementen bleken gebonden te zijn, b.v. blauwe zenuwcellen naast roode vezels. Iets wat men dus met het verschijnsel der metachromatische kleuringen zou kunnen vergelijken.

Slechts in een enkel praeparaat dezer reeks was duidelijk wat van Hortegacellen te zien. Dit was gedurende twee uur gebeitst in een 2% oplossing van magnesiumchloride op 37°, en gedurende 10 minuten gekleurd in versche zilveroplossing.

Het mangaan en het tin blijken ten opzichte van deze kleuringsmethode, eenigermate overeenkomstige eigenschappen te vertoonen: beide reduceeren het zilver reeds direct op de oppervlakte van het schijfje, inplaats van op de histologische structuren in de dikte der doorsnede. Zelfs al werd een zéér verdunde oplossing genomen van de beitsstof, vooral van het tinzout, en al werd daarna 't schijfje flink en lang uitgespoeld, dan werd het toch direct algeheel zwart, zoo gauw 't maar in aanraking kwam met de zilveroplossing. Verguldt men deze coupes onmiddellijk hierna, en bekijkt men ze onder het mikroskoop, dan blijkt, dat er meestal slechts licht gekleurde zenuwvezels op een diffuus grijzen achtergrond te zien zijn. Reduceert men ze na de zilveroplossing nog eens in formaline, en verguldt ze dan, zoo komen er wèl celstructuren voor den dag.

Van de zes zouten bleek het koperzout eigenlijk de sterkste algemeene beitsstof, m. a. w. allerlei elementen werden daarbij beter gekleurd dan bij de andere zouten. Voor het aantoonen van de fibrillen in de zenuwcellen stonden de koper- en magnesiumzouten op gelijken rang. Voor gliacellen 't koper vooraan en dicht erbij het tin. Voor oligodendroglia cellen 't magnesium.

Ook de tijd, gedurende welken de beitsstof inwerkt, heeft zeker invloed, maar, eigenlijk vreemd, wisselt die niet met de verschillende zouten. Er schijnt veeleer een verband te bestaan tusschen den duur van de inwerking van een zout in 't algemeen, op het weefsel, en de bijzondere kleuring van bepaalde weefselelementen. Tenslotte kwam ik tot het volgende lijstje. Van den eersten tot den zevenden dag waren de zenuwcellen er het best aan toe, van den vijfden tot den zevenden dag de fibrillen in de zenuwcellen, van den zesden tot den elfden dag de gliacellen, van den achtsten tot den elfden dag de vaatvezels, van den

vijfden dag tot den tienden kwam de bovenvermelde kleurwisseling te voorschijn. Het is dus hierbij niet zóó, dat de eene weefselstructuur moet verdwijnen vóór de andere komt, maar toch is er een onmiskenbaar verband tusschen het bij voorkeur gekleurd zijn van bepaalde elementen en den tijd van beitsen.

De duur van het verblijf der schijfjes in de zilveroplossing heeft ook wel invloed, maar zoo grillig, dat ik er geen regelmaat in kon vinden.

Het onderzoek der praeparaten, die met twee organische ammoniumverbindingen waren behandeld, toonde aan, dat de microgliacellen zich hiermede heel goed kunnen kleuren. Met het aethylamine kreeg ik evenwel betere resultaten dan met het naphtylamine. De fijnheid der impregnatie deed niet onder voor die van de praeparaten welke met een ammoniumzout waren gemaakt.

De kleuring der microglia in de proefreeks, waarin de invloed der verschillende PH van de zoutoplossingen werd onderzocht, was niet fraai. Wel scheen het beter te willen gaan, als ik in navolging van de „Entschlackungsmethode" van SCHULTZE, de coupes eerst dagen lang in verdund zoutzuur of verdunde oplossing van BOUIN had gelegd, dan goed in gedestilleerd water gespoeld, en dan gebracht in een neutrale oplossing van het beitsmiddel, van PH 6,6 of 7.— De stukjes die voor deze proeven dienden hadden ongeveer zes weken in de formoloplossing gelegen.

Van de stukjes die gefixeerd werden in alcohol 96% die met ammoniumchloride was verzadigd, gaf er geen enkel de kleuring op voldoende wijze. Ook van het inschakelen van absoluten alcohol voor of na de inwerking van het zout, heb ik geen goede resultaten gezien.

Het resultaat der proeven met konijnen en kikkerhersenen over den invloed van het uitzouten, gaven een veel sprekender resultaat. Eerst bij het konijn. Daarbij bleek dat slechts enkele schijfjes van de direkt in formol gefixeerde stukjes Hortega-

cellen vertoonden, maar hierin waren deze cellen dan ook zuiver gekleurd. De stukjes, die eerst in de ammoniumchloride oplossing gelegen hadden, vertoonden veel en veel constanter in de coupes Hortegacellen, maar de kleuring scheen wat grover en de doorsneden bevatten meer fijnkorrelig neerslag, dat overal gelijkmatig neergestrooid was.

Als de stukjes wat dikker waren genomen, vertoonden de buitenste lagen eene betere kleuring dan de binnenste, de fixatie was in het binnenste deel van het stukje echter even goed als in het buitenste. Vaak ziet men (dit trouwens ook in coupes die met andere methoden gekleurd zijn) een heldere hof om een alléén gekleurden kern liggen. De ringen van LIESEGANG zooals die af en toe in COX praeparaten voorkomen heb ik hierbij niet gezien.

Wat de doorstroomde kikkers betreft, zoo bleek bij fixatie in formol alleen, geen enkele Hortegacel gekleurd; bij fixatie in formol met ammoniumchloride, waren enkele cellen hier en daar in een coupe te zien; alleen in het laatste geval, waarbij eerst met het zout was doorgespoeld, en daarna met formol en ammoniumchloride, bleek, dat de kleuring in zoowat alle coupes en vrij gelijkmatig gelukt was.

Men herinnert zich, dat bij de reeks praeparaten, die langeren tijd onder den invloed der verschillende kationen werden bewaard, de zilveroplossingen van HORTEGA, CAJAL en BIELSCHOWSKI onderling werden vergeleken. Nu bleken deze oplossingen zich in dit opzicht slechts op eene manier van elkaar te onderscheiden. Het verschijnsel der kleurwisseling van bepaalde weefseldeelen, dat we reeds noemden, was duidelijker te zien bij de coupes, die in de oplossing van BIELSCHOWSKI hadden gelegen dan bij de andere.

Zeer vaak, vooral bij eene coupe, waarin de elementen zuiver en gelijkmatig gekleurd schijnen, krijgt men meer den indruk van een doordrenken der eiwitten met de kleurstofdeeltjes, dan van het neerslaan van kleurstofdeeltjes erop. Maar veel

vaker heeft men toch eigenlijk te doen met een neerslag van metaaldeeltjes op de grenslaag tusschen oppervlakken van verschillenden aard. Dit wordt ten overvloede bewezen door wat men van histologisch standpunt eenvoudigweg doodverft als een „slecht gekleurde coupe". Men mag zich hierbij wel herinneren wat BECHHOLDT zegt in zijn leerboek der colloid-chemie: „Coupes welche der Histologe als verdorbene wegwirft können uns noch manches wertvolles lernen". De herinnering aan dezen zin heeft me niet alleen bij talrijke mislukkingen, een zij 't ook schralen troost gegeven, maar mij ertoe gebracht om ook die coupes wat nauwkeuriger te bekijken.

Men ziet dan vaak de omtrekken der cel als een stippellijn aangegeven door een reeks van zwarte puntjes. Daarbinnen dan vaak een kernomtrek, geheel op dezelfde wijze, terwijl het protoplasma soms geheel leeg is gebleven, soms 'n enkel korreltje te zien geeft. Op dwarsdoorsneden van zoo'n cel ziet men eigenlijk niet veel meer dan twee concentrische ringen van zwarte stippeltjes, met nu meer dan minder draadjes of vlekjes erin. Soms schikken zich die neerslagbrokjes zoo, dat men de vaste overtuiging krijgt het binnennet van GOLGI te zien; meestal evenwel is er geen duidelijke structuur of regelmaat in te bekennen.

Ten slotte nog eene opmerking over het kleuren der zenuwcellen. Meestal is het daarbij zoo, dat de kern duidelijk begrensd is en wat donkerder gekleurd dan het cellichaam. Soms echter krijgt men in tegenstelling met dit gewone beeld, de kernen nagenoeg ongekleurd, in een gekleurde cel te zien, dus als een lichter gekleurde ovale of ronde schim, vaak weinig duidelijk begrensd, in een intensiever gekleurd cellichaam. In andere doorsneden van hetzelfde stukje keeren de gewone verhoudingen weer terug; het schijnt me dus niet van een meer of minder goede fixatie afhankelijk.

Eenige regelmaat is hier niet bij te vinden, noch in de plaats waar het verschijnsel optreedt, noch in het type van cel waarin men het kan waarnemen.

Hier hebben we dus een verschijnsel dat overeen komt met hetgeen men als karyochrome en somatochrome cellen heeft beschreven; d. w. z. cellen waarbij de kern intensief gekleurd is en het plasma licht, karyochrome cellen; en die waarbij 't net andersom is, somatochrome cellen. Deze eigenschap heeft men willen gebruiken als maatstaf voor eene indeeling der zenuwcellen in verschillende typen. Dat de waarde dezer indeeling door deze waarneming zeer beperkt wordt, behoeft wel geen verder betoog. In de eerste plaats heeft die indeeling slechts dan zin als er gesproken wordt over praeparaten, die met dezelfde methode zijn gemaakt, in de tweede plaats wordt er in praeparaten met zilverkleuringen gemaakt, geen voldoende regelmaat gevonden in het voorkomen van dit verschijnsel, om er ook maar eenigszins verstrekkende gevolgtrekkingen aan vast te mogen knoopen.

Eindelijk nog de vraag, welke conclusies wij uit de resultaten der proeven mogen trekken, en welke moeilijkheden daarbij naar voren zijn gebracht.

In de eerste plaats wel dit. De fixatieven die zware metaalzouten bevatten voldoen in dit opzicht heelemaal niet. De z.g. neutrale fixatieven, formol of alcohol, schijnen noodig te zijn. De zure handelsformaline deugt hier ook niet voor, wel de geneutraliseerde. Dat zulks echter aan den zuurgraad ligt, is niet waarschijnlijk, want het toevoegen van het ammoniumzout aan het geneutraliseerde fixatief maakt het resultaat beter, maar maakt tevens de reactie van het fixatief weer zuur. Ook geeft fixatie in BOUIN's vloeistof, die toch ook sterk zuur reageert, goede resultaten. Hiermede is natuurlijk niet uitgesloten, dat de zuurgraad invloed heeft, maar dan is het toch zóó, dat die óf boven óf beneden een zekere PH moet blijven.

Formol kan trouwens niet zoo geneutraliseerd worden dat de reactie binnen in het te fixeeren weefsel niet zuur zou worden (SPATZ). Alcalische formol is als fixatief onbruikbaar.

Hoe komt het dat na verschillend lang inwerken van de

fixatievloeistof verschillende weefselbestanddeelen achtereenvolgens het zilver aantrekken? M. a. w. waarom kleuren zich binnen de eerste acht dagen de derde elementcellen, in de volgende dagen de neurogliacellen en gangliencellen en nog later de gliavezels? ROMEIS drukt zich over de werking van formol zeer voorzichtig uit: formol werkt bij de fixatie niet zoozeer als eiwitneerslaand middel, maar verandert de cel zoo, dat de nabehandeling met alcohol enz. geen artefakten meer doet ontstaan. Overigens slaat formol niet alle eiwitten neer.

Dat formol het weefsel geenszins in een statu quo bewaart, is een oude ervaring. Het is dunkt me geen ongerijmde veronderstelling dat zekere eiwitten uit het weefsel de formol vlugger opnemen dan andere, maar later toch weer verder afgebroken worden en de formol weer afgeven, of als men wil, dat die eiwitten op een bepaald oogenblik den optimalen graad van zwelling (ten opzichte van deze kleuring optimaal) bereiken, maar dien later weer veranderen. Dit verklaart dan ook hoe het mogelijk is dat een stukje dat reeds geruimen tijd in formol bewaard werd, de kleuring vandaag goed en volledig geeft, maar binnen een poosje weer geheel weigert.

In de tweede plaats zien we dat de behandeling met een ammoniumzout van even groot belang is als de aard van het gebruikte fixatief. De invloed van het anion blijkt hierbij zeer gering. Dit wijst er wel op dat het mechanisme dezer kleuring niet op een lijn te stellen is met het photographische proces, waar de hoofdzaak ligt in de vorming van een zilverhaloid, dat een gedeeltelijke reductie door het licht moet ondergaan om daarna verder te worden gereduceerd door den ontwikkelaar. Tevens bewijst dit dat de kleuring ook niet berust op de binding van het zilver door het vormen van een onoplosbaar zilverzout; immers ook met anionen die met zilver een oplosbare verbinding vormen, (het nitraat b.v.) is de kleuring mogelijk.

Is de invloed van het anion gering,die van het kation schijnt zooveel te grooter. Het vinden van enkele microgliacellen in

coupes die met magnesiumchloride zijn behandeld, heeft dunkt mij geen praktische waarde voor de techniek dezer praeparaten, maar het doet toch afbreuk aan de theoretische alleenheerschappij van de ammoniumgroep.

Dat tin en mangaan zoo slecht voldoen is mogelijk terug te voeren op hun sterk reduceerend vermogen. Bij het overbrengen van de met deze zouten gedrenkte coupes wordt de zilveroplossing niet in haar geheel gereduceerd, vermoedelijk wel omdat het hersenweefsel de diffusie van het tin en mangaan naar buiten verhindert, althans zeer vertraagt; zooals dit ook met het chroomzuur bij de methode van GOLGI (LIESEGANG) het geval is. Maar zoo gauw een spoor van het zout hier dan ook aan de oppervlakte van de coupe is gekomen, dan slaat daar zilver uit de oplossing op neer. M. a. w. het zilver heeft geen gelegenheid om in opgelosten vorm in de coupe zelf door te dringen. Slechts sporen zilver komen zoover en deze worden dan ook door een latere reductie in formol zichtbaar gemaakt.

Voor het verschijnsel der kleurwisseling in de praeparaten die langen tijd in de zoutoplossingen hadden gelegen, heb ik geene bevredigende verklaring gevonden. Mogelijk is dit in verband te brengen met de grootte der gouddeeltjes die dan verschillen zou in de verschillende weefselstructuren. Een zelfde kleurverschil krijgt men bij het uitvlokken van goudsolen, van rood naar blauw, tegelijk met het groeien der deeltjes. Waarom die lange beitsing daar dan voor noodig is, blijft een open vraag.

De resultaten van wat ik uitzoutingsproeven noemde, hebben mij er toe gebracht om te veronderstellen dat inderdaad een dergelijk proces aan deze kleuring ten grondslag ligt. Juister zou men het aldus omschrijven: De werking van het zout is van dien aard, dat het de eiwitten van de weefselstructuren in een bepaalden graad van hydratatie brengt, die optimaal is voor het adsorbeeren van zilverdeeltjes.

In dezen gedachtengang verder gaande, kan men zich voorstellen dat verschillende zouten bij voorkeur aan verschillende

eiwitten, respectievelijk grenslagen, zich vasthechten. Dit zou dan verklaren waarom b.v. na de inwerking van een magnesiumzout de oligodendroglia zich beter kleurt dan na de inwerking van een ammoniumzout. Misschien is ook in deze richting de verklaring te zoeken voor het feit, dat de adsorptie van allerlei zouten in verband met eene verschillend lange inwerking aan verschillende celsoorten of weefselstructuren tot stand komt.

Het negatieve resultaat mijner proeven met het ontwateren der weefsels, pleit dunkt me niet tegen de juist genoemde veronderstelling. Immers dergelijke experimenten blijven uit den aard der zaak zeer ruw. In den vorm waarin ze hier genomen zijn, laten ze b.v. niet toe een bepaalden, willekeurigen graad van hydratatie te bereiken.

Dat bij de stukjes konijnenhersenen van deze reeks de buitenste lagen zich beter kleurden, zal wel berusten op hun sneller, nauwer en gelijkmatiger aanraking met het zout. De heldere stof die vaak om een sterk gekleurden kern te zien is, berust waarschijnlijk op een diffusie-verschijnsel (LIESEGANG). Het zilver zou sneller kiemen vormen in of op de kernen, en deze zouden groeien, niet alleen door opname van zilver uit de vloeistof, maar ook nog door het onttrekken van zilver aan het omgevende protoplasma, waar het slechts los gebonden is.

't Minst van al heeft de aard der zilveroplossing invloed op de kleuring. Het is, evenals we reeds zagen, een colloidale oplossing. Zij bevat vrije zilverionen en complexe zilver-ammoniumionen. Welke van deze werkzaam zijn is onbekend. De oplossing schijnt er alleen voor te moeten zorgen, dat er genoeg van de werkzame deeltjes aanwezig zijn, en schijnt vrij gemakkelijk in de weefsels te moeten doordringen. De adsorptie-binding van het zilver aan de weefselelementen is zeker niet sterk, want even te lang spoelen in gedestilleerd water is voldoende om al het zilver weer uit de coupe te doen stroomen.

Reductie van het zilver en daarna vergulden zijn natuurlijk zeer noodige maar m. i. niet essentieele elementen in deze kleur-

methode. Is de binding van het zilver aan het eiwit eenmaal tot stand gekomen, dan legt de reductie als 't ware dit toestandsbeeld vast, is die binding er niet, dan helpt de reductie ook niet voor het kleuren der cellen.

Het spreekt vanzelf dat over al deze vragen nog vele hypothesen opgesteld kunnen worden, maar dat zou hier bij gebrek aan een experimenteele benadering op nog erger dan fantaseeren uitloopen.

De bovenvermelde veronderstelling van een bepaalde optimale hydratatietoestand der weefselelementen, als belangrijkste factor bij de kleuring wil zich heelemaal niet als volstrekte waarheid opdringen, maar ze heeft naar mijn meening, althans het voordeel van een werkhypothese te zijn. En dat in deze richting wel iets te vinden is, meen ik zeker.

Nog eene opmerking in dit verband:

Niet alleen de histologen maar evenzeer de physici zitten eigenlijk over die verzilveringen met de handen in het haar. In 1920 hield de „Physical Society of London" te samen met de „Optical Society" eene bespreking over het maken van spiegelende oppervlakken. In hoofdzaak ging het daarbij over verschillende verzilveringen die zeer veel overeenkomst vertoonen met de kleuringsmethode die ons nu bezig houdt. Iedereen was 't er over eens dat er nog weinig met zekerheid over bekend was. Als resultaat der discussie kan men in hoofdzaak als belangrijke factoren voor het verzilveren noemen : Ten eerste, het groote belang van het zorgvuldig zuiver maken van het te verzilveren oppervlak. Op ons terrein vinden we iets analoogs daarin, dat een slecht gesneden coupe, waar rafels aanhangen, of zelfs maar die ongelijk en ruw van oppervlak is, a priori gedoemd is te mislukken bij de kleuring, omdat ze vrijwel niet anders laat zien dan diffuus neerslag. Ten tweede, de zuiverheid der reagentia, waarop in de histologische techniek vooral METZ en SPATZ gewezen hebben. Last not least, de oefening van hem die 't werk doet. Ook dit is in de histologie een openbaar geheim, maar de

lichaamsweefsels schijnen tegenover den experimentator toch trouweloozer dan gladde glassoorten.

Op grond van de voorgaande overwegingen ben ik er ten slotte toe gekomen om de techniek als volgt in te richten; zoo gaf zij me veel betere resultaten dan de oorspronkelijke HORTEGA-methode, al is zij ook nog lang niet volkomen betrouwbaar. Fixeeren in neutrale formol 10%, minstens drie dagen, of in BOUIN's vloeistof eenige uren en dan overbrengen in formol. Snijden op het vriesmicrotoom 25 micron, en opvangen in gedestilleerd water. Overbrengen in eene 1,30% oplossing van ammoniumchlóride in aq. dest. waarin de coupes blijven op 35°, gedurende twee uur. Dan spoelen in gedestilleerd water en overbrengen in de ammoniacale zilveroplossing waarin ze bij laboratorium temperatuur 1½ tot 2 uur blijven. Weer spoelen in gedestilleerd water en kort reduceeren in 10% neutrale formol verkleuren in goudchloride (waterige opl. van 1/500) en fixeeren in 5% natriumhyposulfiet. Bij dit alles is het voordeelig Petrischalen te gebruiken en er de coupes steeds goed vlak in uit te spreiden.

Prettig is, dat ik op dezelfde manier CAJAL's goud-sublimaat methode heel goed kon toepassen. Na het verblijf in het ammoniumchloride spoelt men daartoe de coupes in gedestilleerd water, brengt ze in CAJAL's goud-sublimaat oplossing en behandelt ze verder zooals hij dat aangeeft. Zoodoende kan men aan hetzelfde weefselstukje èn de derde elementcellen èn de neuroglia nagaan.

Ten slotte zij nog opgemerkt dat het snijden van hersenweefsel van embryonen zeer lastig kan zijn, zelfs al neemt men de dikte der doorsneden op 30 en 35 micron. Hierbij kan de gelatine-vriesmethode van HERINGA zeer nuttig zijn. Zooals bekend, wordt bij deze methode eerst de fixatie-formol geheel uit het weefsel uitgespoeld (minstens drie uur) daarna het stukje in gelatine ingebed en op het vriesmicrotoom gesneden. De coupes worden in thymolwater opgevangen, op gewoon water gestrekt, op de voorwerpglaasjes gesleept en bedekt met een strookje

filtreerpapier. Men zet meerdere zulke glaasjes in een klem, als door HERINGA is aangegeven, bij 37°. Als 't overtollige water is verdampt, spoelt men even in lauw water bij 37° de gelatine uit de coupe en kleurt ze dan. Bij de aangegeven techniek laten echter in de warme ammoniumchloride oplossing de praeparaten vaak van het voorwerpglas los. Om dit te vermijden is het goed de praeparaten na het afweeken der filtreerpapiertjes en het uithalen der inbeddingsgelatine, gedurende 24 uur in 10% formol te leggen; dan worden ze gespoeld, overgebracht in ammoniumchloride enz. Blijkbaar worden op die manier de sporen gelatine die nog tusschen doorsnede en voorwerpglas zijn blijven hangen, door de formol gehard, en maken ze de bevestiging voldoende sterk. Tevens moet worden opgemerkt dat de tijd van inwerking der verschillende stoffen langer moet genomen worden dan bij losse coupes. Het schijnt ook wel voordeelig om hier de zilveroplossing minder geconcentreerd te nemen.

Bij het ter perse gaan van dit proefschrift, kwamen mij nog twee belangwekkende artikelen ter kennis. Eerst het opstel van GÄRTNER, over de theorie der goud-sublimaat methode van CAJAL voor de kleuring der gliacellen. Hij ontleedt het proces in beginsel op dezelfde wijze als LIESEGANG het deed voor de zilverkleuring van CAJAL, in vier hoofdfactoren. Reductiesnelheid, snelheid van kiemvorming, snelheid van kristalvorming, snelheid van coagulatie der deeltjes. Respectievelijk zouden deze beinvloed worden door verschillende omstandigheden. De reductiesnelheid zou verminderen door het uitwasschen van de formol en door het toetreden van licht; de kiemvorming zou ophouden bij hooger zuurwaarden dan PH 6,4; de kristallisatiesnelheid zou verminderen door toevoeging van hydrophiele colloiden als gelatine of zetmeel en eveneens door hoogere concentraties van broom- of ioodkali, die beide reeds in normale omstandigheden in geringe hoeveelheden aan de cellen geadsorbeerd worden. Ten slotte zou de coagulatiesnelheid veranderen met den aard van het anion, en wel van chloor naar iodium toe. Broom werkt 't best,

chloor maakt de deeltjes te klein, iodium te groot. Toevoeging van sublimaat versnelt de coagulatie. Zooals we hierboven reeds zagen, is het uitwasschen van de formol inderdaad van grooten invloed, dit blijkt ten andere ook bij de zilvermethode van VON GROSZ. Eveneens heeft de zuurwaarde invloed, GÄRTNER stelt het optimum bij PH 6,4; dit klopt wel met wat ik boven vermeldde. Hoogere concentraties der zouten heb ik slechts weinige malen gebruikt, en toen kon ik er niet veel meer uit afleiden dan dat de tijd van kleuring er korter door werd. Overigens legt schrijver hier het zwaartepunt van de kwestie bij de kleuring zelf, terwijl ik het veeleer zoek bij de fixatie en het beitsen. Op dit laatste punt gaan onze meeningen dus uiteen. Niet alleen vond ik het kation van meer belang voor de kleuring, maar kon ook het broom geenszins van voordeel vinden boven het chloor, integendeel. Voorts beschouwt GÄRTNER het weefsel als een constante factor: dit is natuurlijk tot op zekere hoogte zoo. Maar dat dergelijke reacties zouden kunnen dienen om de plaatsen op te sporen waar het broom zich in het centrale zenuwstelsel ophoopt, schijnt me vooralsnog een erg optimistische voorstelling.

Ten tweede, het artikel van BOLSI, over de microglia, waarin de schrijver een wijziging van de methode aangeeft die veel gelijkmatiger en standvastiger resultaten zou geven dan de oorspronkelijke. Hij fixeert het weefsel in een mengsel van formol, pyridine, aceton en ammoniumbromide. Bij de zilveroplossing voegt hij glycerine. De oplossing wordt daardoor gevoeliger, maar minder stabiel: binnen een uur is zij geheel gereduceerd. De tijd van kleuring is 10 minuten, waarna de coupes gereduceerd worden in formol. Met deze methodiek heeft de schrijver de vorming der seniele plaques bestudeerd, hij voegt zeer fraaie microfoto's bij zijne publicaties.

HOOFDSTUK III

MORPHOLOGIE

Na deze vrij lange bespreking van de techniek komen we terug op de vraagstelling: hoe ziet de microglia er uit, is ze mesodermaal, wat doet ze?

DEL RIO HORTEGA heeft bepaalde cellen die in het centrale zenuwstelsel voorkomen en door CAJAL reeds in 1913 als celulas heterotypicas aangetoond en afgebeeld waren (fig. 1), met eene bijzondere kleurmethode nauwkeuriger en uitvoeriger bestudeerd; en ze beschreven als microglia, later als mesoglia. Beide namen zijn niet erg gelukkig gekozen. De eerste, microglia, niet omdat deze cellen normaal hunne uitloopers, al zijn ze ook dunner, zoowat even ver kunnen uitstrekken als de gewone gliacellen, en omdat er onder pathologische omstandigheden vaak geen duidelijk verschil in grootte is, zelfs met gehypertrofieerde neurogliacellen. Alleen de kern is in normale omstandigheden meestal kleiner.

De tweede, mesoglia, nog minder omdat ROBERTSON die naam al gebruikt heeft, ruim 25 jaar geleden, voor een andere soort cellen, die morphologisch eveneens een afzonderlijke groep vormen, maar volgens HORTEGA van ectodermalen oorsprong zouden zijn. HORTEGA noemde de mesoglia van ROBERTSON oligodendroglia [1]). De belangrijkste beweegreden tegen het woord

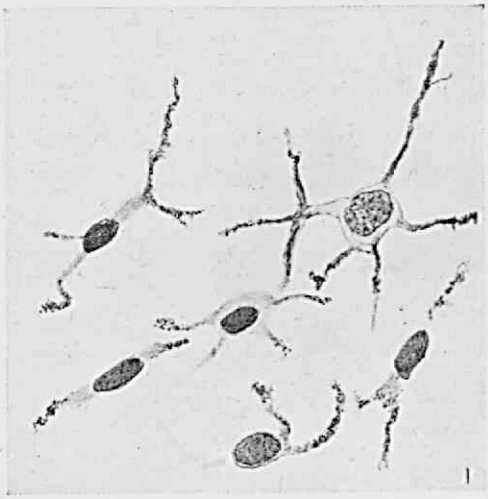
1) In eene publicatie van 1926 zegt Mevr. WINKLER dat DEL RIO HORTEGA de meening van ROBERTSON bevestigde. Dit is slechts juist in dien zin dat beide schrijvers een mesodermaal gliabestanddeel aannemen, hun opvatting verschilt echter zoodra het er op aankomt aan te geven welke gliacellen dan mesodermaal zijn.

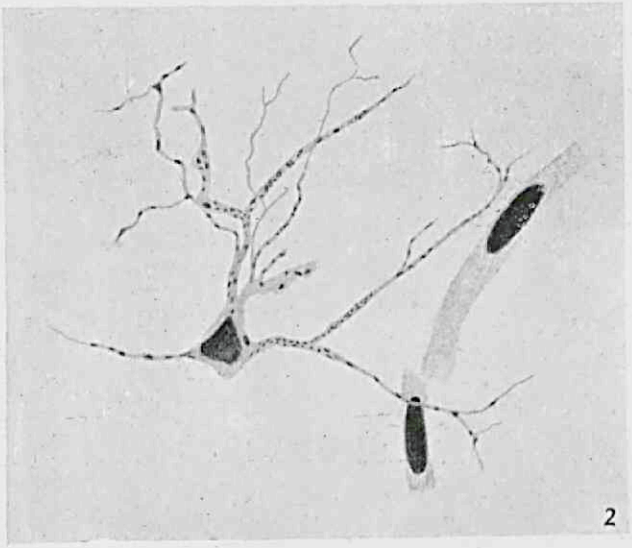
mesoglia ligt echter m. i. hierin dat het zooals DEL RIO HORTEGA zelf zegt, „el nombre mas significativo" is. Zoolang de mesodermale oorsprong dezer cellen alleen als mogelijkheid, zelfs al ware het als waarschijnlijkheid, aangetoond is, is die naam ook te suggestief. Daarom schijnt 't mij beter om naar het voorstel van METZ en SPATZ deze cellen aan te duiden met den naam van den onderzoeker die ze ons het eerste nauwkeurig beschreef en leerde kennen, dus te spreken over de cellen van HORTEGA.

Men ziet de cellen van HORTEGA als elementen met een kleineren kern en kleiner cellichaam dan die van de gewone neurogliacellen en met lange soms sterk vertakte uitloopers. De kern is meestal donker gekleurd en bij sterker impregnatie is hij geheel zwart, bij minder intensieve kleuring vindt men er, donker gekleurd, blokjes en korreltjes in, die soms door draadjes met elkaar verbonden schijnen, kernchromatine. De vorm van den kern is nu ovaal, dan niervormig, dan meer langgestrekt of driehoekig, kortom hij is niet tot een bepaalden vorm terug te brengen, maar is zeer wisselend. Zelfs als de kleuring der uitloopers mislukte, ziet men den kern met zijne typische blokjes. Een dergelijke teekening ziet men soms ook in den kern der vaatwandcellen. Gliacelkernen en kernen van zenuwcellen zijn over 't algemeen veel lichter gekleurd en vertoonen een veel fijnere korreling. Hieruit blijkt wel dat men voldoenden grond heeft om te spreken van een bepaald kerntype der cellen van HORTEGA.

De fig. 2 tot 9 geven enkele Hortega-cellen weer. Deze celvormen zijn door heel het centrale zenuwstelsel gelijksoortig, de bijgevoegde figuren zijn geteekend naar eenige willekeurig gekozen plekjes uit de groote en kleine hersenen der volwassen kat. Soms kon ik in een volledig gekleurde Hortega-cel den heelen kern niet zien, er bleven dan een aantal donker gekleurde blokjes over, die gestrooid lagen in wat het cellichaam scheen te zijn. Mogelijk is hier echter juist de kern zichtbaar en ziet men het toch al

PLAAT I









smalle randje protoplasma er om heen niet. Daarbij moet opgemerkt worden, dat naar den kant van de uitloopers toe er toch ook geen grens was aan te geven van wat dan de kern zou zijn. (Teekeningen 6 en 7). Het sterkste voorbeeld dat ik hiervan aantrof is wel de cel die in teekening 4 is weergegeven. Bovendien herinnert deze aan den vorm eener staafjescel. Ze is genomen uit een praeparaat van de groote hersenen van een normale kat. Het is ook wel geen aangesneden cel, omdat ik steeds alleen die cellen heb geteekend waarvan eene nauwkeurige beschouwing liet blijken dat ze in hun geheel in de dikte van de doorsnede lagen.

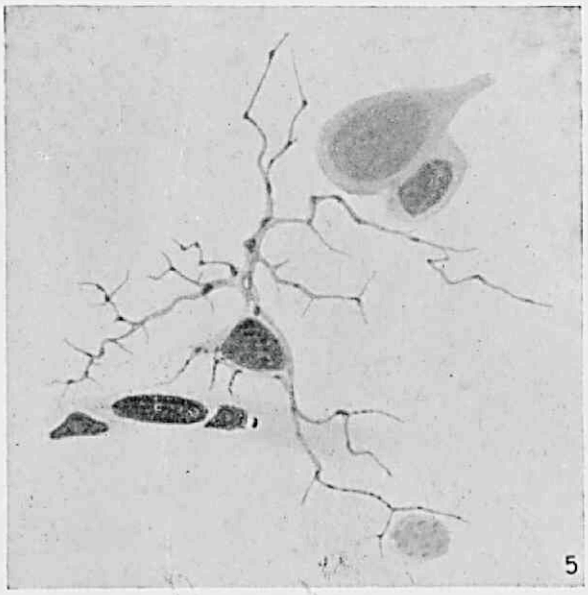
De uitloopers waarmee de cel voorzien is, zijn buitengewoon grillig, wat aantal, loop, lengte of vertakking betreft. Om ze in het praeparaat te volgen, moet men dan ook vlijtig gebruik maken van de mikrometerschroef. Heel dikwijls is met het gewone mikroskoop zelfs met de meest zorgvuldige opmerkzaamheid niet uit te maken of een stuk uitlooper nog tot een bepaalde cel behoort ofwel in een ander vlak ligt, over de cel heen loopt of er onder door enz. Bij deze vele moeilijkheden is het binoculair mikroskoop een prachtig hulpmiddel. En niet alleen heeft 't het voordeel dat het tot veel nauwkeuriger opmerken in staat stelt, maar het biedt ook een veel rijker beeld: Men kent de kristallen presse-papiers waarin 'n insekt, 'n bloem of zooiets is ingesloten; iets dergelijks is het beeld van een Hortega-praeparaat onder het binoculair mikroskoop. Men ziet een vrij heldere ruimte, waarin allerlei verschillend getinte en gevormde kernen op verschillende diepte hangen en daartusschen zweven de Hortega-cellen, hun armen in de ruimte naar alle drie de richtingen uitspreidend.

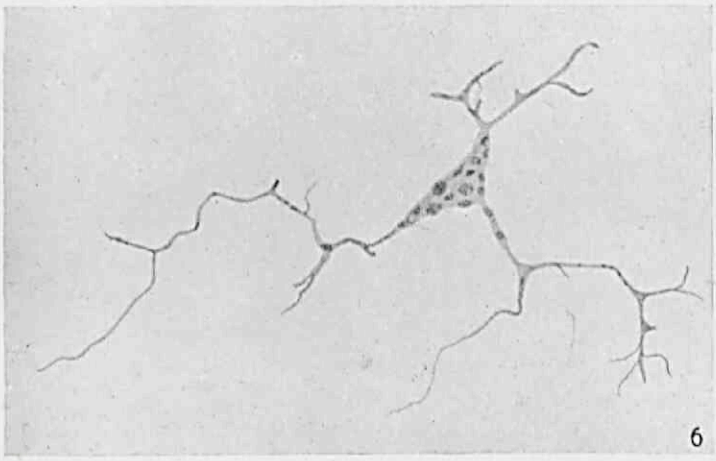
In een teekening moet jammer genoeg alles in een enkel vlak geprojecteerd worden, zoodat daarin steeds veel verloren gaat. Van den anderen kant zijn goede en volledige microfotographische opnamen van deze cellen practisch gesproken heelemaal niet te maken, omdat het eigenlijk nooit gelukt er een te vinden

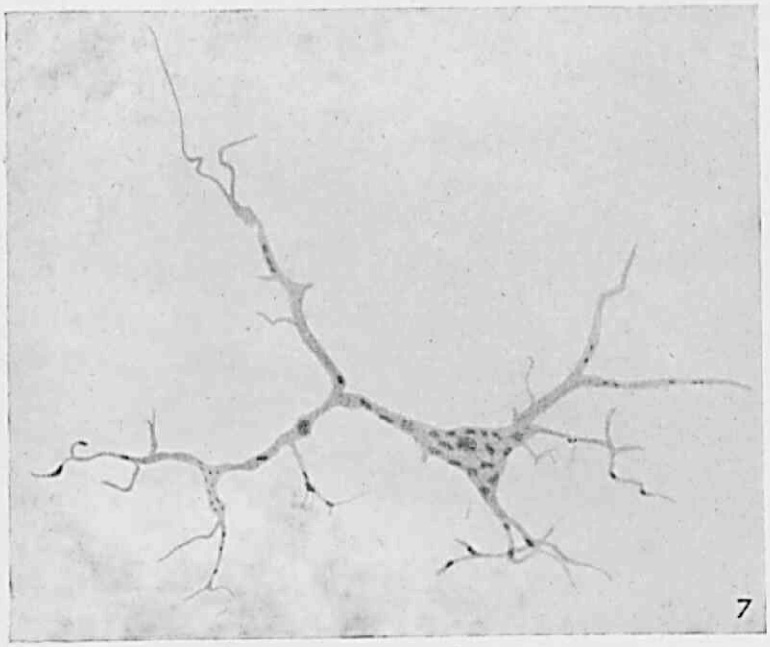
die voldoende in een vlak ligt uitgespreid om, bij de vrij sterke vergrootingen die gebruikt moeten worden, in haar geheel een scherp beeld te kunnen geven op de lichtgevoelige plaat.

In de normale Hortega-cel kon ik zeer vaak erg donker gekleurde korreltjes onderscheiden, deels verspreid in het protoplasma om den kern heen, maar nog meer en beter in de uitloopers, heel vaak ook op plaatsen waar deze zich deelen. Men kan wel zeggen dat dit geen vormelooze zilverneerslagen zijn; de regelmatige rangschikking van gliosomen vertoonen zij echter niet (fig. 5).

In praeparaten volgens andere methoden vervaardigd, als VON FIEANDT, de goud-sublimaatmethode van CAJAL, de kleuring van UNNA-PAPPENHEIM heb ik de Hortega-cel niet met zekerheid kunnen uitvinden. Soms is de kern wel zoo typisch gevormd dat dit als vrij zeker herkenningsteeken kan gelden, maar nooit zijn de uitloopers gekleurd, en evenmin is er een spleet of ongekleurde ruimte te zien welke met die vertakkingen zou overeenkomen, zoodat deze praeparaten niet kunnen dienen om de ons gestelde vragen te beantwoorden. In Nissl-praeparaten die met toluidine-blauw gekleurd waren na fixatie in formol en naharden in alcohol van 96% gedurende enkele dagen, heb ik ze niet gezien. In dergelijke praeparaten, gemaakt na fixatie in subtrie en gekleurd met cresylviolet is me 'n enkelen keer een Hortega-cel opgevallen die ook het plasma duidelijk gekleurd had met een iets meer groene tint dan dat der zenuwcellen, en waarbij een der vertakkingen der eerste orde te zien was. Evenwel zijn ook deze praeparaten slechts te duiden voor hem die uit Hortega-praeparaten de beelden dezer cellen goed kent. Als contrôle is de Nissl-kleuring in dergelijke gevallen tot op zekere hoogte te gebruiken. Voor zelfstandige methode van onderzoek in deze, eigenlijk niet. Wel ziet men soms Hortega-cellen in schijfjes van hersenen die men kleurde met de zilvermethode van VON GROSZ. Fraai wordt dit echter meestal niet door de onregelmatige donkere vlekken die te snel impregneeren,


5


6


7

en den overvloed van zenuwcellen en vezels die bij deze methode gekleurd worden [1]).

In de buitenste lagen der schors van de groote hersenen, vond ik in Hortega-praeparaten vaak een zeer fijn gebouwd netwerk van protoplasmabalkjes, met een zacht paarse kleur aangeduid. Dit kan wel niets anders zijn dan het gliasyncytium zooals dat door meerdere onderzoekers is beschreven. Het is ook een bekend feit, dat juist in die lagen dicht onder de pia, dit glieuze syncytium zich verreweg het beste laat kleuren. Veel gemakkelijker dan in de dieper liggende gedeelten van het hersenweefsel. HOLZER heeft het echter in zijn praeparaten ook daar kunnen vinden.

In de praeparaten waar dit gliasyncytium het duidelijkst was, troffen mij vele beelden waarbij het onmogelijk te zeggen was waar het syncytiale netwerk begon, en waar de uitlooper der cel eindigde. Het zijn strukturen die herinneren aan de teekeningen van HOLZER. Zij zijn wel in die richting te duiden dat Hortega-cellen en neurogliacellen in een gemeenschappelijk

---

1) De techniek van VON GROSZ voor het kleuren der zenuwvezels, is als volgt: Men neemt een stukje materiaal uit de formaline waarin het gefixeerd is, en legt het zoo in een bakje met gedestilleerd water. Onmiddellijk daarop gaat men vriescoupes maken en verzamelt deze in het water waar eerst het stukje in had gelegen. Men brengt dan enkele schijfjes 5 minuten in een 20 % oplossing van zilvernitraat en dan stuk voor stuk snel door 3 of 4 bakjes met 10 % neutrale formol. In deze bakjes beweegt men de coupe goed, en brengt ze over in het volgende bakje zoo gauw er witte wolkjes van afkomen. Voor elke coupe gebruikt men nieuwe formol. Dan brengt men de coupe direkt in een horlogeglas met een paar cc. ammoniacale zilveroplossing, waarbij nog 1 tot 3 druppels sterke ammoniak zijn toegevoegd; men volgt 't verloop van de kleuring onder het mikroskoop. Acht men de kleuring ver genoeg gevorderd, dan brengt men 't schijfje in 2 deelen sterke ammoniak met 8 deelen water, gedurende een minuut. Dan in water met een paar druppels ijsazijn, vergulden, fixeeren en insluiten. De ammoniacale zilveroplossing maakt men telkens even te voren klaar door bij een 20 % oplossing van zilvernitraat, juist genoeg ammonia liquida te druppelen, om het eerst gevormde neerslag weer op te lossen.

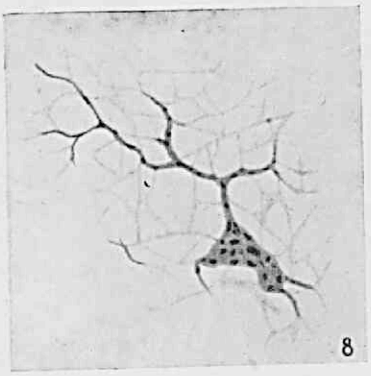
syncytium liggen. (Teekening 8). Afgezien van die strook der marginale glia heb ik in het midden van het hersenparenchym een samenhang der Hortega-cellen bij volwassen dieren niet gezien. Wel echter bij embryonen van de kat, van ongeveer 8 cM. kop-stuitlengte, zoowat 3 tot 4 dagen voor de geboorte. Deze praeparaten komen evenwel later nog ter sprake. Bij jonge dieren, kat en hond van 5 dagen oud, heb ik iets dergelijks slechts onduidelijk aangeduid gevonden; deze laatste praeparaten lieten dan ook hierin geen gevolgtrekkingen toe.

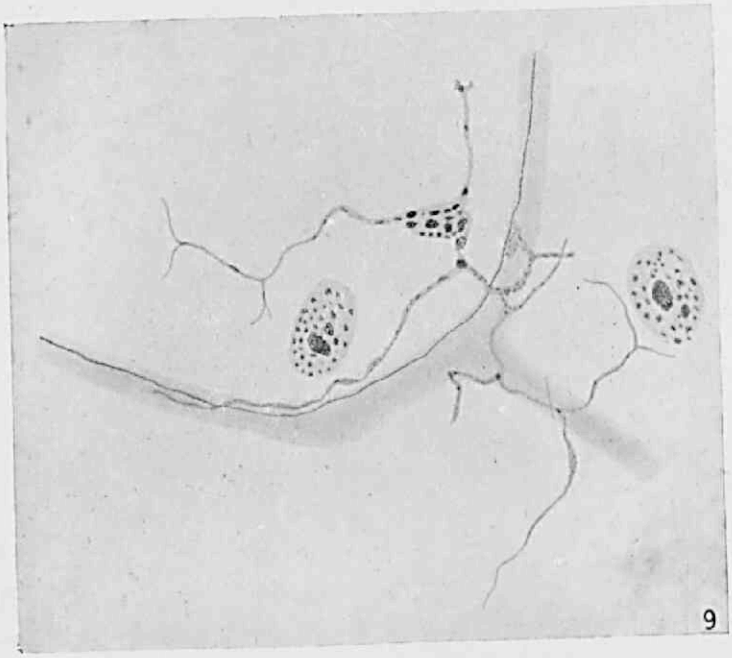
De Hortega-cellen komen bij volwassen dieren door heel het centrale zenuwstelsel voor, maar in veel en veel grooter aantal in de grijze stof dan in de witte. Dit geldt voor groote en kleine hersenen zoowel als voor het ruggemerg. 't Gemakkelijkst lukt de kleuring op stukjes uit den ammonshoorn en uit het cerebellum. Wat het ruggemerg betreft, dit onderzoekt men dunkt me gemakkelijker op lengte dan op dwarsdoorsneden. In deze laatste zag ik de Hortegacellen niet zoo talrijk en niet zoo volledig dan in de eerste. Vermoedelijk hangt dit wel samen met de rangschikking der Hortega-cellen tusschen de andere elementen. Zooals gezegd, is er in den vorm der cellen van Hortega in de verschillende gedeelten van het centrale zenuwstelsel niets van eenig verschil te zien.

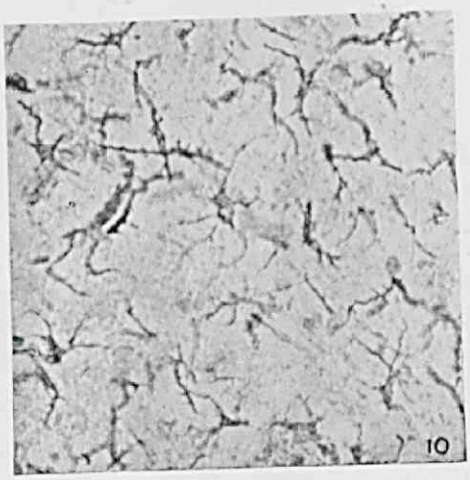
Wel is er verschil in den vorm en de verspreiding dezer cellen bij volwassen dieren en embryonen. Deze beide vragen komen echter nog ter sprake. Hier is het voldoende om er op te wijzen dat bij katembryonen, juist omgekeerd van wat we bij de volwassen kat vinden, er meer Hortega-cellen in de vezelstof dan in de grijze stof te vinden zijn. Dat het cerebellum en de ammonshoorn zich beter kleuren dan de rest van de hersenen, geldt ook niet voor embryonen.

Hoe verhouden zich de Hortega-cellen tegenover de overige bestanddeelen van het centrale zenuwstelsel? Voor een deel staan ze vermoedelijk wel in functioneel verband met de zenuwcellen, immers ze liggen vaak aan de basis of tegen een der zijden

PLAAT III







van een pyramidencel, terwijl de uitloopers om de celgrens heen kruipen. In het cerebellum zien we de uitloopers der Hortega-cel vaak verder kruipen langs de takken eener Purkinje-cel zooals bijgaande teekening (9) demonstreert. Men ziet hier een stuk van den dendriet eener Purkinje-cel, bleek gekleurd, waarlangs als een scherp zwart lijntje een klimvezel omhoog loopt. Langs dezelfde bocht en langs den zijtak van den dendriet loopt ook een uitlooper der naastliggenden Hortega-cel. Het schijnbare eindkolfje van den Hortega-celuitlooper, dat op den dendriet van de Purkinje-cel schijnt te rusten is vermoedelijk een afgesneden uitlooper die loodrecht op het vlak der coupe liep. Het is niet met zekerheid uit te maken of de beide er bij geteekende kernen behooren tot neurogliacellen of tot zenuwcellen. Die korreling en de zichtbare nucleolus zijn veel te weinig kenmerkend om in de eene of de andere richting te beslissen.

Bij de pyramidecellen in de schors der groote hersenen ziet men vrij dikwijls ook meer dan een Hortega-cel als satellietcel bij de zenuwcel liggen. Soms is er haast geen ruimte tusschen beide elementen meer te zien, zoodat men geneigd is zich af te vragen hoe die cellen nu eigenlijk van elkaar gescheiden zijn? Meestal is er een duidelijk verschil in de intensiteit waarmee beide protoplasmalichamen gekleurd zijn, wat op zichzelf reeds op eene scheiding wijst. Trouwens al liggen zenuwcel en Hortega-cel ook nog zoo dicht tegen elkaar aan, nooit heb ik duidelijk gezien in normale praeparaten dat ze in doorloopend verband met elkaar stonden. In pathologische gevallen is dit heel anders, daar kom ik nog op terug.

Nu zou een protoplasmatische verbinding van Hortega-cel en zenuwcel in normale omstandigheden ook zeer moeilijk te zien zijn, daar de uitloopers der Hortega-cellen in zulke grillige bochten liggen, en omdat door de schrompeling in het praeparaat de zenuwcellen vaak door een spleet van de aangrenzende elementen geisoleerd schijnen, want dat dit zichtbaar gemaakte lymfspleten zouden zijn, komt me zeer onwaarschijnlijk voor.

Even lastig is het om de verhouding der Hortega-cellen tot de bloedvaten te bepalen. Vaak liggen ze midden in het weefsel, zonder dat ergens in de buurt een bloedvat te bekennen is, maar ook vaak ziet men ze vlak langs de bloedvaten uitgestrekt, nu weer evenwijdig ermee op zekeren afstand, dan weer schuin er overheen verloopend, maar geen enkelen keer zoo dat er een duidelijke samenhang te zien was. Waar een vaatje op doorsnede getroffen werd, zag ik er soms wel de armen van een Hortega-cel om heen buigen, maar ook weer op zekeren afstand van den vaatwand. Dit was een korte afstand weliswaar, maar toch voldoende om de scheiding van beide elementen zeker te maken. Slechts een enkele maal, bij de kleinste haarvaatjes, wordt die scheiding onzeker. Men ziet dan het nauwe buisje tusschen twee evenwijdige, langgestrekte Hortega-cellen doorloopen. Bijgaande foto fig. 10 geeft daar een voorbeeld van weer. Men ziet hier vele meer of minder onscherp ingestelde Hortega-cellen; in 't midden van het veld ook een oligodendrogliacel, en links daarvan de twee Hortega-cellen, die het haarvat begeleiden. De eenzijdige kleuring, die vaak alle andere elementen ongekleurd laat, maakt het natuurlijk zeer lastig om in zoo'n geval uit te maken of er al dan niet nog een dunne membraan langs de cellen loopt. Terwijl, als men een contrastkleuring, b.v. met eosine toepast, men door de betrekkelijke dikte der coupes steeds door een aantal roze gekleurde lagen heen ziet, en op die manier geen vliezen of iets dergelijks kan onderscheiden. Bij de iets grootere vaatjes, vooral als zoo'n cel er schuin overheen liep, kreeg ik herhaaldelijk den indruk dat hare vertakkingen behoorden tot de buitenste schede die de peri-vasculaire ruimte begrensde. Dit kan toch wel niet zonder beteekenis zijn. HORTEGA heeft blijkbaar dezelfde beelden gezien, maar hecht er geen waarde aan: hij schrijft „Soms ziet men het cellichaam of enkele der uitloopers vlak uitgespreid op de oppervlakte van de haarvaten. De gelijkenis hiervan met de neurogliavoetjes, is gering. Verre van blijvende vormsels te zijn met groote physiologische beteekenis, zooals de gliavoetjes

op den vaatwand, zijn het toevallige vormsels, die mechanisch te weeg gebracht zijn en geenerlei functioneele beteekenis hebben.'' Deze laatste conclusie kan ik niet aanvaarden. Inderdaad heb ik eigenlijk nooit gezien dat een, duidelijk als zoodanig herkenbare Hortega-cel met iets dat op een gliavoetje lijkt op een vaatwand aankomt. Hier moet ik evenwel, vooruitloopende op wat later ter sprake komt, toch vermelden dat ik cellen, die zeer moeilijk van Hortega-cellen te differentieeren bleken, in het cerebellum van de eend, met een duidelijk voetje aan de pia heb zien hangen.

Ook vermelden BAILEY en CUSHING in hun werk over de tumorvormende cellen der gliomen, een tumor, waarin de cellen zich niet met de gliakleuring van CAJAL maar wel met de zilvermethode van HORTEGA lieten kleuren, waarin de cellen wel op Hortega-cellen geleken, maar waarin ze gliavoetjes vertoonden. Ook in dit opzicht blijkt dus nog verder onderzoek noodig. Het viel me op dat heel dikwijls als een der uitloopers van een Hortega-cel zich uitstrekt in de richting van een bloedvat, hij 't liefst op korten afstand ervan schijnt te eindigen en dan in de buurt van een der bindweefselkernen van den vaatwand.

Dit onderzoek is in hoofdzaak bewerkt op hersenen van katten. Evenwel onderzocht ik ter vergelijking ook hersenen van andere warmbloedige dieren; enkele zoogdieren, hond, konijn, muis, rat, die van een vogel, de eend, en die van een koudbloedig dier, den kikker.

Betreffende de speciale morphologie der cellen van HORTEGA bij de verschillende zoogdieren is niet heel veel bijzonders te vertellen. Bij het konijn lukt de kleuring, zooals trouwens HORTEGA reeds aangeeft, het gemakkelijkst. De drie andere dieren staan in dit opzicht vrijwel gelijk, bij de muizenhersenen weigert de kleuring nog het vaakst. De vorm der Hortega-cellen bij de eend en den kikker wordt hierna iets uitvoeriger besproken, de vorm dezer cellen bij de zoogdieren, kan het gemakkelijkst in een gemeenschappelijke beschrijving worden behandeld.

Telkens valt daarbij weer op de kleine, van vorm sterk wisselende kern, donker gekleurd met zijne massieve chromatineblokjes. Daaromheen het kleine beetje protoplasma dat zijn uitloopers in lange dunne strooken in verschillende richtingen uitzendt. Dunne spitse vertakkingen ontspringen loodrecht op de uitloopers, en dringen dieper in het tusschenliggende weefsel door. Bij al die dieren zijn er kleine korreltjes te zien, donker gekleurd, die schijnbaar ordeloos in het protoplasma verspreid liggen.

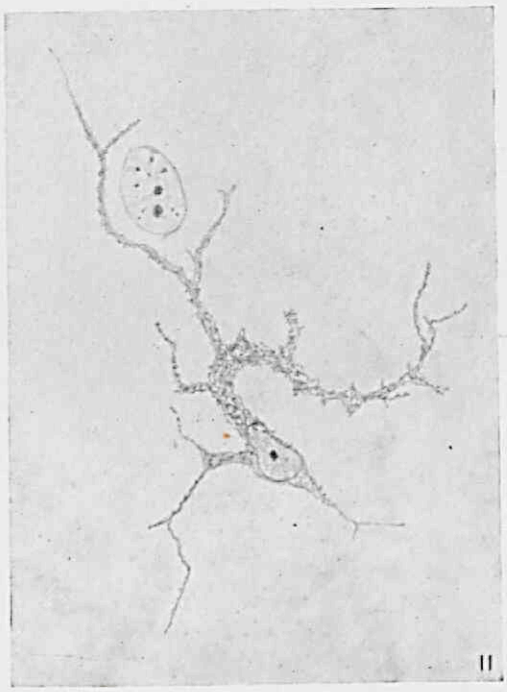
Nadere gegevens omtrent verschillende eigenschappen der Hortega-cellen in verschillende hersengebieden, heb ik bij geen van deze dieren, de eend en de kikker erbij inbegrepen, kunnen vinden. Bij al die dieren schijnt dus de Hortega-cel een bepaald type aan te nemen, dat eventueel wel kan wisselen met de dierklasse die men onderzoekt, maar dat men dan in dien vorm constant terugvindt door heel het centrale zenuwstelsel.

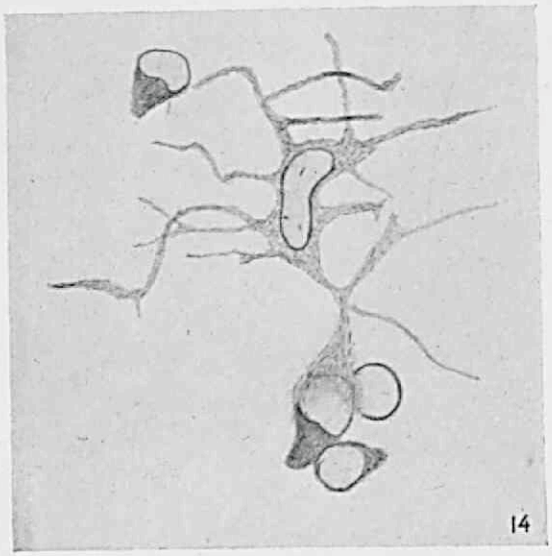
Om uit te maken of er een verschil was in grootte der Hortegacellen in verband met de lichaamsgrootte van het dier, was mijn materiaal te klein. In geen geval is dit verschil, bijaldien het bestaat, groot genoeg om met eenvoudige schatting, zonder nauwkeuriger metingen aangetoond te kunnen worden.

Als men in verband hiermee de onderzoekingen van Levi nagaat over de correlatie tusschen de grootte der cellen en de lichaamsgrootte van het dier, dan vindt men bij genoemden schrijver dat slechts die cellen die sterk gedifferentieerd zijn, in grootte toenemen met de stijgende lichaamsgrootte van het dier. Minder sterk gedifferentieerde cellen zijn bij grootere dieren niet zelf grooter, maar zijn in grooter aantal aanwezig.

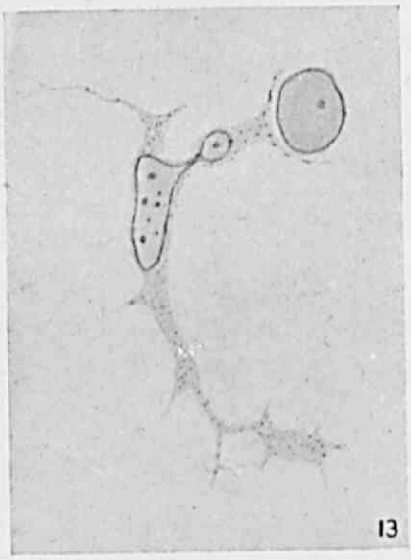
Bij de Hortega-cellen lijkt me een toename in grootte bij grootere dieren niet waarschijnlijk, hoogstens is dit in zeer geringe mate het geval. Men wordt dan allicht geneigd te denken dat de differentiatie der Hortega-cellen niet zoo scherp op de spits gedreven is; dat de grootere behoefte van een grooter organisme beantwoord wordt door een toename van het aantal cellen.

PLAAT IV









Eventueel, als de grootere behoefte van het organisme om andere redenen dan zijn grootheid tot stand komt, door een sneller deelingsproces der Hortega-cellen. Dit schijnt wel overeen te komen zooals men straks zien zal, met hetgeen we tot nu toe weten van de embryologie en de pathologie der Hortega-cellen, m. a. w. met de veranderingen die de Hortega-cellen ondergaan bij het inwerken van verschillende prikkels.

Zooals in het tweede hoofdstuk al kort is vermeld, vond ik bij kikkers ook bepaalde cellen die zich op deze wijze goed lieten kleuren, en ook op grond van hun vorm voor Hortega-cellen konden gehouden worden. De kern is hierbij eenigszins anders dan bij de Hortega-cellen der warmbloedige dieren. Hij is wat grooter, wat ijler, met wat minder duidelijke chromatine-teekening, met een duidelijker kernmembraan. Ook hier vertoont hij een bepaald steeds weerkeerend type, bij een vrij wisselenden vorm. Het protoplasma is fijngekorreld, het vertoont niet de scherp zwart gekleurde korrels die we in de Hortega-cellen der zoogdieren gezien hebben. De uitloopers dezer cellen vind ik in 't algemeen wat talrijker, meer vertakt en grilliger vertakt dan SERRA ze teekent. Een enkele maal trof ik een kern, de betreffende cel is hierbij ook afgebeeld, waaraan een afgesnoerd stukje nog juist verbonden was. Moet dit beeld als een aanwijzing van een direkte kerndeeling beschouwd worden? [1]) (fig. 11 tot 14).

Bij onderzoek op (niet geheel volledige) seriesneden, bleken de Hortega-cellen door het geheele centrale zenuwstelsel van den kikker voor te komen, van 't voorste stukje der groote hersenen af tot achter in 't ruggemerg toe.

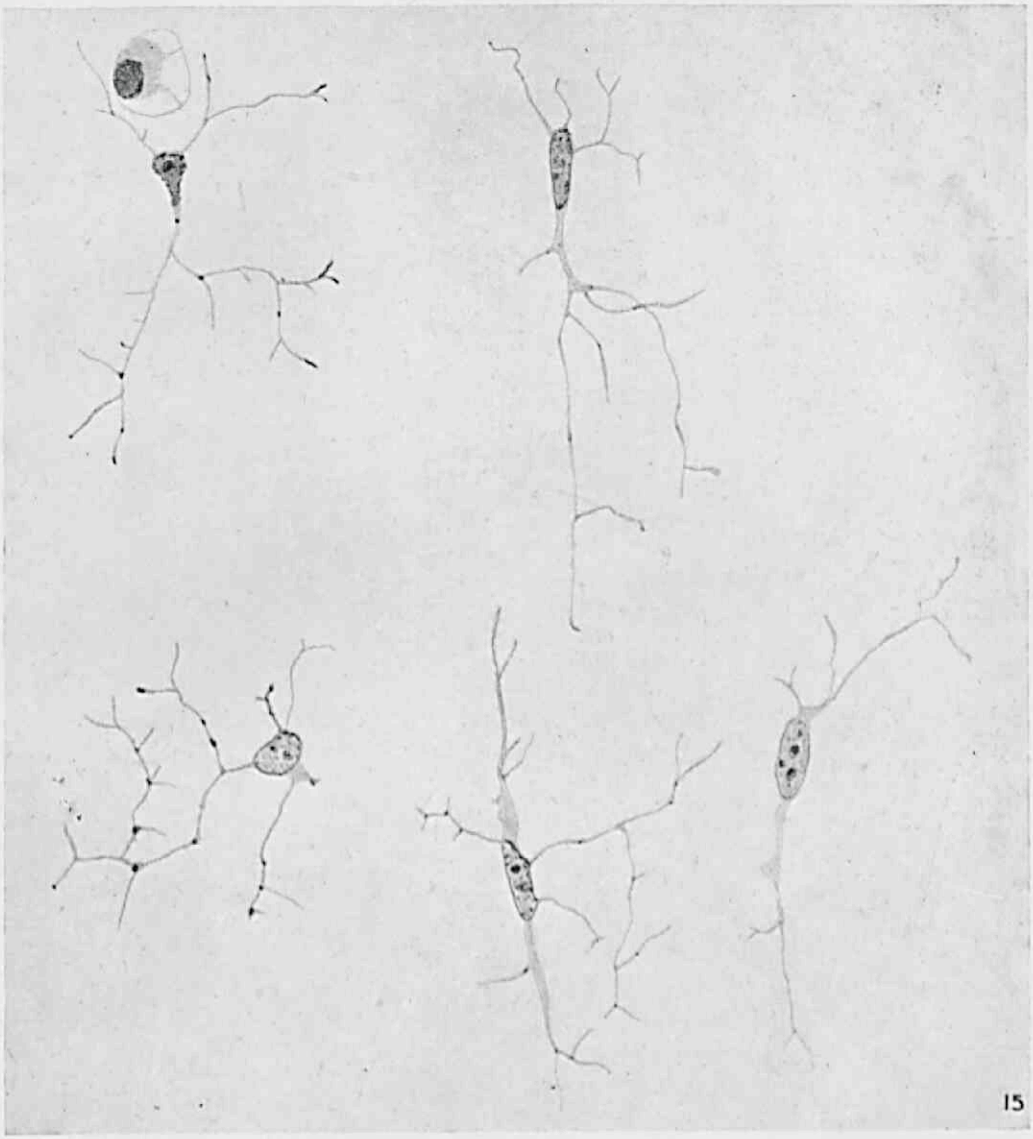
Eveneens heb ik de gelegenheid gehad zooals reeds vermeld, om de groote en kleine hersenen van de eend in dit opzicht te onderzoeken. Daar het geluk mij diende, kon ik, vooral in de kleine hersenen, de cellen van HORTEGA zeer fraai vervolgen.

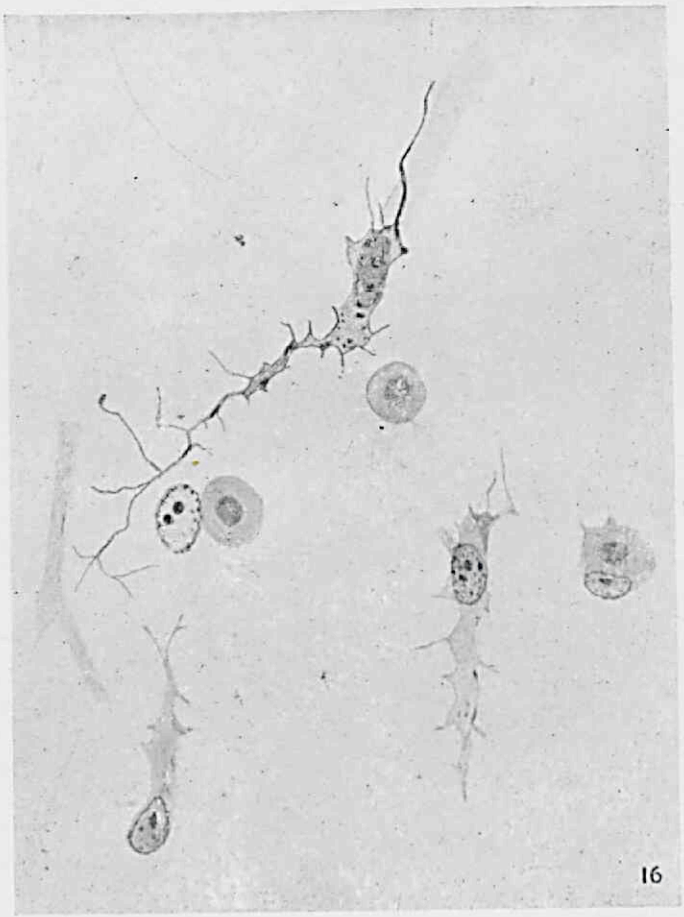
1) Betreffende de Hortegacellen van den mensch schrijft A. JACOB: „Bei den Hortegazellen konnte ich nur selten mitotische Figuren beobachten Sie scheint sich zumeist auf amitotischem Wege zu vermehren.

De vorm van den kern scheen me hier meer regelmatig te zijn dan bij de hoogere dieren. Er komen hier ook zeer zeker driehoekige kernen voor, maar verreweg de meeste zijn toch langwerpig ovaal. Ze bevatten een of meerdere nucleoli, althans zwarte korrels die daarvoor kunnen doorgaan. Met deze kleuring is natuurlijk geen verschil te zien tusschen nucleoli en pseudonucleoli. Het protoplasma is alweer schaars en in lange dunne en sterk vertakte uitloopers verdeeld. Heel vaak vertoonen ze hier het beeld van staafjescellen. Voor zoover ik kon nagaan, schenen de uitloopers meestal wat korter dan bij zoogdieren, maar dit is misschien toch nog te wijten aan een niet geheel gekleurd zijn ervan. Nauwkeurige metingen heb ik hier niet aan gedaan, omdat zulks bij het sterk gekronkelde verloop en de uitbreiding in de drie ruimtelijke richtingen niet zuiver genoeg kon geschieden (fig. 15).

Op vrij veel plaatsen krijgt men den indruk dat het protoplasma zich niet meer als een min of meer massieve streng vertoont, maar zich in een vlak heeft uitgespreid. Een enkel voorbeeld hiervan is hierbij geteekend. Merkwaardig is zeker de grens tusschen juist deze vormen en de omgeving. Meestal ziet men in plaats van een rechte lijn nu vele naar buiten uitstekende puntjes, die ook nog een ietsje scherper gekleurd zijn, en een iets compacter indruk maken dan de rest van het plasma zoodat het wel schijnt alsof deze cellen uit hunnen gewonen samenhang losgescheurd zijn (fig. 16—17).

Daarnaast echter maken verschillende dingen de zaken weer niet eenvoudiger. In de eerste plaats ontmoet men in het eendencerebellum een celvorm waarvan het niet licht is vast te stellen, of hij als een Hortega-element dan wel als een gewoon neurogliaelement valt te beschouwen, maar die een uitlooper vertoont, welke recht naar de pia loopt en daar met een verbreeding eindigt (fig. 18). De limitans gliae is in de figuur aangegeven door de bovenste golvende lijn. Rechts in het plaatje hangt de bedoelde cel er mee samen, eerst met eene verbreeding als een gliavoetje,

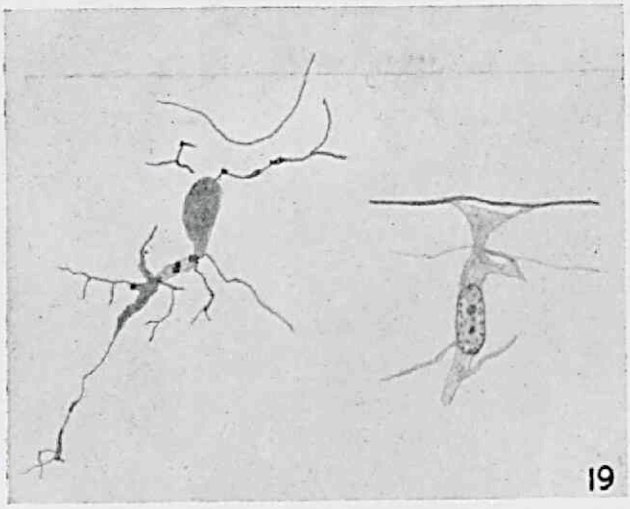

15

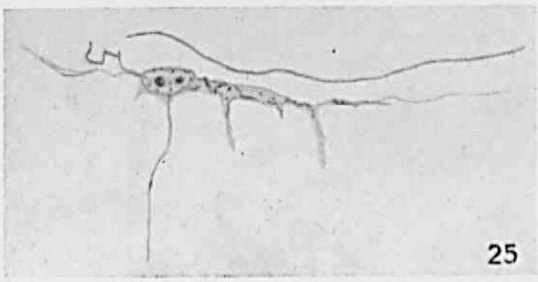

16

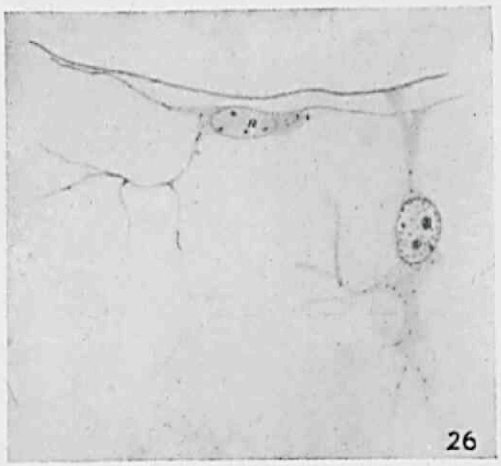

17


18

PLAAT VII







een ietsje verder ook nog met 'n dunnen zijtak. De cel links in de figuur hangt op een geheel andere manier, met een breede protoplasmastrook er mee samen. De twee cellen geheel rechts, behooren tot een ander type dat iets verder besproken wordt.

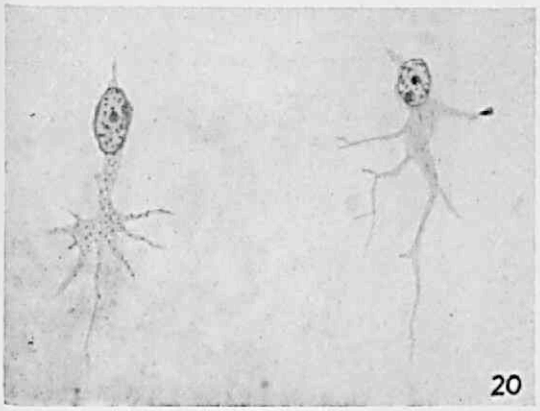
Door schrompeling is in deze praeparaten het eigenlijke bindweefsel der pia meestal wat van de hersenoppervlakte losgescheurd, daardoor ziet men vaak cellen met de pia samenhangen, terwijl ze gedeeltelijk als 't ware door de membrana limitans zijn heengetrokken. In de fig. 19, 25 en 26, geeft de dikke lijn de pia weer, de dunne evenwijdig daaraan, de grens van het hersenweefsel. Telkens ziet men weer dergelijke cellen zich evenwijdig aan de pia uitstrekken, al of niet met een uitlooper die door de schrompelingspleet heendringt, er nog mee samenhangend.

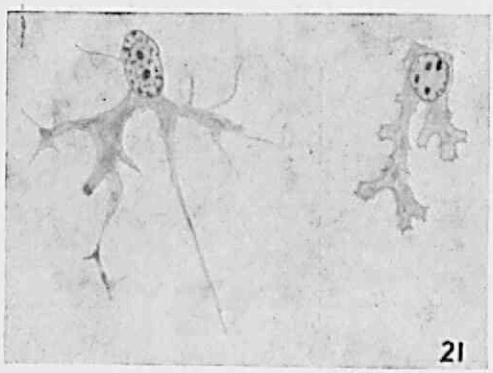
Verder zijn er celvormen te zien, gewone gliacellen, met een ongeveer even grooten kern, ook met een of meer nucleoli, maar met hun protoplasma in een ietwat pluimvormige vertakking, meestal aan den eenen kant in de lengte-as van den ovalen kern gericht. Deze cellen herinneren sterk aan de plaatjes, die FANANAS geeft van de gliacellen in het zoogdiercerebellum. Bedoeld onderzoek is gedaan in 1916, met de goudsublimaatmethode van CAJAL, de schrijver geeft de uitloopers veel rijker aan dan ik ze meestal zag. Of dit alleen op rekening van de verschillende diersoort moet geschoven worden, en of ook de verschillende techniek daar geen rol bij speelt, betwijfel ik. FANANAS houdt, naar ik meen met recht, deze cellen voor gewone gliacellen, alleen maar morphologisch verschillend van de astrocyten in de groote hersenen. De zooeven besproken cellen, die langs de pia liggen, staan morphologisch eigenlijk tusschen deze en de Hortega-cellen in (fig. 20, 21).

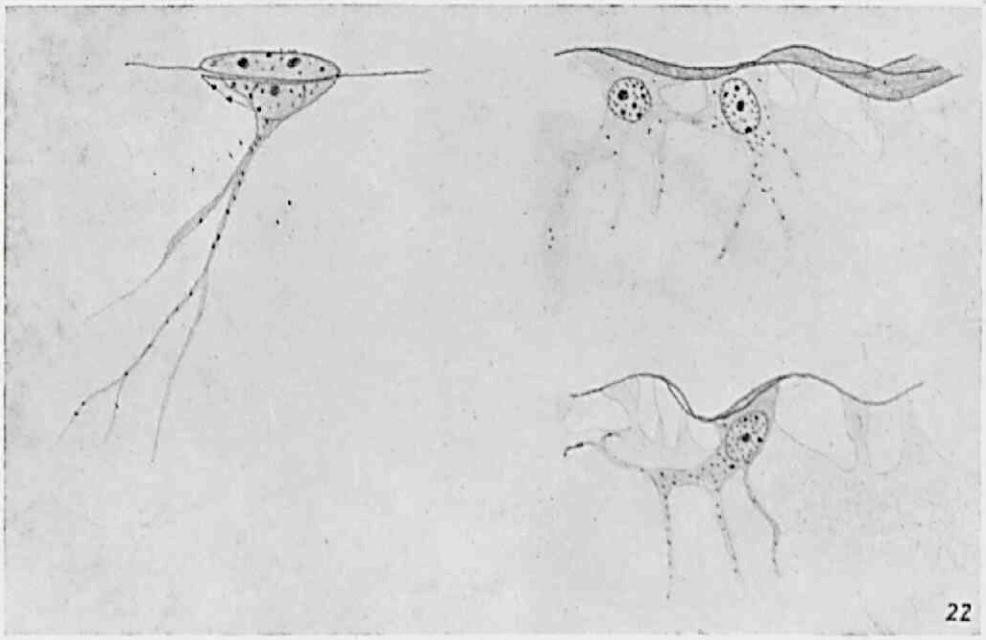
Ten slotte komt een celvorm herhaaldelijk voor, waarin de kern geheel rond is, grooter en blazig. Alweer meerdere kernlichaampjes en in den kern typisch gerangschikte korreltjes, in een laagje tegen de kernmembraan. Soms is er een aanduiding

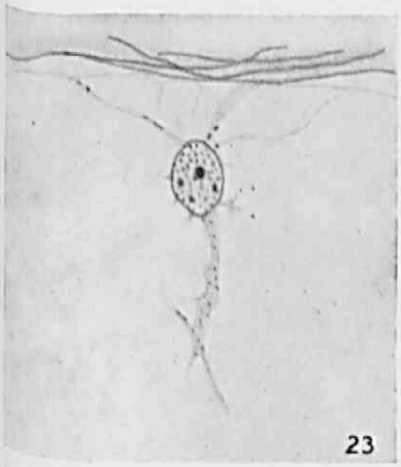
van een centrosoma. 't Protoplasma is duidelijk polair gerangschikt en ziet er uit als een in de lengte uitgetrokken vlies. Het is ijl gebouwd, met een fijne onregelmatige korreling. Meestal liggen deze vormen in de moleculair laag, soms vlak langs de vaten. Af en toe ziet men in het cellichaam iets grootere schollen liggen, de grenzen van deze celvormen bestaan weer uit scherpe tandjes, die vaak wat donker gekleurd zijn. Soms ziet men twee van die cellen vlak bij elkaar en in elkaars verlengde liggen; ze schijnen dan unipolair, en liggen met de basis tegen elkaar aan. Iets dergelijks beschreef FANANAS bij de gewone gliacellen van het zoogdiercerebellum. De richting der uitloopers loopt meestal van de pia naar de laag der cellen van PURKINJE toe, fig. 18 rechts, 27, 28, 29. Soms ziet men de kernen die tot deze reeks schijnen te behooren, vlak aan den rand, bij de pia liggen en dan lijkt het bijbehoorend plasma meestal zeer vast aan de pia gehecht. Zoo b.v. in fig. 22, waar de schrompeling de cellen slechts plaatselijk van de pia kon lostrekken. In fig. 23 en 24, is het celtype minder duidelijk, het is al een overgang tot de cellen die zoo dadelijk worden besproken. De cel links in fig. 22 is niet goed thuis te brengen in de reeks. Ik heb ze geteekend om den nauwen samenhang met den bindweefselkern uit de pia te laten zien.

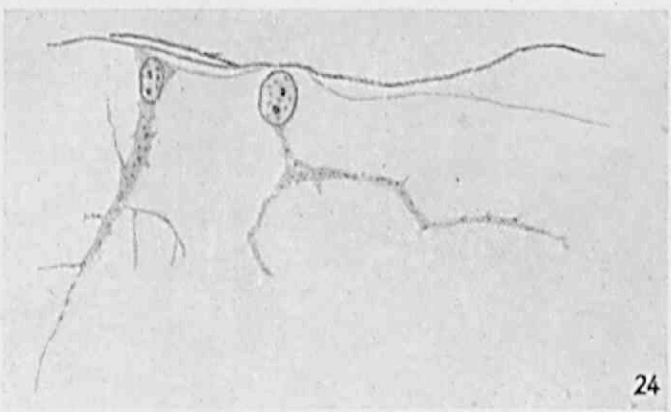
Een andere vorm van cellen is er nog, in het eendencerebellum, waarin men eigenlijk dezelfde caracteristica vindt, alleen is de cel wat kleiner, terwijl ook de celkern, er bovendien wat vaster uitziet en wat donkerder gekleurd is. Hierin komen meerdere malen twee kernen voor. Deze cellen meende ik te moeten opvatten als gelijksoortig met de vorige, maar in een of anderen verschillenden toestand verkeerend. Overgangsvormen zijn er vele te vinden. In fig. 29 zijn er eenige ter vergelijking geteekend. Bovenaan, links en in 't midden de eerst beschreven blazige celvorm; rechts boven, en onderaan in de figuur, de cellen met de kleinere meer compact er uitziende kernen. Tevens koos ik hiervoor cellen die meerdere kernen bevatten, en cellen die duidelijk


20

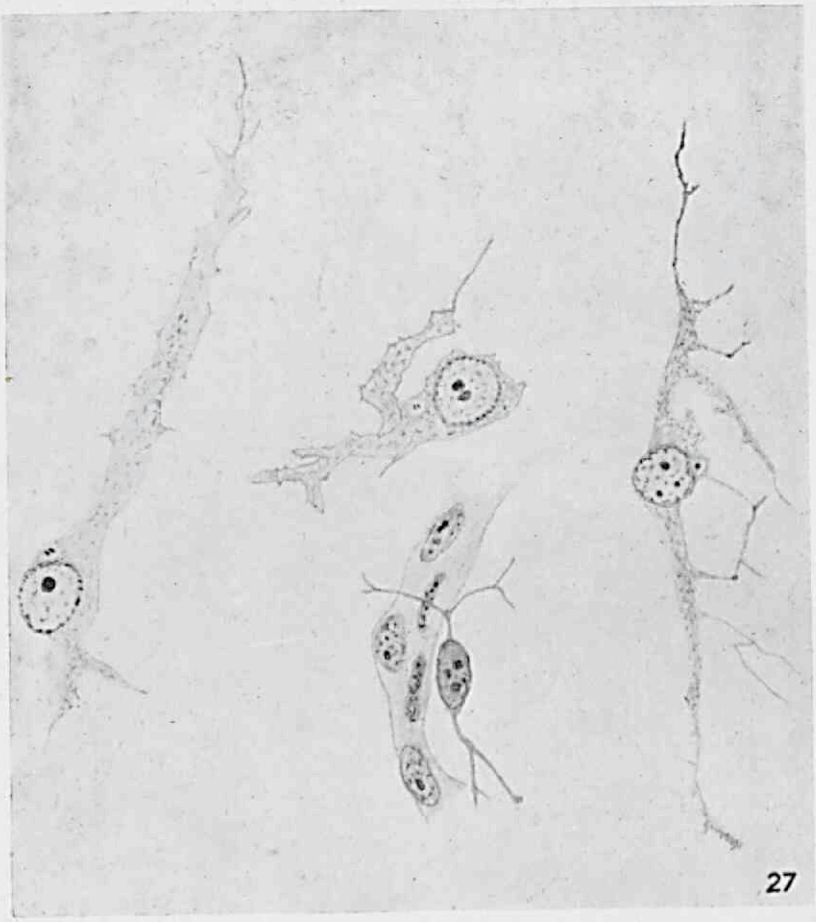

21


22


23

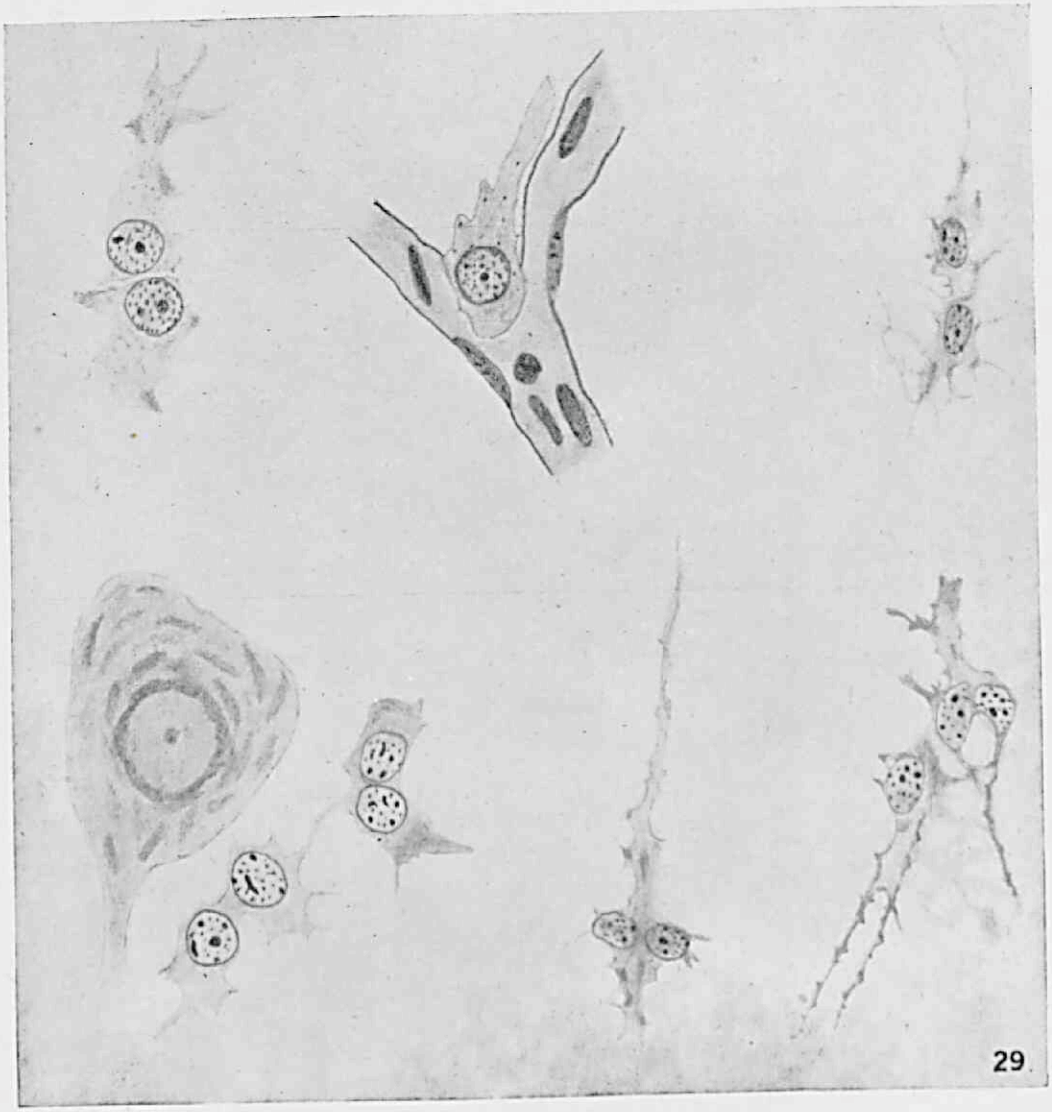

24

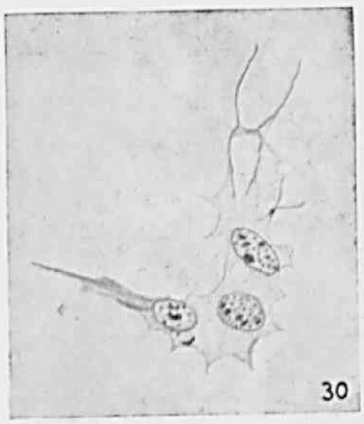
PLAAT IX

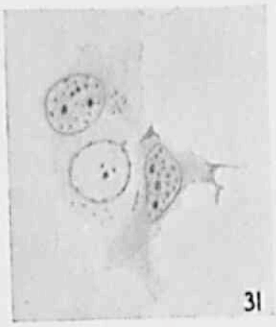




PLAAT X







onderling samenhangen. Bij de cellen onderaan rechts in het plaatje is ook een stukje van het gliasyncytium geteekend.

In de laag der Purkinje-cellen ziet men er vele van deze laatste soorten. Ze zijn daar meestal niet zoo langgestrekt, en hangen vaker onderling samen, meestal twee, soms ook meer en soms ook lichte met donkere vormen (fig. 31). Men ziet daar ook alle overgangen tusschen tweekernige cellen en twee losliggende tweelingcellen. Eerst ontstaat een kleine vacuole tusschen beide kernen, ze wordt grooter, tot het laatste verbindingsdraadje het ook opgeeft. CAJAL beschrijft in 1926 dat dergelijke cellen bij den mensch in gevallen van dementia paralytica zich vermeerderen, waarschijnlijk door transversale deeling (fig. 29, 30).

Deze cellen liggen wel vlak naast de cellen van PURKINJE, maar ze blijven toch buiten de korfjes liggen. Hiervan kan men zich licht overtuigen in zilverpraeparaten van de korfjes, waar meestal deze zeer typische kernen ook in gekleurd zijn. 'n Heel klein eindje slechts zijn deze cellen in de korrellaag te volgen.

In deze praeparaten zijn de cellen die de vezels van BERGMANN vormen ook gekleurd. Men kent deze celvormen al lang uit COX en Golgi-praeparaten. Daar worden hunne cellichamen steeds gevonden in de laag der Purkinje-cellen, zij zenden dan in een rechte lijn een of meer, meestal twee of drie onvertakte uitloopers naar de schors toe. In deze praeparaten ziet men ze echter niet vaak zoo. Een duidelijk voorbeeld ervan heb ik geteekend, het cellichaam lag vlak bij de laag der cellen van PURKINJE, terwijl de top van den vezel slechts ongeveer 80 micron van den rand der pia verwijderd was. De cel doorliep dus zoowat de heele lengte der moleculair laag (fig. 32).

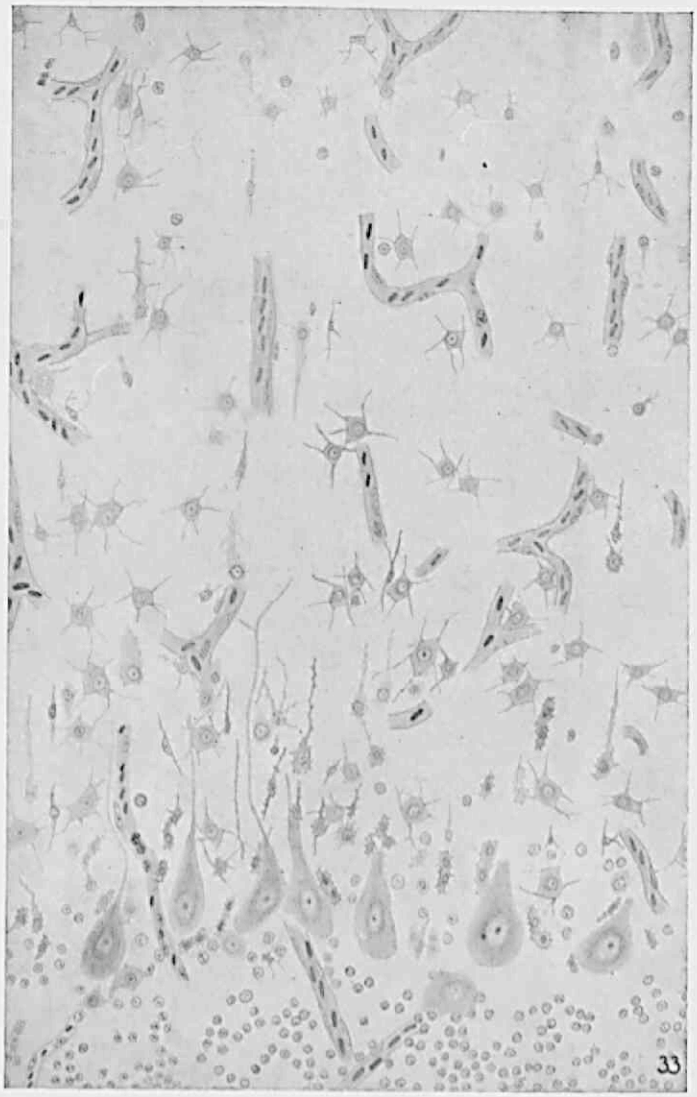
Als bij deze cellen de uitlooper wat kort is afgesneden, dan zijn ze van de juist beschreven vormen niet te differentieeren. Ze behooren vermoedelijk ook tot een groep. Echter dan vraagt men zich toch af waarom men in COX-praeparaten nooit zulke beelden krijgt en waarom de cellen van BERGMANN daar steeds braaf binnen de laag der Purkinje-cellen blijven liggen.

Dat in die laag der Purkinje-cellen meer meerkernige celvormen en meer donkere, compactere vormen te voorschijn komen dan in de moleculair laag, hangt wellicht samen met de functie of de stofwisseling dezer cellen. Zou hier, om een ongefundeerde hypothese uit te spreken, misschien ook het verband liggen met het feit dat in Cox of Golgi-praeparaten alleen in deze zone die cellen gekleurd worden?

De bijgevoegde overzichtsteekening fig. 33 geeft een indruk van de verspreiding der verschillende celsoorten zooals ik ze in het eenden-cerebellum vond: ook de oligodendroglia-cellen zijn hierin geteekend. Voor hunne beschrijving verwijs ik naar pag. 86.



32



33

HOOFDSTUK IV

DE EMBRYOLOGIE EN PATHOLOGIE DER HORTEGA-CELLEN

Behalve door de diagnostische moeilijkheden die de onvolgroeide celvormen opleveren, is het onderzoek van pasgeboren dieren of van embryonen lastig doordat de impregnatie minder vaak, minder electief en minder volledig tot stand komt dan bij volwassen dieren.

Ten slotte is het geluk me toch gunstig geworden, en heb ik praeparaten verkregen van katembryonen, bijna voldragen, enkele dagen voor de geboorte, en van jonge katjes en hondjes beide van 5 dagen oud. Welke doorsneden mij een waardevolle bevestiging brachten van de meeste feiten die DEL RIO HORTEGA meedeelt bij 't onderzoek van jonge konijnen. Het schijnt me toe dat er eenig verschil is, waarop tijdens de volgende bespreking gewezen wordt.

HORTEGA vermeldt dat hij bij oudere embryonen, maar vooral bij pasgeboren dieren plaatselijke ophoopingen vindt van zijne cellen. Deze waarneming kan ik bevestigen, al zag ik er nooit zóó vele tegelijk als hij ze in zijn platen afbeeldt. Toch lijkt 't me wel gewaagd om de gevolgtrekking daaruit te halen dat dit inderdaad de uitdrukking is van plaatselijken rijkdom, respectievelijk armoede aan Hortega-cellen. Steeds blijf ik de vrees koesteren dat er naast zulk een rijk plekje, mogelijk wel evenveel Hortega-cellen liggen, die echter het zilverneerslag niet aangetrokken hebben. Daartegenover staat weer deze waarneming dat bij het bekijken van verscheidene praeparaten die op ver-

schillende hoogte van het cerebrum zijn doorgesneden, de Hortega-cellen steeds terug op overeenkomstige plaatsen verschijnen.

In het bijgevoegde schema zijn die plaatsen aangegeven. Ook dit als een toevalligheid der kleuring aan te merken, gaat toch niet geheel op. Fig. III.

HORTEGA beschrijft in groote trekken de ontwikkeling zijner cellen zoo dat ze eerst eene ronde, tubereuze gedaante hebben, en die langs allerlei overgangsvormen tot stervormige elementen uitgroeien, waaruit zich dan de bekende vertakte cellen differentieeren. Al deze door hem beschreven vormen heb ik ook terug kunnen vinden, de vroegste ronde vormen echter 't minst. Een paar van deze cellen heb ik geteekend, zooveel mogelijk verschillende vormen uitzoekend; ook een enkele zooals ze langs de haarvaten uitgestrekt liggen, fig. 41, 43, 45.

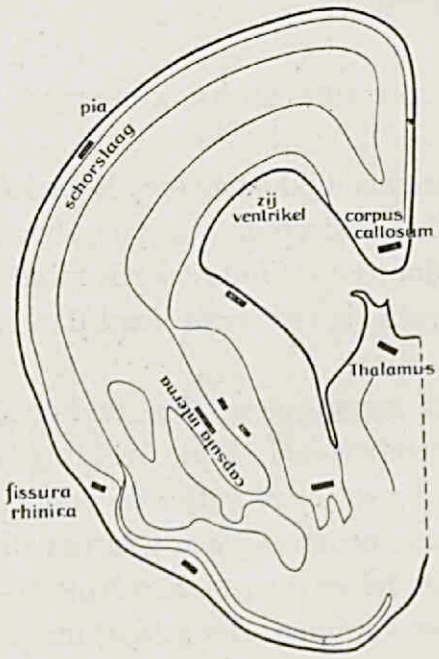
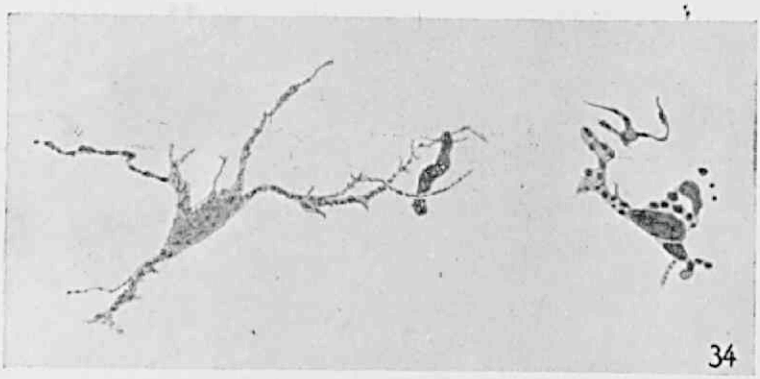


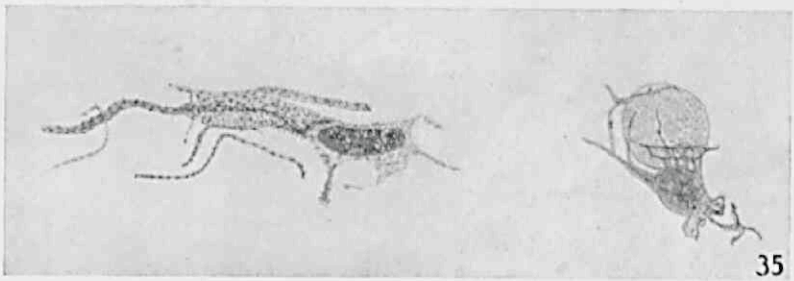
Fig. III.

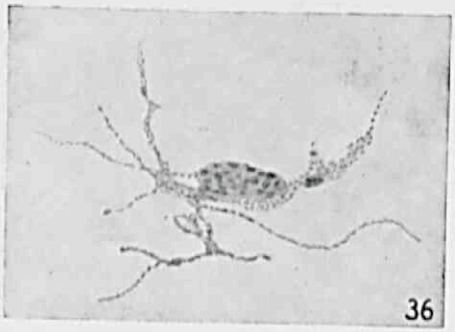
In de fig. 49 (pag. 70) vindt men enkele der z.g. ronde celvormen van Hortega bij elkaar. In een dezer cellen is reeds het begin der vertakking te zien. Hetzelfde, iets verder gevorderd is te zien in fig. 37, in fig. 34 rechts en 35 rechts. In fig. 34 links en in fig. 36 zijn cellen geteekend die den volwassen toestand al meer benaderen. De cel in fig. 42 kan wel heelemaal als volgroeid beschouwd worden.

Een paar stervormige elementen heb ik ook geteekend in fig. 40, 44 en 48 onderaan. Deze cellen laten zich nog het moeilijkst in het rijtje plaatsen.

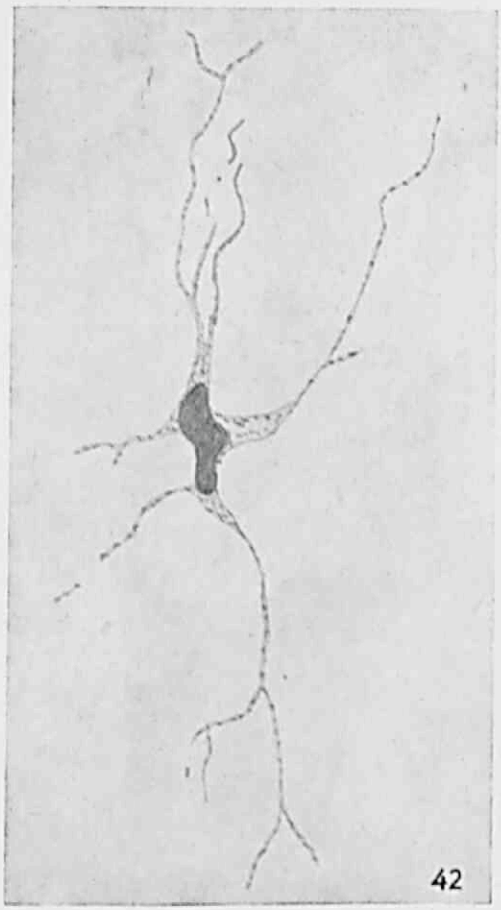
De meest merkwaardige cellen vond ik echter die, welke hun

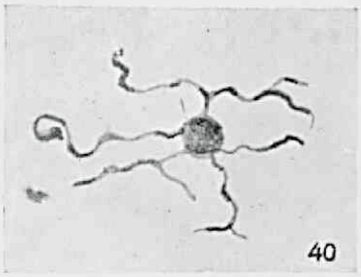

34


35

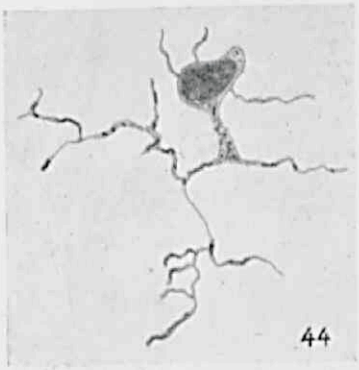

36

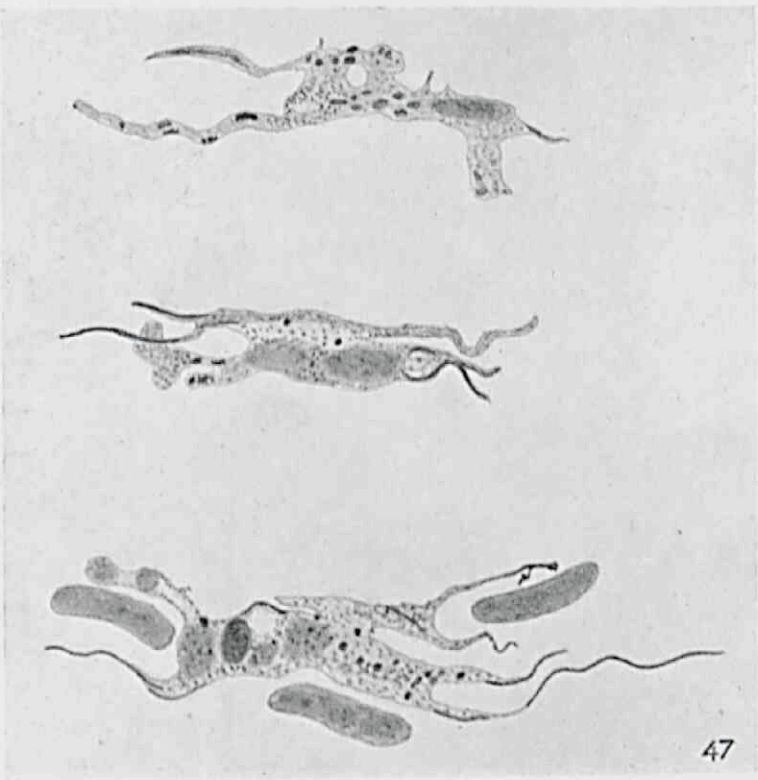

37

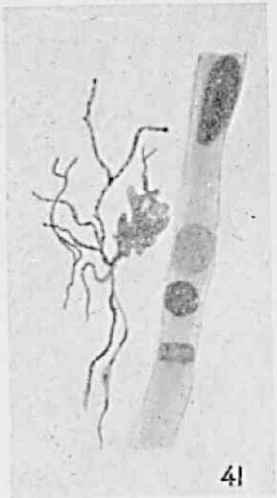

42


40

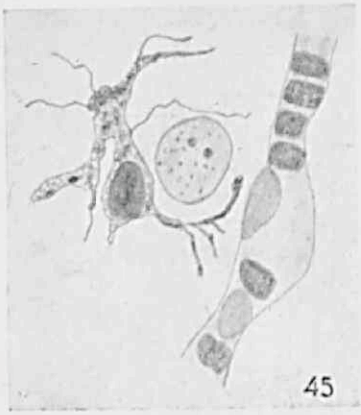

48

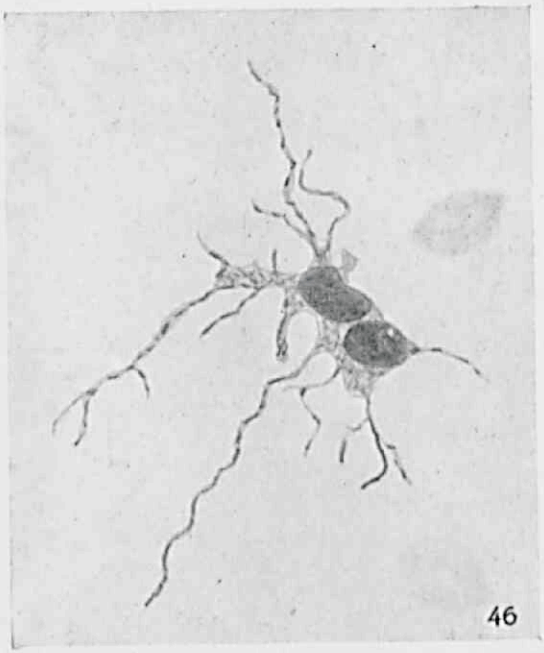

44


47


41


43


45


46

sterk gekorreld protoplasma in meerdere vliezige uitloopers in dezelfde richting uitzenden. Soms schijnen stukken van deze cellen zich in de lengte daarvan te willen afsplitsen. Herhaaldelijk kan men in de uitloopers van deze cellen of ook in hun cellichaam 'n scherp zwart lijntje waarnemen dat op 'n vezel lijkt; fig. 35 links, fig. 47 en 48 de twee bovenste cellen.

Bij het katje van 5 dagen oud, zijn reeds een aantal Hortega-cellen aanwezig die blijkbaar volledig ontwikkeld zijn. De langgestrekte vormen en die cellen welker vliezig protoplasma meerdere evenwijdige uitloopers uitzendt, schijnen me meer in de vezelsystemen te liggen, terwijl de stervormige meer te vinden zijn in de celrijke lagen der schors, of een enkelen keer onder de pia, in de lamina zonalis. In dezelfde praeparaten, zijn verscheidene Hortega-cellen te zien die zich pas gedeeld hebben, of bezig zijn dit te doen fig. 46. Men ziet dan twee kernen binnen een plasmalichaam liggen dat ongeveer symmetrisch aan beide zijden van die kernen opgehoopt ligt, ook ziet men ze wel in het stadium dat de twee reeds gescheiden cellen nog eventjes tegen elkaar aan liggen. De Hortega-cellen deelen zich dus blijkbaar in het weefsel zelf. Deze waarneming zegt in elk geval dat bij de ontwikkeling der Hortegacellen dit niet uitsluitend gebeurt door het uitstroomen van die cellen uit enkele broedplaatsen, waarna ze het weefsel alleen doorkruisen om hun definitieve plaats op te zoeken, zooals HORTEGA dat aangeeft. Welk proces de overhand heeft, het uitstroomen uit de broedplaatsen dan wel het deelingsproces midden in het weefsel, is moeilijk uit te maken. Mogelijk is bij embryonen van verschillenden leeftijd niet steeds hetzelfde proces overwegend. Maar die vraag kon ik niet oplossen.

Ingesnoerde kernen heb ik vaak genoeg kunnen waarnemen, maar nooit met een fraaie protoplasmakleuring erbij, zoodat ik niet met zekerheid kon uitmaken of ik met Hortega-cellen te maken had. Deze beelden konden daarom niet als bewijs der vermenigvuldiging van Hortega-cellen door direkte kerndeeling gelden.

Dezelfde dingen zijn ook te zien bij de gewone gliacellen; deze vertoonen echter in deze doorsneden reeds flink ontwikkelde perivasculaire voetjes, zijn grooter, hebben ronder kernen en duidelijke fibrillen, terwijl de kern ook meestal geheel aan den eenen kant van de cel ligt. Eigenlijk vind ik de gewone gliacellen ook het duidelijkst te zien (meest aanwezig of best gekleurd?) daar waar dit met de Hortega-cellen het geval is.

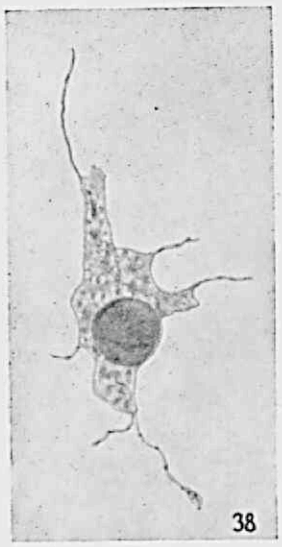
Door 't heele centrale zenuwstelsel heen kruipen de cellen van HORTEGA naar deze ons meedeelt, langs de spleten van het zenuwweefsel. De aanwezigheid van de Hortega-cellen in 't verloop der lange vezelsystemen, die als tusschenschotten tusschen de groote celgroepen liggen, is inderdaad te zien. Het cellichaam is daarbij ook georienteerd in de lengterichting der vezels, en schijnt vaak afgeplat te zijn.

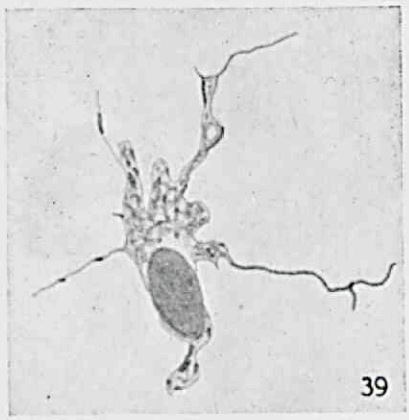
Het feit dat ik naar verhouding zoo weinig Hortega-cellen zag, is mogelijk in overeenstemming te brengen met de meening van DEL RIO HORTEGA, waar hij zegt dat enkele dagen vóór de geboorte de invasie van het centrale zenuwstelsel door zijne cellen begint, om haar hoogtepunt te bereiken ongeveer den 4den dag na de geboorte. De impregnatie die in mijn praeparaten van katten en honden van 5 dagen oud te zien was, bleek echter niet zooveel rijker aan Hortega-cellen dan de doorsneden van de hersenen der kat-embryonen, zoodat ik dit hierop niet kon uitmaken.

Zooals reeds gezegd, ziet HORTEGA bij konijnen embryonen zijne cellen niet gelijkmatig in het weefsel verspreid liggen. Hij noemt als voorkeurplaatsen de laag vlak onder de pia, de omgeving der tela chorioidea, vooral bij het cerebellum, in het weefrel van den balk ziet hij zijne cellen den eersten dag na de geboorte.

Bij het nagaan van deze gegevens in mijne praeparaten, zag ik evenals HORTEGA deze cellen deels onder, deels boven de breede laag der zenuwcellen van de schors liggen. HORTEGA meent daaruit de gevolgtrekking te kunnen maken dat zijne cellen een

PLAAT XV







meervoudigen, (naar localisatie meervoudig), oorsprong hebben. eensdeels uit het perivasculaire bindweefsel der pia, anderdeels uit de tela chorioidea. Bij het volledig gebrek aan overgangsvormen van piacellen tot Hortega-cellen, en waar ik nooit dergelijke cellen zag die nog met de pia samenhingen, kan ik deze conclusie niet steunen. Een bepaalde conclusie in andere richting kon ik uit mijn praeparaten evenwel ook niet halen.

Juist in het cerebellum, waar HORTEGA zelf een der bronnen vond van waaruit zijne cellen de hersenen overstroomen, is 't mij weer niet gelukt Hortega-cellen aan te toonen. Dit alweer bij het kattenembryo.

Het herkennen dezer jonge celvormen blijkt wel lastig te zijn, ook HORTEGA trouwens vermeldt erbij dat „bij het bekijken der praeparaten met grootere vergrootingen veelvuldig celvormen voor den dag komen, die onmogelijk in de indeeling thuis te brengen zijn". Een paar cellen die nog net als jonge gliacellen te herkennen zijn, heb ik uit dezelfde praeparaten hierbij geteekend, fig. 38 en 39.

In het weefsel van den balk heb ik bij katembryonen reeds eenige dagen vóór de geboorte Hortega-cellen kunnen aantoonen. Hier zijn deze elementen (althans bij katten) dus reeds vroeger te zien dan HORTEGA dit aangeeft voor de embryonen van het konijn.

In het ruggemerg vindt HORTEGA zijne cellen vooral onder de pia. Zelf heb ik dit door het mislukken der impregnatie niet kunnen nagaan.

Hoe is het gesteld met de vraag naar den syncytialen samenhang der Hortega-cellen? Afwijkend van wat HORTEGA waarnam, kon ik ook hier een duidelijke samenhang der cellen zien. Het bijgevoegde plaatje illustreert dit wel. Men ziet hier een enkele Hortegacel, min of meer staafvormig, geheel los liggen, afgesneden van de rest, met daarnaast nog enkele afgesneden uitloopers. Verschillende cellen, bijzonder die welke HORTEGA „afgeronde celvormen" noemt en die hij beschouwt als het minst

gedifferentieerde stadium zijner cellen, ziet men hier met breede strooken met elkaar samenhangen. Een daarvan is van hoekige vertakkingen aan haar vrije uiteinde voorzien, andere zijn geheel rond. Bij deze laatste is er nog een verschil te zien in de intensiteit waarmede zij gekleurd zijn. Verscheidene kernstukken liggen los in dat protoplasma, zoodat men den indruk krijgt dat de kernen zich bij deze cellen vroeg deelen, voor er nog iets te zien is van de deeling van het protoplasma (fig. 49).

Bij het zien van dergelijke beelden moet men ofwel een syncytium aannemen ofwel men moet de doorsneden afkeuren op grond van eene slechte kleuring. Dan zie ik echter niet in waarom de andere gegevens die de coupes verschaffen en die wel met de beschrijving van HORTEGA kloppen, eenige waarde zouden hebben.

De Spaansche onderzoeker schrijft verder „het gelukt niet om bij jonge embryonen eenige cellen aan te toonen die in kleurbaarheid en vorm van de gewone glioblasten verschillen." Daaruit trekt hij de conclusie dat de microglia veel later dan de macroglia te voorschijn komt, en dat beide elementen van verschillenden oorsprong zijn.

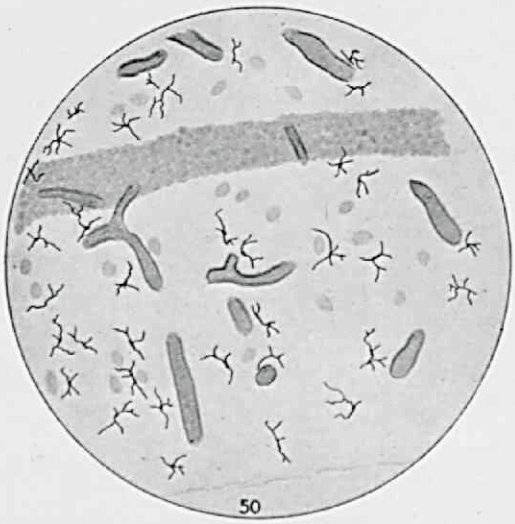
Die waarneming is ongetwijfeld juist, dat de conclusie met de werkelijkheid overeenkomt, is mogelijk, maar er zit een logische fout in de manier waarop hier de conclusie uit de waarneming is afgeleid.

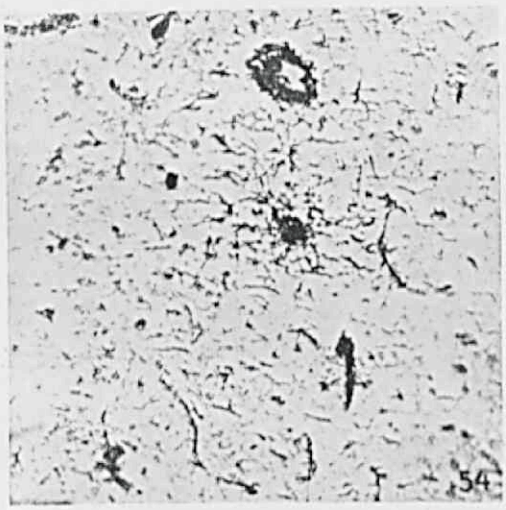
Immers, er zijn meerdere mogelijkheden die men uit die waarneming zou kunnen afleiden. In de eerste plaats wel deze; het is algemeen bekend hoe jammerlijk deze impregnaties bij heel jonge dieren en bij embryonen ons in den steek laten. Als men dus op een gegeven oogenblik geen verschil meer ziet tusschen twee weinig gedifferentieerde cellen, dan zegt dit nog geenszins dat er ook geen verschil bestaat. Elke conclusie in deze richting is dan al a priori fout.

Maar zelfs als men aanneemt dat de kleuring goed gelukt is, dan kan men uit diezelfde waarneming evengoed de mogelijkheid

PLAAT XVI







afleiden dat op een gegeven oogenblik in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel de gemeenschappelijke glioblastenstam zich in twee richtingen verder gaat differentieeren; en dan is men geneigd om dit weer in verband te brengen met eene boven aangehaalde uiting van denzelfden schrijver, waarin hij zegt dat zeer vaak bij de jonge celvormen morphologisch geen zekere differentieel-diagnose mogelijk is tusschen de Hortega-cellen en de gliacellen.

Nieuwe argumenten om een dezer mogelijkheden bij uitsluiting van de andere te steunen, heb ik niet gevonden. Ook hier is nog verder onderzoek noodig om de ontwikkeling der glioblasten in hun jongste stadia scherper te volgen.

Ten slotte vat HORTEGA zijne overwegingen als volgt samen: „De microglia liggende bij de bloedhaarvaten, wordt vrij van deze gevormd door ontwikkeling van onbekende elementen . . . . Het is een moeilijk op te lossen vraagstuk, of ze gevormd worden door het uitwijken van fibroblasten of van eenkernige bloedcellen." Hij neemt dan aan dat een gemeenschappelijke moedervorm endotheelcellen, fibroblasten en microglia geven kan Omtrent dit laatste kan ik weinig positieve gegevens uit mijn praeparaten halen. Als ik de subpiale laag bekijk, dan vind ik daar een gewriemel en gewemel van zoo vele en velerlei celvormen waarvan eerst recht niet kan uitgemaakt worden of 't gewone glioblasten zijn of wat anders, dat me die zaak nog verre van duidelijk toeschijnt.

Hiermede komen we tot het bestudeeren der pathologische vormen van de Hortega-cel. In pathologische praeparaten krijgt men gemakkelijker dan in de normale zeer veel Hortega-cellen te zien.

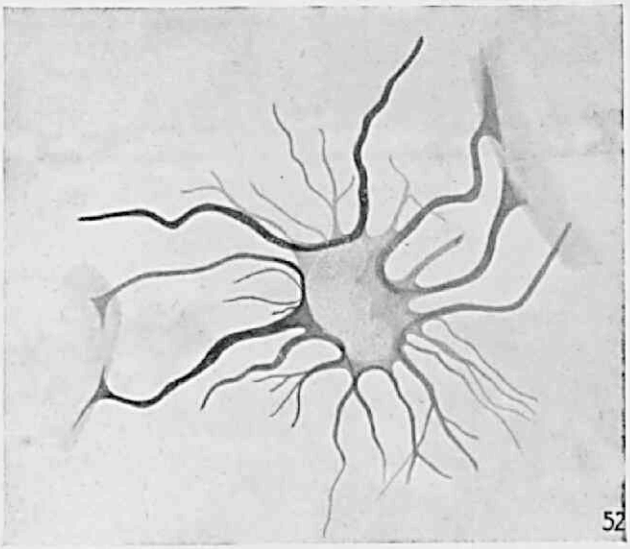
De twee hierbij gevoegde schematische teekeningen zijn jammerlijk niet onderling vergelijkbaar, daar het eene schema gemaakt is naar een praeparaat van den ammonshoorn van een normale kat (fig. 51), en de andere naar een praeparaat van den ammonshoorn van een lijder aan dementia paralytica (fig. 51); en ik van den anderen kant niet beschikte over hersenen van

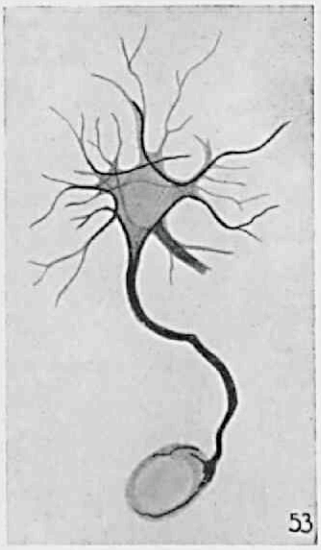
een geinfecteerde kat, noch over die van een gezonden mensch. Doch elk op zich zelf geven zij een indruk van wat men bij kleine vergrooting (180 ×) in een mikroskopisch veld op 'n gunstig plekje ziet. Er op aangegeven zijn de bloedvaten, de zenuwcellen en de Hortega-cellen.

In een enkel woord samengevat, geeft HORTEGA aan dat zijne cellen bij pathologische prikkeling eerst hypertrophieeren, allerlei afbraakproducten verzamelen, daarbij vettig ontaarden, amoeboid worden, om ten slotte uit het weefsel weggevoerd te worden. Staafjes- en korrelcellen zijn tusschenstadia in dit proces.

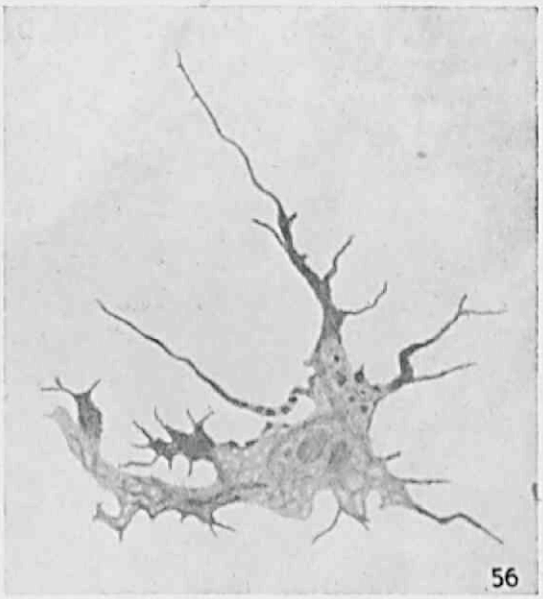
De pathologische hypertrofie der Hortega-cellen zag ik heel mooi in praeparaten van hersenen van lijders aan dementia paralytica. Zeer instructief is het vergelijken van twee opeenvolgende doorsneden, waarvan de eene volgens de goud-sublimaat methode van CAJAL, als hierboven (op bldz. 46)aangegeven, en de andere volgens de methode van DEL RIO HORTEGA is gekleurd. Dan zien we dat dikwijls haardvormig, en ter zelfder plaatse, een sterke vermeerdering schijnt tot stand te komen van het aantal en de afmetingen der Hortega-cellen, en een duidelijke vergrooting, celontaarding en overmatige vezelvorming der neurogliacellen, zoodat beide celsoorten in beginsel duidelijk op dezelfde wijze, op denzelfden ontstekingsprikkel antwoorden. Van beide celsoorten zijn hierbij een paar voorbeelden geteekend (teekeningen 52, 53, 55, 56, 57). Heel veel woorden zijn daar niet bij noodig.

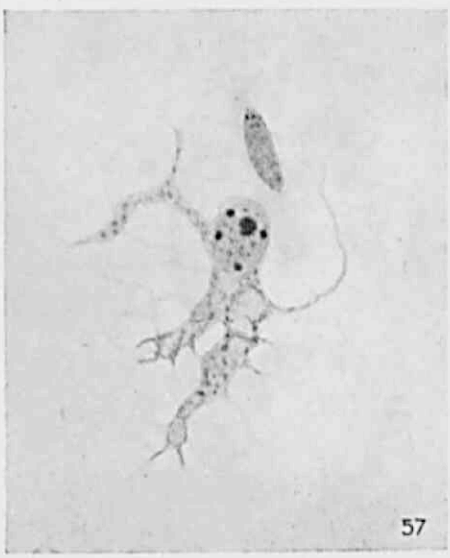
Van de haardvormige reactie der Hortega-cellen geeft o. a. TIMMER een mooi voorbeeld waar hij hun aandeel beschrijft in de vorming van de argentophiele plaques bij de ziekte van ALZHEIMER. A. JACOB geeft nog meerdere dergelijke vormsels aan, bij malaria, bij longtuberculose, bij verschillende infecties en intoxicaties, bij lyssa, bij de ziekte van CHAGAS. Van een dergelijk beeld uit de groote hersenschors van een lijder aan dementia paralytica voeg ik hier een microfoto bij. In het midden


52


53


55


56


57

van dit haardje is door het dichte zilverneerslag niets te zien van zenuwcel of bloedvat (fig. 54).

De pathologische woekering der Hortega-cellen, brengt het heel geleidelijk, langs allerlei tusschenvormen, die men alle in het praeparaat als gezaaid vindt, zóóver, dat er van den grondvorm der cel niets meer te bekennen is. Er blijft dan over een hoopje protoplasma, met de meest verschillend uitziende insluitsels en een kern die er ook meer of minder gedegenereerd uitziet; ten slotte krijgt men het typische beeld van de korrelcel. Enkele dezer waarlijk fantastische vormsels heb ik hier geteekend. Met de vacuolen en insluitsels zooals ze hier zijn aangegeven, ziet men ze in de marginale strook in het reeds meer besproken gliasyncytium, als't ware ingebed. Ook hier is de grens van cel en protoplasmabalkjes van het netwerk niet scherp aan te geven. In de marginale strook zijn deze beelden verreweg het duidelijkst, omdat daar, vergeleken met andere gedeelten van het hersenweefsel betrekkelijk weinig cellen liggen, zooda de verhoudingen er klaarder kunnen uitkomen (fig. 57).

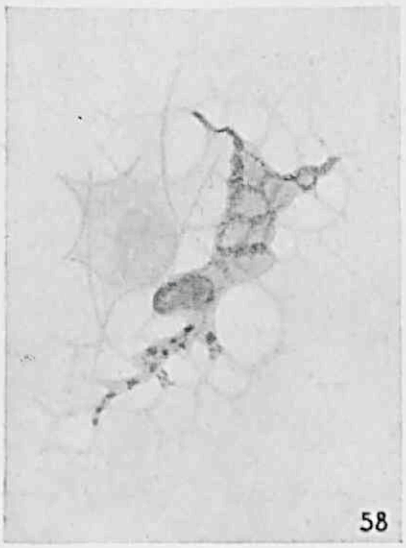
Wat er in die cellen allemaal zit? Eensdeels zeker lipoide stoffen. Dit wordt al zeer waarschijnlijk als men een alcoholpraeparaat bekijkt, omdat men er juist die vacuolen in vindt die zoo typisch zijn in cellen die het beeld der vettige degeneratie vertoonen. Maar ook het direkte bewijs ervoor is geleverd, o.a. door Mevr. WINKLER, die de specifieke lipoidkleuring van CIACCIO op de praeparaten toepaste na de zilverimpregnatie. Anderdeels hebben METZ en SPATZ er, zooals reeds vermeld, ijzerkorrels aangetoond, in 't bijzonder in deze cellen opgehoopt als het chronische processen betreft. Bij experimenteele bloedingen, waarna men het dier snel doodt, vindt men in de litteratuur opgegeven dat in alle weefselcellen korrels zitten die een positieve ijzerreactie geven.

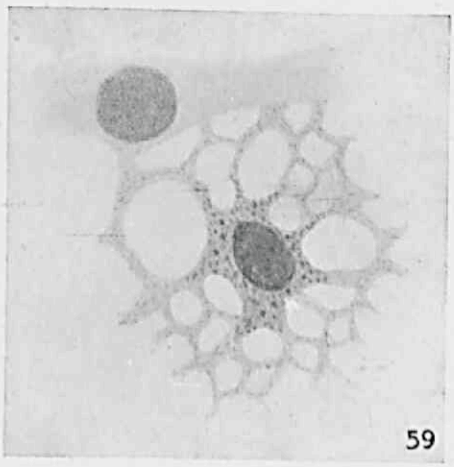
Om tot mijn eigen waarnemingen terug te keeren, het schijnt me toe dat het verkeerd zou wezen dergelijke veranderde vormen als pathognomonisch te beschouwen voor de dementia paralytica.

Immers er is gebleken uit het onderzoek van hersenen na meningitis, rabies, traumata, ook aseptische verwondingen, bij tumoren, enz. kortom bij laesies door zeer uiteenloopende aetiologische momenten, dat dezelfde of althans zeer op elkaar gelijkende beelden werden verkregen. Deze zijn dus meer als een algemeene weefselreactie op te vatten, indien men wil meer als een systeemreactie dan wel als een specifiek antwoord van het weefsel op een bepaalde prikkel. Van den anderen kant ook, treft men in gevallen van dementia paralytica soms hersengedeelten waar wel de bekende vaatveranderingen voorkomen, maar waar de Hortega-cellen toch nagenoeg normaal zijn. M. a. w. het is waarschijnlijk hier als bij zoovele z.g. systeemreacties: naast de algemeene, mogelijk reversiebele, reactieverschijnselen aan de cellen, vergete men niet dat locale factoren een zeer belangrijke rol spelen.

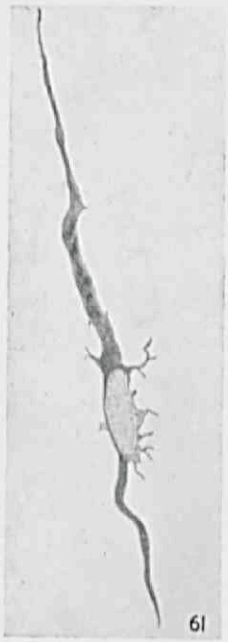
Bij de kleuring van pathologisch materiaal met de methode van HORTEGA, ziet men soms bij sterk gedegenereerde cellen nog de aanduiding van den vroegeren neurogliacelvorm. Daarenboven ziet men eene geheel reeks overgangen van neurogliacel tot korrelcellen, maar omdat dit niet rechtstreeksch met dit onderzoek samenhangt, en andere schrijvers hiervan naar praeparaten met andere methoden gemaakt reeds teekeningen hebben gegeven, kan ik hier met deze vermelding volstaan. Bij geheel typische korrelcellen is echter geen enkel kenteeken dat zou toelaten te besluiten dat ze van een Hortega-cel dan wel van een neurogliacel kwamen. Dit zal uit de bijgevoegde teekeningen van korrelcellen ook wel blijken: alle drie zijn genomen uit de glia marginalis van den ammonshoorn bij een geval van dementia paralytica. Hier is er ook geen twijfel aan of deze cellen in een syncytium liggen. (Teek. 58, 59, 60).

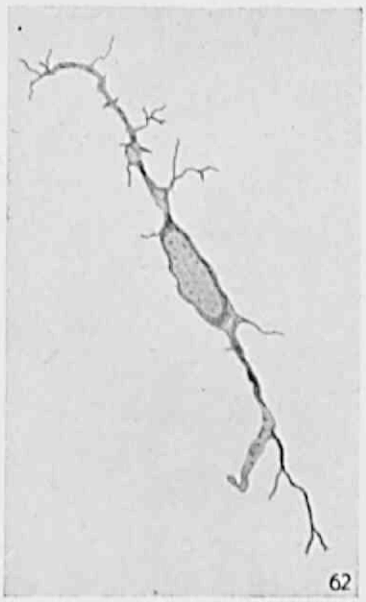
Staafjescellen ziet men bij deze methode ook zeer fraai, een paar voorbeelden mogen voldoende zijn. In beide afgebeelde cellen schijnt de kern helder, en vooral in de eene, het protoplasma donker gekleurd, waarde hieraan hechten is echter niet goed


58


59

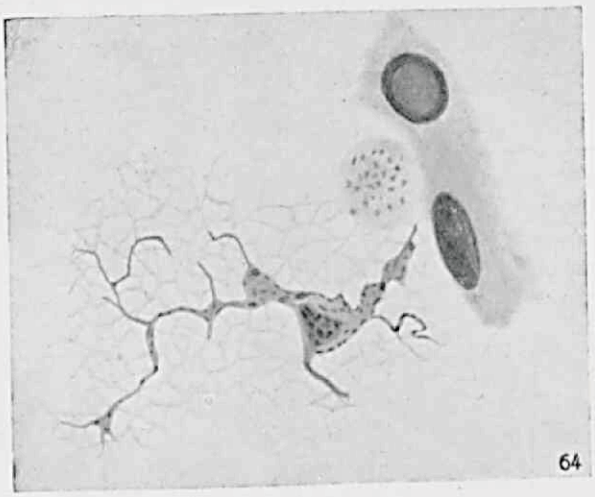

60


61

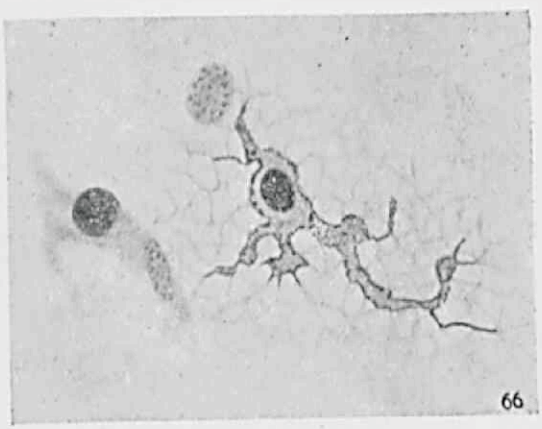

62

PLAAT XIX









mogelijk, want men kan ook het tegenovergestelde vinden. Er uit besluiten dat de eene verder op weg van degeneratie is dan de andere, schijnt wel te gewaagd. (Teekeningen 61 en 62).

Wij behoeven nochtans niet naar pathologisch materiaal te grijpen om hypertrofieerende en hypertrofische Hortega-cellen te zien. In de oppervlakkige lagen der hersenschors van normale dieren vindt men cellen die zonder eenigen twijfel vergroot zijn. Tevens zijn die dan meer gekorreld, soms bevatten zij vacuolen, er is meer protoplasma in het cellichaam dan gewoon en in de uitloopers is het protoplasma grilliger verdeeld. Hierbij heb ik om te teekenen enkele cellen uitgekozen die niet het uiterste type vertoonen, maar als de vroegere stadia der hypertrofie kunnen gelden. (Teekeningen 63 tot 66). Ten slotte voert ook deze verandering tot het beeld van de korrelcel zooals we die reeds zagen.

De kleuringsmethode van HORTEGA liet in praeparaten van lijders aan dementia paralytica tevens zeer belangwekkende dingen zien in verband met de functie der Hortega-cellen. De kwestie n.l. der neuronophagie.

In de eerste plaats ziet men in pathologische gevallen het anatomische verband van Hortega-cellen en zenuwcellen als 't ware nauwer worden, maar dan is het steeds zóó dat beide celsoorten reeds veranderingen ondergaan hebben. Het is wel dienstig om al is het ook fragmentarisch, toch enkele der publicaties op dit gebied te vermelden.

In 1902 gaf CERLETTI een overzicht over de toen heerschende meeningen. Het ging er daarbij niet zoozeer om de vraag of er neuronophagie bestond, dan wel waardoor die geschiedde. Men noemde als de bij dit gebeuren werkzame cellen, leucocyten, gliacellen of bindweefselcellen. CERLETTI meende vooreerst, en m.i. terecht, dat dergelijke toch diepgaande meeningsverschillen vooral berustten op het verschillend uitleggen van dezelfde waarnemingen. Zijn eigen onderzoek wees hem uit dat in het normale hersenweefsel het aantal en de plaats der satellietcellen zóó wisselend was dat daarbij van neuronophagie wel geen sprake

kon zijn, als er eens wat meer van die kernen bij een zenuwcel lagen. Alleen bij het verwoesten van hersenweefsel in zijn geheel, dus bij verwondingen, kon hij phagocytose zien, maar vond dan ook geen reden om er een bijzondere soort van phagocytose als neuronophagie in te onderscheiden; dit geschiedde door korrelcellen. Bij de progressieve paralyse zag CERLETTI wel een duidelijke vermeerdering der gliakernen, maar brengt dit niet in verband met het verdwijnen van zenuwcellen.

MARINESCO gaf in 1909 in La cellule nerveuse eene uiteenzetting over de neuronophagie, waarvan ik dit overneem: De neuronophagie is niet zoo'n eenvoudig verschijnsel als de meeste schrijvers tot nu toe aangenomen hebben. Verschillende factoren hebben invloed b.v. de wijze waarop de zenuwcel gestorven is, de celsoort waarvan het lijk door de phagocyten opgeruimd moet worden, ten slotte de soort waartoe deze laatste behooren .... De eerste voorwaarde voor het tot stand komen van de neuronophagie, is de dood of beter de necrose van de zenuwcel die door een soort van positieve chemotaxis de phagocyten aantrekt. Deze zijn steeds beweeglijke cellen van mesodermalen oorsprong. Deze aanval gebeurt nooit zoolang de zenuwcel nog leeft .... de zenuwcel heeft schijnbaar een ordenende invloed op de voedingsstofwisseling der satellieten, de doode zenuwcellen integendeel prikkelen hunne voeding. De neuronophagie wordt eene necrophagie.

ROBERTSON MILNE in 1909 is ook deze meening toegedaan en vindt het een voordeel om te spreken van neuro-necrophagie, en noemt de endotheliale en bindweefselcellen als de werkzame elementen hierbij.

LEWANDOWSKY in zijn Handbuch der Neurologie houdt zich eveneens aan deze opvatting, en verdedigt de z.g. secundaire neuronophagie t. t. z. eene neuronophagie die pas optreedt na de primaire beschadiging der zenuwcel. Daartegenover staan o. a. MARBURG, SAND, FLATAU en HANDELSMANN welke meenen dat er wel degelijk eene primaire neuronophagie is, d. w. z.

een aanvallen van de zenuwcellen door de andere cellen, nog voor er aan de zenuwcel eenige kwetsuur toegebracht is. Van het werk der beide laatste schrijvers kon ik slechts kennis nemen door een referaat uit de Jahresberichte über die Leistung und Fortschritte auf dem gebiete de Neurologie und Psychiatrie, van 1913. Daaruit neem ik het volgende over: „Die Vorderhornzellen bei Abzes oder sehr heftiger Meningitis können eine Destruktion erleiden durch polynucleaire Leucocyten. Das ist keineswegs necrophagie. Auszer den Leucocyten nehmen auch Gliazellen an den Prozess Anteil. Die Leucocytaire Neuronophagie ist ein activer Prozess welcher eine Destruction von Nervenzellen bewirkt. Diese letztere brauchen sich keineswegs in necrotischen Zustande zu befinden."

LEVADITI publiceert in 1914 twee onderzoekingen over dit onderwerp. In het eerste heeft hij het over de experimenteele poliomyelitis bij apen, en bestudeert de veranderingen in de spinale ganglien. Hierbij vindt hij duidelijke neuronophagie der zenuwcellen, deels door de polynucleaire bloedcellen, deels door macrophagen die ontstaan uit de mononucleaire bloedcellen, en uit de satellietcellen. In een zijner plaatjes beeldt hij ook een paar erythrocyten af, die binnen de kapselcellen liggen bij de zenuwcel die aan 't verdwijnen is.

In het tweede onderzoek vermeldt hij deze waarnemingen nog eens, maar meent dat deze processen geheel af te grenzen zijn van de verschijnselen die zich in de culturen van zenuwcellen voordoen. Hierbij treedt eene atrofie op van de zenuwcel, en een daarmee gepaard gaande woekering van de satellieten (neurathrepsie). In dit verband herhaalt de schrijver de stelling van MARINESCO en ROBERTSON MILNE dat er een biochemisch evenwicht is tusschen zenuwcel en satelliet, respectievelijk zenuwcel een mesodermaal weefsel, maar schrijft dit nu toe aan eene hormonen werking der levende zenuwcel. Na ophouden daarvan worden de satellieten tot proliferatie geprikkeld.

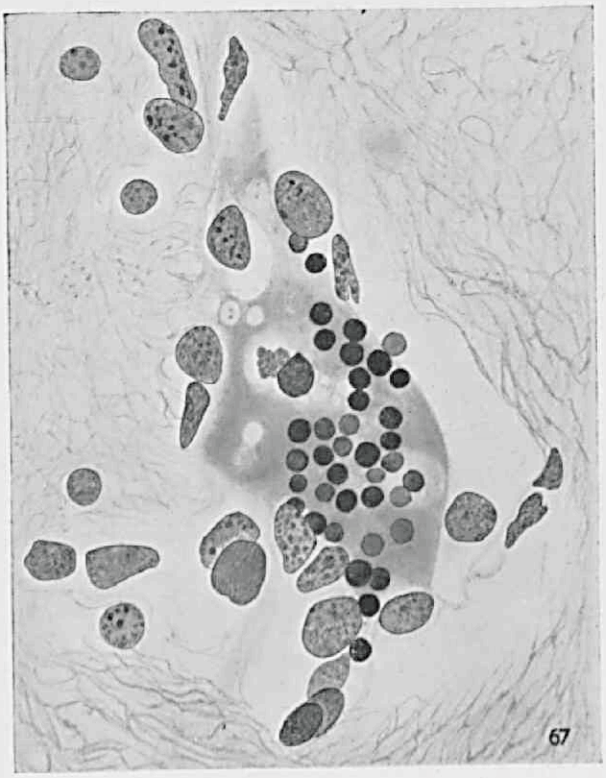
In 1923 verscheen een onderzoek van MARUI KIYOYASU en

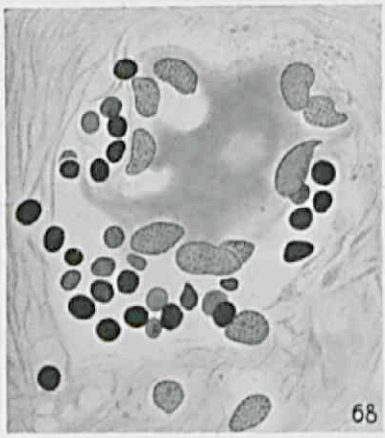
SHOHEI ARAI, dat me tot mijn spijt alleen in een referaat toegankelijk was. De schrijvers meenden in de amoeboide en praeamoeboide gliacellen korrels aangetoond te hebben die microchemisch identisch bleken te zijn met de Nissl'sche-lichaampjes uit de zenuwcellen. Bij experimenteele verwondingen zitten dergelijke korrels in het plasma aan gliogene en mesodermale opruimcellen, in prolifereerende vaatwandcellen, en in gliacellen welke aan neuronophagie meedoen. Schrijvers beschouwen die korrels als opbouwstoffen, en trekken de conclusie dat „wij als neurophagie een regeneratie-proef moeten zien van de degenereerende zenuwcellen door de satellieten, waarbij de substantie der granula niet voor afbraak maar voor opbouwprocessen dient. Deze proef gaat hand in hand met de afbraak." Neuronophagiebeelden zagen de schrijvers bij pasgeboren katten, waarbij ook geen scherpe grens was te trekken tusschen zenuwcel en satelliet, en in de satellieten verschillende hoeveelheid granula aanwezig waren. Volgens den referent zijn er tegen dit onderzoek twee bezwaren er is n.l. niet bewezen dat de granulae overeenkomen met het tigroid, dat bovendien ook zelf nog geen zelfstandige stof is en neuronophagie is hierin onvoldoende uiteengehouden van pseudo-neuronophagie. Met dit laatste worden beelden bedoeld die wel op neuronophagie kunnen gelijken maar toch anders dienen uitgelegd te worden. Hierin spelen echter de subjectieve opvattingen m.i. een groote rol.

Voor zoover ik weet is men thans wel algemeen van opvatting dat de neuronophagie d. w. z. het opruimen van ziekelijk veranderde zenuwcellen een vrij verspreid proces is, en ook normaal wel voorkomt in de diepere cellagen der groote hersenschors.

Het is nog steeds het geval, wat CERLETTI in 1900 al schreef, n.l. dat vele verschillende schrijvers dezelfde waarnemingen maken, maar ze verschillend verklaren. Veel verder dan een meer philologische dan histologische discussie is men niet gekomen.

In dit verband lijkt het me toe dat men de vraag of er een primaire dan wel een secundaire neuronophagie is, op de prae-


67


68

raten zooals de huidige technieken die leveren niet beslissend kan beantwoorden. Immers hoe zal men ontkennen dat de zenuwcel die door neuronophagen aangevallen wordt, zelfs al ziet ze er nog zoo springlevend uit, niet al lang eenige chemische of physico-chemische verandering heeft ondergaan, meer dan voldoende om de satellieten te prikkelen. Leerzaam is in dit opzicht de studie der beginnende levercirrhose door NOEL en ROSIER. Deze schrijvers kwamen tot de gevolgtrekking dat de gewone histologische methoden niet voldoende snel de veranderingen aan de cellen demonstreeren om den zetel en den aard van de primaire beschadiging op te sporen. Met de kleuring van de mitochondrieën meenen zij dit doel meer benaderd te hebben. Dergelijke meer nauwkeurige methoden zijn voor de zenuwcellen ook zeer zeker noodig. Evenmin, laat zich op 't oogenblik aantoonen dat er alleen een secundaire neuronophagie is.

Teleologisch gedacht — wat in dergelijke gevallen voor ons gevoel toch nog bevredigender is dan het objectieve openlaten van een vraag — lijkt me het begrip der secundaire neuronophagie eigenlijk alleen goed begrijpelijk.

De beelden van MARINESCO e.a. heb ik ook herhaalde keeren terug gevonden, maar het mooist eigenlijk nog in hersenen van normale dieren. Twee voorbeelden ervan zijn hier geteekend uit een der cerebellaire kernen van de kat (fig. 67 en 68). Men ziet hier een paar groote zenuwcellen (waarbij het proces meer schijnt voor te komen dan bij kleine zenuwcellen) waar verschillende gliakernen binnen in liggen, in de eene bovendien naar alle waarschijnlijkheid een zich deelende leucocyt. Om deze kernen ligt vrijwel steeds een helder hofje in het protoplasma der zenuwcel. Deze laatste zelf zijn sterk gedegenereerd, bevatten vacuolen, 'n enkel spleetje er tusschen, van kern of tigroid-lichaampjes is niets meer over, het plasma is volledig homogeen geworden. Echter liggen hier ook een groot aantal donker geimpregneerde schijfjes bij. Op het eerste gezicht meende ik die voor lympho-

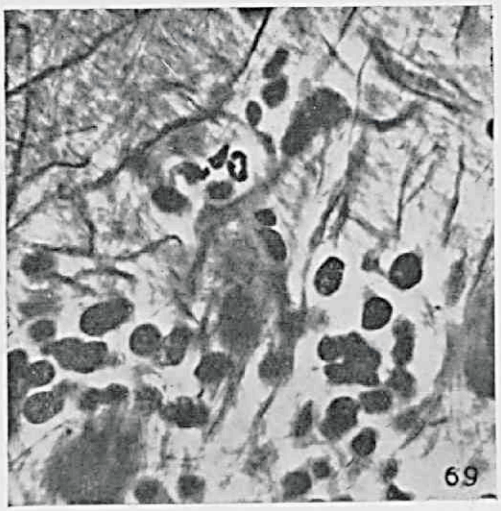
cyten te moeten houden, maar bij nader toekijken gelijken ze toch veel meer op roode bloedlichaampjes. In deze zilverpraeparaten stelt men die diagnose op vorm, grootte en kleur, maar ook op de gelijkmatigheid der impregnatie. Verder in het praeparaat zijn n. l. de lymphocyten lichter gekleurd, er zit meer teekening in, ze zijn iets grooter; terwijl de erythrocyten die wat verder ergens in een bloedvat liggen er precies zoo uitzien.

Op een andere plaats, n. l. bij de Purkinje-cellen, heb ik een enkele maal drie leucocyten bij elkaar zien liggen, schijnbaar zonder eenige reden. Het feit dat men dit zoo zelden ziet is op zich zelf al merkwaardig. Hoe en waarom komen die polynucleairen daar te liggen? In elk geval zien we hier dat in normaal hersenweefsel leucocyten buiten de vaten aangetroffen kunnen worden. Pathologisch is dat zeker niet te noemen, het moet m.a.w. wel niet beschouwd worden als eene aanleiding tot functiestoornissen. Maar of men het als een eerste stap naar de phagocytose moet zien? fig. 69.

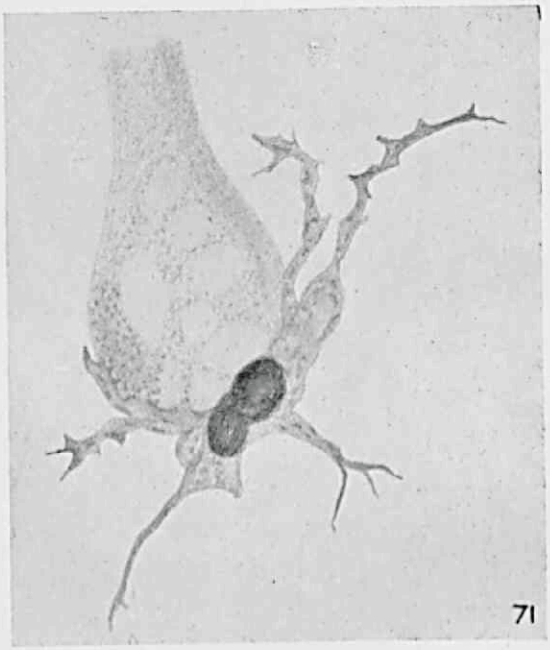
Doch al die beelden toonen ons niets over 't verband van Hortega-cellen met het vraagstuk der neuronophagie [1]). Dit benaderen we natuurlijk het best in Hortega-praeparaten. Histopathologisch ziet men zooals gezegd duidelijke veranderingen der Hortega-cellen nooit zonder daarmee hand in hand gaande veranderingen van de zenuwcel. De beelden die ik daarbij kreeg, zijn ongetwijfeld veel suggestiever dan de plaatjes van MARINESCO (fig. 70, 71, 72). Men ziet hier als het ware de Hortega-cel de zenuwcel met zijn uitloopers omspinnen er daarna binnendringen, ze oplossen. De zenuwcel wordt bleeker gekleurd daarbij, minder homogeen, de Hortega-cel wordt ten koste van de vorige grooter. Protoplasma draden en banden doorkruisen de zenuwcel waarvan ten slotte slechts een schim overblijft. Misschien

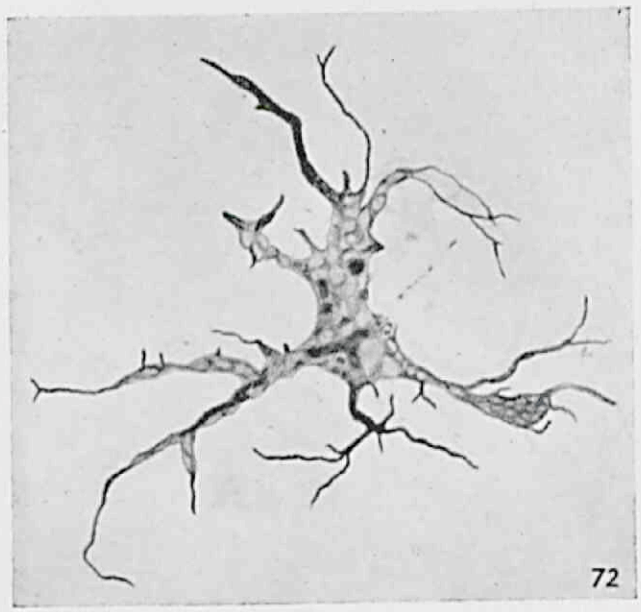
---

1) In het boek van A. JACOB vermeldt de schrijver dat „Die Hortegaschen Zellen beteiligen sich ebenso bei der neuronophagie der Ganglienzellen und Markfasern." Hij voegt er echter geen plaatje of geen verdere beschrijving aan toe.


69


70


71


72

kan ik het 't best verduidelijken aan drie opeenvolgende plaatjes. Dergelijke beelden ziet men natuurlijk veel vaker, maar lang niet altijd is daarbij de uitbeelding zoo zuiver en fraai tot in kleine détails te zien. Juist deze zijn echter verreweg het belangrijkste, om de beteekenis en het verloop van het proces te leeren kennen.

In het eerste geval is de zenuwcel nog vrij goed bewaard, maar er is toch al wat aan 't veranderen. Haar kern vertoont geen scherp omschreven rand meer, en is op wat onregelmatige wijze gekorreld. De Hortega-cel heeft een ietsje meer protoplasma dan gewoonlijk, en een mager uitloopertje ervan glijdt naar de omgeving van het kernlichaampje der zenuwcel. Gaan we nu een grooten sprong verder. Rondom de zenuwcel, schijnt een net gespannen van protoplasmatische banden, waarin als 't ware scheuren zijn gekomen die het binnenste der zenuwcel laten zien, dat haast zonder struktuur lijkt, als gestold. De Hortega-cel zelf is grooter geworden en haar eigen protoplasma loopt in dat netwerk om de zenuwcel uit, haar cellichaam is ook gevacuoliseerd en niet normaal. Van den kern schijnt zich een stuk te willen afsnoeren. Nog een eind verder komt het derde stadium, het einde. De zenuwcel is verdwenen op een paar korreltjes na, of 'n enkel mager protoplasmastrookje. De Hortegacel is vergroot, maar bevat in haar protoplasma allerhande vacuolen en insluitsels, terwijl van haren kern ook niet veel meer te bekennen is. Het mooist zag ik deze beelden in den ammonshoorn van een lijder aan dementia paralytica. Daarbij waren ze meer te vinden in de schorslagen van den gyrus hippocampi dan in die van den gyrus dentatus. In dit laatste gebied scheen de laag der polymorphe-cellen meer aangetast dan de andere.

Aan het voorkomen binnen bepaalde grenzen van beelden zooals hier uit de cerebellaire kernen van de kat zijn overgenomen, moet zeker geen pathologische beteekenis gehecht worden. Het lijkt me integendeel moeilijk om zich in te denken dat onder de zoo talrijke celletjes van het centrale zenuwstelsel er niet af en toe een zal uitvallen, geheel binnen de grenzen

van den normalen weefselgroei. Dat er bij een grootere intensiteit of bij algemeener verval van cellen een verschil tot stand komt in de wijze waarop de afbraak geschiedt, schijnt me niet vreemd toe. Veeleer vind ik dat het voorkomen van deze tweeërlei beelden bij een in den grond soortgelijk proces slechts schijnbaar een paradox is. Liever dan deze waarnemingen tegenover elkaar te stellen als verschijnselen van verschillende orde zou ik willen bedenken dat hier misschien wel geldt zooals zoo vaak in de natuur „variis modis bene fit".

HOOFDSTUK V

VAATVEZELS EN OLIGODENDROGLIACELLEN

Ten slotte mag hier nog vermeld worden dat men bij allerlei methoden van zilverkleuringen vaak uiterst fraai een zeer rijk netwerk van vezels in de wanden van de bloedvaten kan zien loopen, zoowel in de vaten die onmiddellijk van de pia komen, als tot in de kleinste haarvaatjes toe.

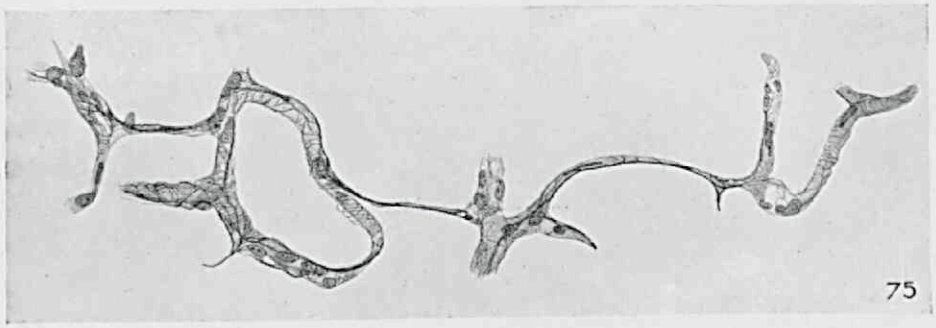
Men krijgt daarbij allerlei eigenaardige beelden. Het is een buitengewoon rijk net, dat bestaat uit vezels van allerlei afmetingen. Mooie afbeeldingen ervan vindt men reeds bij ROBERTSON in 1900, CAJAL, ACHUCARRO en CERLETTI eenige jaren later. De beschrijving van ROBERTSON, de eerste naar mijn weten, is bovendien zeer nauwkeurig en volledig. Er loopen soms groote dikke vezels, ongeveer in de lengte-as van het vat, met daarnaast vele dunnere die deels schuin er om heen draaien in lange spiralen, terwijl weer andere als dunne ringetjes 't vat omsnoeren. Ze kruisen elkaar herhaaldelijk, soms, b.v. daar waar twee vaatjes in elkaar uitmonden, of misschien juister gezegd daar waar een vat zich in twee takken splitst, is er wel een zekere regelmaat in het verloop der vezels te herkennen, ze zijn dan in een netwerk gerangschikt dat herinnert aan de macroscopische structuur van de beenbalkjes b.v. in den kop van het femur van den mensch. Men vindt die dingen in alle mogelijke praeparaten van mensch en dier. Heel gemakkelijk zijn ze te vervolgen in de praeparaten van lijders aan dementia paralytica, omdat daar zooveel vaatjes in voorkomen (fig. 75).

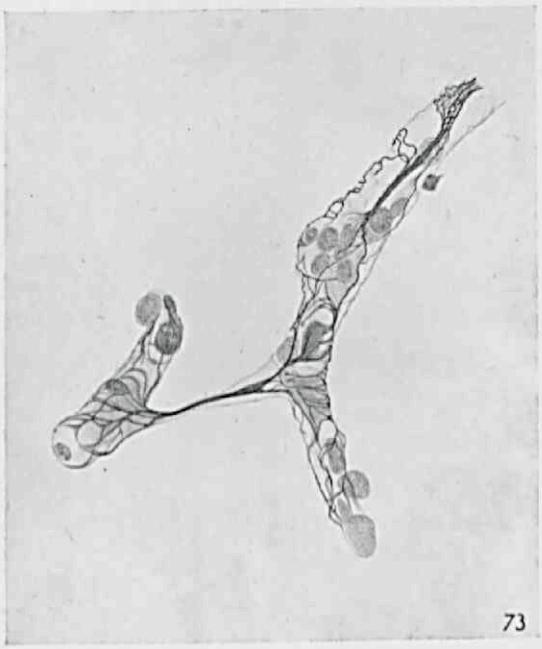
Soms is een haarvat geheel verdwenen en blijft er enkel, wat

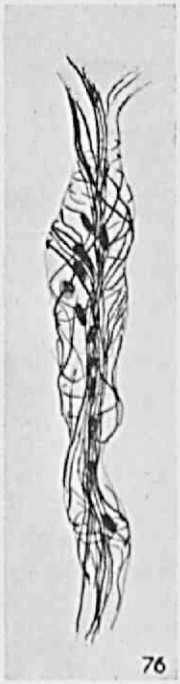
men zoo als hoofdvezel zou kunnen betitelen over; deze vezel blijft dan verband houden met nabij liggende vaatjes, waar hij dan dikwijls met een pluim of een klauwtje op ingeplant is. CAJAL noemde deze beelden faisceaux perforants. Somtijds ziet men echter, nog evenwijdig aan den vezel juist op de plaats waar men in normale gevallen de grenzen van het haarvat zou verwachten, enkele langgestrekte kernen aan welker einden nog eenige korreltjes liggen die op de aanwezigheid van protoplasma schijnen te wijzen.

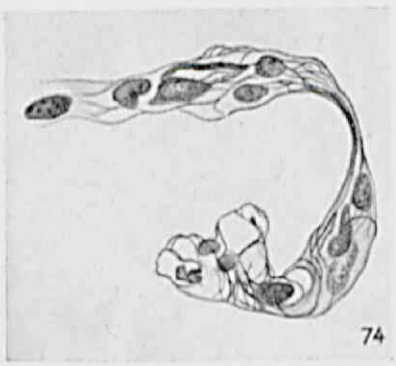
Moet men uit dergelijke beelden met CERLETTI besluiten dat zoo'n bloedvat gesloten en dood is? Men vindt ze zooals gezegd ook bij den normalen mensch, bij de kat en de eend, zoowel in de groote als in de kleine hersenen (fig. 76). Het lijkt me haast meer dat men hier eene anatomische uitdrukking vindt van het in kliniek en physiologie gebruikelijk geworden begrip van plaatselijke vaatkramp en vaatcontractie. Ook pleit hiervoor dat men alle mogelijke overgangen vindt van de enkele dikke vezel tot het geheel openstaande haarvat (fig. 73). Inderdaad zijn er haarvaatjes te zien die slechts weinig dikker zijn dan zulk een hoofdvezel en toch een duidelijk buisvormig uitzicht vertoonen. Deze vindt men dan alweer in allerhande dikte, en ook als plaatselijke vernauwingen in 't verloop van een haarvat; ten slotte komen dan nog plekjes te voorschijn waar een haarvat op een klein, nauw omschreven gebiedje, even als 't ware is dichtgeknepen (fig. 74).

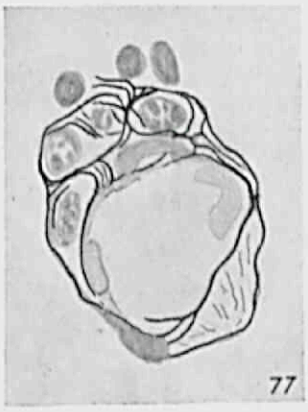
Vaak is het zeer moeilijk, vooral bij de grootere bloedvaatjes, om uit te maken of die vezels onmiddellijk in den wand van het vat zitten, dan wel of ze in de lymphscheede thuis hooren, of in beide, of misschien een netwerk vormen tusschen die twee wanden. Iets als dit laatste meent ROBERTSON en inderdaad pleiten sommige beelden daarvoor. 't Best kiest men daarvoor uit een plekje waar het vat op doorsnede is getroffen, en soms is dan de ophooping van cellen tusschen vat en scheede zoo als die bij de dementia paralytica vaak te vinden is, voordeelig door dat die ruimte zoodoende wat vergroot is (fig. 77). Wel is dan

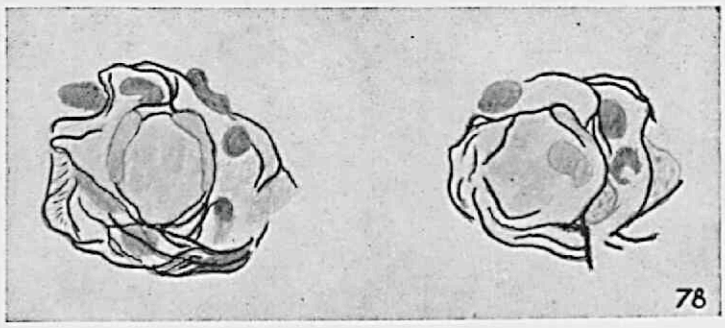

75


73


76


74


77



78



79

echter ook het gevaar voor verkeerd uitleggen der beelden het grootst. Een enkele teekening heb ik hierbij gevoegd van zulk een dwars doorsneden vat, weergegeven rechts bij hooge, en links bij lage instelling van de micrometerschroef (fig. 78).

In sommige figuren schijnen deze vezels te liggen in het verlengde van de gliavezels die men in de uitloopers der macrogliacellen kan zien. Maar daartegenover staat dit plaatje, geteekend naar een praeparaat van de groote hersenen van een kind dat gestorven was aan tuberculeuze meningitis. Men ziet hier een bloedvaatje dat met een stevige vezel verbonden is met den wand van een grooter vat. Van dit laatste dat direkt van de pia naar binnen drong, is alleen één wand geteekend. De periadventitieele scheede is uitgezet door een groote hoeveelheid van allerlei cellen en kernen. Men ziet gedegenereerde gliacellen met verscheidene voetjes op den vaatwand komen, en in den vaatwand ziet men vele der juist beschreven vezels. Maar tevens is hier heel duidelijk een scheiding tusschen de uitloopers der gliacellen en de bedoelde vezels; en de intensiteit van impregnatie dezer elementen is zeer verschillend. De vezels liggen hier wel duidelijk in den vaatwand en niet in de periadventitieele scheede, fig. 79.

Robertson en Cajal meenden reeds dat deze vezels van bindweefselachtigen aard waren. En dit lijkt me wel zeer waarschijnlijk, als is 't een diagnose per exclusionem. Gliavezels zijn het wel niet omdat ze, zooals we in fig. 79 gezien hebben, met de gliacellen niet in verband staan. Zenuwvezels zijn het ook niet, immers die zou men niet in zulk groot aantal, (zelfs in de kleinste haarvaten zijn ze talrijk), verwachten. Bovendien ziet men ze nooit in verbinding treden met eenige cel die op een zenuwcel lijkt, en hoe ragfijn de vezeltjes ten slotte ook worden, men ziet nooit iets wat op zenuweindigingen zou kunnen lijken.

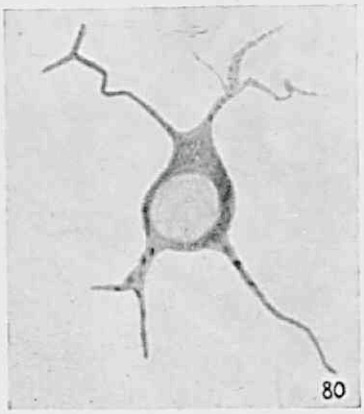
Overigens mag m.i. de mechanische stevigheid van het centrale zenuwstelsel wel ruim zooveel op rekening gesteld worden van deze bindweefsel vezels als van de gliavezels. Immers als

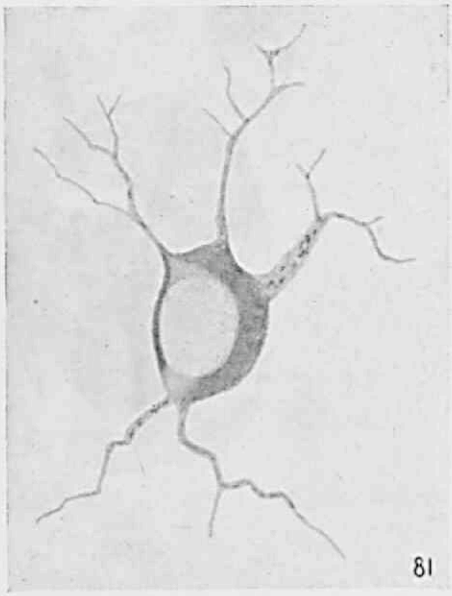
door eene onachtzaamheid de lens van het mikroskoop te ver naar beneden wordt geschroefd, en het praeparaat op die wijze doorgedrukt, dan wordt niet zelden elk gevormd element in de doorsnede vernield, behalve deze vezels die wel buigen maar niet breken. Dat dit een kunstmatige versterking van den vezel door het zilverneerslag zou aantoonen, lijkt me niet waarschijnlijk, vaak zijn toch ook de gliavezels gekleurd, en die breken wel; maar nauwkeuriger proeven heb ik hieromtrent niet genomen.

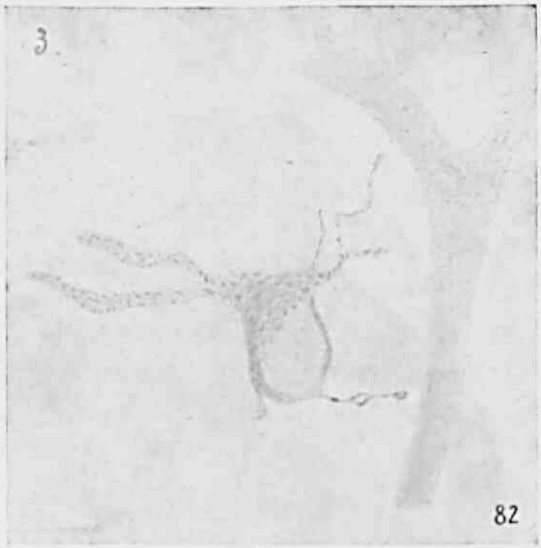
Bij het bekijken van de verschillende praeparaten had ik tevens de gelegenheid om eene enkele opmerking te maken over de oligodendroglia. Al houdt dit ook geen rechtstreeksch verband met de studie der cellen van HORTEGA, zoo mogen enkele opmerkingen over deze cellen toch hiertusschen gevoegd worden.

Zooals ik bij de bespreking der techniek reeds gelegenheid had op te merken, is de oligodendroglia beter aan te toonen als de weefselstukjes met magnesiumchloride behandeld worden dan met een ammoniumzout. Dit heeft mij er natuurlijk toe gebracht om zoo tusschen door eenige stukjes op die manier te behandelen.

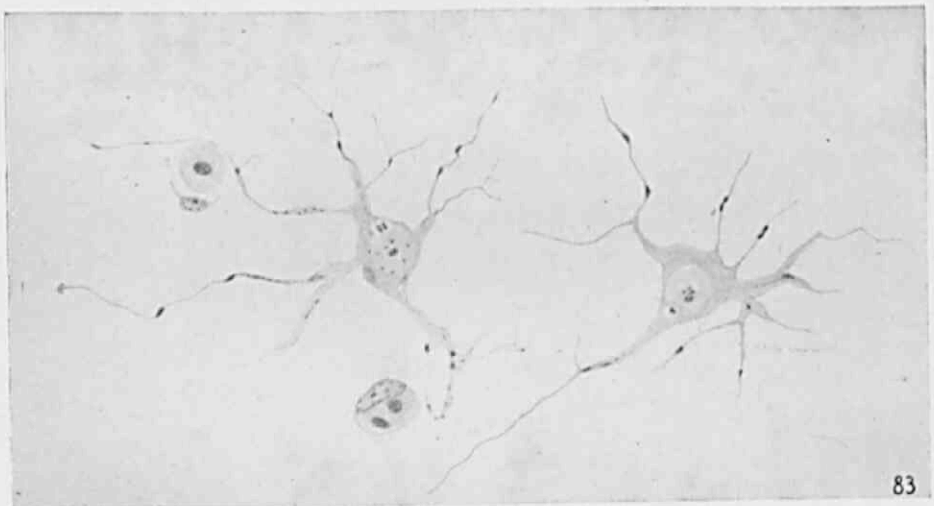
We zagen reeds dat de bedoelde celsoort eigenlijk het eerst door ROBERTSON is beschreven, nadat hij ze met eene eigen methode had weten te kleuren. Hij gebruikte daarvoor eene impregnatie met Platinazouten. Omdat hij ze zoo verschillend vond in vorm en kleurbaarheid van de andere gliacellen meende hij dat het mesodermale glia was. HORTEGA heeft deze cellen met zijn zilverkleuring ook kunnen aantoonen en heeft ze nauwkeurig beschreven. Hij houdt ze voor ectodermale elementen, en noemt ze met het oog op hun eigenaardig gevormde en gerangschikte dendrieten oligodendroglia. De uitvoerige beschrijving dezer echter vindt men al bij deze beide schrijvers, het moge hier dus voldoende zijn te vermelden dat deze cellen een hoekig cellichaam hebben, een ronde kern, uitloopers in gering aantal, voorzien van varicositeiten, en die ook men zou haast zeggen hoekig op het cellichaam staan. In den kern ligt een of


80


81


3
82


84


83

meer kernlichaampje, met wat korreltjes. Soms is een centrosoma te zien fig. 83.

Het gemakkelijkst te onderzoeken vond ik ze in de moleculaire laag der schors van de kleine hersenen. Tevens meende ik dezelfde soort cellen te hebben terug gevonden in Cox-praeparaten van de kleine hersenen. En ziet, bij het nalezen van zijn textbook enz., blijkt me dat ROBERTSON ook reeds zijne „mesoglia-cells" heeft gezien, geimpregneerd in Golgi-praeparaten. Naar men weet is er weinig verschil te zien tusschen een Cox- en een Golgipraeparaat. Met zilverpraeparaten heb ik oligodendroglia cellen kunnen kleuren in de kleine hersenen van kat, eend, rat en cavia.

Opmerkelijk is dat bij de kat en bij de eend te zien was dat deze cellen in grootte toenamen al naar mate men in de kleine hersenen van de pia af naar binnen toe, tot de cellaag der cellen van PURKINJE komt. Daarbij wordt de kern blazig, de heele cel ziet er vaak wat bleeker, wat gezwollen uit, zonder dat de uitloopers in dikte toenemen, fig. 33. Dit verschijnsel is wel niet door het indringen van het fixatief verklaard, omdat het evengoed te zien is op den top van oppervlakkig liggende windingen als in de zeer diep liggende. Bovendien is die toename in grootte ook in Cox-praeparaten te zien. Wat het wel te beteekenen heeft is op 't oogenblik niet te zeggen.

In het plaatje zijn enkele cellen geteekend naar een zilverpraeparaat en ter vergelijking andere gefotografeerd uit een Cox-praeparaat van het cerebellum van de kat, fig. 80, 81, 82, 84.

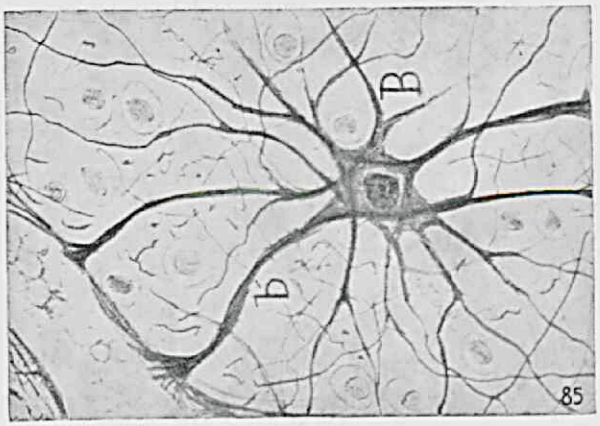
HOOFDSTUK VI

ALGEMEENE BESCHOUWINGEN

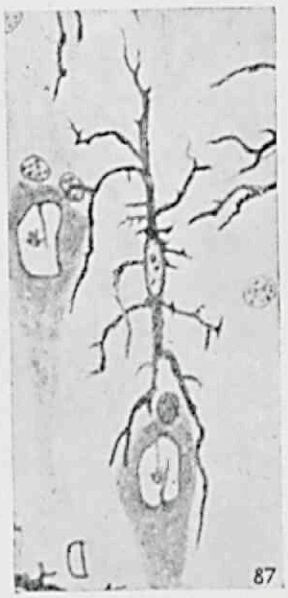
Ten slotte mogen hier nog eenige kritische beschouwingen van algemeenen aard aan toegevoegd worden. Als men, de publicaties van DEL RIO HORTEGA kennende, de litteratuur van daarvóór naleest, dan blijkt dat zijne cellen door vele schrijvers zijn beschreven, vooral in hunne pathologische vormen, als bepaalde stadia in de evolutie van de gewone gliacellen. Zoo heeft b.v. DE VRIES, waar hij schrijft over „kleine kernen die de verhoogde activiteit van de glia inleiden", stellig hierbij de kernen van Hortega-cellen gezien. Dat deze cellen tegenover de gewone gliacellen zich toch onderscheiden door een sterker phagocyteerend vermogen, zag FORSTER, (citaat DE VRIES) waar hij ingespoten chineeschen inkt het vlugst door de satellietcellen zag opgenomen. ROSENTAL zag vooral de satellieten uit de witte stof amoeboid worden, en zag de sterkst vervallen vormen bij het centraal kanaal in het ruggemerg, wat zich volkomen dekt met hetgeen de methode van HORTEGA zoo duidelijk te zien geeft.

Uit de teekeningen die Mevr. WINKLER JUNIUS voegt bij hare publicatie over de reactie der neuroglia bij carcinoom metastasen in de hersenschors, meen ik te mogen besluiten dat deze onderzoekster hierbij de pathologische Hortega-cellen in 1919 heeft gezien.

Nog sterker trof mij eene afbeelding uit een artikel van CAJAL in 1913, waar hij een satellietcel laat zien, met de goud-sublimaat methode gekleurd. Deze cel met haren kleinen langgestrekten


B
b
85


A
C
86


D
87

kern, en weinige dunne uitloopers, meen ik veeleer als een Hortega-cel te moeten beschouwen dan als een gewone neurogliacel. Ter vergelijking voeg ik hier een fotografie van dit plaatje bij, naast die van een gewone gliacel uit dezelfde publicatie van CAJAL en naast een afbeelding van een licht pathologisch veranderde Hortega-cel uit een van DEL RIO HORTEGA's eigen publicaties (fig. 85, 86, 87). Als deze conclusie echter juist is, dan valt weer een stukje weg van de specificiteit van CAJAL's voortreffelijke methode, óf de grens tusschen Hortega-cellen en neurogliacellen wordt veel minder scherp, en dit laatste schijnt me 't meest nabijliggend.

De beschrijving die DEL RIO HORTEGA zelf van zijne cellen geeft, is zooals uit het voorgaande genoegzaam blijkt, in vele opzichten zeer nauwkeurig. Toch blijkt in verschillend opzicht, zelfs afgezien van zijn beschouwingen over de ontwikkeling van zijne cellen, nog plaats over voor critiek.

In de eerste plaats dient het feit vermeld dat er ook in de normale Hortega-cellen korrels voorkomen. Het is van belang den aard van die korrels na te gaan. Immers we zagen reeds dat de Hortega-cellen bij de phagocytose en bij de neuronophagie een grooten rol spelen. LEVADITI en KIYOYASU MARUI meenen in bepaalde korrels die zij in phagocyteerende cellen zagen, een stof te hebben gevonden die chemische verwantschap vertoonde met de substantie waar de zenuwcel uit opgebouwd is. Mocht dit ook voor de korrels die in de Hortega-cellen voorkomen blijken het geval te zijn, dan zou dit zeker een belangrijk gegeven zijn.

In de tweede plaats nopens de beweerde zelfstandigheid der Hortega-cellen. Over dit punt handelend zegt schrijver „Het vinden van strikt specifieke methoden die in staat zijn om de geheele soort der neurogliacellen met hunne uitloopers te kleuren, heeft niet alleen gelegenheid geboden om de zelfstandigheid der vertakte uitloopers aan te toonen, vrij van netvormige anastomosen, maar heeft ook geleid tot het ontdekken van het bestaan van cellen met eigenschappen die verschillen van diegene welke als caracteristica der echte neuroglia gelden." Zeker gaat

hij hiermede verder dan men voetstoots kan aannemen. Immers elk onderzoeker weet veel te goed hoe onzeker de kleuringen door metaaladsorptie zijn, zelfs daar waar men zou meenen volledige beelden te hebben verkregen. Op dergelijke beelden mag de conclusie zooals ze hierboven vermeld is, zeker niet gemaakt worden. Zij zegt toch niets minder dan dat er werkelijk niet meer uitloopers zijn dan er gekleurd werden, dat deze zich niet verder uitstrekken dan tot waar zij gekleurd werden, en dat men zoo kan uitmaken of ze vrij eindigen dan wel onderling — of met andere elementen — samenhangen.

Het geharrewar over het al of niet bestaan van een glieus syncytium schijnt mij vooral zijne verklaring te vinden, in de groote moeilijkheid der objectieve bepaling of een praeparaat al dan niet geslaagd is; wat de eene uitlegt als een geleidelijke overgang der celuitloopers in het netwerk, brandmerkt de ander als een gebrek der impregnatie waardoor hij de celuitloopers niet op ziet houden waar zij dit z. i. behoorden te doen. Hier komen dan in de eerste plaats in aanmerking contrôle praeparaten met andere methoden gekleurd en in de tweede plaats evenzeer het biologisch denken van den onderzoeker.

Waar anderzijds DE VRIES zegt: „Im weiteren möchte ich betonen dass mir die neueste auffassung der Glia als syncytiales Gewebe für die Pathologie wenigstens vorläufig, unfruchtbar zu sein scheint Der Histologe fasst den Zellbegriff in anatomischen Sinne .... Der Pathologe hingegen definiert die Zelle als biologische Einheit .... Und da man in der Gliapathologie immer wieder die Astrocyten als verschiedene Individuen, unabhängig von einander in Wucherung geraten sieht, bleibt für den Pathologen der Zellbegriff unentbehrlich." Zoo is dat toch volkomen onaannemelijk.

Als laatstgenoemde schrijver het werk van PEKELHARING, om slechts een uit de velen te noemen, inkijkt, dan zal hij er toch bezwaarlijk de gevolgtrekking uit kunnen halen dat de histoloog niet „biologisch denkt".

Bij de vraag naar de biologie van het gliasyncytium, dient men dit laatste toch niet te beschouwen als een starre driedimensionale tralie. Veeleer liggen daarin de kernen als brandpunten van werkzaamheid en is er een zekere chemische of physicochemische differentiatie in 't verloop van de tusschen twee kernen uitgespannen banden. Dit vormt dan een bepaalde structuur, die door de samenwerking van kern en plasma aanleiding geeft tot het te voorschijn komen in onze praeparaten van den bekenden celvorm. Hiervoor zou als argument kunnen gelden dat de fibrillen zich vaak beginnen te vormen tusschen twee kernen in, en ook dat er een duidelijk verschil is in de graagte waarmee het protoplasma bij den kern en dat wat op verderen afstand ervan ligt, de kleurstoffen, bijzonder de metalen aantrekt. Zeer merkwaardig is in dit verband eene opmerking van Bok, die bij ziekteprocessen een zwelling en een gewijzigde kleurbaarheid in de gliabalkjes beschreef, uitgaande van een gebied rond de kernen. Evenzeer is de aanname gewettigd dat een kern met het protoplasma dat binnen zijn invloedssfeer ligt zich kan gedragen zooals we tot nu toe van een echte cel gewend waren ons dat te denken. De wisselende verhoudingen der concentratie van protoplasma-hoeveelheid rond de verschillende kernen wijst op het verband van celvorm en functie en op de waarde van den morphologisch vastgestelden bouw.

Zoo nemen in het gliareticulum, waarin en gliacellen en Hortega-cellen ingebed liggen, de knooppunten van Held, waarin de kernen liggen, de werkzaamheden van de vroegere „cel" over, en behouden in het syncytium toch eene zekere zelfstandigheid, ze kunnen er zich in bepaalde omstandigheden uit los werken.

Het is misschien wel aardig om in verband met de opmerking van Bok over de kleurbaarheid van het gliasyncytium, die van Möllendorf aan te halen waar hij de netvormige rangschikking der bindweefselcellen eveneens onder normale omstandigheden moeilijker kon aantoonen dan na pathologische prikkeling.

Het mooie onderzoek van Möllendorf die het experimenteele

bewijs leverde van de idee die HERINGA opperde waar hij bij de bespreking van den syncytialen bouw van het bindweefsel schreef: „Dat dit skelet een min of meer labiele vorming is die even snel moet kunnen worden afgebroken als opgebouwd .... in het adaptatievermogen van het bindweefsel ligt .... de afgifte van losse cellen," verdient hier onze volle aandacht. Afgezien nog van het theoretische belang van dit onderzoek, moet het een ieder die de bijgevoegde blijkbaar zeer nauwgezette teekeningen bekijkt, opvallen hoezeer zijne plaatjes soms gelijken op die welke we in de publicaties van HORTEGA zelf vinden. Dan krijgen we toch ook wel zeer den indruk dat de plaatjes van HORTEGA zeer wel verklaard kunnen worden — en beter dan door amoeboide bewegingen der cellen— door het ter plaatse zwellen der cellen en het ontstaan van dergelijke vormsels. Dit is m. i. ook veel beter begrijpelijk omdat het de tegenstelling tusschen de mogelijkheid van amoeboide bewegingen en de sterk vertakte en vaak doornachtige vorm in het normale praeparaat doet wegvallen.

Het schijnt me n.l. toe dat al is het onderzoek van MÖLLENDORF gedaan om in 't bijzonder de reactie van het bindweefselnet na te gaan, men toch zeer gerechtigd is denzelfden gedachtengang te laten gelden voor het gliasyncytium. ERIK MÜLLER schrijft m. i. zeer terecht „Wenn man von den Spezificitätsdogma (der Gewebe) abgeht und die Differenzirungsprozesse der Gewebe als durch die Arbeitstheilung hervorgerufen betrachtet .... verliert das Aussehen der Neuroglia und ihr ectodermales Entstehen jedes Paradoxon."

In dezen zelfden gedachtengang is het veeleer juist om uit eene analogie in den vorm van verschillende elementen eene analogie in de functie te veronderstellen — al is dit natuurlijk strikt genomen ook dan nog geenszins bewezen — dan om uit diezelfde analogie in den vorm te besluiten tot een gemeenschappelijken oorsprong. Ook hier kan men de vraag zoo men wil stellen als eene kwestie van analogie of homologie.

In de derde plaats verklaart DEL RIO HORTEGA de ligging en den vorm van zijne cellen door de plasticiteit van hun protoplasma, dat zich bij het in aanraking komen met gladde oppervlakten, gemakkelijk daarnaar modelleert. Het morphologisch gelijk blijven dezer cellen bij verschillende dieren, verklaart HORTEGA doordat zij — como parece indudable — emigreerend karakter hebben. De vraag of die cellen als celindividuen een fundamenteel emigreerend karakter hebben, is niet zoo boven twijfel verheven als DEL RIO HORTEGA het voorstelt. Men kan zich, zooals reeds gezegd, zelfs eenigszins moeilijk indenken dat deze eigenaardige cellen met hunne heel langgestrekte dunne uitloopers met vele zijdelingsche vertakkingen, zwerfcellen zouden zijn. De talrijke uitwassen en doornuitsteekdeeltjes die vaak te zien zijn, wijzen ook niet op een zich modelleeren naar gladde aangrenzende oppervlakten.

Aannemelijker schijnt me dan ook dat het cellen zijn die door hunne functie, in pathologische gevallen in verhoogde mate, hunne protoplasma uitloopers uit het syncytium intrekken of afbreken en dan pas amoeboiden vorm aannemen; dit is nog niet amoeboide beweeglijkheid. Immers men moet ook zeer zeker nog rekening houden met de mogelijkheid dat deze amoeboide vormen, vormen van verval zijn die ter plaatse waar zij ontstaan ook uiteenvallen, zoodoende geheel passief van vorm veranderen en gaandewegs opgeruimd worden. PENFIELD drukt het terecht zoo uit: The term of amoeboid glia must be taken to signify only that astrocytes take on the shape of amoeboe, not that they assume capacity of amoeboid movement. This was the sense in which ALZHEIMER first employed the term. The amoeboid change is a degenerative or regressive process, may also occur on agonal or postmortal changes, appears also during continued life. It is the same as the clasmatodendrosis of CAJAL.

Meer in de richting van werkelijk amoeboide bewegingen schijnen mij de reeds meermalen genoemde Duitsche schrijvers METZ en SPATZ te denken: „Wir glauben vielmehr, schrijven zij,

dass die reich verzweigten Typen der Hortegaschen Zellen in dem allgemeinem Syncytium eingebettet sind. Mit der Aufnahme von Stoffen welche begreiflicherweise in der Nähe des Herdes am reichlichsten ist, verbreitern sich die Fortsätze und werden plumper, der Zelleib rundet sich ab und so erfolgt die Loslösung aus dem Syncytium, die um so weiter fortgeschritten ist je näher die Zellen eben an der Stelle der Läsion liegen."

Het beantwoorden van dergelijke vragen, als men slechts over gefixeerde toestandsbeelden beschikt, zooals dit in het histologische praeparaat het geval is, blijft steeds een hachelijke geschiedenis. Weliswaar kost het weinig moeite een aantal overgangsvormen te vinden van de normale Hortega-cel tot de schijnbaar geheel losliggende korrelcel en eveneens vindt men die sterk gedegenereerde korrelcellen vaak veel meer in de buitenste lagen der hersenschors, vlak onder de pia of in de buurt der periadventitieele scheede. Zoodoende is de beslissing in deze nog niet te nemen.

Ten vierde de vraag of, zooals METZ en SPATZ het meenen, de Hortega-cellen langs de vaten gliakamercellen zijn. HORTEGA zelf kiest in dezen geen partij. Wel zag ik vooral in pathologische gevallen, deze cellen vlak bij, soms tegen de membrana limitans gliae perivascularis liggen. Dit wijst wel op nauwe betrekkingen tusschen membrana limitans en Hortega-cellen. Om deze laatste als gliakamercellen op te vatten, zou men echter meer regelmaat in die beelden wenschen.

Ten vijfde. Tot nu toe is beschreven dat men nooit Hortega-cellen ziet, wier uitloopers op de limitans gliae perivascularis aankomen. Dit kan ik in zooverre bevestigen dat ik bij een duidelijke Hortegacel (zie bldz. 60) nooit een uitlooper met een gliavoetje zag. Wel echter ziet men de uitloopers der Hortega-cellen het netwerk van de glia marginalis volgen. Hierbij komen de reeds vroeger vermelde vragen weer op den voorgrond, of n.l. de uitloopers over hun geheele verloop gekleurd zijn, of ze an het netwerk streng zijn af te scheiden dan wel dat ze het

netwerk helpen volgen. Het eerste punt is zeker niet a priori bevestigend te beantwoorden, voorts heb ik zooals reeds besproken is wel sterk den indruk gekregen dat de Hortega-cellen inderdaad het netwerk helpen vormen: er is b.v. naast den uitlooper van een Hortega-cel, nooit meer een bandje protoplasma nog afzonderlijk te zien, dat dan tot het netwerk zou behooren.

Ten zesde. Met de beredeneering van DEL RIO HORTEGA van de afkomst zijner cellen kan ik het niet eens zijn. In groote trekken steunt hij zich op het volgende om den mesodermalen oorsprong zijner cellen te staven . 1)Er zijn groote verschilpunten tusschen neuroglia en Hortega-cellen, 2) er zijn geen overgangsvormen tusschen beide celsoorten, 3) de Hortega-cellen komen in verscheidene opzichten met bindweefsel-cellen overeen, 4) bij de studie der histogenese blijken de Hortega-cellen slechts te verschijnen na het ingroeien der bloedvaten in het zenuwweefsel.

Ad I. De punten waarin de neuroglia en Hortega-cellen verschillen. Caracteristica der neuroglia zijn; a) het stervormig lichaam, met vele en dikke uitloopers, b) de aanwezigheid van een centrosoma, een Golgi-net, en specifieke korreling, c) de specifieke kleurbaarheid met CAJAL's goud-sublimaat methode. Daartegenover staan de eigenschappen der Hortega-cel: a) stervormig lichaam met meerdere dunne uitloopers, b) het centrosoma, bijaldien het er is, heeft zeker andere eigenschappen, het Golginet kon niet worden aangetoond, korrelig zijn zij alleen onder pathologische omstandigheden, dus niet secretorisch, c) vooral zijn zij niet kleurbaar met de specifieke methoden der neuroglia.

Behalve het stervormig vertakte karakter, vindt men dus geen gelijkenis tusschen Hortega-cellen en neurogliacellen. Over de vraag der kleurbaarheid is vroeger al gesproken, het voornaamste argument schijnt dus het sub b) vermelde, en daar geldt eerst het gevaar om als men iets niet ziet te besluiten dat het er niet is, dan is het Golgi-net ook niet uitsluitend bij neuro-

gliacellen te vinden, en de vraag der korrels in de normale Hortega-cel dient nog nader onderzocht te worden.

Ad 2. Verder zegt schrijver dat er geen overgangsvormen te vinden zijn tusschen neurogliacellen en Hortega-cellen. Nu is het tegendeel hiervan ook niet absoluut te verdedigen, maar toch zijn er nog moeilijkheden; want men kan wel zeggen dat er een reeks overgangsvormen zijn eenerzijds van neurogliacel tot korrelcel, en anderzijds van Hortegacel tot korrelcel. Bovendien ziet men naast onmiskenbare Hortega-cellen en even onmiskenbare neurogliacellen, vooral bij zeer jonge dieren, vaak cellen die zich met geen geweld in een dezer beide reeksen laten dringen; zij missen eigenlijk de caracteristica van beide vormen, en herinneren toch aan beide. Het zooeven gezegde wil geenszins als bewijs gelden dat Hortega-cel en neurogliacel differentiatie produkten zijn van een gemeenschappelijke moedercel, al lijkt dit ook niet een a priori onwaarschijnlijke veronderstelling. (Zie bldz. 68).

Ad 3. De cellen van DEL RIO HORTEGA vertoonen volgens dezen schrijver overeenkomst met andere cellen van mesodermalen oorsprong. Hij ziet hierin een reden om zijne cellen ook van dienzelfden oorsprong af te leiden. Als argument vermeldt hij dat Hortega-cellen van plaats kunnen veranderen, evenals bindweefselcellen, dat zij zich bij pathologische processen gedragen als leucocyten, dat beide celsoorten dan rond zijn, en met vet beladen, dat beide zich met zilvercarbonaat laten kleuren. Verder ook nog dat Hortega-cellen zeer kunnen gelijken op de pigmentcellen in de huid van sommige zoogdieren. Dit alles samenvattende, vinden we ongeveer dat bindweefselcellen en Hortega-cellen ten eerste morphologische gelijkenis vertoonen, ten tweede met dezelfde methode kleurbaar zijn. In het artikel van PENFIELD over de reactie van Hortega-cellen bij gliomen, neemt deze ongeveer dezelfde argumenten over.

Overtuigend vind ik die beweegredenen niet. Het argument over de kleurbaarheid zegt m. i. niet heel veel, en wat de vorm-

gelijkheid betreft, lijkt het me hier wel de moeite waard nog eens te denken aan de reeds aangehaalde woorden van ERIK MÜLLER over de differentiatie van de weefsels door de arbeidsverdeeling. De gelijkenis in vorm van de elementen alleen kan niet doen besluiten tot een gemeenschappelijken oorsprong ervan.

Ad 4. Uit het histogenetisch onderzoek heeft DEL RIO HORTEGA nog geen voldoende beslissing gekregen. Dat zijne cellen niet in het centrale zenuwstelsel te zien zijn voor de bloedvaten er in gegroeid zijn, en dat zij als 't ware slechts onder geleide der bloedvaten er in doordringen, kan voor de mesodermale natuur dezer cellen pleiten, maar waar nog ten eenenmale niets gezien is van den direkten overgang van bindweefselcellen in Hortegacellen, vraagt dit nog verder onderzoek. Deze kwestie is trouwens reeds uitvoerig besproken bij het bestudeeren der embryologische praeparaten.

Onder de onderzoekingen die de opvatting van HORTEGA over de mesodermale natuur zijner cellen schijnen te steunen, moet ik noemen de reeds vermelde publicatie van Mevrouw WINKLER waarin zij de resultaten vermeldt van het onderzoek van 23 gliomen. Zij vindt in geen dezer gevallen de Hortegacellen als tumorvormende cel, en meent dat dit pleiten zou voor een verschil in oorsprong dezer cellen en der andere gliacellen. Toch kan dit feit mij slechts aantoonen dat Hortega-cellen en gliacellen zich in deze anders gedragen, uit dit negatieve feit mogen dunkt me dan ook geen verstrekkende conclusies getrokken worden. In hun pas verschenen onderzoek, hebben BAILEY en CUSHING de resultaten meegedeeld van het nazien van 400 hersentumoren. Hierbij vonden zij slechts eenmaal een tumor waarin cellen die overeenkomst vertoonden met die van HORTEGA de tumorvormende cellen waren. Geheel zeker was dit ook niet zooals de schrijvers meedeelen, omdat er van die celvormen waren die gliavoetjes vertoonden, al waren zij niet met de gliamethode van CAJAL te kleuren, en wel met de methode van HORTEGA. BAILEY en CUSHING zijn dan ook zeer voorzichtig

en trekken hieruit geen gevolgtrekkingen, ze vergenoegen er zich mee, m. i. terecht, te wijzen op de moeilijkheden die dergelijke waarnemingen naar voren brengen.

Een ander argument is nog door Mevr. WINKLER aangevoerd om een verschillenden oorsprong van Hortega-cellen en neurogliacellen te verdedigen, n.l. dat de reactie op pathologische prikkels van Hortega-cellen eenerzijds specifiek verschillen zou van de reactie der neuroglia- en zenuwcellen anderzijds. Het vet b.v. zou in de neuroglia en zenuwcellen een degeneratieve vetophooping zijn, in de Hortega-cellen daarentegen van phagocytaire werking afkomstig zijn. De neurogliacel zou bij hare woekering vezels vormen, en die blijvend in het weefsel achterlaten in tegenstelling met de Hortegacellen. Uit het alleszins veel beperkter materiaal dat mij ten dienste stond, kon ik dezelfde gevolgtrekking niet maken.

Echter meerdere onderzoekers zijn het ook niet eens met de opvattingen van Mevr. WINKLER. Zoo b.v. STRUWE, die meent, in een pas verschenen artikel, dat er nog niet voldoende gronden aanwezig zijn om te besluiten tot het uitsluitend optreden van degeneratief vet in de neurogliacellen. De VRIES, in een onderzoek van wat ouderen datum, dat echter zeer nauwkeurig bewerkt schijnt, zag de nieuwgevormde gliavezels weer verdwijnen bij de regressieve veranderingen dezer cellen.

Bij de dementia paralytica zag ik de beide celsoorten op gelijke wijze reageeren op den pathologischen prikkel. Als men het werk van de schrijvers die eenerzijds de veranderingen van de neuroglia, en die welke anderzijds de veranderingen der Hortegacellen bestudeerden, vergelijkt, dan kan men zonder veel moeite daar dezelfde opmerking uit halen.

Ten zevende. Dat bij hypertrofie en woekering der neurogliacellen de Hortega-cellen niet in aantal vergrooten, kan ik DEL RIO HORTEGA niet toegeven. De hyperplasie is wel het moeilijkst te bewijzen, omdat vooral normale praeparaten zich minder gemakkelijk laten kleuren, en men zich dan steeds dient af te

vragen of wel alle cellen gekleurd zijn. Het is dus niet zoo eenvoudig om een juiste schatting te krijgen van het aantal der werkelijk aanwezige cellen, maar toch krijgt men wel den indruk dat er inderdaad hyperplasie is.

Dat reeds bij normale hersenen de verschillende hypertrofische vormen van Hortega-cellen worden gevonden, weerspreekt echter DEL RIO HORTEGA's uiteenzettingen in geenen deele. Het is integendeel zeer begrijpelijk dat ook in normale omstandigheden de Hortega-cellen aan het assimilatie en dissimilatie proces meedoen. Tusschen de normale en pathologische vormen schijnt er een verschil te bestaan, niet zoozeer nog in den graad van hypertrofie, maar vooral in het aantal cellen die te gelijk vergrooten, en in de snelheid waarmee die meerdere omvang bereikt wordt.

De vraag naar de afkomst der korrelcellen, meen ik in dien zin te moeten beantwoorden, dat en de neuroglia cellen en de Hortega-cellen daartoe kunnen leiden, of ook bindweefselcellen dat kunnen doen is op grond van dit onderzoek niet te zeggen. Hetzelfde geldt misschien, maar dan wel in mindere mate voor de staafjescellen, deze vorm komt vooral bij chronische processen voor, en is zeker meestal af te leiden van eene Hortega-cel.

A. JACOBS schrijft daarover: „Nach meinen bisherigen Erfahrungen können sich alle Gliaformen am Abbau beteiligen, und sich zu Körnchenzellen umwandeln, wobei in den früheren Stadien die Hortegazellen und die Oligodendrogliazellen an der ersten Stelle stehen."

Daar de Hortega-cellen bij bepaalde ziektetoestanden het ijzer electief opnemen, zijn er dan blijkbaar zeer bijzondere veranderingen in de scheikundige samenstelling der celstof tot stand gekomen. Het is eigenaardig, in dit verband beschouwd, dat de pathologisch veranderde Hortega-cel zich — ook met andere methoden dan die van DEL RIO HORTEGA — beter laat kleuren dan de normale.

Ten slotte lijkt het mij te gevaarlijk om in bepaalden zin ver-

anderde celvormen steeds van één grondvorm, met uitsluiting van alle andere te willen afleiden. Maar evenzeer is het gevaarlijk om ze steeds met dezelfde functie te willen bekleeden, zooals MERZBACHER daar terecht op wees toen hij de korrelcellen verdeelde in cellen die opbouwstoffen aanvoeren en andere die afvalstoffen afvoeren.

Eindelijk is het even moeilijk om uit te maken of die verandering van den celvorm er steeds langs denzelfden weg toe gekomen is. Zoo b.v. teekent BAILEY veranderde gliacellen in een geval van tuberculeuze meningitis, dergelijke beelden vond ik ook terug bij een zelfde ziektegeval, maar ook vond ik zeer sterk daarop gelijkende vormen in een cerebellum in het merg, dat slechts geruimen tijd na de dood gefixeerd was. Van verdere weefselreactie was in dit praeparaat niets te zien, zoodat dit wel autolytische veranderingen moeten zijn. Ook CAJAL geeft in 1913 een plaatje met zulke autolytische cellen. In een bepaald geval zulke beelden te verklaren als necrobiose door toxische invloeden zijn, ofwel als een meer actief verval door phagocyteerenden arbeid, schijnt me dan ook vaak niet te doen fig. 88, 89, 90.

Dit geldt des te meer, waar deze verschijnselen volgens het onderzoek van DE HAAN over de phagocytose geenszins elkaar uitsluiten. Phagocytose kan volgens genoemden onderzoeker niet steeds gelden als een bewijs dat men een levende cel voor zich heeft [1]).

Dat met deze weinige bladzijden het vraagstuk der waarde, afkomst en verhoudingen tot verschillende elementen, van de Hortega-cellen nog ternauwernood is aangevat, is klaarblijkend. Hopelijk zal voortgezet onderzoek, waar tegenwoordig wel allerwegen aan gewerkt wordt, de vele duistere punten helpen ophelderen.

---

1) A. JACOBS beschrijft dat de veranderingen der glia na de dood in dezelfde richting verloopen als bij ziekteprocessen, in beide gevallen dus necrobiose.


88


89


90

TABEL I — FIXATIEVEN

ALCOHOL-FORMOL	alcohol 80%	2 dl.
	formaline neutr. 33%	1 dl.
CARNOY	alcohol absolutus	60,—
	chloroform	30,—
	ijsazijn	10,—
FORMOL-SUBLIMAAT	sublimaat	4,5
	natriumchloride	0,5
	water	80,—
	formaline	20,—
SUSA	sublimaat	4,5
	natriumchloride	0,5
	water	80,—
	trichloorazijnzuur 5%	20,—
	formaline	5,—
ALCOHOL-ZINKCHLORIDE	alcohol 96%	100,—
	zinkchloride	2,—
TELLYESNICSKY	kaliumbichromaat 3%	100,—
	ijsazijn	5,—
MULLER	kaliumbichromaat	2,5
	natriumsulfaat	1,—
	water	100,—
ZENKER	Muller's vloeistof	100,—
	sublimaat	5,—
	ijsazijn	5,—
FLEMMING	chroomzuur 1%	25,—
	osmiumzuur 2%	5,—
	azijnzuur 1%	10,—
	gedestilleerd water	60,—

Bouin	pikrinezuur, verz. water. opl. . .	15,—
	formol	5,—
	ijsazijn	1,—
Rath	pikrinezuur, verz. water. opl. . .	200,—
	osmiumzuur 2%	12,—
	ijsazijn	2,—
Hermann	platinachloride, water opl. 1% .	15,—
	osmiumzuur 2%	4,—
	ijsazijn	1,—

TABEL II — AMMONIUMZOUTEN

Naam.	Formule.	Mol. Gew.	%
Ammonium-persulfaat	$Am_2S_2O_8$	228	2,9
Ammonium-bromide	AmBr	98	2,5
Ammonium-chloride	AmCl	53	1,3
Ammoniumsulfiet	Am_2SO_3	116	1,5
Ammonium-carbonaat	Am_2CO_3	96	1,2
Ammonium-nitraat	$AmNO_3$	80	2,—
Ammonium-sulfaat	Am_2SO_4	132	1,7
Ammonium-sulfide	Am_2S	68	0,9
Ammonium-molybdaat	Am_2MoO_4	196	2,4
Ammonium-pikraat	$AmOC_6H_2(NO_2)_3$	247	verzad.

TABEL III — ANDERE ZOUTEN

Naam.	Formule.	Mol. Gew.	%	%
Magnesium-chloride	$MgCl_2$	94	1,2	
Magnesium-sulfaat	$MgSO_4$	120	1,5	
Tin-chloride	$SnCl_2$	189	1/10 verz.	
Ammonium-aluin	$Am_2SO_4.Al_2(SO_4)_3$	474		7,9
IJzeraluin	$K_2SO_4.Fe_2(SO_4)_3$	553		4,6
Aluminium-sulfaat	$Al_2(SO_4)_3$	342		2,8

LIJST VAN TABELLEN EN TEEKENINGEN

TABELLEN

1 — Samenstelling der gebruikte fixatieven.
2 — Berekening der % van de oplossingen der ammoniumzouten.
3 — Berekening der % van de oplossingen der andere zouten.

FIGUREN

Fig. 1 — Pag. 49 „Celulas heterotypicas" overgenomen uit Cajal, Contribucion al conocimiento de la neuroglia normal del cerebro humano. Trabajos del Labor. 1913.
„ 2 — „ 50 Hortegacel, cerebellum norm. kat. 1360 x, op $^2/_3$.
„ 3 — „ 50 Hortegacel, groote hersenen norm. kat, 1360 x, op $^2/_3$.
„ 4 — „ 51 Als fig. 3.
„ 5 — „ 52 Hortegacel, groote hersenen norm. kat, 1420 x, op $^2/_3$.
„ 6 — „ 51 Hortegacel, cerebellum norm. kat, 1360 x, op $^2/_3$.
„ 7 — „ 51 Als fig. 6.
„ 8 — „ 54 Hortegacel, ammonshoorn norm. kat, 1420 x, op $^2/_3$.
„ 9 — „ 55 Hortegacel, cerebellum norm. kat, 1420 x, op $^2/_3$.

Fig. 10 — Pag. 56 Microfoto Hortegacellen ammonshoorn mensch, dementia paralytica. Immers. $^1/_{12}$ Seibert, oc. 3 Leitz op $^1/_1$.
„ 11 — „ 59 Hortegacel, ruggemerg kikker, 1360 x, op $^1/_1$.
„ 12 — „ 59 Als fig. 11.
„ 13 — „ 59 Als fig. 11.
„ 14 — „ 59 Als fig. 11.
„ 15 — „ 60 Hortegacellen, cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 16 — „ 60 Als fig. 15.
„ 17 — „ 60 Als fig. 15.
„ 18 — „ 60 Cellen uit de moleculair laag eendencerebellum, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 19 — „ 61 Als fig. 18.
„ 20 — „ 61 Gliacellen, moleculair laag eendencerebellum, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 21 — „ 61 Als fig. 20.
„ 22 — „ 62 Cellen uit de moleculair laag eendencerebellum, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 23 — „ 62 Als fig. 22.
„ 24 — „ 62 Als fig. 22.
„ 25 — „ 61 Hortegacel, cerebellum eend, moleculair laag, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 26 — „ 61 Hortegacel en gliacel cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 27 — „ 62 Hortegacel en andere celvormen cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 28 — „ 62 Zelfde celvorm als in fig. 27.
„ 29 — „ 62 Verschillende celtypen cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 30 — „ 63 Cellen als in fig. 27, 28 en 29, onderlinge samenhang, cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 31 — „ 63 Als fig. 30.

Fig. 32 — Pag. 63 BERGMANN's gliaceltype cerebellum eend, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 33 — „ 64 Overzichtsteekening moleculair laag cerebellum eend, 510 x, op $^1/_2$.
„ 34 — „ 66 Embryonale Hortegacellen, kat, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 35 — „ 66 Als fig. 34.
„ 36 — „ 66 Als fig. 34.
„ 37 — „ 66 Als fig. 34.
„ 38 — „ 69 Embryonale gliacel, kat, 1150, x op $^1/_1$.
„ 39 — „ 69 Als fig. 38.
„ 40 — „ 66 Embryonale Hortegacel, stervorm, kat, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 41 — „ 66 Embryonale Hortegacel langs een bloedvat, kat, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 42 — „ 66 Hortega-cel, kat 5 dagen oud, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 43 — „ 66 Embryonale Hortegacel, langs een bloedvat, kat, 700 x, op $^1/_1$.
„ 44 — „ 66 Embryonale Hortegacel, stervorm, kat, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 45 — „ 66 Embryonale Hortegacel langs een bloedvat, kat, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 46 — „ 67 Embryonale Hortegacel in deeling, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 47 — „ 67 Embryonale Hortegacellen, kat, vliezige vormen, 1150 x, op $^1/_1$.
„ 48 — „ 66 Als fig. 47, met een stervormige cel.
„ 49 — „ 66 Embryonale Hortegacellen, kat, syncytiale samenhang, 700 x, op $^1/_1$.
„ 50 — „ 71 Ammonshoorn norm. kat, Hortega-cellen, schematisch, 180 x, op $^3/_5$.
„ 51 — „ 71 Ammonshoorn mensch, dementia paralytica, Hortegacellen, schematisch, 180 x, op $^3/_5$.

Fig. 52 — Pag. 72 Ammonshoorn mensch, dementia paralytica, neuroglia-cel hypertrophie, 1360 x, op $^1/_2$.
„ 53 — „ 72 Als fig. 52.
„ 54 — „ 73 Groote hersenschors mensch, dementia paralytica, bij den ammonshoorn, haard met Hortega-cellen, bovenaan een bloedvat, microfoto, kleine vergrooting, op $^1/_1$.
„ 55 — „ 72 Hortegacel, hypertrophische vorm, mensch dementia paralytica, ammonshoorn, 1360 x, op $^1/_1$.
„ 56 — „ 72 Als fig. 55.
„ 57 — „ 72 Als fig. 55.
„ 58 — „ 74 Korrel-cel, glia marginalis mensch, dementia paralytica, 1360 x, op $^1/_1$.
„ 59 — „ 74 Als fig. 58.
„ 60 — „ 74 Als fig. 58.
„ 61 — „ 75 Staafjescel, ammonshoorn mensch, dementia paralytica, 1360 x, op $^2/_3$.
„ 62 — „ 75 Als fig. 61.
„ 63 — „ 75 Hortegacel, hypertophische vorm, norm. kat, buitenste laag ammonshoorn, 1420 x, op $^2/_3$.
„ 64 — „ 75 Als fig. 63.
„ 65 — „ 75 Als fig. 63.
„ 66 — „ 75 Als fig. 63.
„ 67 — „ 79 Neuronophagie vlg. Marinesco, cerebellaire kernen norm. kat, 1150 x, op $^2/_3$.
„ 68 — „ 79 Als fig. 67.
„ 69 — „ 80 Cerebellum norm. kat, grens van korrellaag en moleculair laag. Leucocyten bij een Purkinjecel, microfoto, Immers. $^1/_{12}$, 600 x, op $^1/_1$.
„ 70 — „ 81 Neuronophagie door Hortegacellen, am-

monshoorn mensch, dementia paralytica, 1360 x, op $^1/_1$.
Fig. 71 — Pag. 81 Als fig. 70, verder stadium.
„ 72 — „ 81 Als fig. 70, laatste stadium.
„ 73 — „ 84 Vaatvezels, schors der motorische zone, mensch dementia paralytica, 1360 x, op $^2/_3$.
„ 74 — „ 84 Als fig. 73, plaatselijke vernauwing der capillaire op $^1/_1$.
„ 75 — „ 83 Als fig. 73, 1050 x, op $^1/_1$.
„ 76 — „ 84 Vaatvezels cerebellum eend, 700 x, op $^1/_1$.
„ 77 — „ 84 Vaatvezels dwarsdoorsneden capillaire, mensch dementia paralytica, 700 x, op $^1/_1$.
„ 78 — „ 85 Als fig. 77, rechts bij hooge, links bij lage instelling van de micrometerschroef, op $^1/_1$.
„ 79 — „ 85 Vaatvezels, lamina zonalis mensch meningitis tuberculosa, 1360 x, op $^2/_3$.
„ 80 — „ 87 Oligodendroglia, cerebellum kat, moleculair laag, 1360 x, op $^1/_1$.
„ 81 — „ 77 Als fig. 80.
„ 82 — „ 87 Als fig. 80.
„ 83 — „ 87 Oligodendroglia cerebellum eend, moleculair laag, 1150 x, op $^2/_3$.
„ 84 — „ 87 Oligodendroglia cerebellum kat, moleculair laag, microfoto van een Cox-praeparaat, kleine vergrooting, op $^1/_1$.
„ 85 — „ 89 Neurogliacel naar Cajal, 1913.
„ 86 — „ 89 Satellietcel naar Cajal, 1923.
„ 87 — „ 89 Hortegacel, licht hypertrophisch, naar Hortega, 1920.
„ 88 — „ 100 Autolytische neurogliacel, merg cerebellum mensch, 1050 x, op $^1/_1$.
„ 89 — „ 100 Als fig. 88.
„ 90 — „ 100 Als fig. 88.

LITERATUUR OPGAVE

1. ACHUCARRO, Sur la formation des cellules à bâtonnets etc. Trabajos del labor. de invest. biol. Madrid, tomo 6, 1908.
2. ACHUCARRO, Notas sobre la estructura y funcionas de la neuroglia. Trab. del lab. de invest. biol. Madrid, tomo II, 1913.
3. AGDUHR, Studien ueber die postembryonale Entwicklung der Neuronen etc. Journ. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 25, 1920.
4. AGDUHR, Is the post-enbryonic growth of the nervous system due only to an increase in size or also to an increase in number of the neurones? Kon. Akad. v. Wetenschappen, Deel 27, 1919.
5. ALZHEIMER, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia, Nissl's histopath. Arbeiten, Bd. 3, 1910.
6. BAILEY & HILLER, The interstitial tissues of the C.N.S., a review. Journ. of nerv. a. ment. disease, 1924.
7. BAILEY & HILLER, Tumors of the gliomagroup. Lippincott, 1926.
8. BECHOLD, Die Kolloide in Biologie und Medizin, 1919.
9. BEHNSEN, Ueber die Farbstoffspeicherung im Z.N.S. der weiszen Maus in verschiedenen Alterszuständen. Zeitschr. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat. 1927.
10. BLUM, „Formaldehyd". Enzyclopaedie der mikr. Techn. 1910.
11. BOK, Pathologische glia en celbegrip. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1926.
12. BOLSI, Nueve ricerche sull'impregnazione argentea del tessuto nervoso & particolarmente della nevroglia & microglia. Rivesta di path. nerv. & ment. 1927.
13. BOLSI, Placche senile & microglia. Riv. di path. nerv. & ment. 1927.
14. BRODMANN, Vergleichende Lokalisationslehre der Groshirnrinde. Leipzig 1909.
15. CAJAL, Estructura de los centros nerviosos de los aves. Rivesta trimest. de histol. norm. y pathol. 1888.
16. CAJAL, Les conduits de Golgi-Holmgren du protoplasma nerveux et le réseau péricellulaire de la membrane. Trabaj. del labor. 1908.
17. CAJAL, Las formulas del proceder del nitrato de plata reducido y sus efectos sobre los factores integrantes de las neuronas. Trabaj. del labor. Madrid, tomo 8, 1910.
18. CAJAL, Contribution al conocimiento del neuroglia en el cerebro humano. Trabajos del labor. Madrid, tomo II, 1913.
19. CAJAL, El proceder del oro-sublimado para la coloracion de la neuroglia. Trabajos del labor. Madrid, tomo 14, 1916.
20. CAJAL, Algunas consideraziones sobre la mesoglia. Trabajos del labor. Madrid, tomo 18, 1920.
21. CAJAL, Una modificacion del metodo de Bielschowski para la im-

pregnacion de la neuroglia comun y mesoglia y algunos consejos acerca de la tecnica del oro-sublimado. Trabaj. del labor. 1920.
22. CAJAL, Una formula argentica especialmente applicable a los cortes del cerebelo y algunas consideraziones sobre la teoria de Liesegang acerca del principio del metodo del nitrato de plata reducido. Trabajos del labor. Madrid, tomo 19, 1921.
23. CAJAL, Contribution à la connaissance de la névroglie cérébrale et cérébelleuse dans la paralysie générale progressive. Travaux du labor. etc. Madrid, 1925.
24. CAJAL, Ueber Gliaveränderung bei der Paralyse. Zeitschr. f. neurol. u. psych. 1926.
25. CERLETTI, Zur Stäbchenzellenfrage. Folia Neurobiol. Bd. 3. 1910.
26. CERLETTI, Sulla neuronofagia & supra alcuni rapporti normali & patologici fra elementi nervosi ad elementi non nervosi. Annali del'Instit. Psichiatr. di Roma. 1902—1903.
27. DROOGLEEVER FORTUYN, Changements histologiques dans l'écorce cérébrale de quelques rongeurs. Travaux du labor. Madrid, tome 22,1924.
28. EISATH, Normale und pathologische Histologie der menschlichen Neuroglia. Monatschr. f. psych. u. neurol. Bd. 20.
29. EISATH, Weitere Beobachtungen über das menschliche Nervenstützgewebe. Archiv f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 48, 1911.
30. FANANAS, Contribucion al estudio de la neuroglia del cerebelo. Trabajos del labor. Madrid, 1916.
31. FIEANDT VON, Beiträge zur Frage nach der feineren Struktur des Gliagewebes. Zieglers Beiträge, Bd. 51, 1911.
32. FLATAU u. HANDELSMANN, Ueber die experimentell erzeugten Abzesse im Rückenmark und die leucocytaire Neuronophagie. Neurologge Polske Bd. 3.
33. GANS, Del Rio Hortega's derde element van het centrale zenuwstelsel. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1923.
34. GANS, Die Darstellung des Hortegaschen dritten Elements im Zentralnervensystem. Zeitschr. f. wiss. mikr. Bd. 40. 1923.
35. GÄRTNER, Theorie der Gold-sublimatmethode zur Darstellung der protoplasmatischen Glia nach Ramon y Cajal. Zeitschr. f. wiss. mikr. 1926.
36. HAAN DE, Die Phagocytose als Ausdruck des Lebens der Leucocyten. Pflügers Archiv. f. die ges. Physiol. 1922.
37. HELD, Ueber die Neuroglia marginalis der menschlichen Grosshirnrinde. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. 26.
38. HELDER, Over den bouw der neuroglia. Dissertatie Groningen, 1898.
39. HERINGA, Eene nieuwe gelatine-vriesmethode voor het vervaardigen van mikroskopische praeparaten. Ned. tijdschr. v. Gen. 1921.
40. HERINGA, Onderzoekingen over den bouw en de beteekenis van het bindweefsel. Ned. Tijdschr. b. Gen. 1922.

41. Hirsch u. Jacobs, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Fixierung. Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. anat. 1926.
42. Holzer, Ueber die Bestandteile des Heldschen Syncytiums. Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych. Bd. 87, 1923.
43. Kappers Ariens, De phylogenetische ontwikkeling van de hersenklieren, plexus chorioidei en der glia. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1918.
44. Kruyt, Inleiding tot de physische chemie. 1924.
45. Kruyt, Adsorptie. 1926.
46. Levaditi, Sur la neuronophagie. Comptes rendus de la soc. de biol. 1914.
47. Levaditi, & Pignot, La neuronophagie dans la poliomyélite. Annales de l'institut Pasteur. 1914.
48. Levi, La capsule delle cellule dei gangli sensitivi, penetrazione di fibre collagene nel loro protoplasma. Monit. Zoolog. Ital. Bd. 18, 1907.
49. Lewandowski, Handbuch der Neurologie. 1910.
50. Liesegang, Untersuchungen über die Golgifärbung. Journ. f. Psych. u. Neurol. Bd. 17, 1910—1911.
51. Liesegang, Ueber die Colloidchemie des Gehirns. Zeitschr. f. allgem. Physiol, Verworn. Bd. 11, 1910.
52. Liesegang, Achaatprobleme. Centralblatt f. Miner. Geol. u. Palaeont. 1911.
53. Lotmar, Beiträge zur Histologie des Glioms. Nissl's histol. u. histopathol. Arbeiten. Bd. 6, 1918.
54. Marchand, Untersuchungen über die Herkunft der Körnchenzellen des Zentralnervensystems. Beiträge zur path. anat. Ziegler. Bd. 45, 1909.
55. Marinesco, La cellule nerveuse. Paris 1909.
56. Marui Kiyoyasu & Shohei Arai, Histopathologische Untersuchungen bei der experimentellen Gehirnverletzung etc. Neuropath. Labor. psych. Klin. Univ. Sendai. Mitteil. über alg. Path. u. path. Anat. 1923.
57. Marui Kiyoyasu, On the finer structure of the synapse of the Mauthnercell etc. Journ. of comp. neurol. 1918.
58. Marui Kiyoyasu, The effect of overactivity on the morphological structure of the synapse. Journ. of comp. neurol. 1919.
59. Mayer, Ueber Beizen und Beizenfarbstoffe. Zeitschr, f. wiss. Mikr. 1915.
60. Merzbacher, Einfaches Verfahren zur Darstellung von Gliastrukturen. Journ. f. Psych u. Neurol. Bd. 12, 1909.
61. Merzbacher, Untersuchungen über die morphologie und Biologie der Abraumzellen im Zentralnervensystem. Histol. u. histopath. Arbeiten 1909.
62. Metz & Spatz, Die Hortegaschen Zellen und ihre funktionelle Bedeutung. Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych. Bd. 89, 1924.

63. Metz, Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel. Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 1926.
64. Möllendorff, Fibrocyten im Bindegewebe. Zeitschr. f. Zellgew. u. Mikr. Anat. Forsch. 1926.
65. Möllendorff, Das Fibrocytennetz im lockeren Bindegewebe, seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme am Stoffwechsel. Zeitschr. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat. 1926.
66. Müller Erik, Studien über Neuroglia. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 55, 1899.
67. Nieuwenhuise, Algemeene histopathologie van het zenuwstelsel. Leerboek der zenuwziekten Bouman & Brouwer.
68. Penfield, La microglie et son rapport avec la dégénération névrogliale dans un gliome. Travaux du labor. Madrid, tome 22, 1924.
69. Penfield, & Cone, The acute regressive changes of neuroglia. Journ. f. psych. u. neurol. 1926.
70. Physical Society of London, and the optical society, a discussion on „the making of reflecting surfaces" held on 26-XI-1920, Fleetway Press.
71. Rio Hortega Del, Sobre la verdadera significacion de las celulas neuroglicas llamadas amiboides. Bolet. de la soc. Espan. de biol. 1918—1919.
72. Rio Hortega Del, El tercer elemento de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. Bolet. de la soc. Espan. biol. 1919.
73. Rio Hortega Del, Coloracion rapida de tejidos normales y patologicos con carbonato de plata ammoniacal. Bolet de la soc. Espan. de biol. 1919.
74. Rio Hortega Del, La microglia y su trasformacion en celulas en bastoncito y cuerpos granulo-adiposos. Trabajos del labor. Madrid, 1920.
75. Rio Hortega Del, El tercer elemento de los centros nerviosos. Histogenesis y evolucion normal, exodo y distribucion regional de la microglia. Memor. de la real soc. Espan. de hist. natur. tomo II, 1921.
76. Rio Hortega Del, La glia de escasas radiaciones (oligodendroglia). Bolet. de la real soc. Espan. de hist. natur. 1921.
77. Rio Hortega Del, Son homologables la glia de escasas radiaciones y la celula de Schwann? Bolet. de la soc. Espan. de biol. 1922.
78. Rio Hortega Del, La névroglie et le troisième élèment des centres nerveux. Bull. Soc. des Scienc. médic, & biol. Montpellier. 1925.
79. Robertson, Textbook of pathology of mental diseases. Clay, Edinburgh 1900.
80. Robertson Milne, Neuronophagy. Review of neurol. a. psych. 1909.
81. Rosental, Experimentelle Studien über amoeboide Umwandlung der Neuroglia. Histol. u. histopath. Arbeiten. Bd. 6, 1913.

82. Rossi, La névroglie corticale dans la paralysie progressive. Arch. Ital. de biol. Tome 48, 1918.
83. Rubaschkin, Studien über Neuroglia. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 64, 1904.
84. Schaffer, Normale und pathologische Neuroglia. Hirnpathol. Beiträge aus dem hirnpathol. Instit. der Univ. Budapest, 1915.
85. Schiefferdecker, Ueber Glia und Nervengewebe. Arch. f. Anat. u. Phys. 1915.
86. Schneider, Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere. 1902.
87. Serra, Notas sobre las gliofibrillas de la rana. Trabajos del labor. Madrid, tomo 19, 1921.
88. Spatz, Ueber Säurebildung bei der Formolfixation. Abhandl. d. Deutsch, pathol. Gesellschaft. 1923.
89. Struwe, Ueber die Fettspeicherung der drei Gliazellarten. Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 1926.
90. Terrazas, Notas sobre la neuroglia del cerebelo etc. Rivesta trimestral micrografica. 1897.
91. Timmer, Der Anteil der Microglia und Macroglia am Aufbau der senilen Plaques. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1925.
92. Ulrich, Beiträge zur Kenntniss der Stäbchenzelle. Monatschr. f. psych. u. Neurol. Bd. 28, 1910.
93. Vries de, Experimentelle Untersuchungen über die Rolle der Neuroglia bei secundärer Degeneration grauer Substanz. Arbeit. aus dem hirnanat. Instit. der Univ. Zürich. 1909.
94. Winkler & Potter, An anatomical guide to experimental researches on the cat's brain. Versluys, Amsterdam 1914.
95. Winkler Junius, The development of the protoplasm in the reactive neuroglia cell. Psych. e. neurol. bladen 1917.
96. Winkler Junius, Neurogliaveranderingen bij carcinoom metastasen in de hersenschors. Psych. en neurol. bladen. 1918.
97. Winkler Junius, Het epicerebrale, perivasculaire lymphstelsel van His ten opzichte van de marginale en perivasculaire glia. Psych. en neurol. bladen, 1919.
98. Winkler Junius, Eenige opmerkingen over de histogenese van het glioma cerebri en over het verschil in histologischen bouw tusschen glioomweefsel en reactieve neuroglia. Psych. en neurol. bladen, 1920.
99. Winkler Junius, The signification of neuroglia in a case of sclerosis multiplex. Psych. en neurol. bladen, 1921.
100. Winkler Junius, Over den histologischen bouw van gliomen in verband met Ramon y Cajal en del Rio Hortega's opvattingen over het neurogliaweefsel. Psych. en neurol. bladen, 1925.
101. Winkler Junius, De beteekenis van del Rio Hortega's neuroglia onderzoek voor de histopathologie van het centrale zenuwstelsel. Psych. en neurol. bladen, 1926.

h. 8363.

STELLINGEN

I

Phagocytose bij zoogdieren kan niet als kenmerk gelden voor den mesodermalen aard der phagocyteerende cel.

II

Bij de levercirrhose is de beschadiging der levercel het primaire, de bindweefselverandering het secundaire.

III

Bij niet geheel typische verschijnselen van ulcus juxtapyloricum denke men bij de differentieel diagnose aan cysten in het pylorus-gebied.

IV

Bij de jodiumtherapie van schildklierafwijkingen is zeer waarschijnlijk niet het anorganische jodium werkzaam.

V

In geval van twijfel aan de diagnose tumor van het ruggemerg, verdient het aanbeveling de proef van QUACKENSTEDT uit te voeren.

VI

De phagocytaire werkzaamheid eener cel is niet evenredig met hare algemeene werkzaamheid.

VII

Bij het stellen van de prognose van het glioom, is behalve de localisatie van het gezwel, het histologisch onderzoek van het grootste belang.

VIII

De behandeling van den voorsten tongkanker behoort eene gcombineerde chirurgische en radiologische te zijn.

IX

Is er geen te veel aan artsen.

X

De studie der pathologische veranderingen aan de Hortega-cellen is van belang voor de localisatie van ziekteprocessen in de hersenen.