



Lepra bubalorum

<https://hdl.handle.net/1874/319431>

LEPRA BUBALORUM

I

L. W. M. LOBEL

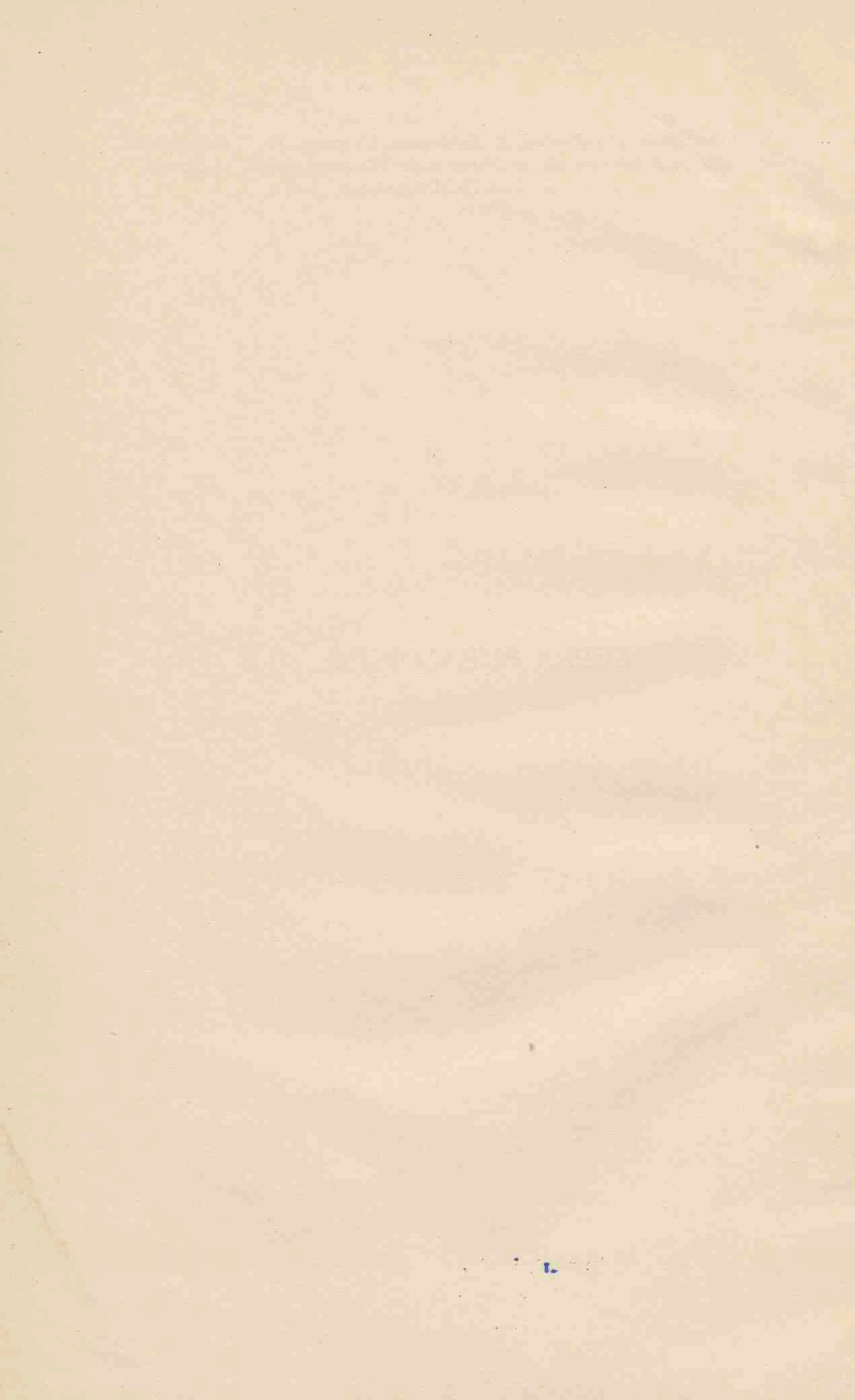
BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

A-92-192-1934 F

*Uit het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg, Directeur: Dr C. Bubberman
en het Pathologisch Instituut van de Faculteit der Veeartsenijkunde te Utrecht,
Directeur: Prof. Dr. H. Schornagel.*

LEPRA BUBALORUM

I



LEPRA BUBALORUM

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE VEEARTSENIJKUNDE AAN
DE RIJKS-UNIVERSTEIT TE UTRECHT OP GEZAG
VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. C. W. STAR
BUSMANN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN
DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER VEE-
ARTSENIJKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG
3 JULI 1934, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR, DOOR

LOUIS WILLEM MACHIEL LOBEL

GEBOREN TE UTRECHT

1934

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS, UTRECHT



Aan de nagedachtenis van mijn Vader.

Bij het voltooien van dit proefschrift is het mij een behoefte U, Hoogleraren, Conservatoren en Prosectoren der voormalige Veeartsenijkundige Hoogeschool, mijn groote erkentelijkheid te betuigen voor hetgeen gij tot mijn vorming hebt bijgedragen.

U, Hooggeleerde SCHORNAGEL, Hooggeachte Promotor, ben ik grooten dank verschuldigd voor de gastvrijheid en de voorlichting, welke ik in het afgelopen jaar in Uw Instituut heb mogen genieten. Zeer veel van Uw tijd hebt gij mij gegeven, Uw aanwijzingen en beschouwingen zijn voor mij een waardevolle steun geweest bij de uitwerking van mijn onderzoek. De kennis en het inzicht, hierdoor verkregen, zullen een goede grondslag blijven vormen voor de verdere voortzetting van deze studie.

Gij, Hooggeleerde DE JOSSELIN DE JONG, VAN LEEUWEN en SNIJDERS, hebt mij welwillend in de gelegenheid gesteld mijn bevindingen aan Uw kritisch oordeel te toetsen en gij hebt mij vergelijkingsmateriaal verschaft. Ten zeerste ben ik U dankbaar voor den steun, die dat mij bij mijn arbeid heeft gegeven.

U, Zeergeleerde HOOGLAND, dank ik voor de wijze, waarop gij mij in de histologische bestudeering van het meegenomen materiaal hebt ingeleid. Uw kritische geest en de leerzame discussies worden door mij ten zeerste gewaardeerd.

Gaarne maak ik van deze gelegenheid gebruik om U, Hoogedelgestrengte WELLENSTEIN, Directeur van Economische Zaken in Nederlandsch-Indië, mijn dank te betuigen voor Uw zeer gewaardeerde hulp, waardoor het mij mogelijk werd gemaakt met den steun van Uw Departement een gedeelte van het onderzoek in Nederland te voltooien. Ook U, Hoogedelgestrengte KOK, Hoofd van den Burgerlijken Veeartsenijkundigen Dienst in Nederlandsch-Indië, betuig ik mijn welgemeenden dank voor de daarbij verleende bemiddeling, zoowel als voor de medewerking van Uwen Dienst bij het opsporen van ziektegevallen.

In het bijzonder richt ik mij tot U, Zeergeleerde BUBBERMAN, Hooggeachte Chef. Als Directeur van het Veeartsenijkundig Instituut hebt gij mij steeds in de gelegenheid gesteld, datgene te doen, wat in het belang van dit onderzoek wenschelijk werd geacht. Uw voortdurenden steun, bij de uitwerking van dit proefschrift verleend, gedenk ik met groote erkentelijkheid. Mijn latere vorming heb ik voor een belangrijk deel aan Uw leiding en Uw raadgevingen te danken. Het verheugt mij ten zeerste U daarvoor op deze plaats mijn welgemeenden dank te kunnen betuigen.

Voorts aan allen, die mij in den loop van dit onderzoek met raad en daad behulpzaam zijn geweest, mijn hartelijken dank; in het bijzonder aan de conservatoren MEIJLING, SCHULTZE en TEN THIJE; aan de Hoofden van Provinciale Veeartsenijkundige Diensten in Nederlandsch-Indië en aan de collegae CHOUFOUR, TREFFERS en SCHROOTS, voor het opsporen van ziektegevallen; aan de assistenten DJAENOEDIN en ROZA.

Den heer VAN DER BILT betuig ik mijn hartelijken dank voor de technische verwerking van het zoo moeilijk te bewerken materiaal der buffelhuid; de heeren HUIJMANS en WITMANS voor de verzorging van het fotografische gedeelte.

Ten slotte herdenk ik hierbij mijn helaas te vroeg ontslapen, ijverigen analyst SCHMIDTHAMER, wiens nagedachtenis onafscheidelijk aan mijn werk te Buitenzorg is verbonden.

INHOUD.

	Blz.
I. Inleiding	3
II. Voorkomen	5
III. Klinische waarnemingen en bacteriologisch onderzoek	9
a. Beschrijving der ziektegevallen	10
b. Klinische verschijnselen en verloop	38
c. Bacterioscopie	44
d. Kweekproeven	52
e. Infectieproeven	57
f. Tuberkulinaties	61
IV. Pathologisch anatomisch- en histologisch onderzoek .	62
a. Techniek.	63
b. Beschrijving van weefselstukjes en praeparaten . .	73
c. Het macroscopische beeld	145
d. Het microscopische beeld	149
V. Differentieel-diagnostiek.	188
VI. Vergelijkende Pathologie	192
a. Lepra, in het bijzonder lepra tuberosa bij den mensch	193
b. Vergelijking der huidknobbelziekte bij buffels met lepra tuberosa bij den mensch	215
VII. Nomenclatuur. Diagnostiek	221
VIII. Samenvatting. Conclusie	223
Literatuuropgave	231
Foto's.	

I. INLEIDING.

Door Kok en Roelsi werden in 1926 onder den titel „huid-tuberculose (?) bij buffels” drie ziektegevallen bij slachtbuffels te Semarang beschreven, welke gekenmerkt waren door de aanwezigheid van knobbels in huid en subcutis. In deze knobbels vonden zij zuurvaste staafjes en korrels, waarvan vermoed werd, dat het geen tuberkelbacillen waren. Dit vermoeden werd versterkt door het negatieve resultaat van enkele cultuurentingen en infectieproeven bij cavia's. Zij vestigden hiermede de aandacht op een bij buffels nog onbekend ziektebeeld en uitten daarbij de veronderstelling, dat het misschien wel een soort van lepra zou kunnen zijn. Daar deze veronderstelling niet vergezeld ging van een toelichting omtrent de vermeende overeenkomst van deze ziekten, werd er destijds geen aandacht aan besteed. Thans, achteraf, blijkt het een zeer goede veronderstelling te zijn geweest.

Sindsdien gelukte het, met medewerking van den Burgerlijken- en Provincialen Veeartsenijkundigen Dienst, om 8 ziektegevallen voor nader onderzoek aan het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg ter beschikking te krijgen. Het daar verrichte onderzoek omvatte voornamelijk klinische waarnemingen en bacteriologisch onderzoek, in het bijzonder kweekproeven en dierentingen, benevens op kleine schaal verrichte onderzoekingen van weefselcoupes. In den loop van dit onderzoek bleek, dat deze ziekte — die voorloopig werd aangeduid als „huidknobbelziekte bij buffels” — uit een oogpunt van vergelijkende pathologie, in het bijzonder ten opzichte van lepra bij den mensch, inderdaad alle aandacht waard is. De diverse bevindingen leidden ten slotte tot het inzicht, dat een uitvoerig histo-pathologisch onderzoek belangrijke aanwijzingen zou kunnen geven omtrent den aard van dit lijden.

Tot dat doel werd materiaal uit Indië mee naar Europa genomen, ter onderzoek aan het Pathologisch Instituut van de Faculteit der

Veeartsenijkunde te Utrecht. Het daar verrichte histologische onderzoek wordt in deze publicatie het uitvoerigst behandeld.

Mogen deze onderzoekingen er toe bijdragen, dat voor deze buffelziekte in wijden kring de belangstelling wordt opgewekt, die haar uit een oogpunt van vergelijkende pathologie ongetwijfeld toekomt.

II. VOORKOMEN.

De door Kok en Roesli waargenomen gevallen van huidknobbelziekte bij drie buffels waren alle afkomstig uit de afdeeling Demak van den veeartsenijkundigen ambtskring Semarang.

De opvolgend gouvernementsveearts te Semarang, Treffers, op de ziekte attent gemaakt door zijn voorganger, onderkende twee gevallen, respectievelijk in 1925 en 1926.

Het duurde daarna langen tijd, voordat nieuwe gevallen werden waargenomen, terwijl inmiddels Treffers te Semarang werd opgevolgd door Schroots. Daartoe uitgenoodigd vanwege het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg zocht deze naar nieuwe gevallen in zijn ambtskring en vond er twee in het jaar 1929. Sindsdien werden uit den ambtskring Semarang geen nieuwe gevallen gerapporteerd; de gouvernementsveearts Schroots werd inmiddels weer door anderen opgevolgd.

In het jaar 1930 vermeldde de gouvernementsveearts Choufour te Serang in een van zijn maandverslagen het voorkomen van een met huidknobbels gepaard gaande aandoening bij buffels. Het toeval wilde, dat Kok inmiddels Inspecteur van den Veeartsenijkundigen Dienst in West-Java was geworden en onmiddellijk de aandacht van Choufour vestigde op de mogelijkheid, dat de waargenomen ziekte identisch zou kunnen zijn met de vroeger in Semarang onderzochte ziektegevallen.

Sindsdien heeft Choufour, daartoe mede aangespoord vanwege het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg, bij voortduring zijn aandacht aan deze ziekte gewijd. Hieraan moet een bijzondere beteekenis worden gehecht, daar in Bantam jaarlijks in vele streken de geheele buffelstapel praeventief geënt wordt tegen buffelsepticaemie. In het jaar 1930 bedroeg het aantal geënte dieren b.v. ruim 35000. Tijdens deze entingen werd speciaal op het voorkomen van huidknobbels gelet. Desondanks onderkende hij in het jaar

1930 slechts twee nieuwe gevallen en in elk der jaren 1931 en 1932 weer één. Ook al neemt men in aanmerking, dat tijdens de massale entingen een nauwkeurig individueel onderzoek onmogelijk is, dan kan toch niet anders worden geconcludeerd, dan dat deze huidknobbelziekte sporadisch onder buffels voorkomt.

Een bijzonderheid is, dat de beide in 1930 aangetroffen buffels, respectievelijk 6 en 8 jaar oud, kinderen waren van één moeder. Volgens verhalen van de eigenaars, waaraan echter weinig waarde te hechten valt, zou de oudste de ziekte al gehad hebben, toen de jongste geboren werd. De moeder zou nimmer verschijnselen van huidknobbelziekte hebben gehad.

De 8 door *Treffers*, *Schroots* en *Choufour* onderkende ziektegevallen werden door het Veeartsenijkundig Instituut aangekocht voor observatie en onderzoek.

Kort voor mijn vertrek uit Indië werd de gouvernementsveearts *Treffers*, teruggekeerd van buitenlandsch verlof, te Cheribon geplaatst. Reeds spoedig zond hij materiaal ter onderzoek op van buffels, verdacht te lijden aan deze — hem uit eigen ervaring reeds bekende — huidknobbelziekte. Ten deele leverde dit onderzoek positieve resultaten op; de aankoop van deze dieren werd echter voorloopig opgeschort. In den loop der maanden Maart, April en Mei 1933 kon aldus bij vier buffels uit den veeartsenijkundigen ambtskring Cheribon de diagnose huidknobbelziekte op grond van het microscopisch onderzoek van uitstrijkpraeparaten worden gesteld.

Ten slotte werd, reeds in Holland zijnde, van *Bubberman* een opgave ontvangen van gevallen van huidknobbelziekte, in het tijdsverloop van Juni 1933 tot en met April 1934 door onderzoek van uitstrijkpraeparaten te Buitenzorg geconstateerd. Het waren zes gevallen, waarvan twee afkomstig uit den ambtskring Cheribon (*Treffers*), twee uit de omgeving van Batavia (*Le Coultre*) en twee uit de onderafdeeling Paloe op Celebes (*Hoetamadi*). Volgens den gouvernements indisch veearts *Hoetamadi* zou de ziekte in meerdere kampongs op de Paloevlakte voorkomen; dit moet echter nog nader worden onderzocht. In elk geval is het voorkomen van deze ziekte thans ook reeds op Celebes geconstateerd.

Het totaal aantal geconstateerde gevallen bedraagt dus volgens deze opgaven 21 (zie staat I).

Uit de ondervindingen, door *Choufour* in Bantam opgedaan,

STAAT I.

Geconstateerde gevallen van huidknobbelijke bij buffels in Nederlandsch-Indië.

Datum	Geslacht	Leeftijd in jaren	Provincie	Veeartsnij-kundige ambtskring	BIJZONDERHEDEN
April 1925	stier	7	Midden-Java	Semarang	afdeeling Demak, dessa Semalaranganjar.
" "	koe	9	"	"	afdeeling Demak.
" "	"	9	"	"	afdeeling Demak.
Aug. 1926	"	6	"	"	dessa Moethardjo, onderdistrict Genoek, district Mranggen, regentschap Demak.
Mei 1926	"	4	"	"	dessa Gambilangoe, onderdistrict en district Kalwoengoe, regentschap Kendal.
April 1929	"	7	"	"	regentschap Demak.
" "	"	5	"	"	regentschap Demak.
Aug. 1930	"	8	West-Java	Serang	dessa Laboean, onderdistrict en district Laboean, nabij de Westkust van de residentie Bantam.
" "	"	6	"	"	dessa Bama, onderdistrict en district Laboean, nabij de Westkust van de residentie Bantam.
Dec. 1931	"	9	"	"	dessa Tjilangkahan, onderdistrict Tjilangkahan (Malingping), nabij de Zuidkust van de residentie Bantam.
Nov. 1932	"	7	"	"	dessa Pontang, ten Noord-Oosten van Serang, nabij de Noordkust van de residentie Bantam.
Maart 1933	—	—	"	Cheribon	dessa Tjühdeung hillr, onderdistrict Tjidahoe, regentschap Koenigan.
April "	koe	4 à 5	"	"	dessa Tendolajar, regentschap Koenigan.
Mei "	—	—	"	"	contractbuffel van de suikerfabriek Kadipaten.
" "	koe	8	"	"	dessa Windoedjanten, onderdistrict Kadoegede, regentschap Koenigan.
Juni "	"	—	"	"	dessa Poetat, onderdistrict Lemahabang, regentschap Cheribon.
Oct. "	"	± 2	"	"	dessa Lebakwangi, onderdistrict Lebakwangi, regentschap Koenigan.
" "	"	—	"	Batavia	dessa Tjengkarang, gelegen aan den weg van Batavia naar Tangerang.
Nov. 1934	—	—	"	"	dessa Batoetjeper, ± 3 K.M. verwijderd van dessa Tjengkarang.
Jan. 1934	—	—	Celebes	Manado	kampong Kamondji, onderafdeeling Paloe.
April "	koe	13	"	"	kampong Baliase, onderafdeeling Paloe.

blijkt overtuigend dat deze huidknobbelziekte in streken waar ze werd geconstateerd, tóch slechts zeer sporadisch voorkomt.

Dat de ziekte in Nederlandsch-Indië slechts beperkt zou zijn tot die streken, waarin tot heden ziektegevallen werden waargenomen, is echter niet te aanvaarden. Het meerendeel der gevallen werd onderkend door personen, die de ziekte toevallig reeds kenden, op de belangrijkheid ervan speciaal attent waren gemaakt en bovendien speciaal naar nieuwe ziektegevallen zochten. Dit wijst er op, dat ook elders ongetwijfeld deze huidknobbelziekte zal worden waargenomen, zoodra de belangstelling ervoor voldoende is gewekt. Een groote moeilijkheid is echter, dat de eigenaren het lijden als volkomen onschuldig beschouwen, daar de dieren er — voor zoover het lijden tot nu toe bekend is — niet in hun arbeidsprestaties door worden belemmerd. Zij zullen dus ook nimmer de aandacht vestigen op ziektegevallen, die zich bij hun buffels voordoen.

Een onderzoek naar het voorkomen van deze ziekte zal derhalve slechts kunnen worden ingesteld door stelselmatig naar nieuwe gevallen te gaan zoeken. Dat de ziekte daarbij zal blijken veel meer voor te komen, dan tot heden bekend werd, is wel zeer waarschijnlijk.

III. KLINISCHE WAARNEMINGEN EN BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK.

Ten behoeve van deze, aan het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg verrichte onderzoekingen, werden in den loop der jaren 1925 tot 1932 acht buffels, lijdende aan huidknobbelziekte, aangekocht. Dit waren, na de door K o k en R o e s l i beschreven drie patiënten, de eenige ziektegevallen, die in deze tijdsperiode werden onderkend (zie Staat I).

Reeds spoedig bleek het lijden een zeer chronisch karakter te hebben, zoodat langdurige, jarenlange observatie noodig werd geoordeeld, om eenig inzicht te krijgen omtrent het verloop der ziekte. Van de acht buffels werden er om deze reden ultimo Mei 1933 te Buitenzorg vier in observatie achtergelaten. Hiervan werd er sindsdien één blijkens nagekomen berichten gedood, zoodat er thans nog drie van de acht buffels te Buitenzorg in observatie zijn.

III a. BESCHRIJVING DER ZIEKTEGEVALLEN.

De buffels werden bij ontvangst onmiddellijk in isolatiestallen geplaatst en gedurende het geheele ziekteverloop afgezonderd gehouden.

GEVAL I.

Buffel no. 163, ontvangen door bemiddeling van den gouvernemensveearts *Treffers*. Afkomstig uit de dessa Moetihardjo, onderdistrict Genoek, district Mranggen, regentschap Demak van den veeartsenijkundigen amtskring Semarang. De door *Treffers* vóór de verzending verrichte ophtalmo- en subcutane tuberkulinaties met bovine tuberkuline hadden negatieve resultaten opgeleverd.

1-9-'25. Buffelkoe, leeftijd \pm 5 jaar.

Voedingstoestand goed, huid soepel met normale haarbekleding en grijze huidkleur. Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt over het lichaam verdeeld:

Plaats	Aantal	Grootte
Vóórzijde linkerboeg	8	5 tot 48 m.m.
Vóórzijde linker ellebooggewricht	2	20 en 36 ..
Zijvlakte onderarm links	3	15 tot 32 ..
Linker halsvlakte (halsadergroeve)	6	6 .. 20 ..
Rechter borstwand en schouderstreek	10	12 .. 42 ..
Vóórzijde rechterspronggewricht	2	18 .. 35 ..

De knobbels liggen in elke streek meerendeels dicht bijeen, on-

regelmatig gerangschikt, soms op een conglomeraat lijkend, maar bij betasting zijn ze toch steeds als afzonderlijke gezwellen te voelen. De vorm is plat-rond (alléén bij de kleinste knobbels) tot ovaal-rond en duidelijk omschreven. De consistentie der kleine knobbels is hard, bij de allergrootste soms met fluctuatie. De verbinding met de huid is meer of minder duidelijk, maar geen der knobbels ligt geheel los in de subcutis. De bovenliggende epidermis is, vooral bij de kleinere knobbels, eenigszins over het knobbelweefsel heen te verschuiven, maar dit blijft toch steeds beperkt tot een geringe dislocatie. De epidermis vertoont ter plaatse van de knobbels geen afwijkingen; huidkleur en beharing zijn normaal.

Een uitzondering hierop maakt één der knobbels op de rechter schouderstreek. Deze is 15×10 mm., rond-ovaal, hard van consistentie. Midden over de lengterichting van dezen knobbel is de huid gelaedeerd; er is een spleetvormige opening met een droge korstachtige oppervlakte, die vast aan de onderlaag verbonden is.

Alle knobbels veroorzaken in meerdere of mindere mate een promineeren der huid boven de omgeving, zoodat ze alle — de kleinste echter slechts zeer flauw — bij inspectie kunnen worden onderkend. Bij betasten en bij druk schijnt geen pijn te worden veroorzaakt.

16-9-'25. Operatief 3 knobbels uitgenomen, groot 20, 28 en 36 mm. De consistentie is bij alle ten deele hard als van peesweefsel, ten deele mortelachtig, met kleine zanderige stukjes in een dikke witte pasta. Het aspect op doorsnede is vettig-vochtig, wit tot geelbruin, onregelmatig geteekend, a.h.w. gemarmerd. Het weefsel laat zich op de harde gedeelten slechts met moeite van de sneevlakte afstrijken, bevat hier enkele speldeknopgrootte kalkhardjes, maar geen weefselervloeiing.

31-10-'25. Operatief 3 knobbels uitgenomen. Hierbij zijn 2 groote knobbels (42 en 48 mm.) met sterke weefselervloeiing en detritusmassa. Bij den andere, groot 19 mm., is het weefsel ten deele nog hard, ten deele vervallen tot een mortelachtige consistentie, die geelwit van kleur is.

11-3-'26. Gedood door halssnede.

Gedurende de $6\frac{1}{2}$ maand der observatie werden generlei veranderingen in den algemeenen toestand en in de huidprocessen waargenomen, behoudens bij den knobbel met spleetvormige ope-

ning op de rechter schouderstreek. Deze huidlaesie genas langzaam in enkele maanden door dichtgroeiing der epidermis vanuit de randen. De knobbel bleef hierbij in vollen omvang bestaan, behield echter na herstel der huidbedekking een streepvormig ingetrokken litteeken over het midden van haar lengterichting.

De knobbels maakten overigens den indruk geen actieve processen meer te zijn.

De lichaamstemperatuur bleef beneden 39° , (hoogste ochtendtemp. 37.9° , hoogste avondtemp. 38.9°), met de navolgende uitzonderingen:

<i>Datum</i>	<i>v.m.</i>	<i>n.m.</i>
5- 9-'25	38.3	39.4
6- 9-'25	39.6	39.5
7- 9-'25	37.8	37.6
23- 9-'25	39.0	38.7
12-10-'25	38.6	39.1
13-10-'25	39.1	39.5
14-10-'25	39.5	40.2
15-10-'25	39.7	41.1
16-10-'25	38.0	38.4
18-11-'25	38.0	39.1
30-11-'25	37.9	39.0
1-12-'25	38.3	39.3
2-12-'25	38.8	39.0
22- 1-'26	38.6	41.7

Locale of algemeene huidverschijnselen werden tijdens de temperatuursverhoogingen nimmer waargenomen.

Sectie: Aantal, vorm en ligging der knobbels komen overeen met de klinische beschrijving. De oppervlakte der knobbels, voor zoover niet vlak tegen de cutis aangelegen, is glad en vormt een scherpe afscheiding tegenover het omringende bindweefsel. De kleine knobbels blijken op doorsnede te bestaan uit hard weefsel, dat geelwit tot geelbruin van kleur is, a.h.w. gemarmerd. De grootste knobbels

vertoonen in dit harde weefsel meerdere kleine witte plekjes (kalkhaardjes?); naast dit harde weefsel ook een mortelachtige substantie. Bij enkele zijn er bovendien gedeelten met sterkere weefselvervloeiing; deze draagt geen zuiver purulent karakter, maar is een mengsel van geelwit vocht en kleine necrotische weefselvlokjes.

De knobbel met het streepvormige litteken blijkt bij doorsnijden geheel uit hard weefsel te bestaan, dat dicht tegen de cutis aan ligt.

De linker boegklier is iets grooter dan de rechter boegklier, zonder zichtbare haarden.

GEVAL II.

Buffel no. 169, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts **Treffers**. Afkomstig uit de dessa Gambilangoe, onderdistrict en district Kaliwoengoe, regentschap Kendal van den veeartsenijkundigen amtskring Semarang.

2-6-'26. Buffelkoe, leeftijd \pm 4 jaar.

Voedingstoestand goed, huid soepel met normale haarbekleding en grijze huidkleur. Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt over het lichaam verdeeld:

Plaats	Aantal	Grootte
Neusvleugel links	1	12 mm., plat-rond.
Op den rand van het rechteroor . . .	1	10 „ knikkerrond.
Hals (voorzijde en vóór den boeg) . .	8	5 tot 30 mm.
Linker voorbeen, buigvlakte carpus . .	3	10 „ 35 „
Beide voorbeenen, voornamelijk mediaal tusschen carpus en borstwand . . .	vele	5 „ 10 „
Linker achterbeen, buigvlakte sprongge- wricht	6	6 „ 35 „
Rechter achterbeen, buigvlakte sprong- gewricht	12	5 „ 30 „
Beide achterbeenen, verspreid, voorname- lijk mediaal boven het spronggewricht	vele	5 „ 10 „

Ligging, uiterlijk, vorm en verbinding met de huid, komen geheel

overeen met die van buffel no. 163 (geval I). Ook hier vertoont 1 der knobbels, op de buigvlakte der rechtersprong, groot 20×25 mm., rond-ovaal en hard van consistentie, een spleetvormige opening met een droge korstachtige oppervlakte, die zich in den loop van enkele maanden sluit met achterlating van een ingetrokken litteken dwars over den knobbel, die in denzelfden omvang blijft bestaan.

De consistentie van bijna alle knobbels is hard, zonder fluctuatie. Uitzonderingen hierop maken slechts de knikkerronde knobbel op den rand van het rechteroor, die week aanvoelt, en een groote knobbel (35 mm.) boven de carpus, die minder hard aanvoelt met duidelijke fluctuatie.

De vele kleine knobbels, die voornamelijk over de mediale zijde der vóór- en achterbeenen verspreid liggen, zijn plat tot bijna bolrond, veelal lins- tot erwtvormig. De kleinste zijn bij inspectie juist te onderkennen. Bij palpatie blijken ze zeer dicht onder de epidermis te liggen, waaronder ze slechts uiterst weinig verschoven kunnen worden. Ook op plaatsen, waar de huid der mediale vlakten van vóór- en achterbeenen betrekkelijk dun is, blijft het aspect der cutis boven deze knobbeltjes — behoudens een gering promineeren boven de omgeving — normaal.

Bij betasten en bij druk schijnt geen pijn te worden ondervonden.
 4-6-'26. Operatief 2 knobbels uitgenomen, groot 30 en 35 mm. Laatstgenoemde knobbel is die boven de carpus, consistentie zacht met onduidelijke fluctuatie. Op doorsnede is hij grootendeels geelwit tot geelbruin, vettigvochtig, onregelmatig geteekend; overigens gevuld met een mortelachtige massa, met kleine zanderige stukjes. De andere knobbel is geel tot geelbruin, met een harde consistentie als van peesweefsel.

14-6-'26. Patiënt verwerpt een bijna voldragen kalf. De sectie van dit kalf levert geen bijzonderheden op.

8-7-'26. Operatief 4 knobbels uitgenomen, groot 5 tot 20 mm. De kleinste zijn geelbruin, glad van oppervlakte, zeer hard van consistentie, op doorsnede zonder tekening. De grootere hebben dezelfde eigenschappen, maar zijn op sneeplakke geelwit tot geelbruin geteekend, a.h.w. gemarmerd.

31-7-'26. Operatief 3 knobbels uitgenomen, groot 5 tot 7 mm.;

ze komen geheel overeen met de hiervoor beschreven kleine knobbeltjes.

22-11-'26. Gedood door halssnede.

Gedurende de 6 maanden der observatie was het verloop geheel als bij buffel no. 163 (geval I), n.l. zonder waarneembare veranderingen in den algemeenen toestand en in de huidprocessen, behoudens de sluiting der spleetvormige laesie op één der knobbels. Het proces maakte ook bij dezen buffel sterk den indruk, niet meer actief te zijn.

De lichaamstemperatuur bleef, buiten de werpperiode, beneden 39° (hoogste ochtendtemp. 38.6°, hoogste avondtemp. 38.6°), met de volgende uitzonderingen:

<i>Datum</i>	<i>v.m.</i>	<i>n.m.</i>
31- 7-'26	37.4	39.2
2- 9-'26	37.9	39.2
15-10-'26	39.3	39.1
16-10-'26	39.0	38.6

Sectie (verricht door den assistent D j a e n o e d i n).

Alle knobbels zijn met de huid vergroeid. De knobbel op den rand van het rechter oor is week, alle andere zijn hard van consistentie. Op doorsnede hebben enkele groote knobbels een kleinen haard met weefselervloeiing in het midden; ook zijn er knobbels met kleine kalkhaardjes.

De boegklieren lijken iets vergroot, zonder zichtbare haarden.

GEVAL III.

Buffel no. 228, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts S c h r o o t s. Afkomstig uit het regentschap Demak van den veeartsenijkundigen ambtskring Semarang.

8-5-'29. Buffelkoe, leeftijd \pm 7 jaar.

Voedingstoestand goed, huid soepel met normale haarbekleding en grijze huidkleur, uitgezonderd op enkele knobbels. Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt over het lichaam verdeeld:

Plaats	Aantal	Grootte
Binnenvlakte rechter voorbeen, tusschen carpus en onderborst	10	5 tot 50 mm.
Buitenvlakte rechter voorbeen, tusschen carpus en schouderblad	{ vele 6	5 " 10 " 10 " 60 "
Binnenvlakte linker voorbeen, tusschen carpus en onderborst	bezaaid met zeer veel knobbeltjes	5 " 10 "
Buitenvlakte linker voorbeen, tusschen carpus en schouderblad	bezaaid met zeer veel knobbeltjes	5 " 10 "
Buitenzijde linker voorbeen, beneden de carpus	1	60 "

Ligging, uiterlijk, vorm en verbinding met de huid, komen overeen met die van de buffels no. 163 (geval I) en no. 169 (geval II), behoudens een verandering der cutis op vele knobbels. Deze is op de meeste knobbels wat bleeker grijs van kleur dan de omgeving, soms haast kleurloos met een verminderd aantal haren. Op het centrum van de grootste knobbels is de bovenliggende huid bovendien glad, glanzend en dun, zeer vast met den knobbel verbonden, is er a.h.w. een onderdeel van geworden. De huid is echter nergens gelaedeerd.

De consistentie der kleine knobbels is hard, van de grootte soms wat zachter, bij de allergrootste komt duidelijke fluctuatie voor.

Het aspect der vele kleine knobbeltjes is als bij buffel no. 169 (geval II). Bij palpatie blijken echter enkele van deze knobbeltjes duidelijk subcutaan te liggen; de huid is er makkelijk over te verschuiven en te plooiën. De allerkleinste subcutane knobbeltjes zijn alléén bij palpatie, niet bij inspectie, te onderkennen. De subcutane ligging, zonder vaste verbinding met de cutis, is echter uitzondering.

Bij betasten en bij druk kan geen pijnlijkeid worden geconstateerd. 9-6-'29. Patiënt heeft een temperatuur van 39.5°, dunne ontlasting met slijm en sporen van bloed.

10-6-'29. Conjunctiva iets vuilrood, ontlasting breëig tot waterdun, harde pens, geen pensbeweging. (onderzoek op zuurvaste staafjes van faeces en afkrabsel van het rectaal slijmvlies negatief).

13-6-'29. Ontlasting bijna steeds waterdun, overigens zeer gering

en breiïg. Temperatuur vanaf 9-6-'29 steeds tusschen 39.0° en 40.0°. Gedood door halssnede.

Gedurende den korten termijn van observatie (ruim 1 maand) werden — behoudens de verschijnselen vanaf 9-6-'29 — geen veranderingen in den algemeenen toestand en in de huidprocessen waargenomen. De lichaamstemperatuur bleef daarbij steeds beneden 39.0°.

Sectie: Aantal, vorm en ligging der knobbels komen overeen met de klinische beschrijving. Afzonderlijke vermelding verdient de bevestiging der klinische bevinding van subcutaan gelegen knobbeltjes. Eén dezer, groot 3×1 mm., werd pas gevonden na verwijdering der huid en lag aan den rechter borstwand achter het schouderblad. In de nabijheid hiervan werd tevens een conglomeraat van enkele speldeknoopgrootte knobbeltjes aangetroffen. Deze knobbeltjes zijn de kleinste, die tot heden werden gezien. Ze zijn geelbruin van kleur en hard van consistentie.

Het meerendeel der uitgesneden knobbels werd in toto gefixeerd. Voor zoover knobbels werden aangesneden, kwamen hun eigenschappen geheel overeen met die, beschreven bij de sectie van buffel no. 163 (geval I).

De sectie leverde overigens de volgende bijzonderheden op: Op het endocard petechiën. In den rechter longtop een pneumonisch haardje, groot 1 à 2 cm., met locale pleuritis. De darm heeft slechts een geringen waterdunnen inhoud, de darmwand is in het jejunum papierdun. De pens zit overvol met een deegachtige droge massa. De boekmaag is zeer hard en overvuld met een droge vaste voedsel-massa. De lebmaag is haemorrhagisch ontstoken met diphtherische membranen. (Onderzoek op zuurvaste staafjes van uitstrijkpraeparaten van het longhaardje, van diverse pathologische maag-darm-processen en van den darminhoud, leverde negatieve resultaten op).

In de uterus bevindt zich een bijna voldragen vrucht. De sectie hiervan levert geen bijzonderheden op.

GEVAL IV.

Buffel no. 229, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts S c h r o o t s. Afkomstig uit het regentschap Demak van den veearstsenijkundigen ambtskring Semarang.

10-5-'29. Buffelkoe, leeftijd \pm 5 jaar, huid soepel met normale

haarbekleding en grijze huidkleur, uitgezonderd op en nabij enkele knobbels. Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt over het lichaam verdeeld:

Plaats	Aantal	Grootte
Binnenvlakte rechter oorschelp	2	10 tot 20 mm.
Hals, vóórvlakte, achter de keelstreek .	1	20 ..
Hals, jugularisgroeve links	2	20 .. 30 ..
Schouderstreek rechts.	8	5 .. 30 ..
Borstwand links, achter boeggewricht. .	3	5 .. 35 ..
Flank rechts.	1	20 ..
Op den rand van het bekken, naast den staart.	1	25 ..
Staart, 10 cm. beneden den staartwortel	1	16 ..

Alle knobbels zijn hard van consistentie, zonder fluctuatie. De knobbel aan de voorvlakte van den hals ligt in de mediaanlijn en puilt zeer sterk, bijna in haar geheel, buiten de omgeving uit; de bovenliggende huid is er geheel mee vergroeid. De knobbel op de rechter flank blijkt bij palpatie een conglomeraat van enkele kleinere knobbels te zijn. Twee knobbels, 1 in de rechter schouderstreek en 1 op den linker borstwand, hebben dwars over hun oppervlakte heen een streepvormige littekenretractie.

Op de grootere knobbels is de huid glad, nagenoeg niet verschuifbaar. Het aantal haren op die knobbels is duidelijk verminderd, de huidkleur onregelmatig bleekgrijs.

Bij betasten en drukken wordt blijkbaar geen pijn veroorzaakt.

3-5-'30. Operatief 1 knobbel uitgenomen, gelegen aan de linker halsvlakte. Deze is hard, vergroeid met de huid, die er *iets* over kan worden verschoven. Op doorsnede is de kleur geelbruin, met enkele witte vlekjes (verkalkt?), de consistentie hard, ongeveer als van peesweefsel.

7-5-'30. Operatief 3 knobbels uitgenomen. Eén hiervan, afkomstig van de linker halsvlakte, ligt subcutaan, is klinisch haast niet

te zien, wèl te palpeeren en bestaat uit een pakket van 3 knobbeltjes, (één in den vorm van een bruine boon, twee hagelkorrelgroot). Consistentie hard, iets harder dan van lymphklierweefsel. De beide andere knobbels, afkomstig van den linker borstwand, zijn boon- resp. erwtgroot en van dezelfde consistentie.

10-7-'30. Operatief 3 knobbels uitgenomen aan de schouderstreek rechts, erwt- tot boongroot. Consistentie hard, op doorsnede geelbruin.

15-5-'31. In de afgelopen 2 jaren is er weinig aan het proces veranderd. Op de knobbels en hun naaste omgeving is de huid wat lichter van kleur geworden; dit zijn onregelmatige vlekken. Ook op de plaatsen, waar geen knobbels aanwezig zijn, komen enkele onregelmatige groote vlekken voor van lichtgrijze tot witgele huidkleur (hoofd, beide halsvlakten, schouderstreek, borstwand). Op zulke plaatsen is ook de beharing verminderd of geheel verdwenen, de huid is droog en dor, hier en daar met een crusteus eczeem.

22-5-'33. In de afgelopen 2 jaren zijn op de schouderstreek rechts 4 der knobbeltjes, die oorspronkelijk alle ongeveer erwtgroot waren, verdwenen. Er heeft geen doorbraak naar buiten plaats gehad, de processen zijn blijkbaar geresorbeerd. Dit heeft zich zóó langzaam voltrokken, dat bij geregelde inspectie de geringe verkleining van deze knobbels niet opviel, maar eerst op den langen duur werd onderkend.

De knobbel op den rand van het bekken en die aan den staart is in omvang verminderd; het zijn thans zachte uitpuilende zwellingen, groot 20 resp. 14 mm., waarin zich een slechts erwtgroot, hard knobbeltje laat palpeeren. Ook hier heeft dus vermindering der knobbelgrootte plaats gehad.

Bij de overige knobbels zijn dergelijke veranderingen niet te constateeren.

Patiënt moest vanaf eind 1931 behandeld worden wegens scabiës (Sarcoptes). Ten einde de huidknobbelprocessen zoo min mogelijk te beïnvloeden, werd die behandeling beperkt tot het onvermijdelijke. Patiënt werd enkele malen in Coopersche dipvloeistof gedipt, later enkele malen met schurftliniment behandeld. De scabiës werd er niet door genezen, maar bleef stationnair. Het aspect van huidkleur en huidvlekken is hierdoor waardeloos geworden. Dat de

behandeling invloed gehad zou hebben op het verloop der huidknobbelprocessen is denkbaar, maar niet waarschijnlijk.

Van 6-5-'29 tot en met 30-4-'33 bleef de temperatuur steeds beneden 39°, (hoogste ochtendtemp. 38.4°, hoogste avondtemp. 38.9°), met 1 enkele uitzondering op 15-4-'31 (ochtendtemp. 37.8°, avondtemp. 39.2°).

22-8-'33. Volgens nagezonden berichten is patiënt in moribunden toestand gedood. Het sectieverslag vermeldt: „Uitgebreide schurft (Sarcoptes)”, „decubitus” en „lichaamsklieren normaal”. Overigens kwam het overeen met den toestand op 22-5-'33, behoudens dat 2 knobbels niet werden aangetroffen, n.l. de kleinste der beide knobbels aan de binnenvlakte van de oorschelp en de knobbel in de flank. Alle knobbels (6 in aantal) werden in toto gefixeerd, behalve de knobbel op den borstwand. Deze was vergroeid met de huid, consistentie hard, uitpuilend, groot 35 × 20 mm. Bij doorsnijden was het weefsel geelachtig, hard, met 2 hardjes, waarvan de consistentie gelijk was aan schoolkrijt.

GEVAL V.

Buffel no. 235, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts Choufour. Afkomstig uit de dessa Laboean, onderdistrict Laboean, district Laboean (nabij de Westkust van de residentie Bantam), veeartsenijkundigen ambtskring Serang. Het dier werd door den eigenaar voor de gebruikelijke werkzaamheden benut en als volwaardig beschouwd.

18-8-'30. Buffelkoe, leeftijd ± 8 jaar, 2 jaar oudere zuster van geval no. VI (buffel no. 236).

Voedingstoestand vrij goed; de huid heeft een normale haarbekleding en grijze huidkleur, behalve ter plaatse van de grootere knobbels (zie hierna). Klieren normaal, oogslimvliezen iets rood, overige slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van huidprocessen) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels en platte infiltraten zijn aanwezig over het geheele lichaam, behalve op en nabij de mediaanlijn van achterhoofd tot staart. Het aantal is ontelbaar groot, zoodat van een opsomming van alle knobbels moet worden afgezien. (zie foto ddo. 9-9-'30 en

bijzonderheden ddo. 22-5-'33). Het zeer bijzondere verloop der ziekte verdient een uitvoerige beschrijving.

De huidkleur is bij enkele knobbels bleekgrijs; het aantal haren verminderd. De consistentie van bijna alle knobbels is hard, enkele der grootste zijn zacht of fluctueeren. De grootte der knobbels is van erwt- tot eigroot. Van enkele is de huid gelaedeerd en vertoont centraal een roode, granuleerende vlakte, soms met een korst; bij zeer hard drukken kunnen een paar witte exsudaatpropjes worden uitgedrukt. Op den uier, waar de normale huidkleur geelwit is, bevindt zich op het centrum van elk der erwtgrootte knobbeltjes een duidelijke roode, ronde tot rond-ovale vlek. Bovendien zijn bij nauwkeurige inspectie onder het haarkleed ontelbaar veel vlakke, gladde, glanzend grijs-zwarte (dus iets donkerder dan de omgeving), onregelmatige plekjes te zien, die ± 1 cm. groot of kleiner zijn en aanvoelen als een oppervlakkig hard infiltraat (ze zijn op de foto meerendeels niet te zien). Zoowel knobbels als infiltraten zijn alle met de huid verbonden.

1-5-'31 (zie foto). In de afgelopen $8\frac{1}{2}$ maand is een belangrijke verandering ingetreden, die zich geleidelijk voltrok. De voedings-toestand is minder goed. De beharing is zeer sterk verminderd, op vele plaatsen vrijwel geheel verdwenen. De huid is droog en dor. De huidkleur is algemeen lichter grijs van kleur, met vele onregelmatige plekken, die geheel geelwit zijn geworden. Ter plaatse van de meeste knobbels is de huid gespannen, glad, donkerder van kleur dan de omgeving en bedekt met een dun schubbetje, dat gemakkelijk kan worden verwijderd. Er zijn ook knobbels, die ten deele bedekt zijn met een roodbruin korstje, dat vast aan de onderlaag verbonden is. De infiltraten zijn tot zeer zwak bombeerende verhevenheden geworden, de meeste eveneens donkerder van kleur dan de omgeving en met een schubbetje bedekt. Ten gevolge van deze 3 factoren (verdwijnen van het haardek, lichter worden der huidkleur, donkere kleur van de huid of van de roodbruine korstjes op knobbels) *lijkt* het aantal knobbels zeer sterk te zijn vermeerderd. Op de foto's is zulks nog sterker dan bij subjectieve inspectie, mede doordat de foto's van 1-5-'31 beter slaagden en „harder” zijn, dan die van 9-9-'30, die naar verhouding slecht zijn te noemen. Van een vermeerdering der knobbels en infiltraten is in de afge-

loopen periode echter klinisch niets waargenomen; wèl lijken de infiltraten *iets* in omvang te zijn toegenomen.

20-5-'31. Operatief 2 knobbels uitgenomen, groot $10 \times 10 \times 4$ en $15 \times 12 \times 6$ mm. Op doorsnede geelbruin, vettig glanzend, met 1 à 2 speldeknopgroote witte vlekjes (verkalkt?), vrij scherp van de omgeving afstekend, intracutaan, vlak onder de epidermis, rond en afgeplat, consistentie hard.

3-6-'31. Operatief 2 knobbels uitgenomen. Eigenschappen als van vorige.

19-6-'31. Operatief 1 knobbel uitgenomen. Eigenschappen als van vorige, maar met meer kleine witte vlekjes. Bij druk komt hieruit een spierwitte fijne pasta, als een samenhangend wormachtig geheel te voorschijn, waarin hardkorrelige (zanderige) stukjes zitten, die kleiner dan speldeknop groot zijn; er is naar verhouding een grootere massa witte pasta, dan korreltjes.

1-7-'31. Operatief 1 knobbel uitgenomen. Eigenschappen als van de vorige, met duidelijker marmerachtige teekening van geelbruin, geelwit en spierwit weefsel.

24-7-'31. Geringe temperatuursverhooging (zie lijst) met de volgende huidverschijnselen: De huid voelt overal warm aan, warmer dan de temperatuursverhooging alléén zou wettigen; zelfs het staartuiteinde en de onderbenen zijn erg warm. De huid is bij aanraken overal duidelijk gevoeliger dan normaal. Uit den neus komt veel slijmig-sereus secretum.

Het geheele lichaam is bezet met helroode tot rose vlekjes, die meerendeels in het centrum zwak verheven zijn boven de omgeving; deze verheffing is juist zichtbaar en voelbaar.

De grootte der vlekken is enkele mm. tot ± 1 cm., op enkele plaatsen onregelmatig uitlopend tot een grootere vlek (onderbuik, uier, spenen).

De afstand der vlekken is dusdanig, dat ze elkaar op de dichtst bezette plekken soms raken, op andere plaatsen is de onderlinge (overigens zeer onregelmatige) afstand grooter dan de vlekken zelf.

Plaats der vlekken: Het geheele lichaam is er mee bezet, behalve de onderbenen, de staart, de dorsale mediaanlijn van rug en hals en een strook daar links en rechts van. Zeer veel vlekken zijn aanwezig op de volgende plaatsen: beide wangstreken, beide halsvlakten, onderborst, onderbuik, zijborst, beneden de flanken, uier,

binnenzijde der dijen, beenen boven carpus en sprong. Het meeren-deel bevindt zich op plaatsen, die te voren knobbel- of infiltraatvrij waren en behoort dan tot de kleine vlekjes (tot ± 1 cm. grootte). Andere komen voor op reeds te voren aanwezige knobbels en zijn dan soms groter; deze volgen als regel niet precies den vorm en omtrek van den knobbel, maar b.v. de helft of een ander gedeelte ervan, uitlopend in de omgeving. De vlekjes komen het duidelijkst uit op normaal-witte huidplekken (uier, binnenvlakte dijen) en op gedepigmenteerde huidvlekken. Ze zijn echter óók nog zeer goed te onderkennen op grijze huidgedeelten, waar het rose-rood der vlekken juist even het grijs der huid overheerscht.

25-7-'31. De huid is nog warm, maar minder dan den vorigen dag. Alle vlekjes zijn minder sterk gekleurd en gaan meer diffuus over in de omgeving. Op sommige plekken zijn ze geconflueerd tot zwak rose grootere vlekken, waarin donkerrose plekjes.

26-7-'31. De huid is nog warm. De vlekjes zijn vaag-flauwrose, onscherp begrensd, maar nog te onderkennen.

27-7-'31. Op plaatsen, waar de huid loszit op het onderliggende weefsel, zijn de vlekjes duidelijker dan den vorigen dag en iets bombeerend. Op plaatsen, waar de huid vastzit op het onderliggende weefsel, zijn de vlekken vervaagd, niet gebombeerd, nauwelijks te onderkennen.

Operatief uitgenomen een huidstuk aan de rechter halsvlakte vóór den schouder, puntig ovaal, lang 16 cm., grootste breedte 6 cm. Hierop bevonden zich rose-roode vlekjes en 1 kleine (reeds vroeger aanwezige), harde verhooging der huid, die ter plaatse glad is. Het beeld van het laatstgenoemde proces blijkt op doorsnede af te wijken van de tot nu toe beschreven vormen. Het is *geen* geelbruine harde massa met scherp rand, *geen* knobbel, maar tot een diepte van 1 cm. vanaf de epidermis bevindt zich tusschen de witte sub-epidermale vezels geelbruin weefsel, a.h.w. geïnfiltreerd in de mazen van het corium. Dit is macroscopisch juist te onderscheiden.

28-7-'31. Vlekjes onduidelijker dan op 26-7-'31, bruin-rose, nauwelijks te onderkennen.

30-7-'31. Algemeen aspect der huid is, voor wie de acute huid-verschijnselen gekend heeft, nog „vlekkig”. De vlekjes zijn nog slechts geelbruin.

Operatief 1 knobbel uitgenomen. Deze is $30 \times 20 \times 20$ mm., in-

tracutaan, huid bombeerend, gespannen, met dunne schubben bedekt. Op doorsnede glazig wit en hard (consistentie van spek), waarin eilandjes en strooken van geelbruin hard weefsel; slechts in enkele eilandjes aan één zijde van den knobbel is een witte pasta of concrementachtige massa.

3-8-'31. De vlekjes zijn nergens meer op de huid te onderkennen; ze hebben geen zichtbare veranderingen achtergelaten.

28-1-'32. Operatief 2 knobbels uitgenomen, elk een conglomeraat van speldeknoop- tot erwtgrootte, gele knobbels.

22-5-'33. In de afgelopen 2 jaren zijn, behalve de acute huidsymptomen, weinig veranderingen in het huidproces opgetreden.

Enkele malen ontstond bij een knobbel een opening van enkele mm., waaruit eenig haemorrhagisch-purulent (voornamelijk haemorrhagisch) secretum in een straal afliep, waarna op den 3en tot 4en dag een rood korstje achterbleef. Bij andere knobbels veranderde uiterst langzaam het aspect der oppervlakte; de epidermis werd korstachtig rood-bruin verhard, bleef echter vast op den ondergrond zitten, totdat de korstachtige bovenlaag afviel en een meer of minder bloedende en granuleerende vlakke, dan wel een dunne epitheelachtige nieuwe oppervlakte achterliet. Het meerendeel der knobbels en infiltraten vertoonde echter geen korstvorming of duidelijke huidlaesie, maar behield het aspect der donker gekleurde, gladde, gespannen huid, bedekt met schubbetjes. In het algemeen maakt het proces een rustiger indruk en lijkt het of de omvang der kleine knobbeltjes en de dikte der infiltraten iets is verminderd; een objectieve beoordeeling hiervan is bij een zóó langzaam verlopend proces en een zóó geringe verandering der talrijke huidprocessen niet mogelijk.

Vermeerdering van het aantal infiltraten of knobbels werd niet waargenomen, ook niet in aansluiting aan de acute huidverschijnselen.

Belangrijke verandering is alléén geleidelijk opgetreden in den neus (zie Status praesens).

Het dier werd op gelijke wijze als buffel no. 229 (geval IV) sinds ruim 1 jaar tegen scabiës, waaraan het in geringe mate (gelocaliseerde processen) lijdende was, behandeld.

Status praesens (22-5-'33):

Patiënt heeft op enkele plaatsen scabiës (binnenvlakte dijen, rug, een kleine plek op de lendenen).

Voedingstoestand vrij goed, lichaamsklieren normaal. Algemeene toestand goed. Gang normaal.

De haargroei is in het algemeen als op 1-5-'31.

De huidkleur is op meerdere onregelmatig verdeelde plekken wit geworden. Op de geheel kleurloos geworden gedeelten is ook sterk verminderde- of in het geheel geen haargroei. De bleeke vlekken zijn het duidelijkst op de volgende plaatsen: keelstreek, achtergedeelte wangstreek, linker halsvlakte, voorborst (geheel verbleekt en haarloos), lateraal op beide voorbenen, rechter en linker onderribstreek; geringe verbleeking op linker borstwand en schouderstreek.

Lichaamsklieren normaal.

Slijmvliezen:

Rechter oog sterk hyperaemisch; geringe tranenvloed.

Linker oog hyperaemisch; geringe tranenvloed.

Rechter neusgang bevat veel ingedroogd muco-purulent en necrotisch (afgestooten?) materiaal, waarmee het slijmvlies bedekt is. De overgang van slijmvlies naar huid is normaal. Bij uitademing wordt er soms materiaal uit deze neusgang krachtig uitgestooten. De uitademing is snuivend.

Linker neusgang conform rechts, maar in veel geringere mate.

Vulva normaal.

Knobbels liggen in het algemeen dicht onder de epidermis, centraal bedekt met een dunne korst of met schubben op de dunne huid. Het meerendeel maakt den indruk op weg van resorptie te zijn, zij het, dat dit proces uiterst langzaam verloopt. De consistentie is hard, met een zeer enkele uitzondering. Behalve duidelijke knobbels, komen de volgende typen (en overgangen daartusschen) voor:

Type A. Zeer plat huidinfiltraat, enkele mm. tot ± 20 mm. groot, epidermis glad, glanzend en haarloos, den indruk makend van bijna geheel geresorbeerde huidinfiltraten.

Type B. Huidinfiltraat of platte knobbel, ± 5 tot 20 mm., bedekt met een dunne epitheellaag, waarover meestal een dun vliesje (afschilfering, schubvorming), eveneens den indruk makend op weg van resorptie te zijn. (vóór stadium van A?).

Type C. Als vorige, maar met een korstje bedekt, dat vast zit aan de onderlaag.

Type D. Als vorige, maar iets dieper onder de epidermis gelegen, verbonden met de huid (nog intracutaan). De epidermis is hierbij normaal, behoudens kleurwijziging.

Het protocol vermeldt in de beschrijving van het aantal en de soort der knobbels en infiltraten o.a. de volgende bijzonderheden:

Knobbels en infiltraten komen overal voor, behalve op en nabij de mediaanlijn van hoofd tot staart. Als bijzondere plaatsen mogen worden genoemd: de neusrug, wangstreek, lipstreek, beide ooren, de staart, de uier en bij één der beenen tot beneden den kogel, vlak boven den klauw. Speciale vermelding verdienen de volgende processen:

Neusrug: een viertal platte infiltraten (type A).

Rechter en linker ribwand: De onderste helft, op afstanden van ± 10 mm., is geheel bezaaid met huidinfiltraten en platte knobbeltjes (type B) van ± 5 mm. Bovendien enkele grootere knobbels.

Linker voorbeen o.a. tusschen ellebooggewricht en carpus: Vele knobbels die conglomerereen, waaronder ter grootte van 33, 28, 27, 70×30 mm.; 1 slap fluctueerend, alle met een dunne huid en schubben bekleed. Bovendien vele van type B en C. Tusschen carpus en kogel, behalve aan de vóórzijde, vele van type B en C. Op het kogelgewricht en daaronder enkele van type B en C.

Rechter voorbeen nagenoeg als linker. Bovendien tusschen ellebooggewricht en carpus lateraal één subcutane knobbel 50×30 mm., terwijl de opliggende huid meerdere infiltraten en platte knobbeltjes van type B en C vertoont. Op de laterale vlakke vanaf den kogel naar boven toe, tot over de helft van de pijp, is een groot uitpuilend conglomeraat van grootte knobbels. *Het heele conglomeraat is 140 mm. lang en tot 58 mm. op haar grootste breedte.* De knobbels zijn meerendeels hard, een enkele fluctueerend. De opliggende huid heeft bovendien meerdere infiltraten en platte knobbeltjes van type B en C.

Aan de achterbeenen komen overeenkomstige processen voor, maar minder groote conglomeraten.

Van 18-8-'30 tot en met 30-4-'33 waren de hoogste ochtend- en avondtemperaturen resp. 38.1° en 38.9° , met de volgende uitzonderingen:

<i>Datum</i>	<i>v.m.</i>	<i>n.m.</i>
6-10-'30	38.3	40.0
22-10-'30	37.0	39.0
23-10-'30	38.7	40.4
24-10-'30	37.5	39.5
23- 7-'31	37.8	38.1
24- 7-'31	39.9	39.4
25- 7-'31	38.1	38.7
26- 7-'31	38.2	38.8
27- 7-'31	38.3	38.9
28- 7-'31	38.5	38.6

Juni 1933. Patiënt is te Buitenzorg in observatie gebleven.

GEVAL VI.

Buffel no. 236, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts *Choufou*. Afkomstig uit de dessa Bama, onder-district Laboean, district Laboean, veeartsenijkundigen ambtskring Serang. Het dier werd voor de gebruikelijke werkzaamheden benut en als volwaardig beschouwd.

18-8-'30. Buffelkoe, leeftijd \pm 6 jaar, 2 jaar jongere zuster van buffel no. 235 (geval V).

Voedingstoestand goed. De huid heeft een normale haarbekleding en grijze huidkleur, behalve ter plaatse van vele knobbels (zie hierna). Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van huidprocessen) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels en platte infiltraten zijn over het geheele lichaam aanwezig conform bij buffel no. 235, (geval V), maar in veel minder groot aantal; echter tòch te veel om alle afzonderlijk te kunnen opsommen. De groote knobbels zijn aanwezig op de beide vóór- en achterbeenen, voornamelijk lateraal boven het carpaal- respectievelijk het spronggewricht, op de schouderstreek, den overgang van boeg in hals en den buikwand.

Het aspect der infiltraten en van de kleine, erwtgrootte knobbeltjes is als bij buffel no. 235 (geval V). De grootere knobbels zijn bijna alle aan hun oppervlakte gelaedeerd; zij vormen een verhevenheid

boven de huid, waarvan de oppervlakte *plat* is (zie foto ddo. 9-9-'30), van ± 15 tot 40 mm. De kleur van deze oppervlakte is haemorrhagisch-rood (versch bloedig) tot wit-rose; in het laatste geval is de knobbel bedekt met een dun epitheelachtig vliesje en is de oppervlakte dus ook glad. Sommige knobbels hebben een zwakke walvorming¹⁾. De consistentie van alle knobbels en infiltraten is hard.

4-5-'31. (zie foto) In de afgelopen $8\frac{1}{2}$ maand is een overeenkomstige verandering ingetreden als bij buffel no. 235 (geval V). Om dezelfde redenen als daar vermeld *lijkt* het aantal knobbeltjes sterk vermeerderd, vooral op de foto.

Bovendien had de verandering der groote knobbels, waarvan de platte oppervlakten reeds gelaedeerd waren, een bijzonder verloop. Zeer duidelijk is op de foto het veranderde aspect van dergelijke knobbels te zien. Ze werden a.h.w. mechanisch langzaam afgeschaafd; nieuw gevormde dunne epitheelbedekkingen vielen af (ongetwijfeld mede door uitwendige invloeden en mechanisch insult, schuren langs den stalwand en -bodem); de onderliggende, aanvankelijk haemorrhagisch-roode oppervlakten, vormden nieuwe epitheelbedekkingen, die eerst zwak-rose waren, daarna witgrijs werden. Op deze wijze werden de aanvankelijk sterk bombeerende knobbels steeds meer afgeplat, de ulcereerende vlakten werden iets grooter en verhieven zich ten slotte nog slechts weinig boven het omgevende huidniveau. Enkele kregen een walvormigen rand.

8-5-'31. Geringe temperatuursverhoging (zie lijst) met acute huidverschijnselen, die overeenkomen met die welke voor buffel no. 235 (geval V) reeds zijn beschreven op 24-7-'31 en volgende dagen. De verschijnselen zijn echter *veel heviger* en *duidelijker*:

Patiënt is zeer onrustig. De neus maakt den indruk veel seromuceus vocht af te scheiden. Er was echter geen opgehoopt secretum zichtbaar, daar het dier voortdurend de geringste sporen vocht weglakte.

De huid voelt over het geheele lichaam erg warm aan, ook aan de onderbenen en het staartuiteinde; veel warmer dan op grond van de hoogere lichaamstemperatuur (39.4°) alléén zou zijn te

¹⁾ Volgens mondelinge mededeeling van Choufour waren ongeveer 3 maanden geleden de meeste knobbels wel open, maar minder plat en zonder walvorming. De eigenaardige afplatting der gelaedeerde knobbeloppervlakten viel op als een duidelijke verandering in die tijdsperiode.

verwachten. Het anders zeer kalme dier, dat alle aanrakingen steeds toeliet, reageert thans, bij *even* aanraken met een spitse naald, zoowel als met een vinger, onmiddellijk uiterst heftig, niet alleen door huidspierretractie, maar ook door verzetbewegingen (onmiddellijk en snel uitwijken). Deze gevoeligheid is over de geheele huidoppervlakte even sterk, óók op de gedepigmenteerde plekken en op knobbels. Er is dus een algemeene overgevoeligheid van de huid met zeer snelle reactiebewegingen.

Roodheid van de huid komt voor als diffuse groote plekken en als kleine vlekjes.

De duidelijkste diffuse roode plekken bevinden zich op de geheele voorborst, maar vooral rechts, waar bovendien een handpalm-groote zuchtige onderhuidsche infiltratie te voelen is; aan de vóorzijde van den opperarm rechts; aan de binnenzijde van het dijbeen links achter. Deze plekken gaan zonder scherpe grens over in de omgeving. Ze zijn, door de gedepigmenteerde huid, duidelijk zichtbaar. Ze lijken nog warmer aan te voelen dan de niet-roode huidoppervlakten. In die diffuus-roode groote plekken zijn de vroeger reeds aanwezige zeer kleine knobbelige infiltraten duidelijk te voelen, maar ze zijn egaal rood van kleur conform de geheele streek.

De duidelijkste kleine roode vlekjes zijn aanwezig op sommige reeds aanwezige knobbeltjes (aspect conform reeds bij buffel no. 235, geval V, beschreven), maar óók op plaatsen waar te voren geen knobbels of infiltraten bestonden.

9-5-'31. De algemeene huidverschijnselen zijn minder heftig, de diffuse roodheid is thans meer rose, waarin kleine, enkele mm. groote, roode vlekjes zijn achtergebleven. Behalve ter plaatse van de reeds genoemde diffuus-roode plekken, waargenomen op 8-5-'31, zijn zulke vlekjes duidelijk aan den onderbuik, de onderste gedeelten van den borstwand, de vóorzijde van den hals en de rechter wangstreek. Deze uiterst kleine erythemateuze vlekjes zijn bij aanvoelen vlak, niet gebombeerd, dus niet knobbelig geïnfiltreerd. Ze zijn ook niet gebonden aan haarfollikels, liggen *soms* wel ter plaatse van de inplanting van een haar.

10-5-'31. Het aantal roode vlekjes op de huid is thans onnoemelijk groot. De onderlinge afstand is niet veel grooter dan de afmetingen der vlekjes zelve. Er zijn zoowel vlekjes van enkele tot vijf mm. groot, zonder voelbare infiltratie, als vlekjes van dezelfde

grootte, die iets gebombeerd zijn; ook zijn er vlekjes op reeds vroeger aanwezige knobbeltjes. Behalve op de hiervóór genoemde plaatsen zijn ze thans óók duidelijk op de zijvlakten van den hals, zij- en achtervlakten van beide opperarmen tot aan het carpaalgewricht, onderste gedeelten van het schouderblad, de binnenvlakte der dij, den uier en de vóórvlakten der spronggewrichten. De onderbeenen hebben geen duidelijk te onderkennen vlekjes. De genoemde plaatsen hebben alle een meer of minder sterk gedepigmenteerde huidkleur, hetgeen mede oorzaak is, dat de vlekjes daar zoo goed zichtbaar zijn.

11-5-'31. De algemeene hyperaemie der huid is verdwenen; de huid voelt mogelijk nog iets warmer dan normaal aan. De kleine vlekjes komen thans prachtig uit. Ze zijn nu *alle* min of meer gebombeerd, hetgeen bij het overstrijken met den vinger juist even te voelen is.

12-5-'31. De kleur van alle vlekjes is zwakker rood; overigens als den vorigen dag.

Operatief een huidstuk uitgenomen aan de linker halsvlakte vóór den schouder, puntig ovaal, lang 12 cm, grootste breedte 4 cm. Hierin zitten, op den grijswitten ondergrond flauw zichtbaar en flauw maar duidelijk voelbaar, 15 plat-knobbelige infiltraties, van 3 tot 8 mm. middellijn, ongeveer rond, zeer zwak bombeerd.

18-5-'31. De kleur der vlekjes is steeds zwakker geworden en is thans zwakbruin, vervaagd, nauwelijks zichtbaar. De infiltratie, het bombeerende karakter, is eveneens geleidelijk minder geworden en is thans bij geen enkel vlekje meer te constateeren.

25-5-'31. Bij nauwkeurige inspectie zijn op witte huidplekken nog wel zeer zwakbruine plekjes te zien, vervaagd en klein, zonder voelbare infiltratie. Voor wie het erythemateuze stadium niet gekend heeft, zijn ze niet als pathologisch te onderkennen.

27-5-'31. Operatief 1 knobbel uitgenomen, lang 13 mm., dwarsdoorsnede 11×9 mm., bruingeel en witgeel van kleur, a.h.w. gemarmerd. Bij druk komt uit enkele plekjes een witte pasta-achtige massa te voorschijn als een samenhangend wormachtig geheel.

1-6-'31. De vlekjes zijn nergens meer op de huid te onderkennen; ze hebben geen zichtbare veranderingen achtergelaten.

20-6-'31. Operatief 1 knobbel uitgenomen, groot 18 mm. Aspect als vorige, echter zonder pasta-achtige massa.

30-6-'31. Operatief 2 knobfels uitgenomen, groot 18 en 25 mm. Aspect als vorige.

22-7-'31. Operatief een conglomeraat van knobfels uitgenomen, met 3 knobfels conform vorige.

29-1-'32. Operatief een conglomeraat van vlak tegen elkaar liggende, niet scherp begrensde knobfeltjes uitgenomen, gezamenlijk groot 17×13 mm. In deze knobfeltjes is reeds een duidelijke verweking, ongeveer de helft van het geheel innemende. Het is een mortelachtige, witte tot witgele massa, met fijnzanderige stukjes er in. Overigens zijn de knobfeltjes geelbruin, vettig-glanzend en hard (als peesweefsel) van consistentie.

4-11-'32. (zie foto). In de afgelopen 18 maanden zijn behalve de acute huidsymptomen, de volgende veranderingen opgetreden:

De knobfels met ulcererende oppervlakten zijn bijna alle weer met huid bedekt, nadat ze eerst op de reeds beschreven wijze steeds meer werden afgeplat, totdat ze bijna of volkomen op het niveau der omgevende huidoppervlakte waren gekomen. Ter plaatse is dus een platte, met de huid verbonden, nog iets bombeerende knobfel overgebleven of een nauwelijks voelbaar huidinfiltraat. Sommige knobfels zijn aldus bijna geheel verdwenen.

De voedingstoestand is verbeterd. De beharing is iets vermeerderd, maar nog belangrijk minder dan normaal; de huid is minder dor; de kleur in het algemeen wat grijzer, maar nog met vele kleurlooze gedeelten en vlekken, o.a. ook ter plaatse van vroeger ulcererende knobfels.

Ten gevolge van deze factoren en de omstandigheid, dat enkele knobfels operatief werden verwijderd, *lijkt* de spontane verandering van het proces op de foto grooter te zijn, dan ze in werkelijkheid was.

22-5-'33. Patiënt is op gelijke wijze als buffel no. 229 (geval IV) behandeld tegen scabiës, maar desondanks thans in ernstige mate over het heele lichaam aangetast.

De huidkleur is als van een albino; er zijn nog slechts grijze gedeelten aan het hoofd, de mediaanlijn en omgeving van schedel tot kruis, en aan de vóorzijde van den hals.

Vangklieren vergroot, overige lichaamsklieren normaal; slijmvliezen normaal.

Met verwijzing naar de bij buffel no. 235 (geval V) beschreven typen A t/m D, zijn de volgende processen nog duidelijk te onder-

kennen (nauwkeurig onderzoek is door de uitgebreide scabiës onmogelijk).

Neusrug: enkele onduidelijke plekjes type A.

Rechter oor: een knobbeltje type B.

Linker oor: aan de basis een knobbel van 10 mm., aan den rand der oorschelp één van 8 mm., aan de binnenzijde der oorschelp 2 platte van 8 en 4 mm.

Linker voorbeen: drie knobbels van 15 tot 25 mm., waarvan één fluctueerend; vele kleinere knobbeltjes.

Rechter voorbeen: twee knobbels van 15 mm. en een conglomeraat van 20 mm.

Linker achterbeen: een groot conglomeraat, 90×50 mm., hard van consistentie, lateraal gelegen 10 cm. boven de hak; één knobbel van 30 mm.

Rechter achterbeen: drie knobbels van 10 tot 30 mm.

Over het geheele lichaam verspreid: vele plekjes type A, echter in een nog verder stadium van resorptie (?), zoodat de huid er bijna weer normaal uitziet.

De consistentie van alle knobbels — met één enkele uitzondering — is hard.

Van 18-8-'30 tot en met 30-4-'33 waren de hoogste ochtend- en avondtemperaturen respectievelijk 38.4° en 38.9° , met de volgende uitzonderingen:

<i>Datum</i>	<i>v.m.</i>	<i>n.m.</i>
9-3-'31	39.7	38.5
17-4-'31	38.5	39.2
7-5-'31	38.0	39.0
8-5-'31	39.4	39.9
9-5-'31	38.3	38.6

In Maart en April 1933 was de avondtemperatuur enkele malen 39.1 tot 39.3, één enkele maal 39.5.

Juni 1933. Patiënt is te Buitenzorg in observatie gebleven.

GEVAL VII.

Buffel no. 250, ontvangen door bemiddeling van den gouver-

nementsveearts C o u f o u r. Afkomstig uit de dessa Tjilangkahan, onderdistrict Tjilangkahan, bij Malingping (nabij de Zuidkust van de residentie Bantam), veeartsenijkundigen ambtskring Serang.

29-12-'31. Buffelkoe, leeftijd \pm 9 jaar.

Voedingstoestand goed, huid soepel met normale haarbekleding en grijze huidkleur. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt over het lichaam verdeeld:

Plaats	Aantal	Grootte
Neusrug	1 conglomeraat	38 mm.
Onder het linkeroog	1	15 "
Achterraand masseter links	1	15 "
Binnenvlakte oorschelp links	5	tot 10 "
Keelstreek	1	15 "
Hals, vóórvlakte	8	3-12 "
Halsadergroeve links	3	3-15 "
Schouderstreek links	1	7 "
" rechts	1	42 "
Voorbeen links, tusschen carpus en elleboog, binnen- en achterzijde	4	tot 10 "
Voorbeen rechts, boven elleboog	1	19 "
Voorbeen rechts, tusschen carpus en elleboog, achterzijde	6	5-13 "
Voorbeen rechts, tusschen carpus en elleboog, binnenzijde	{ 1 12	44 " 5-10 "
Borstwand links	12	3-17 "
" rechts	13	6-26 "
Onderborst en tusschen voorbeenen	{ 5 vele	8-18 " \pm 5 "
Buikvlakte	bezaaid met vele knobbels	tot 24 mm., sommige conglomereerend
Uier	2	4- 6 "
Eén der tepels	1	6 "
Achterbeen links, achter het kniegewricht	1	10 "
Achterbeen rechts, buitenzijde kniegewricht	1	8 "
Achterbeen rechts, boven den kogel	1	11 "

De knobbels zijn rond- tot plat-ovaal en alle van harde consistentie; geen enkele knobbel heeft fluctuatie, ook de grootere niet. De knobbel op de rechter schouderstreek is geulcereerd, met een kratervormige oppervlakte. Alle andere knobbels zijn intact. De bovenliggende huid is bij de kleine knobbels normaal, bij de grootste soms dun, minder goed behaard en lichter van kleur.

Bovendien is er in de rechter neusopening een rijksdaalder-groote, woekerende, bombeerende granulatie; aan de linker neusopening een kleinere idem. Ze liggen in het slijmvlies juist aan den rand van den overgang naar huidweefsel. Er is een geringe beiderzijdsche purulente neusuitvloeiing.

Januari 1932. Operatief 4 knobbels uitgenomen, groot 10 tot 20 mm. Op doorsnede zijn ze geelbruin van kleur, zonder duidelijke teekening en hard van consistentie.

1-7-'32. Patiënt was den vorigen dag blijven liggen met verschijnselen van een naderende partus, die moeilijkheden opleverde. Ter wille van het onderzoek der huidknobbelziekte werd patiënt gedood door halssnede.

Gedurende de afgelopen 6 maanden is het meerendeel der knobbels geulcereerd en langzaam platter geworden, op dezelfde wijze als reeds bij buffel no. 236 (geval VI) ddo. 4-5-'31 werd beschreven. Het sterkst gebeurde dat aan den onderbuik, waar de knobbels meerendeels reeds plat waren en thans tot aan het huidniveau afgeplat zijn en bedekt met een droge korst, die vast aan de onderlaag verbonden is. Daar de huid hier geelwit van kleur is en weinig haren heeft, is het beeld zeer eigenaardig en lijkt weinig op dat van niet-gelaedeerde huidknobbels (zie foto).

De huidkleur werd in het algemeen lichter, met onregelmatige geheel pigmentlooze gedeelten. De voedingstoestand is nog goed.

De processen aan den neus zijn verergerd.

De temperatuur bleef gedurende den geheelen observatietermijn beneden 39.0° (hoogste ochtendtemperatuur 38.2° , hoogste avondtemperatuur 38.8°).

Bij sectie werden de hiervóór reeds opgesomde knobbels aangetroffen, meerendeels afgeplat of oppervlakkig geulcereerd en bedekt met een droge korst. Rukt men zoo'n korst van de onderlaag af, dan zit er soms wat slijmig gele pus onder.

Het blijkt, dat ook vele niet gelaedeerde knobbels platte intracu-

tane huidinfiltraten zijn, die zich niet diep onder de epidermis voortzetten. In het algemeen hebben de knobbels bij dit dier een zeer oppervlakkige ligging, tot dicht tegen de epidermis aan.

Op doorsnede zijn alle kleine tot middelmatig groote knobbels geelbruin van kleur, zonder duidelijke teekening. De groote zijn spekachtig wit, met veel gele onregelmatige haarden, die niet kunnen worden afgestreken. De consistentie van alle, ook van de grootste, is hard als van peesweefsel. Geen enkele knobbel heeft weefselvervloeiing of duidelijke necrose, dus ook geen verkazing; er is ook geen verkalking.

Het meerendeel der knobbels ligt intracutaan of is althans vast met de huid verbonden. Enkele kleine knobbeltjes werden echter na afpraepareeren van de huid in het losse subcutane weefsel gevonden.

Het sectieverslag vermeldt o.a. de volgende bijzonderheden:

In de rechter neusopening is een woekerende, bombeerende granulatie, groot 50×28 mm., op doorsnede geel, zonder haarden en minder hard van consistentie dan de huidknobbels. Het beeld is aan de randen vertroebeld door necrotisch weefsel, veroorzaakt door den neusring.

Medio-dorsaal in het voorste gedeelte van den neusgang ligt in het slijmvlies een knobbel van 12 mm. en zijn er enkele granuleerende zweren van 10 tot 15 mm.

Op het neusmiddenschot ligt achter de opening van den neusring een zweer, 26×26 mm., onregelmatig rond, centraal bedekt met gele pus, de randen met duidelijke granulaties, o.a. een knopvormige granulatie van 2 mm.

In de linker neusopening komen overeenkomstige processen voor in minderen graad.

In de subcutis van den linker borstwand werden 2 verwijde gethromboseerde bloedvaatjes aangetroffen; de lengte van de thrombi is 30 en 45 mm., de dikte 2 à 3 mm.

Van alle ledematen werden de zenuwen opgepraepareerd. Aan het linker voorbeen was de N. ulnaris nabij het haakbeentje spoelvormig verdikt en iets rose van kleur.

In de uterus bevond zich een voldragen vrouwelijk foetus met torticollis (hals 180.0° gedraaid en vergroeid) en abnormale ligging der voorbeenen. De sectie hiervan leverde geen bijzonderheden op.

GEVAL VIII.

Buffel no. 264, ontvangen door bemiddeling van den gouvernementsveearts *Choufour*. Afkomstig uit de dessa Pontang, op ± 25 K.M. afstand ten Noord-Oosten van Serang, nabij de Noordkust van Bantam.

4-11-'32. Buffelkoe, leeftijd ± 7 jaar.

Voedingstoestand vrij goed, huid soepel met normale haarbekleding en grijze huidkleur. Klieren en slijmvliezen normaal. Het dier maakt (behoudens de aanwezigheid van knobbels) een volkomen gezonden indruk. Gang normaal.

Knobbels zijn als volgt gelocaliseerd:

Plaats	Aantal	Grootte
Linker voorbeen, opperarm	1	15 mm.
Rechter voorbeen, halverhoogte de pijp, mediaal.	1	10 ..
Onderborst tusschen voorbeenen	1	23 ..
Achter de spooraderstreek, rechts	11	20 tot 60 ..
Ribwand, achterste rand, links.	3	10 .. 15 ..
Onderbuik	3	30 .. 40 ..

De knobbels achter de spooraderstreek rechts liggen dicht bijeen, waaronder een conglomeraat van drie, te zamen groot 92×48 mm. en een van twee, groot 50×35 mm. In deze streek hebben 3 knobbels een kratervormige ulcus, met dunne korst bedekt. Ook één der knobbels aan den onderbuik is geulcereerd.

Alle knobbels zijn hard van consistentie, ook de geulcereerde, puilen sterk uit boven de omgeving en zijn verbonden met de huid. Deze huid toont, behalve ter plaatse van de ulcera, geen bijzondere afwijkingen.

22-5-'33. In de afgelopen $6\frac{1}{2}$ maand is een geringe verandering ingetreden. Het totaal aantal knobbels met ulcererende oppervlakten is thans 11. De vroeger reeds geulcereerde knobbels zijn geworden tot platte wondvlakten met dunne korst, nagenoeg op normale hoogte van het huidniveau; ze zijn op de bij vorige gevallen reeds

beschreven wijze geleidelijk afgeplat. Bij de andere is het geulceerde gedeelte nog beperkt tot het bovenste, bombeerende gedeelte van den knobbel; sommige zijn kratervormig. De ulcera zijn niet ontstaan ten gevolge van doorbraak met ontlasting van pus of detritusmassa, maar a.h.w. door meermalen herhaalde langzame afstooting resp. afslijting van dunne oppervlakkige weefsellaagjes.

De huidkleur is op enkele plaatsen in onbelangrijke mate iets lichter van tint geworden.

Overigens is de toestand als op 4-11-'32.

De temperatuur bleef gedurende den geheelen observatietermijn beneden 39.0° (hoogste ochtendtemperatuur 38.2° , hoogste avondtemperatuur 38.8°).

III b. KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN VERLOOP.

Het meest op den voorgrond tredende verschijnsel is de aanwezigheid van *huidknobbels*. De eenvoudigste en de meest voorkomende vorm hiervan is die, waarbij de opliggende huid normaal van aspect is, zonder depigmentatie of vermindering der beharing.

De grootte der knobbels is daarbij zeer uiteenlopend, van ± 5 tot 60 mm. Dikwijls liggen ze dicht bijeen en vormen conglomeraten van knobbels, die soms zeer groote afmetingen kunnen aannemen. Het grootste hiervan was een conglomeraat van 140 bij 58 mm., lateraal boven den kogel gelegen aan het rechter voorbeen van buffel no. 235 (geval V). In deze conglomeraten zijn de knobbels meer of minder duidelijk afzonderlijk te voelen.

De vorm is plat-rond tot ovaal-rond en, behalve bij de kleinste knobbeltjes, als regel scherp omschreven.

De consistentie is in het algemeen hard, zonder fluctuatie. Alleen de grootste knobbels maken hierop soms een uitzondering en vertoonen een meer of minder duidelijke fluctuatie. Dit is echter lang niet bij alle groote knobbels het geval; ze kunnen ook even hard aanvoelen als de kleine.

Vrijwel steeds is er een onderlinge samenhang tusschen knobbel en bovenliggende huid. De meeste knobbels liggen duidelijk intracutaan, de epidermis is er bijna niet over te verschuiven. Bij andere is wèl een geringe verplaatsing ten opzichte van de huid mogelijk, maar het verband is toch niet geheel afwezig. Een geheel subcutane ligging, waarbij het mogelijk is de bovenliggende huid afzonderlijk te verplaatsen en te plooiën, is uiterst zeldzaam.

Verhoogde gevoeligheid der knobbels werd nimmer waargenomen. Meermalen werden knobbels bij het neergeworpen dier operatief verwijderd zonder voorafgaande verdooving, waarbij het opviel, dat zelfs de huidsnede dikwijls geen afweerreactie veroorzaakte.

Behalve duidelijke knobbels komen ook kleine, tot ± 10 mm.

grootte, *huidinfiltraten* voor, waarbij de huid niet of slechts zeer flauw is gebombeerd. Ze liggen zeer oppervlakkig in de huid, zijn plat-rond tot plat-ovaal, maar ook wel onregelmatig van vorm, terwijl de epidermisoppervlakte glad en glanzend is. Onder het haarkleed zijn ze daardoor bij inspectie nog juist te onderkennen; bij palpatie duidelijk te voelen.

Ulceratie der knobbels en infiltraten komt voor en draagt een bijzonder karakter.

De eenvoudigste vorm is die, waarbij de knobbel centraal een sterke hyperaemie vertoont, gevolgd door doorbraak van een haemorrhagisch-purulent — maar voornamelijk haemorrhagisch — secretum, waarbij een kleine wondvlakte achterblijft, die spoedig bedekt wordt met een dunne korst. Dergelijke ulceratieve processen blijven steeds beperkt tot gedeeltelijke afstooting van knobbelweefsel; doorbraak na volledige verettering werd geen enkele maal waargenomen. De achtergebleven wondvlakten kunnen zich sluiten, soms met achterlating van een duidelijk litteken, of ze blijven langen tijd bestaan, waarbij de oppervlakte bedekt blijft met een dunne droge korst, die vast aan het onderliggende knobbelweefsel is verbonden. Bij sterken druk kunnen er soms enkele geel-witte exsudaatpropjes worden uitgedrukt.

Een andere vorm van ulceratie (waarin de vorige ook kan overgaan) is die, welke het duidelijkst bij buffel no. 236 (geval VI) werd waargenomen. Dit dier had bij ontvangst enkele grootte, ver boven de huid promineerende knobbels. De oppervlakte was reeds afgeplat en bedekt met een zeer dun rose epitheelvliesje. In den loop van het eerste jaar der observatie ging telkens een oppervlakkig laagje verloren en ontstond een versche granuleerende vlakte, die zich weer met een nieuw epitheelhuidje bedekte. Op deze wijze werd, zeer geleidelijk, de knobbel lager en de wondvlakte groter, totdat bijna het normale huidniveau was bereikt. De knobbel werd a.h.w. langzaam mechanisch afgeschaafd. In den loop van het tweede jaar werden de wondvlakten weer geheel met huid bedekt en was het huidniveau vrijwel gelijk geworden aan dat van de omgeving.

De huid kan in den loop van het ziekteproces veranderingen vertoonen in *pigmentatie* en *behairing*.

Op de knobbels wordt de grijze huidkleur dan lichter van kleur

tot geelwit, hetgeen meestal gepaard gaat met haaruitval. Ook komt haaruitval voor zonder duidelijke depigmentatie.

Bij de buffels no. 235 (geval V) en no. 236 (geval VI) bleef echter juist op het centrum van vele kobbels de grijze huidkleur behouden, terwijl daaromheen een duidelijke depigmentatie plaats had, die als regel groote huidgedeelten omvatte.

Bovendien had depigmentatie plaats, vooral bij de beide laatstgenoemde buffels, over meer of minder groote, onregelmatig verdeelde huidgedeelten. Dit ging gepaard met een zeer sterke algemeene vermindering der beharing, ook op de nog grijze huidgedeelten. Het is mogelijk, dat de voortdurende verpleging in isolatiestallen een gunstige factor is geweest voor het optreden van depigmentatie, maar de sterke graad en de onregelmatige verspreiding over het lichaam kan dáárdoor alleen niet worden verklaard.

Op sterk uitpuilende knobbels is de huid soms dun, glad en glanzend, zeer vast verbonden met den onderliggenden knobbel, geheel haarloos en bedekt met *schubben*, die makkelijk loslaten. Bij de buffels no. 235 (geval V) en no. 236 (geval VI) kwam dit in den loop van het ziekteproces ook voor bij vele kleine knobbels.

De *uitbreiding* van de huidprocessen kan zeer uiteenloopen. Meestal beperkt deze zich tot de aanwezigheid van knobbels van verschillende afmetingen op enkele lichaamsstreken, zonder huidinfiltraten. Ulceraties kunnen daarbij geheel ontbreken, de huid kan overal een normaal aspect hebben.

Maar ook kan vrijwel het geheele lichaam met knobbels en huidinfiltraten bedekt zijn, zooals bij buffel no. 235 (geval V).

Voor zoover op grond van 8 ziektegevallen reeds van *praedilectieplaatsen* mag worden gesproken, kunnen als zoodanig worden genoemd: de binnenvlakte van de oorschelp; de zijvlakte van den hals en de halsadergroeve; de onderste gedeelten van schouderstreek en borstwand; de voorbeenen op de buigvlakte van den carpus en daarboven, voornamelijk mediaal en lateraal; het achterbeen op de buigvlakte van het spronggewricht en daarboven, vooral mediaal; de onderbuik en de onderborst.

In het algemeen komen knobbels en huidinfiltraten *niet* voor op plaatsen, waar de huid straf met de onderliggende deelen is verbonden. Ze werden geen enkelen keer waargenomen in de omgeving van de mediaanlijn tusschen nek en staartwortel.

Behalve in de huid waren er bij twee buffels ook processen op het *neusslijmvlies*. Bij buffel no. 235 (geval V) konden klinisch slechts muco-purulente secretie en necrotische weefselvlokjes aan de neusopeningen worden waargenomen, wijzend op de aanwezigheid van dieper gelegen ulceratieve processen. Buffel no. 250 (geval VII) had op het neusslijmvlies woekerende, bombeerende granulaties en beiderzijdsche purulente neusuitvloeïing.

Andere slijmvliezen waren steeds normaal, behoudens geringe hyperaemie der conjunctivae bij buffel no. 235 (geval V).

De *algemeene gezondheidstoestand* was steeds goed, behalve bij de buffels no. 235 en 236 (hierna afzonderlijk te noemen) en met uitzondering van ziekteprocessen, die niet door de huidknobbelsieke werden veroorzaakt. Temperatuursverhoging kwam slechts bij uitzondering voor en was dan nog zeer incidenteel en zonder locale of algemeene huidverschijnselen. De voedingstoestand was goed, lichaamsklieren waren een enkele maal vergroot (geval VI, ddo. 22-5-'33), als regel echter normaal, evenals de gang. De dieren waren dan ook door hun vroegere eigenaars steeds voor de gebruikelijke werkzaamheden benut en als volkomen volwaardig beschouwd, óók buffel no. 235 (geval V) met de uitgebreide huidprocessen.

Geheel afwijkend van de hiervóór beschreven vormen der huid-aandoening kwamen bij de buffels no. 235 en 236 (geval V en VI) *acute huidverschijnselen* voor, respectievelijk van 24-7-'31 tot 3-8-'31 en van 8-5-'31 tot 1-6-'31. Deze symptomen, die het hevigst waren bij buffel no. 236, staan onder de afzonderlijke beschrijving van deze ziektegevallen uitvoerig vermeld. Daarbij ging een geringe, kort aanhoudende temperatuursverhoging (tot 39.9°) gepaard met een aanvankelijk algemeen huiderytheem en een zeer warm aanvoelende en overal hypersensibele huid. Na enkele dagen bleven hieruit ontelbaar vele hyperaemische kleine vlekjes achter, geïnfiltreerd en iets bombeerend boven het huidniveau. Na 10 tot 24 dagen waren deze vlekjes echter geheel verdwenen, zonder eenig spoor achter te laten. Het ontstaan van nieuwe knobbels of infiltraten uit deze acute processen werd dus niet geconstateerd.

De vraag, of deze acute symptomen eenig verband hielden met de „huidknobbelsieke” kan niet met zekerheid bevestigend worden

beantwoord ¹⁾). Overeenkomstige verschijnselen werden bij andere buffels aan het Veeartsenijkundig Instituut in den loop der jaren echter nimmer waargenomen. Het is wel zeer toevallig, dat deze twee zuster-buffels, waarvan de ziekteprocessen ook overigens zeer veel overeenkomst vertoonden, beide dezelfde acute verschijnselen hebben gehad, op twee verschillende tijdstippen. Het verband tusschen deze symptomen en de „huidknobbelziekte” is dan ook wel zeer waarschijnlijk. Dat dergelijke verschijnselen juist bij deze buffels werden waargenomen, kan mede worden verklaard, doordat zij gedurende zeer langen tijd werden geobserveerd. Alléén buffel no. 229, waarbij het ziektebeeld echter een geheel ander karakter had, was reeds gedurende een nog langeren termijn in observatie.

Het *verloop* der ziekte was overigens steeds bij uitstek chronisch. De tijd, gedurende welke de buffels werden geobserveerd, bedroeg tot ultimo Mei 1933 respectievelijk:

geval I	, buffel no. 163	6 maanden.
„ II	, „ „ 169	6 maanden.
„ III	, „ „ 228	1 maand.
„ IV	, „ „ 229	4 jaar.
„ V	, „ „ 235	2 jaar en 9 maanden.
„ VI	, „ „ 236	2 jaar en 9 maanden.
„ VII	, „ „ 250	6 maanden.
„ VIII	, „ „ 264	6½ maand.

Veranderingen in het ziekteproces werden bij de gevallen I, II en III vrijwel niet waargenomen. Bij geval no. VIII had ulceratie van enkele knobbels plaats. Bij geval VII geschiedde dit met het meerendeel der knobbels.

Bij geval IV had gedurende den zeer langen observatietermijn een algeheele *resorptie* van enkele kleine knobbeltjes plaats en werden andere knobbels kleiner van omvang. Geen enkele der oorspronkelijk aanwezige knobbels is geabscedeerd of geulcereerd; ze waren en bleven steeds hard van consistentie. Het resorptieve

¹⁾ Tijdens de acute huidverschijnselen werden huidgedeelten operatief uitgenomen voor histologisch onderzoek. De technische verwerking tot weefsel coupes mislukte helaas, zoodat geen histologische gegevens konden worden verkregen omtrent deze acute huidprocessen.

proces was niet klinisch te vervolgen, maar bleek slechts uit de genoteerde gegevens.

Geval V en VI, de buffels met zeer veel knobbels en huid-infiltraten, hadden een zeer bijzonder ziekteverloop. In het eerste jaar sterke depigmentatie, haaruitval en ulceratie; in het tweede jaar gedeeltelijk herstel van de pigmentatie en van den haargroei, benevens resorptieve verkleining en afplatting van knobbels en huid-infiltraten. Bovendien hadden zij de reeds vermelde acute erythematuze verschijnselen.

Het *ontstaan* van huidknobbels, huidinfiltraten en neusslijmvliesprocessen werd geen enkele maal waargenomen. Bij het onderkennen der ziektegevallen waren de processen reeds in optima forma aanwezig. In dezen vorm bleken ze zeer lang, zonder noemenswaardige veranderingen, te kunnen blijven bestaan. Waar fluctuatie, ulceratie of resorptie plaats had, hadden deze processen een uiterst sleepend verloop.

Van de vroegere eigenaars van vier buffels kon een hoogst onvolledige anamnese worden opgenomen. Zij beweerden, dat de ziekte reeds van jongs af bij de buffels zou hebben bestaan. Veel waarde mag aan dergelijke opmerkingen echter niet worden gehecht.

III c. BACTERIOSCOPIE.

Voor het microscopisch onderzoek van huidknobbels werd materiaal gebruikt van de 8 beschreven ziektegevallen, operatief tijdens het leven uitgenomen, dan wel verkregen bij sectie. Steeds werden zuurvaste microörganismen gevonden van eenzelfde type, waarvan de onderlinge groepeeringswijze een zeer bijzondere is.

Beweeglijkheid werd in versch weefselmateriaal nimmer waargenomen. Cultures stonden voor dit onderzoek niet ten dienste.

Bij kleuring volgens Ziehl-Neelsen ziet men, vrijwel steeds in groepjes bijeen gelegen, de volgende vormen:

Gave staafjes. Deze zijn egaal rood gekleurd, als regel recht of iets gebogen, met spitse uiteinden. Enkele malen werden kolfvormig verdikte uiteinden gezien. De lengte, gemeten aan geïsoleerd liggende staafjes, was bij het meerendeel tusschen 2,4 tot 3,6 micra, dus weinig verschillend. Als uiterste werd 1,6 en 5,4 micra gemeten. De dikte was in verschillende praeparaten, kennelijk ten gevolge van een meer of minder ver gevorderd ontkleuringsproces, uiteenlopend en bedroeg tot $\pm 0,4$ micra.

Donkere granula. In de gave staafjes zitten soms donkere, scherp afgeronde, zwart-roode granula, die grooter zijn dan de dikte der staafjes. Hun ligging in het staafje is zeer uiteenlopend, ze komen zoowel voor aan het uiterste einde als in elk ander gedeelte van het staafje. Bovendien worden meermalen 2, zelden 3 of 4 zulke granula in een staafje gezien. Het aantal gave staafjes, waarin granula kunnen worden onderkend, is zeer verschillend. Hoe grooter in het algemeen het aantal gave staafjes is, zonder korrelig verval daarvan (zie hierna), hoe minder staafjes er zijn met donkere granula er in. Deze granula komen óók voor, vrijliggend, zonder staafjesverband; dit gaat steeds gepaard met de aanwezigheid van korrelig vervallen staafjes of bacillenstukjes.

Coccothrix vorm. Dikwijls zijn de staafjes niet egaal rood gekleurd, maar zijn er ongekleurde onderbrekingen, waarbij het staafjesverband der nog gekleurde deeltjes toch nog duidelijk gehandhaafd is. Ten slotte ziet men dan slechts een rij van rood gekleurde korreltjes.

Zuurvaste korrels. Deze komen voor, zonder dat enig staafjesverband is te onderkennen en moeten worden beschouwd als degeneratieproducten en restanten van vervallen staafjes, die via den *coccothrix*vorm zijn ontstaan. Hun afmetingen zijn nooit grooter, dikwijls kleiner, dan de breedte van een staafje. In tegenstelling met de scherp afgeronde, donkere granula, is hun vorm ook als regel niet zuiver rond, maar hoekig, en zijn hun randen niet scherp tegen de omgeving afgezet. De kleur is rood tot rose.

Met *donkere granula* en *zuurvaste korrels* zullen in den vervolge de hier beschreven vormen worden bedoeld, ondanks het feit dat de benamingen „granula” en „korrel” feitelijk een zelfde betekenis hebben. Dit is des te minder hinderlijk, omdat er morphologische overgangen zijn tusschen donkere granula tot zuurvaste korrels, zoodat een scherpe scheiding van deze twee vormen toch niet steeds is door te voeren.

Bacillenstukjes. Dikwijls worden ook zuurvaste vormsels gezien, die het best als resterende stukjes van bacillen kunnen worden beschouwd. Het zijn geen duidelijke staafjes, maar ook nog geen zuurvaste korrels, wellicht een tusschenvorm van deze beide.

Zeer karakteristiek is vooral de *groepeerings* van die verschillende vormen:

Bundels en globi. De staafjes liggen vrijwel steeds in groepen bijeen. Groepjes van 2 tot 3 staafjes of geïsoleerd liggende bacillen zijn relatief zeldzaam. Een uitzondering hierop maakten slechts de praeparaten van buffel no. 250 (ziektegeval VII), waarbij het aantal groepjes en bacillen grooter was dan bij eenigen anderen buffel.

Waar meer bacillen bijeen zijn, liggen ze dikwijls dicht naast elkaar; het grootste aantal evenwijdig liggende bacillen, dat waargenomen werd, was 8. Behalve deze bundels van bacillen liggen ze echter ook dikwijls onregelmatig dooreen. Gezamenlijk vormen ze in de grootere groepen echter steeds een samenhangend geheel, dat het best met de bij lepra gebruikte naam van „globus” kan

worden aangeduid. De vorm hiervan is als regel rond, althans in „Tupf”praeparaten, in uitstrijkpraeparaten, waarbij energisch wordt gewreven, is de vorm dikwijls onregelmatiger, vooral van de grootere globi. *Bij zwakke vergrooting zijn ze in de praeparaten reeds duidelijk te onderkennen en vormen een karakteristiek beeld voor deze buffelziekte.* Als regel zijn deze globi geheel met bacillaire elementen gevuld; maar ook komen er, vooral bij de grootere, leege ruimten in voor.

In deze globi worden, behalve staafjes, ook de verschillende andere vormen der microorganismen in allerlei denkbare verhoudingen aangetroffen. Ze kunnen zoowel uitsluitend gave staafjes bevatten (eventueel met granula er *in*), als uitsluitend vrijliggende granula en korrels, met alle combinaties daartusschen. Als regel is daarbij de tusschenliggende substantie meer of minder sterk egaal rose-rood gekleurd. Als er gave staafjes zijn, liggen deze soms zóó dicht tegen elkaar, dat ze moeilijk als afzonderlijke staafjes zijn te onderkennen. Wanneer er zoowel staafjes als granula en korrels zijn, dan is hun onderlinge groepeerling geheel zonder regelmaat, d.w.z. geen van beide komt speciaal aan de peripherie dan wel in het centrum voor.

Een bepaald *verband tusschen de grootte der globi en de samenstelling ervan* is er bij de kleine globi niet. Deze kunnen zoowel geheel uit gave staafjes, als geheel uit korrels en granula bestaan. De grootte globi bestaan echter slechts bij uitzondering uit gave staafjes alléén; meestal bevatten ze voornamelijk of uitsluitend granula en korrels.

Ten einde een indruk te krijgen van het aantal, de grootte en de samenstelling der globi, die in de uitstrijkpraeparaten van deze huidknobbels voorkomen, werden enkele malen metingen en tellingen gedaan. Dit geschiedde met behulp van een netoculair-micrometer, waarvan het grootte vierkant verdeeld was in 100 hokjes. De zijde van elk hokje kwam in het praeparaat overeen met 8 micra, het oppervlak dus met 64 quadraat micra. Door het aantal hokjes te tellen, dat door een globus werd ingenomen, kon bij benadering de oppervlakte ervan worden berekend; gedeelten van hokjes werden daarbij op hun grootte geschat. Staat II geeft een overzicht van twee tellingen, verricht bij huidknobbels der buffels no. 235 en 236 (ziektegeval V en VI). Naar hun grootte zijn de globi daarbij

STAAT II.

Aantal, grootte en samenstelling van globi in uitstrijkpraeparaten van huidknobbels.

Samenstelling der globi	Aantal geïsoleerd liggende staafjes ^{a)}	Aantal der globi, ingedeeld naar hun grootte, uitgedrukt in hokjes van 8 × 8 micra								Totaal aantal globi
		< 1 hokje	1-2 hokjes	2-4 hokjes	4-8 hokjes	8-16 hokjes	16-32 hokjes	32-64 hokjes	> 64 hokjes	
Huidknobbel van buffel No. 235 (geval V), d.d. 1-7-1931, groot 20 mm. Kleuring Ziehl-Neelsen. Van het praeparaat werd 1/3e gedeelte onderzocht.										
A	76	122	19	5	—	1	—	1	—	148
B	6	3	—	—	—	—	—	—	—	3
C	—	16	9	4	1	2	—	—	—	32
A+B	—	18	5	2	—	—	—	—	—	25
A+C	—	35	11	7	6	2	2	2	1 ^{d)}	66
B+C	—	2	—	—	—	—	—	—	—	2
A+B+C	—	22	3	3	1	1	—	—	—	30
Totaal	82 ^{b)}	218 ^{c)}	47	21	8	6	2	3	1	306
Huidknobbel van buffel No. 236 (geval VI), d.d. 30-6-1931, groot 25 mm. Kleuring Ziehl-Neelsen. Van het praeparaat werd 1/3e gedeelte onderzocht.										
A	33	62	7	4	3	—	—	—	—	76
B	6	2	—	—	—	—	—	—	—	2
C	—	61	17	10	2	3	1	1	—	95
A+B	—	4	3	1	—	1	—	—	—	9
A+C	—	30	6	4	2	—	—	—	—	42
B+C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A+B+C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Totaal	39 ^{b)}	159 ^{c)}	33	19	7	4	1	1	—	224

a) Hierbij werden ook staafjes meegeteld, die tot een aantal van 3 stuks bij elkaar lagen.

b) De meeste van deze geïsoleerd liggende bacillen lagen dicht bij een globus, waaruit ze vermoedelijk zijn weggekrabd of weggestreken.

c) Het merendeel van deze globi was kleiner dan een 1/2 hokje.

d) De grootte van deze globus was 150 hokjes.

Overige toelichtingen: zie tekst.

ingedeeld in groepen van een bepaald aantal hokjes van 8×8 micra. Naar hun inhoud zijn ze ingedeeld als volgt:

A = gave staafjes.

B = coccothrix vormen,

C = donkere granula en zuurvaste korrels,

en diverse combinaties hiervan. De uitstrijkpraeparaten waren gemaakt, door 2 naaldafschrapsels der huidknobbels te verdeelen over een ronde plek in het centrum van het voorwerpglas. Het aantal globi, dat geteld en gemeten moest worden, was zóó groot, dat het ondoenlijk was de praeparaten geheel af te zoeken. Met behulp van den netoculair-micrometer werd bij benadering berekend, welk gedeelte van het geheele praeparaat was onderzocht. De resultaten geven tevens een inzicht omtrent het bijzonder groote aantal bacillen, dat in deze huidknobbels voorkomt, daar hun aantal in de meeste globi ontelbaar groot is.

Een *verband tusschen de herkomst van het materiaal en de samenstelling der globi* bestaat in zooverre, dat weefsel, dat kennelijk necrotisch is, steeds veel granula en korrels bevat. Met de grootte der knobbels behoeft dit echter geen verband te houden, daar in groote knobbels, die geen of weinig necrotisch weefsel bevatten, ook wel veel gave staafjes werden gezien.

De *zuurvastheid* der staafjes wijkt in geringe mate af van die van tuberkelbacillen. Bij kleuring onder verwarming met Ziehl'sche carbolfuch sine en ontkleuring met 3% zoutzure-alcohol wordt, bij te lang voortgezette ontkleuring, een deel der staafjes ontkleurd en nemen deze een zwakblauwe nakleuring aan. Praeparaten, die na de zuurbehandeling niet extra worden nabehandeld ter verwijdering van de zuurresten, zijn niet lang houdbaar; na enkele dagen kunnen de staafjes geheel ontkleurd zijn. Goede, lang houdbare praeparaten worden verkregen, door dunne uitstrijkjes niet langer dan 30 seconden te ontkleuren in 3% zoutzuur—96% alcohol, daarna te wasschen in 70% alcohol gedurende 2—3 minuten, en na de kleuring met verdunde methyleenblauwoplossing nogmaals goed af te spoelen in stroomend water gedurende 2—3 minuten.

Ter onderscheiding van lepra- en tuberkelbacillen worden meerdere kleuringsprocédés aangegeven, die echter slechts zeer weinig waarde hebben. De meest gebruikelijke methode is daarbij volgens

Jadassohn de kleuring van Baumgarten, waarbij gedurende 10—15 minuten bij kamertemperatuur gekleurd wordt met een verdunde waterige fuchsineoplossing zonder beitsmiddelen en ontkleurd wordt met salpeterzure alcohol. Leprabacillen zouden daarbij gekleurd worden; het aantal gekleurde bacillen is echter minder groot en de kleur minder intensief dan bij de Ziehl'sche kleuring.

De kleuring volgens Baumgarten valt bij de praeparaten van deze huidknobbelziekte positief uit. Het aantal goed gekleurde staafjes is echter belangrijk minder, hun kleur slechts rood, niet donker van kleur. Vele staafjes nemen de zwakblauwe nakleuring aan.

Klingmüller (1927) is van meening, dat de kleuring van leprabacillen, vooral wanneer er slechts weinig in de praeparaten te verwachten zijn (tuberkuloïde lepra), bijzondere voorzorgen vereischt. Hij wijst op de noodzakelijkheid, om na de kleuring goed te spoelen met alcohol en water, daar anders de meeste of alle bacillen, vooral de gave staafjes („festen Stäbchen"), hun kleur in enkele dagen verliezen. Bij de door hem aangegeven kleuringsmethode wordt bij kamertemperatuur gedurende 2 tot 4 uur gekleurd met versch bereide Ziehl'sche carbolfuchsine, ontkleurd met een 5% waterige oplossing van zwavelzuur en nagespoeld in 96% alcohol. Het aantal bacillen in de uitstrijkpraeparaten zou talrijker zijn en rooder van kleur dan bij ontkleuring met zoutzure alcohol.

Toegepast bij uitstrijkpraeparaten van deze huidknobbelziekte, werden met de kleuring volgens Klingmüller overeenkomstige resultaten verkregen. Vooral de sterkere roodkleuring is hierbij kenmerkend, terwijl ook het aantal gekleurde staafjes steeds grooter is. Deze kleurmethode werd dan ook altijd toegepast naast die met zoutzure-alcohol ontkleuring. Het is echter geen enkele maal voorgekomen, dat de Klingmüller kleuring positief was bij negatief resultaat der Ziehl'sche kleuring. Voor het nazoeken van uitstrijkpraeparaten is de methode echter wel aan te bevelen; een bezwaar is de zwak rose tint van het omgevende weefsel, dat als regel niet volledig ontkleurd wordt.

In het algemeen kan dus worden gezegd, dat de bacillen van deze huidknobbelziekte iets minder zuurvast zijn dan tuberkelbacillen en dat ze zich reeds met verdunde fuchsine zonder beitsmiddelen kleuren.

Bij kleuring volgens Gram en volgens Much is het bacillenlichaam slechts uiterst zwak of in het geheel niet gekleurd, maar vormen donker gekleurde, dicht bijeen gelegen granula, een duidelijke staafjesverband. Waar gave staafjes bij Ziehl'sche kleuring ontbreken, is ook dit staafjesverband bij Gram- en Much'sche kleuring niet te onderkennen.

Behalve van huidknobbels werden praeparaten onderzocht op de aanwezigheid van zuurvaste staafjes, granula en korrels van de volgende organen en van het bloed:

Slijmvliezen van oog, neus en vulva der ziektegevallen IV t/m VII. Resultaat negatief, behalve bij het neusslijmvlies van de buffels no. 235 (geval V) en no. 250 (geval VII), met klinische neusverschijnselen. Bij eerstgenoemden buffel werden globi aangetroffen, die slechts granula en korrels bevatten; bij den andere zoowel granula en korrels als gave staafjes. Bij buffel no. 236 (geval VI) was het onderzoek van neussecretum ook tijdens het stadium der acute huidverschijnselen negatief.

Bloed uit de vena jugularis der ziektegevallen IV t/m VIII, onderzocht volgens de dikke druppel methode. Resultaat negatief, ook in de periode der acute huidverschijnselen bij de ziektegevallen V en VI, waarbij het onderzoek echter helaas niet op het moment der koortperiode is geschied, maar pas op den 3en respectievelijk den 4en dag der acute verschijnselen. Reden hiervoor was de wensch, om bij den aanvang der acute verschijnselen geenerlei invloed uit te oefenen op het verloop daarvan; de dieren waren door de overgevoeligheid der huid de eerste dagen onhandelbaar.

Lymphklieren van de geseceerde ziektegevallen I t/m IV. Hierbij werden alléén de regionaire lymphklieren van aangetaste huidgedeelten onderzocht. Resultaat negatief.

Hartebloed, milt, lever, long, nier van de geseceerde ziektegevallen I t/m IV. Resultaat negatief.

Van buffel 250 (geval VII), die eveneens reeds geseceerd is, werden lymphklieren en orgaanmateriaal bewaard voor histologisch onderzoek (zie hoofdstuk IVd). Uitstrijkpraeparaten werden hiervan niet onderzocht ¹⁾.

¹⁾ Het onderzoek in coupepraeparaten van de lymphklieren was *positief*, van het orgaanmateriaal negatief.

Voor het *diagnostisch onderzoek* kan afkrabsel van reeds aanwezige geulcereerde knobbels gebruikt worden. Indien dit onderzoek negatief uitvalt, moet een dieper gedeelte der knobbels worden aangesneden en uitgekrabd. Bij onderzoek met zwakke vergrooting kan men dan als regel reeds globi onderkennen, bij sterke vergrooting de diagnose stellen op grond van de karakteristieke vormen en de bijzondere groepeeringswijze der zuurvaste organismen.

III d. KWEEKPROEVEN.

Kweekproeven werden verricht met materiaal, afkomstig van de ziektegevallen I t/m VII, operatief uitgenomen tijdens het leven, dan wel afkomstig van geseceerde buffels. De resultaten van de vele series van cultuurentingen, die alle langen tijd werden aangehouden en gecontrôleerd, waren volkomen negatief. Daar deze negatieve resultaten juist belangrijk zijn, volgt hier een korte opsomming van de toegepaste ent- en kweekmethoden en van de gebruikte voedingsbodems.

Ent- en kweekmethoden. Het materiaal werd zooveel mogelijk genomen van kleine knobbels, waarvan verwacht mocht worden, dat ze weinig necrotisch weefsel, maar vele gave staafjes zouden bevatten.

Bij het afkrabben met een stevige entnaald van de sneevlakte der knobbels bleken ze steeds een eigenaardige harde consistentie te hebben; ook de knobbels, waarin bij later histologisch onderzoek necrotische gedeelten werden aangetroffen. De hoeveelheid materiaal, die kon worden afgekrabd, was altijd gering, het bacillengehalte daarvan echter steeds zeer groot, hetgeen in uitstrijkpraeparaten van enkele naaldafkrabsels werd gecontrôleerd. Om te voorkomen, dat te weinig bacillen zouden worden overgeënt, werd slechts een paar malen van eenzelfde sneevlakte materiaal afgestroken en telkens een nieuwe sneevlakte gemaakt. Voor het beënten van vloeibare voedingsbodems werden ook gedeelten van knobbels geheel in kleine stukjes verknijpt en hiermede geënt.

Bovendien werd enkele malen materiaal vóórbehandeld met 5 respectievelijk 10% zwavelzuur, volgens de methode H o h n (1926), welke o.a. ook bij leprabacillen werd toegepast door S h i g a.

Meermalen werd ook anaeroob gekweekt en in met lichtgas

gevulde buizen. Steeds bij een temperatuur van 37.0° tot 38.0° C.

Voedingsbodems. De keuze hiervan richtte zich in de eerste plaats naar de voor tuberculose en para-tuberculose geschikte voedingsbodems, terwijl er ook enkele werden toegepast, welke bij lepra volgens de betrokken auteurs positieve resultaten zouden hebben opgeleverd. Speciale voedingsbodems werden bereid met natief eigeel en natieve ontroomde- en vervolgens kiemvrij gefiltreerde melk, waarbij sterilisatie door verhitting achterwege werd gelaten, zoodat deze voedingsstoffen in hun oorspronkelijken natuurlijken toestand behouden bleven.

Elk der gebruikte voedingsbodems werd met materiaal van tenminste 2 buffels beënt. Bij de beoordeeling hiervan dient in aanmerking te worden genomen, dat het bacterioscopisch beeld bij deze ziekte steeds zeer uniform en het aantal overgeënte microörganismen altijd rijkelijk voldoende was.

Een bepaalde serie van voedingsbodems werd bij elk der zeven buffels toegepast. Deze omvatte de vaste eibodems volgens Dorset en Lubenau, de vloeibare eigeelbodem volgens Besredka, glycerine aardappel, alcalische agar, alcalische bouillon, alcalische glycerine-agar en zwakzure glycerine-agar. De bouillon werd hierbij bereid van rundervleesch.

Overigens werden de volgende voedingsbodems gebruikt:

Peptonbouillon van rundvleesch, buffelvleesch, buffelhersenen en Liebig's vleeschextract.

„Bombay”bouillon van paardenvleesch en buffelvleesch, bereid door digereeren van vleesch met zoutzuur bij 70.0° gedurende enkele dagen.

Martinsche bouillon, waarin Schlossmann meent een vermeerdering van leprabacillen te hebben waargenomen.

Serum van paard, rund en buffel, vloeibaar en schuin gestold.

Aardappel.

Melk, gesteriliseerd door verhitting.

Natief melk. Hiermede wordt bedoeld een product, dat kiemvrij gemaakt werd zonder verhitting, met behoud der voedingsstoffen in hun oorspronkelijken toestand. Dit gelukte, door versche melk te centrifugeeren en na verwijdering van slib en room te filtreeren door Seitz K. en E. K. filters. De melk passeerde pas onder een

druk van enkele atmosferen en dan nog zeer langzaam; de door-gelooopen vloeistof was wit-troebel, in dunne laag doorzichtig en wit-geel opalesceerend. De filters raakten spoedig verstopt, maar de verkregen hoeveelheid van het filtraat was voor de bereiding van voedingsbodems ruimschoots voldoende.

Eibodems volgens verschillende speciale auteursrecepten (zie hierna), zonder de daarbij voorgeschreven toevoeging van kleurstoffen.

De zuurgraad der verschillende bouillonsoorten werd ingesteld op pH 6.8 en 7.4.

Als *toevoeging* aan deze voedingsbodems werden in verschillende combinaties gebruikt:

Agar; gelatine; glycerine; melksuiker; druivensuiker; serum van rund, buffel en paard, bloed van rund en buffel; gerijpte haemoglobine oplossing van buffelbloed volgens H o h n (1931); leverstukjes en fijn gehakte lever; aardappelmeel; versch bereide extracten van aardappel, gesteriliseerd door verhitting respectievelijk door kiemvrije filtratie; extracten van aviaire- en bovine tuberkelbacillen in water en in verschillende bouillonsoorten; natief eigeel.

De extracten van aviaire- en bovine tuberkelbacillen werden bereid volgens de door T w o r t en I n g r a m voor het kweken van para-tuberkelbacillen aangegeven methode en speciaal gebruikt in combinatie met eibodems, natief melk en natief eigeel. Ze werden toegevoegd met en zonder de voor de extractie gebruikte tuberkelbacillen. Bovendien werden extracten bereid door bacillen en extractievloeistof maanden lang (tot 1 jaar) bij 37.0° te laten staan, waarbij ze dagelijks even werden geschud.

Het natief eigeel werd verkregen volgens de door H e r r o l d aangegeven techniek, waarbij het eigeel op steriele wijze uit versch gelegde eieren aan vloeibare voedingsbodems werd toegevoegd bij kamertemperatuur; aan agar-voedingsbodems bij een temperatuur van 50.-°, onmiddellijk gevolgd door afkoeling.

Onder de toegepaste voedingsbodems bevonden zich de volgende *speciale auteursrecepten*:

Voedingsbodems volgens B i e r b a u m, S a b o u r a u d, H i b l e r (hersenbrei), v. R i e m s d i j k (leverbouillon en leveragar), S t r i b o l t (schudcultures).

Ei-voedingsbodems voor tuberkelbacillen volgens D o r s e t,

Lub en au, Petroff, Besredka, Hohn (1926), Z-eibodem volgens Hohn (1931), Petrag nani, Loewen stein, natief eigeel-agar volgens Her rold.

Voedingsbodems voor para-tuberkelbacillen volgens Twort en Ingram¹⁾.

Voedingsbodems, waarin de betrokken auteurs een vermeerdering van leprabacillen meenen te hebben geconstateerd, volgens Emile Weil, Shiga en Schlossmann.

De voedingsbodem volgens Emile-Weil is een eibodem met toevoeging van vleeschbouillon (bereid met zeewater), glycerine, glucose en pepton. J adassohn noemt deze voedingsbodem als degeen, die de meest vertrouwenwekkende resultaten opleverde, waarop het gelukt zou zijn om culture's van zuurvaste staafjes te krijgen, die echter niet in 2e generatie konden worden voortgekweekt.

Shiga kweekte na vóórbehandeling van het entmateriaal met 5% zwavelzuur op aardappelvoedingsbodems en verkreeg microscopisch kleine, macroscopisch onzichtbare, kolonies. Op glycerine-agar werden zeer kleine, juist zichtbare kolonies verkregen. Het duurde soms 4 tot 6 maanden vóór vermeerdering van leprabacillen kon worden geconstateerd.

Schlossmann meent vermeerdering van leprabacillen te hebben geconstateerd in cultures van Martinsche bouillon bij een kweekduur van 7 maanden. De kweekresultaten van sub-generaties der eerste cultuurenting werden echter nog niet vermeld. De beënting geschiedde met uitgeknipte leproomstukjes. De contróle werd verricht door de bovenstaande vloeistof af te pipetteeren en het restant na omschudden microscopisch te onderzoeken.

Contróle der beënte voedingsbodems. De kortste termijn, gedurende welke beënte voedingsbodems in de broedstoof verbleven, was 3 maanden, de langste 2 jaar. Door afsluiting der wattepropfen met een mengsel van cerasin-vaseline werd indroging der voedingsbodems voorkomen. Voor de aanwezigheid van een voldoende

¹⁾ Uit eigen ervaring is gebleken, dat deze voedingsbodems, bereid met extracten van dezelfde tuberkelbacillenstammen als toegepast werden bij het onderzoek der huidknobbels, geschikt zijn voor het kweken van para-tuberkelbacillen.

hoeveelheid condensvloeistof, dat zoo noodig extra werd toegevoegd, werd zorg gedragen.

Steeds werden bij elke cultuurserie van iederen voedingsbodem enkele buisjes beënt, zoodat microscopische contrôle op gezette tijden, varieerend naar het aantal beschikbare buisjes en den voorgenomen termijn van contrôle, mogelijk was. Daarbij werd de oppervlakte van vaste voedingsbodems zooveel mogelijk met de entnaald afgestroken. Bij vloeibare voedingsbodems werd het centrifugeslib onderzocht dan wel met een capillairpipet materiaal uit het onderste deel der cultuurbuis genomen. De uitstrijkpraeparaten werden gekleurd volgens *Ziehl-Neelsen* en (behalve bij de eerste onderzoekingen) volgens *Klingmüller*.

De **resultaten** van al deze onderzoekingen waren negatief. Wel werden in de uitstrijkpraeparaten — zelfs in die, afkomstig van 2 jaar oude „cultures” — meermalen zuurvaste korrels en granula gevonden, soms ook zuurvaste staafjes. Een vermeerdering van het aantal der ingebrachte microorganismen werd echter geen enkele maal geconstateerd. Subcultures, voor zoover geënt, waren negatief.

Van een regelmatig kweken van andere dan zuurvaste organismen was eveneens nimmer sprake. Ook niet, wanneer het uitgangsmateriaal afkomstig was van een knobbel, waarin zich necrotische gedeelten bevonden.

III e. INFECTIEPROEVEN.

Het materiaal, dat voor kunstmatige infectieproeven werd gebezigd, was afkomstig van de ziektegevallen I tot en met VII, tijdens het leven operatief uitgenomen dan wel bij sectie verkregen. Evenals bij de kweekproeven werden er speciaal kleine knobbels voor gebruikt. Voor injectie kon het harde knobbelweefsel slechts geschikt gemaakt worden door het te verknippen, vervolgens met zand te verwrijven en te filtreren door flanel. De injectievloeistof werd steeds gecontroleerd op de aanwezigheid van gave staafjes, die zonder uitzondering rijkelijk aanwezig waren.

Bovendien werden buffels aan een contactinfectie blootgesteld in de isolatiestallen der ziektegevallen no. V, VI, VII en VIII.

Alle infectieproeven leverden negatieve resultaten op, zoodat volstaan kan worden met een overzicht en enkele bijzonderheden.

Proefdier	Infectiewijze	Aantal geïnfecteerde dieren	Ziektegevallen, waarvan het infectiemateriaal afkomstig was
Buffel	contactinfectie	4	V, VI, VII en VIII
"	intracutaan en subcutaan	3	I, II, V en VI
Cavia	subcutaan	18	I t/m VII
"	intramusculair	19	I " VII
"	intraperitoneaal	13	I " VII
Konijn	subcutaan	10	I " VII
"	intramusculair	11	I " VII
"	intraperitoneaal	9	I, II en IV t/m VII
"	intraveneus	3	I, II en IV
Kip	subcutaan	7	I, II, IV, V, VI
"	intramusculair	9	I, II, IV, V, VI
"	intraperitoneaal	8	I, II, IV, V, VI
"	intraveneus	4	I, II, IV
Witte rat	subcutaan	19	V en VI
" "	intraperitoneaal	20	V en VI
Witte muis	subcutaan	3	VI
" "	intraperitoneaal	2	VI

Contactinfecties.

Buffel no. 239, 2 jaar, manlijk, albino (zoodat huidprocessen goed zouden kunnen worden gecontrôleerd), werd geplaatst bij buffel no. 235 (geval V), van 18-4-1931 tot 21-11-1932, dus gedurende 19 maanden.

Buffel no. 240, 1½ jaar, manlijk, albino, werd geplaatst bij buffel no. 236 (geval VI), van 18-4-1931 tot 21-11-1933, dus gedurende 31 maanden.

Buffel no. 251, 9 maanden, koekalf van buffel no. 250 (geval VII), bleef bij de moeder geplaatst van 17-12-1931 tot 1-7-1932, dus gedurende 6½ maand. Sectie 10½ maand daarna.

Buffel no. 265, 3 maanden, koekalf van buffel no. 264 (geval VIII), bleef bij de moeder geplaatst vanaf 2-11-1932; de contactinfectie van dezen buffel wordt te Buitenzorg nog voortgezet.

De gezamenlijke plaatsing van twee buffels in een isolatiestal verzekerde een voortdurend innig contact, met gelegenheid tot opname van smetstof uit de neussecreta der ziektegevallen V en VII en uit de ulcereerende huidknobbels der ziektegevallen V t/m VIII.

Deze infectieproeven leverden negatieve resultaten op. Bij de secties der buffels no. 240 en 251 werden uitstrijkpraeparaten gemaakt van slijmvliezen, inwendige organen en enkele lymphklieren; bij de sectie van buffel no. 239 alléén van de inwendige organen. Het bacterioscopisch onderzoek hiervan was eveneens negatief.

Kunstmatige infectie van buffels.

Buffel no. 165, vrouwelijk, 2 jaar.

31-10-1925 geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 163 (geval I). Aan de linker halsvlakte een intracutane- en subcutane injectie, benevens inwrijving op gescarificeerde huidgedeelten. Aan de rechter halsvlakte een subcutane injectie en inwrijving op scarificaties, benevens inbrenging van een stukje knobbelweefsel subcutaan.

De eerste dagen was er een erwtgrootte zwelling ter plaatse van het ingebrachte weefselstukje. Na 17 dagen ontstond er een kleine fistelopening, die zich na 23 dagen sloot. Na 26 dagen was de zwelling geheel verdwenen.

11-3-1926. Opnieuw geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van

buffel no. 163. Aan de rechter halsvlakte een subcutane en intradermale injectie. Vóór den linker schouder werd een knobbeltje van ± 3 mm. grootte in zijn geheel onder de huid gebracht.

Verloop ongeveer als na de eerste injectie.

3-7-1926. Gestorven. Uitgebreide purulent phlegmoneuze processen over de geheele onderbuikvlakte, met subcutane necrose. Op de infectieplaatsen zijn geen pathologische afwijkingen te vinden. Onderzoek op zuurvaste staafjes van de beide boegklieren, van inwendige organen en van de phlegmoneuze processen negatief.

Buffel no. 170, manlijk, 1 jaar.

8-7-1926 geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 169 (geval II). Aan de linker halsvlakte een subcutane en een intracutane injectie. Aan de rechter halsvlakte inwrijving op scarificaties. Klinisch verloop negatief.

14-12-1926. Gedood door halssnede. Sectie (verricht door D j a e n o e d i n) negatief.

Buffel no. 237, manlijk, albino, 2 jaar.

13-5-1931 geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 236 (geval VI), ingespoten aan de linker halsvlakte, op 3 plaatsen intracutaan en op 1 plaats subcutaan.

20-5-1931 op dezelfde plaatsen en op dezelfde wijze geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 235 (geval V).

27-5-1931 voor de derde maal op dezelfde plaatsen en op dezelfde wijze geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 236 (geval VI).

3-6-1932 voor de vierde maal op dezelfde plaatsen en op dezelfde wijze geïnfecteerd met materiaal, afkomstig van buffel no. 235 (geval V).

Na de eerste infectie waren de geringe locale zwellingen binnen 24 uur verdwenen. Na de tweede infectie eveneens, maar ontstond na 48 uur op elke intracutane injectieplaats een oedemateuze zwelling, groot 30 tot 40 mm., zonder roodheid en niet warm aanvoelend. Tijdens de derde infectie waren deze zwellingen nog niet volledig verdwenen, maar waren ze zeer zwak en diffuus. Na de derde infectie ontstonden, binnen 24 uur, weer oedemateuze zwellingen ter plaatse van de drie intracutane injectieplaatsen, groot 20 tot

60 mm., vaster van consistentie, warm en diffuus, overeenkomend met positieve intradermale allergische reacties. Tijdens de vierde infectie waren twee zwellingen reeds geheel verdwenen, de derde bijna; bovendien was er een harde erwtgrootte zwelling ter plaatse, waar de subcutane injectie steeds werd toegediend. Na de vierde infectie waren de locale reacties geringer dan de vorige maal en verdwenen in den loop van een week bijna geheel.

Sindsdien konden de 3 intracutane injectieplaatsen nog lang door een geringe, enkele mm. groote, harde infiltratie, worden onderkend. Op 22 Mei 1933 was ook dit niet meer mogelijk. Overigens verliet de infectie klinisch negatief. De buffel is te Buitenzorg in observatie gebleven.

Kunstmatige infectie van kleine proefdieren.

Het tijdsverloop tusschen infectie en sectie varieerde bij cavia's en konijnen van 3 tot 24 maanden, bij kippen van 3 tot 7 maanden, bij ratten van 14 dagen tot 16 maanden, bij muizen van 14 dagen tot 1 maand. Enkele malen kwamen cavia's en konijnen door intercurrente sterfte eerder ter sectie.

Klinische huidverschijnselen werden nimmer waargenomen.

Ook de secties, met opvolgend bacterioscopisch onderzoek, leverden alle negatieve resultaten op. Uitstrijkpraeparaten werden daarbij onderzocht (200 gezichtsvelden per praeparaat) van regionale lymphklieren der subcutane- of intramusculaire infectieplaatsen, van long, lever, milt en linker nier, en van eventueel aanwezige pathologische afwijkingen. Zuurvaste staafjes, granula of korrels werden alléén aangetroffen, steeds in gering aantal, op de infectieplaats of in de regionale lymphklieren, wanneer de dieren korten tijd na de infectie door intercurrente sterfte ter sectie kwamen. Bij den aanvang van het onderzoek werden ook regelmatig cultures (tuberkelbacillen serie) geënt; ook hierin werd nimmer groei van zuurvaste staafjes waargenomen.

III f. TUBERKULINATIES.

Ophthalmo- en subcutane tuberkulinaties met *bovine tuberkuline* werden bij de ziektegevallen IV, V en VI tweemaal verricht, bij de andere éénmaal, met de volgende resultaten:

ziektegeval	ophthalmo-reactie	subcutane reactie
I	—	—
II	+	±
III	—	—
IV	± (1929), + (1933)	— (1929), — (1933)
V	+ (1930), + (1933)	— (1930), — (1933)
VI	— (1930), — (1933)	— (1930), — (1933)
VII	—	—
VIII	—	—

De ophthalmo-reacties van ziektegeval no. V zijn wegens de chronische hyperaemie der conjunctivae van dit dier onbetrouwbaar.

Ophthalmo- en subcutane tuberkulinaties met *aviaire tuberkuline* werden éénmaal verricht bij de ziektegevallen I t/m VI, (bij geval V echter alléén de subcutane), alle met negatief resultaat.

Enkele malen werden intradermale tuberkulinaties verricht bij geïnfecteerde cavia's, konijnen en kippen, met bovine en met aviaire tuberkuline. De reacties verliepen negatief.

IV. PATHOLOGISCH ANATOMISCH- EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK.

Het in Indië aangevangen histologisch onderzoek bleek bijzondere technische moeilijkheden op te leveren, maar leidde tot de overtuiging, dat het histo-pathologische beeld een bijzonder karakter had en dat een uitvoerig onderzoek noodzakelijk was.

Dit onderzoek werd verricht aan het Pathologisch Instituut van de Faculteit der Veeartsenijkunde te Utrecht, in den loop van het academisch studiejaar 1933/34, gebruik makend van een tijdelijk verblijf in Europa. Het hiervoor beschikbare materiaal werd uit Indië meegenomen.

De technische moeilijkheden eischten een afzonderlijk vóór-onderzoek, hetgeen een belangrijk gedeelte van den beschikbaren tijd in beslag nam. De bevindingen, daarbij opgedaan, zijn belangrijk genoeg om er een afzonderlijke bespreking aan te wijden.

IV a. TECHNIEK.

Het verwerken van buffelhuid en daarin aanwezige knobbels — die als regel van harde consistentie waren — tot paraffine- en vriescoupes, leverde bijzondere moeilijkheden op. Huidweefsel moge in het algemeen een lastig object zijn voor histologische bewerking, de buffelhuid is dat in bijzondere mate.

Voor het maken van *paraffinecoupes* werd naar verbetering gestreefd door zeer langzame passage door diverse alcoholen enz., door toepassing van cederolie na de alcoholserie, en door insluiting in een paraffinemengsel met was en stearine. De gewenschte verbetering werd hiermede echter niet bereikt, de langzame methode had eerder nadeelen dan vóórdeelen, daar het weefsel er zeer hard door werd.

Deze bezwaren waren echter onbelangrijk in vergelijking met de moeilijkheden, die *het onderzoek op bacillen en vet* in weefselcoupes opleverde. Reeds spoedig bleek, dat in paraffinecoupes na *Ziehlsche* kleuring *de globi van bacillen als regel geheel verdwenen* waren, niettegenstaande ze blijkens onderzoek in uitstrijkpraeparaten aanwezig moesten zijn. Aanvankelijk werd gedacht, dat zulks veroorzaakt zou kunnen zijn door de vóórbehandeling met alcoholen en xylol, met als gevolg een verlies van de zuurvaste eigenschappen der microorganismen. Hetzelfde kwam echter in mindere mate ook voor in vriescoupes, waarbij van alcohol- en xylolpassage geen sprake was geweest. Bovendien waren in vriescoupes de globi, voor zoover aanwezig, meerendeels duidelijk op een andere plaats in het praeparaat terecht gekomen, dan waar ze kennelijk behoorden te liggen. Ook waren globi wel uiteengescheurd en lagen in hun omgeving bacillen verspreid, waarvan het eveneens zeer waarschijnlijk was, dat ze *in* de globi behoorden te liggen. Bacillen en globi werden

bovendien aangetroffen op plaatsen, waar ze zeker niet thuis hoorden, zelfs buiten de grens der weefselcoupe.

Voor deze *dislocatie van microorganismen* kon bovendien een aannemelijke verklaring worden gevonden in het histologische beeld en de resultaten der vetkleuring. In paraffinecoupes vertoont het weefsel namelijk vele, reeds bij kleine vergrooting zichtbare, ronde tot rond-ovale holten, die in vriescoupes (voor zoover die bruikbare beelden opleverden) geheel of ten deele waren opgevuld met globi van bacillen, granula en korrels. Bij vetkleuring bleken die holten bovendien vetsubstanties te bevatten, alhoewel ook het beeld der vetkleuring den indruk maakte onbetrouwbaar te zijn door het uitvallen en de dislocatie van vetbollen. Het gezamenlijk aanwezig zijn van bacillen en vet in scherp omschreven holten maakte het aannemelijk, dat de afwezigheid van globi in paraffinecoupes veroorzaakt werd door de behandeling met vetoplossende middelen tijdens insluiting en kleuring, zoodat de globi makkelijk konden worden „uitgespoeld”. In vriescoupes is de dislocatie en het ten deele verloren gaan van globi en vet te verklaren, doordat ze niet voldoende stevig in de hen omgevende, scherp omschreven ruimten vastzitten. Het verband met de wanden hiervan en het onderling contact der vele microorganismen en het vet in de globus is blijkbaar niet voldoende hecht, om de technische behandeling tijdens het snijden, kleuren en ontkleuren (met zoutzure alcohol!) te kunnen weerstaan. Dit is des te aannemelijker indien men hierbij in het oog houdt, dat het snijden van vriescoupes van normale buffelhuid reeds moeilijkheden oplevert!

Op grond van deze redenen en in verband met de wenschelijkheid om een uitvoerig histologisch onderzoek der huidknobbels in te stellen, werd het weefselmateriaal te Buitenzorg bewaard en later meegenomen naar Utrecht.

Het meegenomen materiaal bestond uit paraffine- en vriescoupes, weefselstukjes in paraffineblokjes, en materiaal op liquor. Voor het bewaren en het vervoer op liquor werd Jores' conservatie vloeistof gebruikt (natrium aceticum 30, glycerine 60, water 100), waarin volgens Dietrich (1926) de weefselstukjes jarenlang hun geschiktheid voor vetkleuring en andere kleuringen behouden. Deze Jores' vloeistof werd ter vervanging van de oorspronkelijke

fixatievloeistof (meestal formaline) voornamelijk toegepast in de veronderstelling, dat het huidweefsel daardoor beter snijdbaar zou worden gemaakt.

Het in paraffineblokjes meegenomen materiaal was moeilijk snijdbaar; soms mislukte dit geheel, o.a. bij het huidmateriaal, uitgenomen tijdens de acute huidverschijnselen der buffels no. 235 (V) en no. 236 (VI). Voor zoover het goede coupes opleverde, liet de kleuring hiervan te wenschen over; voor détailstudie waren ze ongeschikt.

Het op Jores' vloeistof meegenomen materiaal leverde zeer goede paraffinecoupes, die ook goed kleurbaar waren. Het snijden was wel moeilijk, maar ging duidelijk beter dan van buffelhuid, die in formaline was bewaard. De bewaring op Jores' vloeistof schijnt dus een gunstigen invloed gehad te hebben op de snijdbaarheid van het materiaal.

Het onderzoek van het Jores materiaal op bacillen en vet in paraffine en vriescoupes leverde dezelfde moeilijkheden op als te Buitenzorg, zoodat gezocht moest worden naar een betere methode, waarbij het uitvallen en de dislocatie van bacillen- en vet-substantie zooveel mogelijk wordt voorkomen.

Er was echter nog een andere reden, waarom een andere methode wenschelijk was. Meermalen waren in gewone vriescoupes de „holten" slechts ten deele gevuld met bacillen of vet. Het gezamenlijke beeld van bacillen en vetsubstantie vulde de holten dus niet geheel op. Het was de vraag of het leege gedeelte veroorzaakt werd door het uitvallen van bacillen respectievelijk vetsubstantie, dan wel of deze gedeelten werkelijk „leeg" waren ¹⁾.

Om het wegspoelen van vet en organismen tijdens het kleuren te voorkomen werden verschillende methoden toegepast voor het vastlijmen der coupes op dekglasjes. De dislocatie werd er echter niet geheel door voorkomen, daar deze blijkbaar reeds tijdens het snijden plaats heeft. Om ook dit zooveel mogelijk te voorkomen, werden preparaten gemaakt *met behoud van het insluitingsmiddel*.

¹⁾ Met „leeg" wordt hier niet bedoeld, dat er intravitaal een leege ruimte zou zijn geweest, maar dat na de fixatie deze ruimte slechts gevuld was met fixatievloeistof en eventueel hierin opgeloste stoffen. Hierop wordt nog nader teruggekomen.

Met paraffinecoupes bleek dit onmogelijk. Met celloidine-, in het bijzonder celloidine-paraffine insluiting, werden ook geen goede resultaten verkregen. Bovendien zouden celloidinecoupes tóch ongeschikt zijn voor vetkleuring. Ten slotte werd overgegaan tot het insluiten in gelatine, waarvoor als basis de methode van G a s k e l l en G r ä f f werd gebruikt, aangevuld o.a. met een inbedding der coupes in een gelatineoplossing en fixatie van de ingelijmde coupes in formalinedampen.

Vet en bacillenmassa blijven dan, zoowel tijdens het snijden in het bevriesmicrotoom als gedurende de kleuring, steeds goed ingepakt in gefixeerde gelatine, hetgeen uitvallen en dislocatie voorkomt. Bovendien bleek deze methode het voordeel te hebben, dat *in het praeparaat zelve de gelatine-impregnatie als contrôlemiddel kan dienst doen* ter beantwoording van de vraag, of de „leege gedeelten” daarin al of niet veroorzaakt werden door het uitvallen van bacillen of vet tijdens snijden en kleuren. Vele holten bleken thans namelijk geheel te zijn gevuld met vet en bacillen; maar vele andere bevatten bovendien geïmpregneerde gelatine. Deze gedeelten moeten dus vóór de impregnatie een waterige vloeistof hebben bevat, waarin gelatine kon doordringen ter opvulling van die ruimten.¹⁾

Ook deze methode is niet volmaakt, ook hierbij gaan bacillen en vet nog wel eens uit de „holten” verloren, vooral wanneer deze van groote afmetingen zijn. *Het beeld der „holten” is alléén betrouwbaar, wanneer ze geheel zijn opgevuld*, hetzij met vet, bacillen of geïmpregneerde gelatine, dan wel met een combinatie daarvan. In alle andere gevallen is het dat niet.

De *dislocatie* der bacillen en vetmassa is overigens in deze praeparaten als regel nihil. De kans, dat de plaatsbepaling van een bacil of globus foutief zou zijn, is dus vrijwel uitgesloten.

Voor de *vetkleuring* van deze gelatinevriescoupes werd de me-

¹⁾ Oorspronkelijk, intravitaal, moeten deze ruimten gevuld zijn geweest met stoffen, die bij de toegepaste fixatie oplossen (zouten in een waterige vloeistof, glycogeen), dan wel als een dunne laag aan den wand der ruimten neerslaan (eiwitarme, slijmhoudende, waterige vloeistof). Het is ook denkbaar, dat de vorm van deze ruimten een kunstproduct is, ontstaan tijdens de fixatie door samen-trekking aan den wand der „holte” van vet- en bacillenmassa, die intravitaal gelijkmatig in de holte verdeeld waren. Waarschijnlijk is dit echter niet.

thode van Romeis (1926) gebruikt op grond van de volgende overwegingen:

Kaufmann en Lehmann (1926) onderzochten de specificiteit van verschillende vetkleuringsmethoden. Zij gebruikten daarbij chemisch-reine vetten en mengsels daarvan, geïmpregneerd in ontvette vlierpitten, die tot coupes werden gesneden. Bij gebruik van 70% alcoholische Sudanoplossingen was de kleuring van vetmengsels dikwijls negatief, hetgeen zij toeschrijven aan oplossing van vetten. Bij gebruik van 40% alcoholische Sudanoplossing bleek de vetkleuring positief te zijn bij alle toegepaste vetten en vetmengsels, met uitzondering van twee verzadigde vetzuren (palmi- tinezuur en staerinezuur). Zij beschouwen deze kleuring als de beste voor het aantoonen van vetten en vetmengsels in het algemeen.

Romeis werkte de 40% alcoholische Sudankleuring uit voor toepassing in weefselcoupes, waarvoor een kleurtijd van 24 uur noodig bleek te zijn. De resultaten zouden ongeveer overeenkomen met die van Herxheimer's aceton-houdende Sudanoplossing, welke ook betere resultaten geeft dan de gewone 70% alcoholische oplossing. Als voordeel van zijn methode noemt Romeis, dat bovendien de fijnste lipoidbolletjes in het protoplasma zichtbaar worden, terwijl er geen vetstoffen verloren gaan en overkleuring niet mogelijk is, ook al kleurt men enkele uren te lang. De methode heeft voor gelatinecoupes het voordeel, dat schrompeling der gelatine door het lage alcoholpercentage wordt voorkomen; met Herxheimer's aceton-houdende oplossing is het tegendeel te verwachten.

Hoepke acht de methode van Romeis de beste van alle vetkleuringen.

Waar Romeis' methode de minst schadelijke is voor het weefsel en de minste kans biedt tot oplossing van vetstoffen, was het de aangewezen methode om de technische bezwaren voor het verkrijgen van volledige coupes te ondervangen.

De grootste moeilijkheid leverde echter aanvankelijk de *bacillenk- leuring* van de gelatinevriescoupes met carbolfuchsine op. Ont- kleuring leek onmogelijk, de gelatine hield de kleurstof te sterk vast. Ten slotte leidde dit tot de paradoxale bevinding, dat voor de ont- kleuring der bacillen in gelatine vriescoupes — in tegenstelling met ont- kleuring in gewone uitstrijkpraeparaten — een zeer lange ont-

kleuringstijd noodig is (waargenomen ontkleuringstijd met 1% zoutzuur in 40% alcohol 30 tot 75 minuten!)

Bij *gecombineerde bacillen- en vetkleuring* is bij sterke vergroo- ting (immersie) de onderscheiding van microorganismen en vet duidelijk. De hoeveelheid vetsubstantie is in deze praeparaten, waar- bij de zuurvaste kleuring is voorafgegaan, soms minder groot dan bij enkelvoudige Sudankleuring.

Als *nakleuring* werd haemaluin gebruikt, hetgeen onvermijdelijk een meekleuren der gelatine ten gevolge heeft. Dit heeft het voor- deel, dat de geïmpregneerde gelatine als zoodanig in de „holten” kan worden onderkend en een contrôle op betrouwbaarheid moge- lijk maakt. Het is echter een nadeel, dat een sterke kernkleuring niet mogelijk is (de gelatine kleurt dan óók te sterk mee) en dat de celbeelden onduidelijk zijn.

Voor het onderzoek op de aanwezigheid en de plaatsbepaling van vetsubstanties en van hun onderlinge verhouding, is de gela- tine-insluiting echter de meest biedende en de meest betrouwbare methode. Door te zoeken naar betere kleurings-, ontkleurings- en differentiatiemiddelen zal zij ongetwijfeld nog wel kunnen worden verbeterd.

Gelatine-insluiting, gelatine-vriescoupes, bacillen- en vetkleuring.¹⁾

A. *Bereiding der insluitingsverduunningen.* De stamoplossing wordt bereid met insluitingsgelatine van de gelatinefabriek te Delft.

— Insluitingsgelatine in kleine stukjes 25 gram.
— 1% Carbolwater 75 ccm.

In een goed gesloten vat bij 37° (*niet* bij hoogere temperatuur!) laten smelten. Hiervan worden de volgende verduunningen in voorraad gehouden in goed afge- sloten buizen, elk voldoende voor één insluiting (mag steeds maar éénmaal worden gebruikt):

<i>gelatineoplossing</i>	<i>stamoplossing</i>	<i>1% carbolwater</i>
I	1 deel	15 deelen
II	1 „	7 „
III	1 „	3 „
IV	1 „	1 deel
V		onverdund

¹⁾ Het insluiten komt in hoofdzaak overeen met de door Gaskell en Gräff aangegeven methodiek.

B. Insluiting van weefselstukjes.

1. In formaline gefixeerde orgaanschijfjes van hoogstens 3 mm. dik moeten eerst grondig in stroomend water worden gespoeld gedurende 24 uur, daar sporen van formalineresten de gelatine zou doen stollen en een goede doordringing der gelatine onmogelijk zou worden.
2. Gelatine oplossing II in een gesloten vat bij 37° 24 uur
3. " " III " " " " " " " " " " 24 "
4. " " IV " " " " " " " " " " 24 "
5. " " V " " " " " " " " " " 24 "
6. Snel laten stollen in koude lucht (ijskast!)
7. Na 30 minuten het blokje bijsnijden en aan de lucht verder laten drogen, totdat de consistentie zoo hard is als van radeergummi.
8. formaline 1 + 4 (grootte hoeveelheid) 1—2 dagen.
9. Indien langer bewaren gewenscht is, dan moet het verder bewaard worden in 5—10% formaline.

N.B. Als het gelatineblokje te vroeg in formaline wordt gehard, dan wordt het week of brokkelig.

C. Snijden.

1. Spoelen in stroomend water 1 uur.
2. Langzaam (!) laten bevriezen, door met groote tussenpoozen koolzuur te laten uittreden, totdat het object hard is. (Als men te veel of te snel koolzuur geeft, dan „overvriest” het praeparaat en is onmogelijk te snijden.)

Afbreken van het gelatineblokje wordt vermeden, door tusschen objecttafel en blokje een weinig vloeibare gelatineoplossing of een stukje vochtig filtreerpapier te doen. Gelatine bevriest langzamer dan gewone weefselstukjes. Het gelatineblokje mag vooral niet te sterk bevroren worden; in het microscopische praeparaat vertoont het dan scheuren, hetgeen moet worden voorkomen. De dikte der snede moet 7—10 micra kunnen zijn. Snij de coupes steeds zoo dun mogelijk, want dikke coupes geven groote moeilijkheden bij de kleuring.

3. Opvangen in gelatineoplossing I. Deze oplossing wordt daartoe vloeibaar gemaakt in een gesloten vat bij 30° (desgewenscht bij 37°) en vervolgens gefiltreerd door filtreerpapier. De schaal, waarin de gesneden coupes worden opgevangen, kan op een verwarmde plaat worden gezet (30°). Dit is echter niet noodig, indien snel wordt gewerkt; de gelatineoplossing moet tot en met sub. 4 dun vloeibaar blijven!

4. Op dekglasjes doen en hierbij de coupes *extra goed* in alle richtingen laten strekken en daarna *extra goed* de gelatineoplossing laten afloopen op filtreerpapier. De onbedekte zijde van het dekglas goed schoon wrijven.

Gelatineoplossing, die achterblijft in plooiën van het praeparaat of als kleine druppels, geeft later groote moeilijkheden bij de ontkleuring met zoutzure alcohol en kleurt zich bovendien sterk met haemaluin, waardoor drogbeelden ontstaan.

5. Niet in de broedstoof drogen, maar direct de beplakte dekglasjes plaatsen onder een omgekeerde goed afgesloten schaal, waarin een open schaalje met onverdunde formaline staat, gedurende 2 uur.

6. Overbrengen in 10% formaline gedurende $\frac{1}{2}$ uur.

Indien niet direct gekleurd wordt, kunnen de coupes in 5 tot 10% formaline bewaard worden. Vlak vóór het kleuren worden de coupes gedurende $\frac{1}{2}$ uur in water gelegd, dat enkele malen wordt ververscht.

D. Kleuren. Indien daarbij moet worden ontkleurd, dan moeten daarvoor speciale dunne coupes worden uitgezocht. De coupes mogen *onder geen voorwaarde worden „gespoeld“*, ook niet bij ontkleuring. Het dekglaasje moet men *steeds rustig omgekeerd op de vloeistof laten drijven*, tenzij anders vermeld staat. Zie overigens de speciale kleurmethoden hierna.

E. Insluiting van gekleurde coupes.

1. gebruik glycerine-gelatine van de volgende samenstelling:

— gelatine	1 gram
— Aq. dest.	6 „
— glycerine	7 „

Onder zacht verwarmen oplossen, daarna toevoegen:

— Acid. carbol. (phenol. liq.)	1 druppel
--	-----------

De hoeveelheid glycerine-gelatine moet zóó ruim genomen worden, dat het rondom buiten de randen van het dekglas iets uitpuilt. Deze omranding is noodig voor eventueele harding en fixatie met formaline dampen (zie hierna).

2. Ter voorkoming van vloeibaar worden der glycerine-gelatine bij hooge kamertemperatuur (tropen), kan na insluiting worden gefixeerd in formoldampen conform sub. C 5.

Toelichting. De gelatine-impregnatie sub. B 2—5 wordt na kleuring met haem-aluin zwak-blauw; bij goed geslaagde doordrenking mag het geheele praeparaat nergens leege ruimten vertoonen, wél plaatsen waar uitsluitend zwak-blauw gekleurde gelatine aanwezig is. Geheel leege ruimten moeten als technisch foutieve beelden worden beschouwd en zijn onbetrouwbaar.

Door het opvangen en omhullen der coupes met gelatine sub. C 3, bedoeld als plakmiddel en voor immobilisatie van bacillen en vetsubstantie, ontstaat over het geheele dekglas en het praeparaat een zeer dunne gelatine laag. Deze is na kleuring niet te onderkennen, althans niet hinderlijk; ze kan in elk geval niet worden aangezien voor de hierboven genoemde gelatine-impregnatie sub. B, die veel dikker is (n.l. gelijk aan de dikte der coupe) en regelmatig zwak-blauw.

Vetkleuring (met Romeis' zwak alcoholische Sudanoplossing).

Bereiding der kleurstof: 100 mgr. Sudan III (Hollborn, Leipzig) in een Erlenmeyerkolf overgieten met 100 ccm. 40% alcohol; boven de vlam, steeds omschuddend, verhitten tot koken (op de opening der kolf een omgekeerde kleine petrischaaldeksel of cylinderglas plaatsen ter condensatie van dampen). Langzaam afkoelen tot kamertemperatuur; na eenige uren de afgekoelde kleurstofoplossing (heloranjegeel) filtreeren. De temperatuur der oplossing *mag nooit beneden 15° C. dalen!* Oude oplossingen kleuren slechter, dus steeds kleine voorraad maken.

1. Water, enkele malen ververschen ½ uur
2. Verzadigde oplossing van Sudan III in 40% 24 „
3. Water enkele minuten of langer
4. Haemaluin ± 3—5 minuten (niet te lang!)
5. Water, enkele malen ververschen 1 uur
6. Insluiten in glycerine-gelatine.

Kleuring: vetsubstanties, tot de kleinste korreltjes toe, geel tot oranjegeel; kernen blauw; geïmpregneerde gelatine zwak-blauw.

Bacillenkleuring.

Met *Ziehl'sche* carbolfuchsine bij kamertemperatuur. De kleurstof mag niet ouder zijn dan 1 week; moet liefst zoo versch mogelijk zijn (*Klingmüller*). Zoek speciaal *dunne* en *goed gestrekte coupes* uit.

1. water, enkele malen ververschen ½ uur
2. onverdunde *Ziehl'sche* carbolfuchsine 4 uur
3. water, meer of minder lang, enkele malen ververschen, b.v. 5 minuten
4. ontkleuren met 1% zoutzuur in 40% alcohol. De coupes kunnen hierbij *op den bodem worden gelegd, met de praeparaatzijde naar boven*. Het ontkleuren gaat slechts zeer langzaam; de kleur moet gelijkmatig zwak-rose zijn. Ook hier mag vooral *niet* worden gespoeld! Het beste is, de coupes om de 10 of 15 minuten over te brengen in een horlogeglasje met versche HCl-alcohol en daarbij tevens te beoordeelen of reeds voldoende ontkleurd is.

Waargenomen ontkleuringstijd 30 tot 75 minuten.

Ontkleur zoo lang als noodig is om de coupe gelijkmatig bleek-rose te krijgen, maar minstens zóó lang, dat geen kleurstofwolken meer worden afgegeven (beoordeelen op een witten ondergrond!). Indien na 10 minuten blijkt, dat de ontkleuring der coupe zeer onregelmatig is, n.l. met plekken die de fuchsine kleurstof sterk vasthouden (mits vermoed kan worden, dat zulks veroorzaakt wordt door technische onvolkomenheden der coupe), dan is zoo'n coupe ongeschikt voor bacillenkleuring en moet een andere worden genomen.

5. water, meer of minder lang, enkele malen ververschen, maar minstens gedurende 1 uur

Hierbij moet alle zoutzuur worden verwijderd, daar anders de kleuring niet houdbaar is.

6. haemaluin 3—5 minuten (niet te lang!)
7. water, enkele malen ververschen 1 uur
8. insluiten in glycerine-gelatine.

Kleuring: bacillen rood; kernen blauw; geïmpregneerde gelatine zwak-blauw.

Bacillen- en vetkleuring.

1 t/m 5. Bacillenkleuring met *Ziehl'sche* carbolfuchsine conform daarvoor aangegeven sub. 1 t/m 5.

6 t/m 10. Vetkleuring met *Romeis'* zwak alcoholische Sudanoplossing, conform daarvoor aangegeven sub. 2 t/m 6.

Kleuring: bacillen rood; vetsubstanties, tot de kleinste korreltjes toe, geel tot

oranjegeel; kernen blauw; geïmpregneerde gelatine zwak-blauw. De kleurdifferentiatie bacil-vet is duidelijk bij bezichtiging met immersie $\frac{1}{12}$; onvoldoende bij zwakkere vergrooting (droge systemen).

Pogingen, om de uit Indië meegenomen paraffineblokjes om te werken tot gelatine-vriescoupes, mislukten. Wel werden er bruikbare coupes verkregen, maar de bacillen waren meerendeels niet meer zuurvast. De praeparaten waren dus onbetrouwbaar. In elk geval bleek hierbij, dat de diverse manipulaties (langdurig verblijf in absolute alcohol, xylol en paraffinemengsels; omsmelten van paraffine) invloed hadden gehad op de kleurbaarheid der zuurvaste staafjes. ¹⁾ Welke van deze factoren de belangrijkste was, zou nog afzonderlijk moeten worden nagegaan. Dat snelle paraffine-insluiting alléén geen verlies der zuurvastheid ten gevolge heeft bleek reeds eerder uit het feit, dat de bacillen in paraffinecoupes — voor zoover niet „uitgespoeld” — de zuurvaste kleuring nog goed aannemen.

Kleurmethoden voor vetdifferentiatie konden nog niet worden toegepast, mede omdat niet bekend was of ze ongewijzigd bij gelatine-vriescoupes bruikbaar zijn. Bovendien is de specificiteit van de histologische methoden van vetdifferentiatie een moeilijk probleem (K a u f m a n n en L e h m a n n, H o e p k e), zoodat toepassing ervan een afzonderlijk onderzoek vereischt.

Voor de kleuring op zenuwfibrillen werd materiaal uit Buitenzorg nagezonden, speciaal gefixeerd op neutrale formaline. De toegepaste methoden (G r o s, B o e k e) leverden echter geen bruikbare resultaten op, zoowel bij normale buffelhuid als met huidknobbelmateriaal. Zenuwkleuringen konden dus met het beschikbare materiaal niet worden toegepast. Het is trouwens nog de vraag of het wel eenig nut zou hebben, daar uit een negatieve bevinding bij deze zenuwkleuringen nog niet mag worden geconcludeerd, dat er ook geen zenuwfibrillen aanwezig zijn.

¹⁾ De gewone weefselkleuring was in de paraffinecoupes trouwens ook al niet goed.

IV b. BESCHRIJVING VAN WEEFSELSTUKJES EN PRAEPARATEN.

Voor het histologisch onderzoek waren beschikbaar:

82 *huidknobbels of huidinfiltraten*, afkomstig van 8 ziektegevallen, verdeeld als volgt (achter elk ziektegeval staat het aantal tusschen haakjes vermeld): I (4), II (5), III (21), IV (7), V (6), VI (7), VII (29), VIII (3). Deze verzameling omvatte zoowel kleine als groote knobbels, met en zonder fluctuatie of ulceratie;

7 *zweren en granulaties van neusslijmvlies*, afkomstig van ziektegeval no. VII;

lymfklieren en inwendige organen, afkomstig van ziektegeval no. VII, en diverse *niet-specifieke pathologische processen*, voornamelijk ter contrôle op de aanwezigheid van zuurvaste organismen.

Dit materiaal was meerendeels oorspronkelijk gefixeerd in formaline, slechts enkele malen werden andere fixatiemethoden toegepast (absolute alcohol, chloroform-formaline-alcohol, Bouin, Orth, Carnoy). Van de ziektegevallen I, II, V en VI waren alléén gewone vriescoupes, paraffinecoupes en reeds in paraffine of paraffinemengsel ingesloten weefselstukjes beschikbaar; van de andere ziektegevallen voornamelijk of alléén materiaal op liquor. Dit laatste leverde de beste praeparaten op voor detailstudie.

Als *vergelijkingsmateriaal met normale buffelhuid* werden huidstukjes gebruikt, afkomstig van 3 normale slachtbuffels zonder huid-aandoeningen, verzameld aan het abattoir te Buitenzorg. Ze waren afkomstig van 6 verschillende huidgedeelten, te weten: den neusrug, de binnenvlakte van de oorschelp, de zijvlakte van den hals, den borstwand achter den schouder, de buikvlakte naast de mediaanlijn, de binnenvlakte van het achterbeen. Dit materiaal geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen:

De buffelhuid, in casu epidermis plus corium, is zeer dik. De grootste gezamenlijke dikte, gemeten aan materiaal dat in formaline was gefixeerd, was 9 mm. Hiervan neemt de epidermis slechts een zeer klein gedeelte in.

Onder de epidermis is een relatief fijnvezelige bindweefsellaag met veel fijne elastische vezelen, wel niet scherp, maar toch vrij duidelijk afgescheiden van de daaronder gelegen laag. In die laag liggen o.a. steeds alle smeerklieren; het diepste gedeelte der smeerklieren is er ongeveer de grens van. Waar in de beschrijvingen hiernà gesproken wordt van „stratum papillare”, wordt deze laag en de aangegeven begrenzing bedoeld.

Daaronder ligt een veel bredere laag, die het grootste gedeelte van de huid beslaat. De bovenste lagen daarvan bevatten het meereendeel der zweetklieren en de diepere deelen en de wortels der haren; over haar grootste breedte is deze laag echter vrij van huid-elementen (klieren, haarzakjes). De geheele laag is doorgelicht met grove bundels van collageen vezelen (type stratum reticulare) met weinig elastische vezelen, en wordt doorkruist door matig veel kleine bloedvaatjes en zenuwen met begeleidend los bindweefsel. Soms worden er ook enkele dikke bloedvaten in aangetroffen, zelfs tot dicht tegen het stratum papillare. Naar binnen toe wordt deze laag, die geen vetcellen bevat, begrensd door evenwijdig loopende collageen vezelbundels, dikwijls met veel grove elastische vezelen; een zeer duidelijke en vrij scherpe begrenzing. In deze grenslaag liggen groote bloedvaten en zenuwen. Waar in de beschrijving hiernà gesproken wordt van „stratum reticulare”, wordt deze laag en de aangegeven begrenzing bedoeld.

Aan de binnenzijde hiervan ligt (huid)spierweefsel of subcutis. Voor zoover de afgepraepareerde huidstukjes nog subcutaan weefsel bevatten, werden hierin nooit vetcellen gezien.

Een uitzondering op deze beschrijving maakten de huidstukjes aan de binnenvlakte der oorschelp. De huid is hier niet dik, de smeerklieren zijn zeer sterk ontwikkeld en reiken tot ver in het stratum reticulare toe.

In deze praeparaten van „normale” buffelhuid bevinden zich soms in het stratum papillare plekken met duidelijke perivasculaire kleincellige infiltratie en verhoogde celrijkdom. Bij de beoordeeling van praeparaten der huidknobbelziekte moest dus rekening worden

gehouden met het feit, dat dergelijke processen „normaal” in de buffelhuid reeds kunnen voorkomen.

In een der praeparaten van de binnenvlakte der oorschelp werden, als toevallige vondst, microfilaria in het stratum papillare aangetroffen; de weefselreactie ter plaatse was nihil of uiterst gering.

Voor de hiernà volgende beschrijving van weefselstukjes en praeparaten werd een keuze gedaan uit het beschikbare materiaal. Deze detailbeschrijving geeft *geen* overzicht omtrent de frequentie van diverse processen (zie daarvoor hoofdstuk IV d), maar wèl omtrent de waargenomen typen van histo-pathologische processen. Dat van enkele buffels naar verhouding meer praeparaten als voorbeeld werden beschreven dan van andere, vindt zijn oorzaak slechts ten deele in het feit, dat bij die buffels speciale processen op den voorgrond traden (necrose bij ziektegeval III, ulceratie en neus-slijmvliesdefecten bij ziektegeval VII), ten deele in de omstandigheid, dat het op liquor meegenomen materiaal de beste detailbeelden opleverde.

In de beschrijving wordt o.a. gesproken van kleine-, middelmatig groote-, of groote holten, en van weinig-, middelmatig veel-, of veel holten. Hiervoor geldt de volgende maatstaf:

kleine holte = doorsnede beneden 25 micra,
 groote „ = „ boven 75 „ ;

bij 54-voudige vergrooting (Zeiss' ocul. 2, obj. AA):

weinig holten = minder dan 20 per gezichtsveld,
 veel „ = meer „ 50 „ „ .

Bij het macroscopisch onderzoek werd steeds gebruik gemaakt van een loupe.

Voor het microscopisch onderzoek werden paraffinecoupes gekleurd met haemaluin-eosine, van Gieson, elastine (ter onderzoek op elastische vezelen) en mucikarmijn (ter onderzoek op slijm in vacuolen en „leege holten”). Gelatine-vriescoupes werden op de reeds beschreven wijze gekleurd op bacillen, vet en een combinatie van deze beide.

VOLGNUMMER I.

Materiaal No. 12. Verkregen bij sectie van buffel no. 228 (geval III). Een zeer klein knobbeltje, plat-ovaal, 3×1 mm., in de subcutis gelegen, zonder verbinding met de huid.

Gefixeerd in chloroform-formaline-alcohol en direct ingesloten in paraffine.

No. 12/9.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De coupes bevatten geen huidweefsel, haarzakjes of klieren.

Het knobbeltje ligt te midden van bindweefsel, dat op sommige plaatsen rijk is aan nieuwgevormde bloedvaten en capillairen met celrijke omgeving; het beeld van een tot rust gekomen niet-specifieke ontsteking of chronische prikkelingstoestand in de omgeving van het knobbelweefsel.

Algemeene bouw van den knobbel: Het is een langgerekt celrijk pakket, waarvan de randen vrij scherp tegen het omgevende bindweefsel afsteken. Aan een der uiteinden bevinden zich naast het knobbeltje 2 kleinere celrijke eilandjes, waarvan het beeld in hoofdzaak overeenkomt met dat van het groote pakket. Het celtype is duidelijk anders, dan rondom de bloedvaten en capillairen in het omgevende bindweefsel. Een zeer opvallend karakteristiek beeld wordt reeds bij zwakke vergroting gevormd door vacuole-achtige holten, die verspreid door het knobbelweefsel voorkomen, sparsamer ook in een der beide eilandjes. Hun aantal is in dit knobbeltje betrekkelijk gering (bij zwakke, ongeveer 54-malige vergroting werden in een der coupes 26 van zulke holten geteld); de afmetingen zijn tot middelmatig groot (de grootste holte was 30×42 micra). Enkele van deze holten bevinden zich in reuzencellen type *L a n g h a n s*, welke celvorm in het knobbelweefsel voorkomt.

Om het knobbelweefsel is geen duidelijke kapsel te onderkennen. De bij zwakke vergroting vrij scherpe afzetting tegen het omgevende bindweefsel wordt gevormd, doordat dan geen geleidelijke overgang is waar te nemen tusschen de cellen van de nieuwvorming en het omgevende bindweefsel; bij sterke vergroting kan men evenwel waarnemen, dat de bindweefselcellen, die den haard onmiddellijk begrenzen, op meerdere plaatsen actief zijn. De begrenzing der kleine eilandjes is minder scherp; aan den rand vermindert

geleidelijk het aantal cellen, waaronder fibroblasten zijn, tusschen de collageen vezelen der omgeving.

Het knobbelweefsel is vaathoudend; het bevat enkele kleine bloedvaatjes en vele capillairen. Ook in de beide eilandjes komen capillairen voor. Vaatlumen en vaatwanden zijn normaal.

Zenuwen zijn in het groote pakket niet te onderkennen. In een der kleine eilandjes ligt een klein zenuwtakje van normaal aspect.

Collagene vezelen zijn in het knobbelweefsel spaarzaam aanwezig; in de omgeving der randzone liggen grove vezelen van het zelfde karakter als in het perinodulaire weefsel.

Het knobbelweefsel bestaat in hoofdzaak uit groote één- tot meerkernige cellen en fibroblasten.

De eerste hebben groote, opgeblazen, chromatine-arme kernen, als regel met een duidelijke nucleolus, rond tot langgerekt of onregelmatig van vorm (lijkend op een fibroblasten kern), met een duidelijke fijne- tot grofmazige schuimstructuur in het plasma. De vorm der cellen kan zeer grillig en onregelmatig zijn, soms met spitse hoeken. Het grootste aantal kernen, waargenomen in één dezer celtypen, was 5; onregelmatig gegroepeerd, kennelijk geen type *Langhans*. Behalve de schuimstructuur hebben sommige ook een afzonderlijke vacuole, meestal peripheer gelegen en grooter dan de mazen der schuimstructuur. Naarmate deze holten grooter zijn, wordt het steeds minder duidelijk of ze wel intracellulair zijn gelegen. Langs den rand van deze grootere vacuolen, o.a. bij een van 26 micra middellijn, liggen dan één of enkele der opgeblazen groote kernen. Nog grootere leege holten zijn in het geheel niet meer met zekerheid als intra-cellulaire vacuolen te onderkennen. Zoo lagen bij een dezer, middellijn 36 micra, even buiten de naakte omranding, 3 langwerpige platte kernen met donkere chromatinekleuring; den indruk makend, alsof deze ontstaan zijn door afplatting der kernen bij grooter worden der holte. Ook lagen er 2 minder platte, chromatine-armere kernen. Het gezamenlijke beeld kon niet als den inhoud van één cel worden onderkend; celgrenzen waren hier niet te onderscheiden. Deze celafplatting rondom „vacuole-achtige holten” komt ook (in een verder gevorderd stadium) voor als donker gekleurde, zeer platte en lange kernen, onmiddellijk liggend tegen de leege holte aan. Bekleding van de „vacuole-achtige holten” met een membraan of dergelijke werd in deze praeparaten

niet gezien; het plasma en eventueel ook de kernwanden eenerzijds en de leege holte anderzijds grenzen onmiddellijk aan elkaar. De vorm van deze in paraffinecoupes zoo karakteristieke holten is rond tot iets ovaal, met *gladde* randen. De meeste zijn volkomen leeg, bij sommige is in haemaluin-eosine praeparaten zeer flauw een inhoud te onderkennen, die ook bij sterke vergrooting (immersie) geen duidelijk beeld geeft: het lijkt een uiterst fijn netwerk van zwak blauw of rose gekleurde draden. Dit netwerk vult nooit de geheele holte op, maar neemt een meer of minder groote plaats in; als regel is het echter afwezig; bij zwakke vergrooting (± 54 maal) valt dit fijne netwerk nauwelijks op. De juist bij deze vergrooting voor den algemeenen bouw van den knobbel zoo karakteristieke holten zullen in den vervolge worden aangeduid als „*vacuole-achtige holten*”.

Ook reuzencellen van het type *Langhans* komen voor, op sommige plaatsen zelfs vrij veel. Vergeleken bij de hiervóór beschreven reuzencellen zijn hun kernen meer rond tot rond-ovaal, zelden langgerekt, minder opgeblazen en iets rijker aan chromatine. De periphere rangschikking is dikwijls tot één of enkele gedeelten van den celrand beperkt. De celcontour is minder onregelmatig, als regel rond-ovaal tot lang-ovaal. Het plasma is donkerder gekleurd, met een duidelijke, meestal fijnmazige, schuimstructuur. Er zijn er ook bij met één afzonderlijke vacuole, van hetzelfde type als hiervóór beschreven. Deze liggen in het plasma op willekeurige plaatsen, de kleine veelal geheel binnen het centrale plasma met schuimstructuur, de grootere veelal tegen de celperipherie, soms daarbij den celwand naar buiten uitpuilend, zoodat de celvorm onregelmatig wordt, a.h.w. met een vacuolaire uitpuiling. Morphologische overgangen van deze reuzencellen type *Langhans* met centrale schuimstructuur en extra vacuole, tot „*vacuole-achtige holten*” met randstandige, meer of minder afgeplatte kernen, die niet meer duidelijk intra-cellulair liggen, zijn in dit praeparaat niet aanwezig.

Fibroblasten liggen in de peripherie der celrijke pakketten en ook in het centrum; hier vooral perivascular.

Lymphoide cellen komen in het knobbelweefsel verspreid voor; pleksgewijs, nabij enkele capillairen, in grootere hoeveelheden.

Polynucleaire leucocyten zijn zeer spaarzaam aanwezig.

No. 12/291. Het restant van het in paraffine ingesloten materiaal

no. 12/9 werd verwerkt tot gelatine-vriescoupes. De voorafgaande behandeling ten behoeve der paraffine insluiting heeft de praeparaten ongeschikt gemaakt voor vetkleuring en onbetrouwbaar voor het onderzoek op bacillen.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. De coupes bevatten slechts een klein gedeelte van het oorspronkelijk reeds zeer kleine knobbeltje. Bij *bacillenkleuring* blijken enkele groepjes van gave staafjes met donkere granula aanwezig te zijn in „vacuoleachtige holten”. Ze vullen hiervan slechts een gedeelte op. Kleine bacillengroepjes liggen in een hoek der vacuole bijeen; een bacillenglobus raakt met één plekje van zijn rand den zoom der vacuoleachtige holte. Het resterende gedeelte van die „holten” is gevuld met geïmpregneerde gelatine.

Op andere plaatsen in het granuloomweefsel werden geen bacillen gevonden. Ook niet in het daarbuiten gelegen, vaatrijke weefsel.

VOLGNUMMER II.

Materiaal No. 21. Verkregen bij sectie van buffel no. 288 (geval III). Enkele zeer kleine knobbeltjes, hard van consistentie, dicht bijeen gelegen onder de epidermis.

Gefixeerd in formaline, bewaard op J o r e s.

No. 21/68. Een loodrecht op de huid uitgesneden weefselschijfje.

Macroscopisch zijn op deze doorsnede 2 knobbeltjes te zien, waarvan 1 vlak tegen de epidermis, groot $2\frac{1}{2}$ mm., rond van vorm, en een ander, meer naar binnen gelegen, groot 3×2 mm. Beide zijn bruingeel, zonder teekening, van harde consistentie. De huidoppervlakte (6×2 mm.) is geelwit van kleur met 1 enkele kleurloze haar.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De binnenste knobbel ligt juist nog in het corium, tegen de elastische vezellaag op de grens der subcutis. De andere ligt in het oppervlakkige gedeelte van het stratum reticulare. Bovendien zijn er vanuit dezen knobbel onregelmatig gevormde uitloopers naar de omgeving, waaronder enkele zeer kleine, tot vlak tegen de epidermis. Op deze laatste plaats is een sub-epidermale, 90 micra breede strook, waar het stratum papillare en de bovenste laag van het stratum reticulare een geheel abnormaal aspect hebben verkregen, n.l. doorzet zijn met

zeer veel evenwijdig loopende straf collagene vezelen met relatief veel fibrocyten. De hierin gelegen vaten zijn bloedrijk, met kleine perivasculaire celrijke infiltraten. Haarzakjes, smeer- en zweetklieren, zoowel als elastische vezelen, zijn in dit straffe bindweefsel niet aanwezig. Andere uitloopers van den bovensten knobbel, die in tegenover gestelde richting langs de epidermis loopen, omgeven bloedvaatjes als celrijke mantels.

Het dieper gelegen knobbeltje is op sommige plaatsen vrij scherp begrensd, overigens met kleine tot zeer kleine eilandjes-achtige uitloopers. Deze uitloopers, die hier veel minder sterk ontwikkeld zijn dan bij den meer oppervlakkig gelegen knobbel, liggen steeds perivasculaair en dringen zich als het ware tusschen het normale vlechtwerk der bindweefselbundels van het corium in.

De epidermis heeft zich, ter plaatse van de met bindweefsel doorwoekerde strook, geheel gestrekt; zoowel de uitwendige oppervlakte, als de aan het stratum papillare grenzende zijde vormen een vrijwel rechte lijn. De papillen zijn dus geheel verdwenen. In deze gestrekte epidermis zijn de kernen en het plasma zwak gekleurd, de celgrenzen en de intercellulaire ruimten iets vervaagd, maar toch nog te onderkennen, terwijl de cel-rangschikking in het stratum cylindricum nog normaal is te noemen. Spaarzaam heeft in de intercellulaire ruimten migratie van kleine ontstekingscellen plaats. Voor zoover hun type in de intercellulaire ruimten te onderkennen is, lijken het lymphoïde cellen. De migratie is blijkbaar niet zeer actief, daar het hiervoor kenmerkende langgerekte kerntype (kenmerkend althans voor de epidermis) niet werd aangetroffen.

In het celrijke knobbelweefsel en de verschillende uitloopers zijn de meest op den voorgrond tredende cellen fibroblasten, één tot meer-kernige groote cellen en reuzencellen van het type *L a n g h a n s*. De groote cellen hebben kernen die op fibroblastenkernen lijken, opgeblazen, chromatine-arme, ronde tot ovale en langgerekte, ook wel gebogen, vormen; soms met een geaccentueerden kernwand en lijkend op een epithelioiden kernvorm. Het plasma heeft een, niet steeds duidelijke, schuimstructuur. In reuzencellen komt het zelfde kerntype voor, maar worden ook wel kernen van donkerder kleur gezien, dikwijls met onscherpe grenzen en als het ware over elkaar heen liggend. Het plasma in deze reuzencellen heeft steeds een duidelijke meer of minder fijnmazige schuimstructuur.

Vacuole-achtige holten vormen in het knobbelweefsel een karakteristiek beeld; hun aantal is middelmatig veel (op één gezichtsveld werden bij 54-malige vergrooting 39 holten geteld), terwijl hun afmetingen ook tot middelmatig groot zijn (de afmeting van een der grootere holten was 30×35 micra). Hun vorm is rond tot iets ovaal, steeds met gladde randen. De vacuole-achtige holten komen o.a. voor in reuzencellen, maar meestal kan niet worden onderscheiden of zij deel van een cel uitmaken. Cellen met kleine vacuolen (waarmee niet de schuimstructuur bedoeld is), komen in dit praeparaat nagenoeg niet voor.

De verschillende typen van één tot meerkernige groote cellen en reuzencellen, in het algemeen met een schuimstructuur, soms ook met vacuolen, zullen in den vervolge worden aangeduid als „granuloomcellen”. De celrijke haarden met vacuole-achtige holten, waarin die cellen voorkomen, als „granuloomweefsel”.

In den knobbel, die het dichtst bij de epidermis ligt, zijn 3 plekjes met follikelachtige ophooping van lymfhoide cellen. In één daarvan, waar de lymfhoide cellen niet dicht opeen zijn gehoopt, kunnen duidelijk capillairen en enkele sterk opgeblazen chromatine-arme kernen worden onderkend. De andere, waarin lymfhoide cellen zeer sterk opeen gehoopt liggen, hebben eveneens kleine capillairen. In de omgeving van deze lymfhoide celophooping migreeren kleine ontstekingscellen, waaronder eosinophile, in het granuloomweefsel, terwijl op één dichtbij gelegen gedeelte een zeer klein plekje te onderscheiden is met beginnende necrose (pyknose). Overigens komen migreerende kleine ontstekingscellen op sommige plaatsen in gering aantal voor; hoofdzakelijk blijft zulks echter beperkt tot de omgeving der lymfhoide haardjes.

Collagene vezelen vormen een fijn netwerk door het weefsel der knobbeltjes en hun uitloopers en zijn ook aanwezig in het kleine plekje dat op weg van necrose is.

Elastische vezelen zijn in de knobbeltjes slechts aanwezig in de wanden der grootere, behouden gebleven vaten.

In het op elastisch weefsel gekleurde praeparaat bleek tevens, dat een der ophooping van lymfhoide cellen gelegen was om een vat met elastischen vezelring in intima en adventitia en 2 kleinere bloedvaatjes zonder elastische vezelringen.

Het granuloomweefsel bevat zoowel grootere vaten als kleine

capillairen. Pathologische veranderingen zijn er niet aan te onderkennen.

Zenuwbanen, voor zoover te onderkennen, zijn niet aangetast.

Pigment is in de geheele epidermis zeer sterk verminderd en bijna geheel verdwenen ter plaatse van de gestrekte epidermis met sub-epidermale bindweefsel woekeringen.

No. 21/69. Weefselschijfje uit hetzelfde materiaal, op korten afstand van 21/68.

Macroscopisch blijkt de huidkleur ook hier geelwit te zijn zonder haren over een oppervlak van 7×2 mm. Het bevat een infiltraat, dat tegen de epidermis aan ligt. De vorm is driehoekig, waarvan de basis 4 mm. breed is en tegen de epidermis aan ligt, terwijl de punt 3 mm. diep uitstraalt in het corium. De consistentie is hard, de kleur geelbruin, zonder duidelijke teekening. Het lijkt echter, alsof enkele geelbruine „eilandjes” gescheiden zijn door zeer dunne, lichter gekleurde, scheiwallen. De overgang in het corium is zonder scherpe begrenzing, infiltratief.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De ligging van het infiltraat komt overeen met de macroscopische beschrijving, n.l. in het bovenste gedeelte van het stratum reticulare en in het stratum papillare.

De algemeene bouw is een zeer typische „eilandjes”vorm, gelegen tusschen strooken van normaal, niet verdicht, coriumbindweefsel. Gezamenlijk vormen ze een grooten haard, waarin nog verschillende strooken van praeëxisterende collagene vezelen aanwezig zijn. De eilandjes naderen op één plaats zeer dicht de epidermis, laten deze zelve echter nog juist vrij. De papillen zijn ter plaatse mogelijk iets minder goed ontwikkeld, maar toch nog in normaal aantal aanwezig. In deze papillen worden geen specifieke ontstekingscellen aangetroffen, wèl in het vlak daaronder gelegen gedeelte van het stratum papillare. In de dieper gelegen deelen van het granuloom worden de „eilandjes”, naarmate deze de randzône bereiken, steeds kleiner en kleiner, krijgen den vorm van kleine uitloopers, aldus een zeer onscherpe en onregelmatigen overgang vormend naar het omliggende coriumweefsel. Deze talrijke eilandjes en uitloopers zijn voor dit praeparaat zeer karakteristiek. Necrose of verkalking is nergens aanwezig. Vacuole-achtige holten komen op dezelfde wijze voor als in praeparaat no. 21/68.

In de epidermis is slechts zeer weinig pigment aanwezig, vooral ter plaatse van het dicht aansluitende granuloom. Er is een zeer geringe intercellulaire migratie van kleine ontstekingscellen conform bij praeparaat no. 21/68.

In het stratum papillare en de bovenste lagen van het stratum reticulare van het corium worden de eilandjes en uitloopers van het granuloom gevormd door mantels van specifieke ontstekingscellen om smeerklieren, zweetklieren, haarzakjes en hun uitvoergangen, waarbij zij gelegen zijn rondom de kleine capillaire vaten van deze organen. Zij dringen zich hierbij tevens in tusschen de aanwezige bindweefselvezelen van het corium, waarbij deze hun normale aspect behouden. In de diepere lagen van het stratum reticulare worden de eilandjes en uitloopers gevormd door mantels van specifieke ontstekingscellen om grotere vaten, capillairen en zenuwen. *Hun proces schrijdt kennelijk voort langs het losse bindweefsel rondom vaten, zenuwen en huidklieren.*

Zenuwen kunnen in vele uitloopers aan de randzone nog duidelijk worden onderkend; specifieke ontstekingscellen blijven hier steeds buiten het perineurium; in de daarbinnen gelegen zenuwelementen konden zij niet worden gevonden. Het is echter opvallend, dat in de centraal gelegen, grotere eilandjes, zenuwen niet kunnen worden onderkend, alhoewel deze daar primair vermoedelijk wel aanwezig zijn geweest.

Het aantal capillairen is in de grotere eilandjes groter dan voor coriumweefsel normaal is, dus vermeerderd. Alle vaten, vooral die in het stratum papillare, zijn vrij sterk met erythrocyten gevuld.

Het beeld komt overigens overeen met dat, beschreven onder no. 21/68.

No. 21/191 en 21/192. Loodrecht op de huid uitgesneden weefsel-schijfjes, grenzend aan die der nummers 21/69 en 21/68.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupen. In de praeparaten met *bacillenkleuring* zijn groepjes van gawe staafjes met donkere granula aanwezig in vacuole-achtige holten; in de grootste (der middelmatig groote) holten zijn de staafjes nog wel overwegend gaaf, maar zijn ook vrijliggende granula en bacillenstukjes aanwezig.

De kleine holten worden dikwijls geheel door bacillen opgevuld; in de andere is dit meestal niet het geval. Ze komen hierin voor als

een globus, excentrisch liggend tegen den rand der vacuole, maar ook in minder regelmatige vormen. Een bijzondere vorm is die, waarbij een meer of minder dikke krans van bacillen aan de peripherie der vacuole ligt, zoodat het centrum weer een met gelatine geïmpregneerde holte is. Die bacillenkrans kan daarbij rondom egaal dik zijn, maar is ook wel verschillend van dikte, zoodat de holte daarbinnen excentrisch ligt. De verhouding tusschen de bacillenmassa en het restant der vacuole-achtige holte is zeer uiteenlopend. Meestal overweegt de bacillenmassa en blijft slechts een dunne „leeg” excentrische randzône over. De verhouding kan echter ook geheel anders zijn, o.a. wanneer de bacillenmassa slechts een hoekje der vacuole-achtige holte opvult of wanneer er slechts een dunne krans van bacillen is.

Behalve de intra-cellulaire ligging in holten, welke duidelijk als celonderdeelen kunnen worden onderkend, zijn ook in enkele granuloomcellen bacillen aanwezig, zonder dat er een vacuole is. Hun aantal beperkt zich dan slechts tot één of twee, zelden meer bacillen. Het aantal granuloomcellen, dat in hun coupedoorsnede bacillen in het plasma toont, is gering; het groote meerendeel der cellen vertoont dit beeld niet. Hierbij moet echter in aanmerking worden genomen, dat in een coupe slechts een klein gedeelte van het plasma der groote granuloomcellen aanwezig is.

Ook komen spaarzaam bacillen voor, meestal geïsoleerd, waarvan niet kan worden gezegd of ze intra- dan wel extracellulair liggen.

In de praeparaten met *vetkleuring* zijn de vacuole-achtige holten grootendeels gevuld met een helgele tot geel-oranje gekleurde massa, die de holten geheel of grootendeels opvult. Ook hier blijft echter een gedeelte der vacuolen „leeg”, d.w.z. met gelatine geïmpregneerd, veelal op dezelfde wijze als bij de bacillenkleuring. Er is in deze praeparaten geen belangrijk kleurverschil tusschen de vetkleuring in smeerklieren en in vacuole-achtige holten.

In het granuloomweefsel zijn de cellen voor het meerendeel als het ware bestorven met uiterst fijne en grovere geelbruine bolletjes of korreltjes. Al naar de hoeveelheid en de grootte waarin deze voorkomen, is hun cytoplasma egaal korrelig geelbruin (o.a. in *L a n g h a n s* sche reuzencellen) of heeft het een geelbruin onregelmatig gespikkeld voorkomen. Soms is er een klein, geel tot oranjegeel, grover bolletje in (beginnende vorming van vacuolen

der paraffinecoupes). Vorm, grootte en kernen van deze cellen komen overeen met de schuimcellen der paraffinecoupes. Het maakt den indruk, dat althans het groote meerendeel der schuimcellen (zoo niet alle) bij vetkleuring kunnen worden onderkend door deze meer of minder sterke geelbruine kleuring. Het is aldus een middel, om de granuloomcellen makkelijk te onderkennen, ook in kleine uitloopers op meer of minder verwijderden afstand van de hoofd-massa van het granuloomweefsel.

Zeer duidelijk komt door deze kleuring ook de perivasculaire ligging der granuloomcellen tot uiting en de vorming van mantels om klieren en haarfollikels.

Op één plekje met beginnende necrose bevat dit overal fijne en grovere gele tot geelbruine bolletjes en korreltjes.

In de praeparaten met *bacillen-* en *vetkleuring* liggen de bacillen-hoopjes in de „vacuole-achtige holten” steeds a.h.w. ingebed in helgeel gekleurde vetmassa's¹⁾. Deze vetsubstantie neemt als regel een grooter volume der vacuole in dan de bacillenmassa, die er in ligt. De vacuolen worden aldus opgevuld door bacillen, ingebed in vet, al of niet aangevuld door een met gelatine geïmpregneerde ruimte. De onderlinge verhouding hiervan kan zeer uiteenloopen, terwijl ook één of twee der componenten geheel kunnen ontbreken. De meest voorkomende vorm is die van een bacillenglobus, groot of klein, liggend in een helgeel gekleurde vetmassa, waarbij slechts weinig of geen plaats overblijft voor een geringe hoeveelheid geïmpregneerde gelatine. Een bijzondere vorm is die, waarbij een krans van bacillen is ingebed in een ring van vetsubstantie, terwijl centraal een met gelatine geïmpregneerde, meer of minder concentrisch gelegen bol aanwezig is. Overigens komen allerlei afwijkingen en overgangen van deze vormen voor. Bacillen, geïsoleerd liggend in het geelbruin plasma van granuloomcellen, zijn zeldzaam. Waar meerdere bacillen bijeen zijn, is ook een helgele vetmassa, die hen omgeeft, al is de hoeveelheid daarvan soms ook uiterst gering (beginnende vorming van vacuolen der paraffinecoupes).

¹⁾ Met „vetten” of „vetmassa's” worden bedoeld de na Sudankleuring morphologisch zichtbare stoffen, *zonder* nadere differentiatie in vetsoorten of vetachtige stoffen.

VOLGNUMMER III.

Materiaal No. 88. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII).

Een sterk bombeerend gezwel, 38×36 mm., gelegen op den neusrug, 4 cm. achter de linker neusopening, subcutaan, geheel „los” van de huid. De knobbel werd losgepraepareerd van het omliggende weefsel. Op doorsnee is hij hard als peesweefsel en geel van kleur. Het is een conglomeraat van 5 dicht opeen gelegen knobbeltjes.

De helft van dit gezwel, zijnde een conglomeraat van 3 knobbels, werd gefixeerd in formaline en bewaard op J o r e s.

No. 88/131. Een willekeurige doorsnede door één der knobbels.

Macroscopisch is de vorm als van twee dicht tegen elkaar liggende ovalen, respectievelijk 14×8 en 10×7 mm., onderling verbonden door een glazig wit septum. De kleur is geelbruin, met een zwakke teekening van onregelmatig verloopende, dunne, glazige strepen.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Aan één zijde van het knobbelweefsel wordt dit begrensd door dwarsgestreepte spierbundels.

De knobbel bestaat uit een celrijke massa, waartusschen zeer grillig en onregelmatig bindweefselvezelen verlopen; afgesloten „eilandjes” worden hierdoor niet gevormd; wèl de twee genoemde grootere ovaalvormige onderdeelen.

Het celrijke weefsel is doorzaaid met dicht bijeen gelegen vacuoleachtige holten. Deze zijn op de meeste plaatsen klein; een der grootste hieronder (die spaarzaam zijn) was 36×21 micra. Op drie plekjes, waarvan één aan den rand en twee in het centrum van den knobbel, zijn voornamelijk middelmatig groote holten; een der grootste is hier 75×50 micra. Het aantal holten is zoo groot, dat het bij zwakke vergrooing en zonder speciale hulpmiddelen ontelbaar is. Dit beeld is zeer karakteristiek. In het meerendeel der vacuoleachtige holten is bij haemaluin-eosine kleuring een blauw-violet gekleurde onregelmatige massa te zien, die de holte niet opvult, a.h.w. los er in ligt. Met mucikarmijn nemen ze geen slijmkleuring aan. Reuzencellen type L a n g h a n s ontbreken niet geheel; bij doorzoeken van het geheele praeparaat bij zwakke vergrooing

werden slechts enkele, duidelijke L a n g h a n s c h e cellen, gezien. Er is geen verkalking; wel op enkele plaatsen hardjes tot een grootte van 90×90 micra met beginnende necrose.

Er is geen duidelijke kapsel. De begrenzing is ten deele scherp, ten deele met uitloopers (eilandjes) naar de omgeving.

Collagene vezelen zijn in de eerste plaats aanwezig als grillig verloopende bundels, waarvan de vezelen onderling meestal dicht aaneen gesloten en evenwijdig liggen. In deze bundels komen naast fibrocyten ook fibroblasten voor; op sommige plaatsen meer fibroblasten dan fibrocyten. Er is dus bindweefselwoekering ter plaatse van de grillig verloopende schotten. Op een plaats zijn collagene vezelen aanwezig in een zenuw; het perineurium is verdikt, daarbinnen hebben straffe collagene vezelen het typische verloop van zenuwvezelen. Ook hier heeft dus bindweefselwoekering plaats gehad. Een netwerk van fijne collagene vezelen loopt overigens door het heele celrijke weefsel heen.

Vaten zijn overal aanwezig waar collagene vezelen zijn en in de omgeving daarvan. Hieronder zijn capillairen tot dikwandige vaten. In het algemeen vertoonen ze geen pathologische afwijkingen. Eén arterie werd gezien met duidelijke endotheelwoekering en onregelmatige rangschikking van kernen in de media; enkele andere vaatjes hadden gezwollen endotheelcellen en een normale media; sommige media bevatten veel collagene vezelen. In het celrijke weefsel zijn in het centrum van den knobbel geen vaten of capillairen te onderkennen; in de meer naar buiten gelegen gedeelten zijn capillairen en kleine bloedvaatjes; in de kleine uitloopers langs den rand is het aantal capillairen en bloedvaatjes groot.

Zenuwen konden niet worden onderkend, met uitzondering van de reeds beschreven zenuw met bindweefselwoekering van perineurium en endoneurium.

Celsoorten:

In het centrum van den knobbel is door de compacte opeenhooping van cellen geen afzonderlijke celcontour te onderkennen. Het plasma vertoont veel schuimstructuur, de kernen zijn voornamelijk van het type der één- tot meerkernige schuimcellen en fibroblasten.

Het aantal vacuole-achtige holten is hier zeer groot. Ze komen beneden de reeds beschreven maximum maten in alle afmetingen voor; er kan geen scherpe grens getrokken worden; tusschen de

allerkleinste vacuolen en de mazen van een grove schuimstructuur. Die kleine vacuolen vormen ook dikwijls geen „leege holte”, maar een duidelijke „lichte hof”. Het is om deze redenen ook niet mogelijk, hun juiste aantal te tellen, ook niet bij sterke vergrooting. Dat aantal is echter zóó groot en ze liggen soms zóó dicht bijeen, dat er plaatsen zijn, waar naar ruwe schatting 50% van het gezichtsveld (olie-immersie) wordt ingenomen door deze vacuolen en vacuole-achtige holten.

De bij zwakke vergrooting reeds zichtbare onregelmatige massa in deze holten (zie hiervóór) vult het lumen bij de groote nimmer geheel op, bij de kleine soms wel. Hoe grooter de holte, hoe kleiner (naar verhouding) als regel die massa is. Bij haemaluin-eosine kleuring en olie-immersie is de structuur ervan zeer onregelmatig, de kleur van zeer zwak- tot donkerblauwviolet. In sommige holten, waar zeer weinig van die massa ligt, zijn *uiterst zwak en onregelmatig gekleurde*, lange slanke staafjes te onderkennen. Overigens is er als regel geen duidelijke structuur.

Buiten het centrum van den knobbel zijn plaatsen, waar celcontouren kunnen worden onderkend. Hier liggen hoofdzakelijk de in vorige gevallen reeds beschreven één- tot meerkernige schuimcellen, waaronder enkele reuzencellen, die kennelijk niet van het type *L a n g h a n s* zijn; hun vormen zijn zeer onregelmatig, soms met uitloopers, het hoogste aantal getelde kernen was 8. *L a n g h a n s* sche reuzencellen, met een reeks van randstandige kernen, komen weinig voor. Morphologisch zijn er echter allerlei tusschenvormen van reuzencellen, die meer of minder op het type *L a n g h a n s* gelijken. De duidelijkste atypische *L a n g h a n s* sche cellen hebben de volgende kenmerken: de schuimstructuur van het centrale plasma is regelmatig en fijnmazig; er zijn enkele peripheer gerangschikte kernen, soms slechts langs een klein gedeelte van den celwand een korte reeks vormend; de celcontour is als regel zonder uitloopers, dus vertoont eenige regelmaat; de kleur van celplasma en celkernen is iets donkerder. Dergelijke atypische *L a n g h a n s* sche cellen komen vooral voor in de eilandjes en uitloopers van de randzône van het knobbelweefsel. Bij al deze vormen en morphologische overgangen, van één-kernige schuimcellen tot reuzencellen van twee typen, hebben vele cellen een vacuole, terwijl er ook overgangen tot „vacuole-achtige holten” zonder duidelijke

intracellulaire ligging zijn, een en ander conform voor het centrum van den knobbel hiervóór reeds is beschreven. In enkele cellen kunnen 2 kleine vacuolen worden onderkend. *De aanwezigheid in allerlei morphologische overgangen dezer celtypen, vacuolen en vacuole-achtige holten, maakt het onmogelijk een scherpe indeeling van granuloomcellen, in het bijzonder van reuzencellen, te maken.*

Overige celsoorten, verspreid in het knobbelweefsel voorkomend, zijn: Fibroblasten. Lymphoïde cellen (morphologische overgangen van lymfocyten tot plasmacellen), met enkele follikelachtige ophoopingingen hiervan in het centrum van het knobbelweefsel; bij de meeste zijn te midden dezer celophoopingingen capillairen of kleine bloedvaatjes te onderkennen. Leucocyten, die het minst in aantal zijn, maar waarvan het voorkomen in dit — aan vacuolen en vacuole-achtige holten zeer rijke — knobbelweefsel, een opvallend verschil is met vorige gevallen.

Op de plekjes met beginnende necrose liggen pyknotische kernresten in een amorphe massa met plasmakleuring. Kleine vacuolen zijn hier vervaagd, grootere vacuole-achtige holten nog aanwezig, hoewel in aantal minder dan in de naaste omgeving. Om deze necrotische plekjes heeft zich geen demarkatiezône gevormd.

No. 88/132. Een willekeurige doorsnede door één der andere knobbels van het conglomeraat.

Macroscopisch is de vorm rond-ovaal, 6×9 mm., consistentie hard, kleur geelbruin zonder duidelijke tekening.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Het beeld komt in het algemeen overeen met dat van no. 88/131.

De collagene vezelbundels in het centrum zijn grover; de vezels verlopen minder evenwijdig.

Opvallend is het beeld van een groote vene. De wand bestaat voornamelijk uit een netwerk van collagene vezelen, direct aansluitend aan de endotheellaag; het aantal kernen, waaronder fibroblasten, is vermeerderd. De endotheelbekleding heeft geen duidelijke pathologische veranderingen.

Er is geen necrose of verkalking.

No. 88/317. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 88/131.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. In het praeparaat met *bacillenkleuring* is het aantal bacillenglobi even groot

als dat der ontelbaar vele, dicht bijeen gelegen vacuoleachtige holten der paraffinecoupes. Vorm, grootte en ligging van deze bacillenhoopjes komen er ook mee overeen. Het zijn voornamelijk gave staafjes met donkere granula; in sommige globi, voornamelijk in de grootere, komen ook vrij liggende granula en bacillenstukjes voor. Bijna al deze bacillenhoopjes vullen de „vacuole-achtige holten” geheel op. Hun aantal is ontstellend groot en neemt een belangrijk gedeelte van het gezichtsveld in beslag.

Bovendien liggen vele bacillen, enkele bijeen of geïsoleerd, verspreid door het granuloomweefsel. Het meerendeel hiervan ligt ongetwijfeld in granuloomcellen. Van vele is echter niet te zien of ze intra- dan wel extracellulair liggen.

Een bijzondere vorm der intracellulaire ligging is o.a. die, waarbij een dunne krans van voornamelijk radiaal gerichte bacillen in het plasma van een Langhanssche reuzencel ligt, binnen de reeks van randstandige kernen.

Er zijn geleidelijke overgangen van staafjes, die geïsoleerd liggen; via kleine groepjes van twee en meer, dikwijls in een bundel naast elkaar liggend; tot kleine en groote globi met ontelbaar veel staafjes, meer of minder duidelijk gebundeld. Waar veel staafjes bijeen liggen, vooral in globi, is meestal een rose-rood gekleurde tusschen-substantie. Dit beeld verklaart tevens den geleidelijken overgang in paraffinecoupes van kleine vacuolen tot groote vacuole-achtige holten.

Ook zijn er „vacuole-achtige holten”, die slechts ten deele met rood gekleurde staafjes gevuld zijn, overigens uiterst zwak blauw gekleurde staafjes bevatten en overgangen daartusschen, o.a. met coccothrixvorm. Gezamenlijk vormen ze dan een meer of minder duidelijke globus.

In het praeparaat met *vetkleuring* valt het granuloomweefsel bij kleine vergrooing onmiddellijk op door de sterke helgele tot gele kleur der ontelbaar vele „vacuole-achtige holten” en van vervette¹⁾ granuloomcellen. Hoe grooter de „vacuolen” zijn, hoe heller geel hun inhoud gekleurd is. Deze vetmassa's vullen de „vacuolen” als regel geheel op.

¹⁾ Met „vervetting” wordt bedoeld het zichtbaar optreden van vet in cellen en weefselbestanddeelen, waartoe zoowel resorptieve- als degeneratieve vervetting behoort (Dietrich).

Het geelbruin korrelige aspect van het cytoplasma komt alléén voor in de randzône en de uitloopers van het granuloomweefsel, waar het aantal bacillenglobi en „vacuole-achtige holten” der parafinecoupes minder talrijk is.

Dat de kleurdifferentiatie van helgeel tot geelbruin slechts een relatieve waarde heeft blijkt in een gedeelte van het praeparaat, waar de gelatinerand der coupe is omgevouwen en granuloomweefsel aldus bedekt wordt door een laag, die alléén uit gelatine bestaat. De kleur der „vacuole-achtige holten” onder deze blauw gekleurde gelatinelaag is geelbruin, de niet bedekte „holten” er vlak naast zijn helgeel. De kleurverschillen worden dus mede bepaald door de quantitatieve verhouding tusschen vetmassa's, vetbolletjes of korreltjes en de hun bedekkende of omringende substanties, die (o.a. ten gevolge der gelatine-impregnatie) door haemaluin blauw worden gekleurd.

In het praeparaat met *bacillen-* en *vetkleuring* blijken bacillenglobi, zoowel als verspreid liggende bacillen, vrijwel steeds te liggen in een Sudan-positieve substantie, van helgeel der „vacuole-achtige holten” tot geelbruin der cytoplasma's. Slechts bij uitzondering liggen geïsoleerde bacillen op plaatsen, waar Sudankleuring negatief is.

Bijna alle „vacuole-achtige holten” worden door de bacillen- en vetsubstantie geheel opgevuld. Slechts enkele, voornamelijk in de randzône en in de uitloopers van het granuloomweefsel, zijn daarnaast gedeeltelijk geïmpregneerd met gelatine.

VOLGNUMMER IV.

Materiaal No. 63. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII).

Een huidinfiltraat, ± 1 cm. groot, niet bombeerend, hard aanvoelend. De huid is ter plaatse donkerrood.

Gefixeerd in formaline, bewaard op J o r e s.

No. 63/61. Een weefselschijfje, loodrecht op de huid uitgesneden door het centrum van het infiltraat.

Macroscopisch is er een haardje, dat dicht tegen de epidermis aanligt over een afstand van 14 mm. De grootste dikte is in het midden hiervan 4 mm.; naar weerszijden neemt deze dikte geleidelijk

af. De kleur is bijna egaal geelbruin, met lichtere strepen er tusschen. De consistentie is hard.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De haar ligt in het bovenste gedeelte van het stratum reticulare en in het stratum papillare van het corium. De epidermis zelve wordt juist vrijgelaten.

De algemeene bouw is die van granuloomweefsel met tusschenliggende bindweefselstrooken.

Het granuloomweefsel is gekenmerkt door het voor buffel no. 250 karakteristieke celbeeld met ontelbaar veel vacuole-achtige holten, van klein tot middelmatig groot; er zijn ook enkele groote holten (één dezer was 180×130 micra). Overigens komen er lymphoïde cellen in voor, verspreid en als enkele follikelachtige hoopjes. Het aantal leucocyten, eveneens verspreid voorkomend, is in dit huidinfiltraat vrij groot.

De bindweefselstrooken hebben nabij de grens van den haar het aspect van normaal coriumbindweefsel. In het centrum liggen ze meer compact opeen en bevatten naast fibrocyten ook veel fibroblasten. De vezelbundels zijn echter nog vrij grof en het verloop is onregelmatig; ze maken den indruk voornamelijk praeëxisterend coriumbindweefsel te zijn, samengedrukt door de groei van het er tusschen gelegen granuloomweefsel.

De begrenzing van het granuloomweefsel is, behalve aan de epidermiszijde, zeer onregelmatig, doordat groote en kleine uitloopers van het granuloomweefsel als eilandjes tusschen het coriumbindweefsel der omgeving liggen. Ze volgen daarbij het losse bindweefsel om vaten, klieren en haarfollikels. Aan de epidermiszijde is de grens minder onregelmatig, doordat het granuloomweefsel zich voortzet tot aan de papillenlaag; in de coriumpapillen zelve dringt het granuloomweefsel echter niet door, granuloomcellen komen niet verder dan tot aan de basis der coriumpapillen.

De bovenste laag van het stratum reticulare en het geheele stratum papillare, ook de papillen zelve, zijn rijk aan met bloed gevulde capillairen. Op één plaats zijn die capillairen sterk overvuld, twee coriumpapillen zijn daardoor sterk uitgezet, vergroot, en bevatten veel kleine infiltraatcellen; in één dezer zijn ook erythrocyten buiten den vaatwand getreden. De epidermis is ter plaatse uiterst dun geworden (drukathopie). Ook op andere plaatsen is de epidermis

in het algemeen dun en zijn de papillen breed en plat. De hoeveelheid pigment is zeer sterk verminderd.

(Als bijkomstige omstandigheid dient te worden vermeld, dat in enkele papillen of dicht daaronder één of enkele microfilaria liggen. Deze komen ook voor onder de epidermis naast het granuloomweefsel en veroorzaken weinig of geen weefselreactie, hebben dus ook weinig of geen invloed op het beeld van het granuloomweefsel).

Bloedvaten en capillairen komen in het granuloom overal voor in een voor coriumweefsel normale hoeveelheid. Bij de grootere bloedvaten lijken de endotheelcellen soms wat gezwollen, met een geringe intimawoekering. Ook zijn hier en daar nog zenuwen te onderkennen.

Huidklieren, haarfollikels en *Mm. arrectores pili* zijn in het centrum van het granuloom niet meer aanwezig, wèl aan de peripherie. Hier zijn ze meerendeels omgeven door celrijke mantels, waarin naast fibroblasten, fibrocyten, lymfoïde cellen en enkele leucocyten ook granuloomcellen en vacuole-achtige holten voorkomen; bij enkele beheerschen deze laatste het beeld.

In het granuloomweefsel is op één zeer klein plekje (400×260 micra) een begin van necrose; overigens bestaat het geheel uit „levend” weefsel.

No. 63/66. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 63/61.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Bacillen zijn voornamelijk aanwezig als gave staafjes, die vacuole-achtige holten slechts ten deele opvullen en overal verspreid in het granuloomweefsel liggen. Het meerendeel ligt in vetmassa's, die een veel grootere ruimte innemen dan de bacillen. De vacuole-achtige holten bevatten behalve vet en bacillen dikwijls ook een hoeveelheid geïmpregneerde gelatine.

De vervetting van granuloomcellen is zeer sterk. De verspreid in die cellen liggende bacillen zijn steeds mooie gave staafjes. Het beeld der celvervetting maakt het gemakkelijk om granuloomcellen te onderkennen, die buiten de hoofdmassa van het infiltraat liggen in het losse bindweefsel om vaten, haarzakjes en klieren. Zoo werden in de omgeving van een zweetklier bij zwakke vergrooing enkele kleine intracellulaire vetbolletjes gezien; bij sterke vergrooing bleken er één respectievelijk enkele gave bacillen in te liggen.

Vermoedelijk zijn dit granuloomcellen, die hun bacillaire inhoud vanuit het infiltraat naar de omgeving hebben versleept en ter plaatse weer aanleiding kunnen geven tot de vorming van nieuw granuloomweefsel.

Bacillen en granuloomcellen komen in deze praeparaten óók voor in de coriumpapillen, tot dicht tegen de epidermis.

Op één plaats ligt een bacillaire, onregelmatige ovaalronde massa, groot 280×200 micra, hoofdzakelijk bestaande uit donkere granula en zuurvaste korrels, waartusschen meerdere kleine leege holten. Er omheen ligt een rand van vet, terwijl tusschen de granula en korrels vet ligt in geringe hoeveelheid. Ook in de omgeving van deze onregelmatige groote globus liggen bacillengroepjes, waarin, naast gave staafjes, granula en korrels voorkomen.

Een bijzonderheid is het voorkomen van enkele kleine en middelmatig groote globi met gave staafjes in het halsgedeelte van haarzakjes, dicht onder de epidermis. Deze haarzakjes bevatten binnen de uitwendige wortelscheede geen haarschacht meer, maar zijn opgevuld met een — ten deele parakeratotische en vervette — hoornmassa. In deze hoornmassa liggen de genoemde globi.

In vaatendotheliën, vaatwanden, zenuwen en kliercellen werden nergens bacillen aangetroffen.

No. 63/60. Een weefselschijfje aan de andere zijde van no. 63/61. Hiervan waren *gewone vriescoupes* gesneden, de vetkleuring geschiedde op de algemeen gebruikelijke wijze met 70% alcoholische Sudanoplossing. **De vetmassa's der vacuole-achtige holten zijn hierin grootendeels niet meer aanwezig.** Overigens komt de mate van vervetting vrijwel overeen met die der gelatine vriescoupes, gekleurd met R o m e i s' 40% alcoholische Sudanoplossing. De vetkleur is lichter geel, de intracellulaire vervetting van granuloomcellen is zeer duidelijk. Bovendien zijn in de vervette cytoplasma's hier en daar kleine, bruin gekleurde, soms wat onregelmatig gevormde, grove korrels of bolletjes aanwezig.

Alleen in smeerklieren, die naast het granuloomweefsel nog intact zijn, is de vetkleur *oranjegeel*, dus duidelijk anders dan van de vetmassa's in het granuloom.

VOLGNUMMER V.

Materiaal No. 36. Tijdens het leven (3-5-1930) uitgenomen bij

buffel no. 229 (geval IV), waarbij het omgevende weefsel werd afgepraepareerd. Deze knobbel was gelegen in het onderste gedeelte der halsadergroeve dicht tegen de huid, die sterk promineerde. De grootte was klinisch als van een kastanje. Het weefsel was op doorsnee geel van kleur, pleksgewijs zeer spaarzaam met witte vlekjes, vermoedelijk verkalkte hardjes, en had een zeer harde consistentie, ongeveer als van peesweefsel.

Gefixeerd in formaline, bewaard op J o r e s.

No. 36/81. Een dwars door het midden van den knobbel uitgesneden weefselschijfje.

Macroscopisch blijkt dit schijfje 17 bij 11 mm. groot te zijn, ovaal van vorm en scherp begrensd, zonder omgevend weefsel. De consistentie is zeer hard, het weefsel hangt onderling volkomen samen, beide ondanks het een groote knobbel is. De kleur is geelbruin, waartusschen enkele witte plekjes (verkalking?) en veel glazige witte scheiwanden. Opvallend is, dat, met uitzondering van de kleine verkalkte hardjes, er in dezen grooten knobbel geen sprake is van verval of weefselvervloeiing.

De helft van dit weefselschijfje werd in paraffine ingesloten.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Het knobbelweefsel is voornamelijk opgebouwd uit celrijk weefsel, waartusschen bindweefselschotten. De bindweefselschotten bestaan uit straffe collagene vezelen, waarin naast fibrocyten ook veel fibroblasten voorkomen. Deze bindweefselschotten verbreedden zich op sommige plaatsen tot breede banen, die soms een lossere vezeligen bouw vertoonen. Daar het omgevende weefsel van den knobbel werd afgepraepareerd, kan de overgang naar dat weefsel niet worden nagegaan. De uiterste rand van den knobbel vertoont echter geen kapselvorming, het bindweefsel der schotten zet zich regelmatig in de richting der omgeving voort. Die bindweefselschotten maken door hun onderlingen samenhang en celrijkdom den indruk, het product te zijn van een chronische ontsteking en slechts ten deele uit praeëxisterend bindweefsel te bestaan. Het celrijke weefsel tusschen de schotten doet zich voor als onderling samenhangende pakketten of als geïsoleerde eilandjes. Deze celrijke harden bevatten soms strookjes collagene vezelbundels (op sommige plaatsen duidelijk uitgaande van de breede bindweefselschotten), ook wel geïsoleerde fibrillen en een netwerk van zeer fijne vezeltjes en

strengetjes. De grenzen ten opzichte van het bindweefsel blijken bij sterke vergroting niet bijzonder scherp. In de grenslagen komen woekerende bindweefselcellen voor. Men krijgt den indruk, alsof het celrijke weefsel tracht in te dringen in de zware bindweefsel septa, òòk in het nieuwgevormde bindweefsel. Er is blijkbaar een strijd tusschen het celrijke ontstekingsweefsel en het nieuw gevormde en praeëxisterende bindweefsel.

In de haarden vormt de groote celrijkdom en het voorkomen van vacuole-achtige holten het voor „granuloomweefsel” zoo karakteristieke beeld.

De vacuole-achtige holten zijn bijna overal van middelmatige afmetingen (de grootste hiervan is 45 bij 60 micra) en middelmatige hoeveelheid (op een willekeurig gezichtsveld bij zwakke vergroting 42 holten). Weefselverval komt slechts in een klein gedeelte van het praeparaat voor, waar kleine scherp begrensde kalkafzettingen direct omgeven zijn door levend granuloomweefsel, met neiging tot afkapseling. Alléén in dat gedeelte van het praeparaat, waar deze kalkhaardjes liggen, zijn ook enkele groote vacuole-achtige holten, o.a. één van 160×140 micra en één, die bestond uit twee conflueerende ovaal-ronde holten, elk van ongeveer dezelfde grootte.

Bloedvaten komen in de bindweefselchotten overal zonder pathologische afwijkingen en in een voor dit weefsel normaal te noemen hoeveelheid voor. De tusschenliggende celrijke pakketten en eilandjes bevatten hoogstens enkele capillairen, maar zijn vrij van grootere bloedvaten.

Elastische vezelen worden alleen aangetroffen in de wanden der groote vaten, niet in het celrijke weefsel en niet tusschen de collage-vezelen der bindweefselchotten. Er is dus in die tusschenchotten alleen een woekering van collage-, niet van elastische vezelen.

Het granuloomweefsel tusschen de bindweefselchotten wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zeer veel cellen met opgeblazen, chromatine-arme, groote kernen, onregelmatig en dicht opeen gelegen. Soms vertoonen ze een meer of minder sterk geaccentueerden kernwand, maar steeds hebben ze een duidelijk, zij het soms zeer zwak, chromatinenetwerk. Hun vorm is overwegend langgerekt, ook wel ovaal tot rond, in het algemeen lijkend op

fibroblasten kernen, dikwijls echter onregelmatiger van vorm, met 1 of 2 nucleoli. Voor zoover op sommige plaatsen cellen afzonderlijk te onderkennen zijn, zijn er naast duidelijke fibroblasten ook groote cellen met één tot meer kernen en morphologische overgangen daarvan tot L a n g h a n s s c h e reuzencellen, van welke sommige in de coupe 20 en meer kernen vertoonen en zeer groote afmetingen aannemen. Het plasma van de groote cellen en van de reuzencellen toont duidelijk een fijne tot grove schuimstructuur. Afzonderlijke vacuolen (intracellulaire holten), grooter dan de mazen der schuimstructuur, worden vrijwel uitsluitend aangetroffen in enkele der groote L a n g h a n s s c h e reuzencellen. Behalve deze duidelijk intracellulair gelegen vacuolen zijn er ook veel vacuole-achtige holten, die niet als intracellulair zijn te onderkennen. Hun vorm is steeds rond tot zwak ovaal, met gladde randen. Morphologisch worden ook wel overgangen aangetroffen tusschen intracellulaire vacuolen tot laatst genoemde leege holten.

Kleine ontstekingscellen komen spaarzaam in het geheele praeparaat voor, op zeer enkele plaatsen als geringe ophooping. Zij hebben het karakter van lymphoide cellen, meestal met een kern waarin chromatine brokjes een duidelijk excentrische rangschikking vertoonen (type radkern). Een juxtannucleaire heldere hof in een plasmarijk cellichaam is echter slechts zelden te onderkennen. Zij maken morphologisch den indruk een tusschenvorm van lymphocyt en plasmacel te zijn.

Polynucleaire leucocyten komen zeer spaarzaam hier en daar voor.

Necrotisch weefsel met kalkafzetting werd aangetroffen in een bepaald gedeelte der coupe, waar dicht bijeen enkele zeer kleine hardjes (100 à 200 micra) en een grootere hard lagen. De kleine waren rond tot ovaal, waarin amorphe kalk als een samenhangende sequester geheel los lag in een ruimte met golvend gladde randen. De wanden hiervan vertoonden kernen van het fibroblasten type, terwijl er zeer fijne collagene vezelen in konden worden onderkend. Het onregelmatig golvend karakter dezer met kalk gevulde holten zou, ook indien de kalk uit die holten was uitgevallen, makkelijk kunnen worden onderscheiden van de vacuole-achtige leege holten, die verspreid in de omgeving voorkomen en waarvan de vorm zuiverder rond tot zwak ovaal is. De grootere kalkhard is onregelmatig grillig van vorm, minder scherp begrensd tegen het

omgevende weefsel, met afzetting van kalkkorreltjes in dat weefsel. De kalkafzetting grenst steeds onmiddellijk aan levend granuloomweefsel; tusschen beide in is geen kalkvrij necrotisch weefsel te onderkennen. In de kalkhaarden komen enkele vacuole-achtige holten voor.

No. 36/208. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 36/81.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Door de vetkleuring wordt een zeer mooi beeld gevormd van het in granuloomweefseleilandjes indringende bindweefsel. De bindweefselsepta hebben geen geelkleuring aangenomen, wèl de „vacuole-achtige holten” en de groote cellen in het granuloomweefsel; tusschen deze vervette cellen liggen vele niet-vervette fibroblasten. In het algemeen is het aantal vervette cellen nog groot, maar is er een duidelijke tendenz tot vervanging van dit weefsel door fibroblastenwoeking.

Bacillaire elementen komen uitsluitend voor in globi-verband, gelegen in vacuole-achtige holten. Bovendien bestaan deze globi bijna alle uit granula en zuurvaste korrels, met een daartusschen gelegen, bij bacillenkleuring egaal-rose substantie; gave staafjes of bacillenstukjes komen er niet of zeer spaarzaam in voor. Slechts enkele globi, voornamelijk in het randgebied van den knobbel gelegen, bevatten in hoofdzaak gave staafjes.

Bij gecombineerde bacillen- en vetkleuring blijken de korreilig vervallen bacillen alle in vetmassa's te zijn ingebed. Gezamenlijk vullen ze de vacuole-achtige holten meestal geheel op of laten een gedeelte vrij, dat dan met gelatine is geïmpregneerd. Ook deze zuurvaste korrels liggen soms, met het vet dat hen omgeeft, kransvormig om een met gelatine geïmpregneerd centrum van een vacuole-achtige holte.

In die globi, waarin vrijwel uitsluitend zuurvaste staafjes voorkomen, is de hoeveelheid vet opvallend gering.

In de vervette cytoplasmata worden nergens staafjes, granula of korrels aangetroffen.

Bij dit materiaal gaat dus een tendenz tot sclerotische omvorming van het granuloomweefsel gepaard met het verdwijnen van gave staafjes en het op den voorgrond treden van globi, die uitsluitend granula en zuurvaste korrels bevatten. Verspreid door het weefsel liggende bacillaire elementen ontbreken geheel.

VOLGNUMMER VI.

Materiaal No. 9. Tijdens het leven uitgenomen bij buffel no. 169 (geval II). Een erwtgrootte knobbel, gelegen op den linker borstwand vlak achter de huidplooi bij het linker ellebooggewricht. De bovenliggende huid was geheel intact.

Gefixeerd in formaline en direct ingesloten in paraffine.

No. 9/6. Een weefselschijfje, uitgesneden loodrecht op de huid.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De coupes bevatten huidweefsel en een daaronder liggenden knobbel, die geheel het karakter heeft als bij materiaal no. 36 (volgnummer V) reeds werd beschreven: granuloomweefsel en woekerende bindweefsel-schotten. Het aantal middelmatig groote vacuole-achtige holten is echter iets grooter, de bindweefselschotten zijn nog minder goed ontwikkeld. Er is één plekje met beginnende necrose (pyknose, karyorhexis) en er zijn twee kleine kalkhaardjes, waarvan één in het necrotische haardje. Het omgevende weefsel, dat bij materiaal no. 36 ontbrak, is in deze praeparaten wél aanwezig. De overgang is zeer onregelmatig met kleine eilandjes en uitloopers van granuloomweefsel; de compacte bindweefselschotten uit het knobbelweefsel gaan geleidelijk over in het lossere en grovere collagene vezelnet van het stratum reticulare der omgeving.

De knobbel ligt met haar naar de subcutis toegekeerde zijde nog geheel in het stratum reticulare van het corium. Aan de epidermiszijde bereikt hij met zijn uitloopers het stratum papillare, maar laat de epidermis geheel vrij; nergens grenzen granuloomcellen onmiddellijk aan de epidermis.

Boven het centrum van den knobbel kunnen onder de epidermis, zoowel in de uitloopers van het granuloom als tusschen de bindweefselvezelen, geen klierelementen meer worden onderkend, wél enkele haarfollikels en restanten van *Mm. arrectores pili*. Ter zijde van de beide uiteinden van den knobbel komen haarfollikels, zweetklieren en *Mm. arrectores pili* in goed ontwikkelde vormen voor; ook zijn er smeerklieren, die echter minder goed ontwikkeld, reeds atrophisch zijn. Tusschen centrum en omgeving van het knobbelweefsel is daarboven te zien, dat o.a. het lumen van zweetklieren is dicht gedrukt en dat klierpakketten en spierbundeltjes atrophisch zijn geworden en te gronde gaan, ten deele zonder dat die huid-

elementen door granuloomcellen zijn omgeven, ook zelfs wel zonder dat hun omgeving celrijk is.

De papillen van het stratum papillare zijn normaal ontwikkeld, in het geheel niet verstreken.

Ook de epidermis vertoont geen bijzondere afwijkingen, behoudens dat de hoeveelheid pigment verminderd en wat onregelmatig verdeeld is.

Elastische vezelen nemen in het stratum papillare in hoeveelheid af, naarmate het aantal uitloopers van het granuloomweefsel toeneemt.

Capillairen zijn in normale hoeveelheid en met normale bloedvulling aanwezig.

Zenuwen kunnen in het stratum papillare nergens, ook niet terzijde van het knobbelweefsel worden onderkend.

VOLGNUMMER VII.

Materiaal No. 104. Verkregen bij sectie van buffel no. 229 (geval IV), 3 jaar en 3 maanden na wegname van materiaal no. 36 (volgnummer V). Een 30 mm. groote, hard aanvoelende knobbel aan de rechter schouderstreek.

Gefixeerd in Jores.

Macroscopisch is de huid boven den knobbel wit, 43×37 mm., met enkele bruinzwarte haren, in aantal minder dan normaal. Op doorsnee is de consistentie hard tot zeer hard (ter plaatse van kalkhaarden). Vorm van den knobbel is rond-ovaal, betrekkelijk plat (op doorsnee 29×9 mm.); ligging $3\frac{1}{2}$ mm. onder de epidermis. De omlijning is scherp, met een dunne kapsel. Het knobbelweefsel bestaat uit geelbruine eilandjes met glazig-witte, op sommige plekken breede (bind)weefselstrooken, waarin 3 ronde tot rond-ovale, kalkwitte, 4 tot 8 mm. groote haarden liggen en een drietal kleine, speldeknopgroote, kalkwitte haardjes. De randen van deze kalkhaardjes zijn glad en scherp; op doorsnee hebben ze het aspect van schoolkrijt, dus van amorphe kalk. De samenhang der kalk in elk haardje is zeer sterk.

No. 104/185. De helft van een doorsnee van den knobbel, loodrecht op de huid. In deze helft zitten geen kalkhaardjes.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. In de coupes zijn

de epidermis en het stratum papillare van het corium bij de technische verwerking grootendeels uitgevallen.

De knobbel ligt juist geheel in het stratum reticulare van het corium, dat daardoor is verbreed. Aan de binnenzijde ligt hij dicht tegen de, aan elastische vezelen rijke, grenslaag van het corium. Aan de epidermiszijde wordt een breede laag vrij gelaten ($3\frac{1}{2}$ mm.).

De macroscopisch zoo scherpe begrenzing wordt gevormd door een peri-nodulair verloopende laag van collagene vezelen. Microscopisch dringen van hieruit echter vele vezelen het knobbelweefsel binnen; de peri-nodulaire vezellaag gaat ook geleidelijk over in het omgevende, normaal verloopende coriumbindweefsel; de begrenzing is daardoor reeds bij zwakke vergrooting niet scherp meer.

De algemeene bouw van den knobbel is gekenmerkt door zeer veel kleine eilandjes, gescheiden door breede bindweefselsepten. Bovendien door de aanwezigheid van groote holten (afmetingen boven 75 micra, de grootste is 390×195 micra); de afwezigheid van middelmatig groote vacuole-achtige holten; en een zeer sterk vacuolaire bouw in de eilandjes, waarin de vacuole-achtige holten echter steeds klein blijven (beneden 25 micra).

De vacuolaire bouw der kleine eilandjes is van een bijzonder karakter. Zij is zóó sterk, dat de eilandjes bij zwakke vergrooting in het praeparaat opvallen door hun zeer lichte kleur. Bij sterke vergrooting blijkt in vele eilandjes de structuur a.h.w. een aaneengesloten zeer grofmazige schuimstructuur te zijn, met vele overgangen tot kleine vacuole-achtige holten. Celcontouren zijn daardoor moeilijk te onderkennen. Groote opgeblazen kernen, die karakteristiek zijn voor granuloomcellen, zijn slechts zeer gering in aantal en uiterst zwak gekleurd, soms ontbreken ze geheel. Daarentegen zijn er kernen van zeer onregelmatigen vorm, door de sterke vacuolaire degeneratie van het celplasma a.h.w. tusschen de intervacuolair nog resterende ruimten ingedrongen; hun kernkleuring is meestal donker; vermoedelijk zijn het oorspronkelijk karakteristieke kernen der granuloomcellen geweest. In sommige eilandjes, waar de vacuolaire degeneratie minder sterk is en celgrenzen nog hier en daar zijn te onderscheiden, zijn groote kernen te zien, leeg of met zwak egaal gekleurden inhoud en geaccentueerde kern-membraan; de vorm der kern is hoekig, kantig of onregelmatig. Het valt op, dat de kleine vacuolen der eilandjes alle geheel leeg zijn en bij

haemaluin-eosine kleuring in het geheel geen licht blauw-violetten massa bevatten, zooals in vacuole-achtige holten dikwijls — zij het soms in minimale hoeveelheid — wordt gezien.

In de eilandjes bevinden zich bovendien, meer of minder talrijk en duidelijk, vaatspruiten, die vanuit de omgevende breede bindweefselschotten de eilandjes binnendringen. Soms is er ook een follikelachtige ophooping van lymphoide cellen in een eilandje, ter plaatse van zulke vaatspruiten. In alle eilandjes liggen onregelmatig verspreid door het vacuolaire weefsel kleine, hoofdzakelijk lymphoide-, infiltraatcellen. Ook onder deze cellen zijn er vele, die een zwakke kernkleuring hebben en hoekig onregelmatige kernvormen. Op sommige plaatsen is te zien, dat kleine infiltraatcellen de wanden der vaatspruiten passeeren.

De breede bindweefselschotten zijn opgebouwd uit straffe, dicht aaneen gelegen collagene vezelen, waarin voornamelijk fibrocyten, hier en daar ook fibroblasten voorkomen. Ze liggen dicht tegen de eilandjes aan, vormen echter geen scherpe grenzen, doordat de collagene vezelen ten deele ook in de randzône der eilandjes indringen. Het centrum der eilandjes bevat slechts zeer fijne collagene vezelen.

De *grootte holten*, waarvan het meerendeel te groot is om nog van „vacuole-achtig” te spreken, zijn gering in aantal en onregelmatig verspreid. Het grootste aantal in één gezichtsveld is bij ongeveer 54-malige vergrooing 16; er zijn óók gezichtsvelden, waarin geen enkele groote holte voorkomt. Door hun groote afmetingen nemen ze tòch relatief veel ruimte in. Hun vorm is niet steeds meer zuiver rond tot rond-ovaal, maar wijkt daar toch nooit veel van af. De wand is bij enkele iets gegolfd (mogelijk is dit een gevolg van technische onvolkomenheid). Zij liggen meerendeels in de bindweefselschotten of op de grens van deze en de eilandjes; een enkele maal ook in het centrum van een klein eilandje. Er is een duidelijke neiging tot omkapseling van deze holten. Voor zoover ze door bindweefsel zijn omgeven, hebben collagene vezelen in de naaste omgeving een ringvormige ligging rondom de holten, maar liggen er nimmer direct tegen aan. Hier ligt een meer of minder dikke, soms ééncellige laag van cellen, waarvan de kernen meestal afgeplat zijn; er bevinden zich ook kernen van het fibrocyten-type onder. De celstructuur in de naaste omgeving, voor zoover geen bindweefsel,

heeft géén sterk vacuolaire degeneratie; hier komen nog granuloomcellen van het reeds meermalen beschreven type, waaronder enkele reuzencellen, voor. Het lumen van het meerendeel dezer groote holten is ten deele gevuld met de voor vacuole-achtige holten karakteristieke zwak blauw-violette onregelmatige massa.

Bloedvaten, maar vooral kleine bloedvaatjes, komen in groot aantal overal in de bindweefselschotten voor; zij geven vaatspruiten af naar de diverse eilandjes.

Zenuwen werden in het knobbelweefsel niet gezien, wèl in de naaste omgeving.

Elastische vezelen komen voor in vaatwanden in het knobbelweefsel; in vele vaatwanden lijkt hun aantal vermeerderd. In de bindweefselschotten ontbreken ze geheel, evenals o.a. rondom de groote holten.

Er is geen necrose of verkalking.

No. 104/186. De andere helft van een doorsnee van den knobbel, loodrecht op de huid. Hierin zitten de groote kalkhaarden.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. In deze coupes is de epidermis behouden gebleven en door de reeds genoemde, macroscopisch $3\frac{1}{2}$ mm. breede strook, van het knobbelweefsel gescheiden. Boven dat knobbelweefsel is de epidermis dunner dan in de omgeving, de papillen zijn breeder en platter, smeer- en zweetklieren, zoowel als haarfollikels, ontbreken. Ondanks de aanwezigheid van een sub-epidermale vrije strook en den verwijderden afstand van den knobbel is er toch een atrophie van huidelementen. In de naaste omgeving ter zijde van het knobbelweefsel zijn enkele geatrophieerde kleine klierpakketjes aanwezig. (In de elastinepraeparaten ontbreekt de epidermis, zoodat de beoordeeling der pigmentatie onzuiver is ten opzichte van andere gevallen).

Waar het knobbelweefsel grenst aan dat van no. 104/185 komt het overeen met het daàr beschrevene en bevat het o.a. ook zeer groote holten.

Overigens bestaat het grootendeels uit kalkhaarden, waarvan de grootste het eene uiteinde der ovale knobbeeldoorsnee geheel opvult. Amorphe kalkmassa's zijn het hoofdbestanddeel; ten deele bestaan de haarden uit necrotisch weefsel met betrekkelijk weinig pyknotische kernbrokjes, waarin nog een netwerk van vele collagene

vezelen is te onderkennen. De randen der kalkhaarden zijn wel scherp, maar minder regelmatig dan bij macroscopisch onderzoek gedacht werd. Onmiddellijk aan deze kalkhaarden grenzend liggen collagene vezelen met fibrocyten, soms nog met fibroblasten; de haarden zijn of worden dus rondom afgekapseld. In de kalkmassa's en het necrotische weefsel zijn nog enkele middelmatige groote, op vacuole-achtige holten gelijkende leege ruimten, te onderkennen.

No. 104/271. De helft van een nieuw weefselschijfje van den knobbel, waarin ook kalkhaarden zitten.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Bacillaire elementen komen in het levende weefsel alléén voor in de groote holten en uitsluitend in den vorm van donkere granula en zuurvaste korrels. Ze liggen in een structuurlooze massa die rose is bij bacillenkleuring en geel bij bacillen-vetkleuring. Gezamenlijk vullen granula, korrels en vetmassa de holten geheel of grootendeels op.

In de kalkhaarden zijn óók dergelijke vrij groote holten, hoewel spaarzaam en onregelmatig van vorm. Bovendien zijn hierin enkele kleine globi, die ook alléén granula en korrels bevatten. Vet komt in de kalkhaarden zeer weinig voor.

De in paraffinecoupes zoo opvallend sterk-vacuolaire bouw der eilandjes valt bij vetkleuring op door een bijna algeheele geelkleuring, die veel sterker is dan in alle hiervóór beschreven praeparaten. In deze vervette eilandjes zijn nergens bacillen, granula of korrels te vinden.

In dit materiaal komen dus de volgende processen voor: bindweefselwoekering; groote amorphe kalkhaarden met weinig vet; groote holten met uitsluitend granulair-korrelige globi en vet, met neiging tot omkapseling daarvan; zeer sterke vervetting van de, tusschen de bindweefselschotten liggende, eilandjes, waarin bacillaire elementen geheel ontbreken; optreden van veel vaatspruiten in deze eilandjes.

Hoe de groote holten met granulair-korrelige globi en vet tot stand zijn gekomen, hetzij door uitgroeiing van bacillenmassa's te midden van het weefsel, dan wel in gepraeformeerde holten, kan op grond van het morphologische beeld niet worden vastgesteld. Het histologische beeld geeft geen aanwijzingen, dat hier van gepraeformeerde holten, b.v. lymphbanen of huid-elementen, sprake is.

VOLGNUMMER VIII.

Materiaal No. 106. Verkregen bij sectie van buffel no. 229 (geval IV), 3 jaar en 3 maanden na uitname van materiaal no. 36 (volgnummer V). Een uitpuilende zwelling aan den staart, groot 20 mm., waarin een erwtgroot hard knobbeltje.

Gefixeerd in J o r e s.

De huid is grijswit, ter plaatse van den onderliggenden knobbel bruinzwart (geschubd).

No. 106/189. Een weefselschijfje, uitgesneden loodrecht op de huid door het centrum van den knobbel. De consistentie is matig hard, zachter dan van peesweefsel.

Macroscopisch heeft het beeld een zeer bijzonder aspect. Er is een $5\frac{1}{2}$ mm. breede, sterk witte zoom, vermoedelijk van gevormd bindweefsel, onder de epidermis; hierin zijn met de loupe nog enkele kleine gele haardjes te onderkennen. De indruk is, dat door chronische bindweefselwoekering het knobbelweefsel hier is geatrophieerd en dat nog enkele restantjes zijn achtergebleven.

Beneden die breede sub-epidermale strook ligt een grootere haard, op doorsnee 10×3 mm., scherp begrensd met een glazig witte kapsel, bestaande uit geelbruine eilandjes waartusschen glazig witte strooken.

Er is in het geheel geen kalk aanwezig. Blijkbaar is hier het zeer chronische proces uitgelopen op een sterke bindweefselwoekering, zonder kalkafzetting.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De epidermis is boven het knobbelweefsel dunner dan in de omgeving; vele kernen in het stratum granulosum zijn leeg, met ophooping der chromatine aan één zijde; aan de oppervlakte bestaat het stratum corneum uit vele lagen van hoornlamellen, waarboven hier en daar een niet te definieeren detritus massa ligt (macroscopisch als schubben waargenomen). De epidermis bevat in de onderste lagen weinig pigment, dat onregelmatig verdeeld is.

De papillen zijn verbreed en laag. Klieren en haarzakjes ontbreken. Op eenigen afstand naast het knobbelweefsel bevat de bovenliggende sub-epidermale strook enkele zeer kleine klierpakketjes en fragmenten van haarfollikels.

Tusschen de epidermis en den dieper gelegen, macroscopisch

scherp begrensden knobbel, is een breede ($5\frac{1}{2}$ mm.) strook van typisch littekenweefsel, met vele dicht opeen gelegen collagene vezelen, relatief veel fibrocyten en te veel en te dikwandige capillairen. Het beeld is belangrijk anders dan dat van normaal coriumweefsel, waarin o.a. de collagene vezelbundels grover en het aantal fibrocyten geringer is.

Deze strook is niet geheel vrij van granuloomweefsel-eilandjes, of beter: van restanten daarvan. Dit zijn door littekenbindweefsel omgeven kleine hardjes. In het stratum papillare komen ze niet voor, wèl in het stratum reticulare. Hoe dichter deze hardjes bij den dieper gelegen knobbel liggen, hoe grooter die restanten zijn. In de bovenste lagen van het (vroegere) stratum reticulare zijn ze zeer klein (een der kleinste was 130 micra). Er zijn ook plaatsen, die door de aanwezigheid van slechts enkele schuim- en infiltraatcellen, soms ook voornamelijk door de eigenaardig circulaire rangschikking van collagene vezelen, als restanten van vroegere granuloomweefseleilandjes kunnen worden onderkend.

Deze restanten van granuloomweefsel hebben een eigenaardigen bouw. De omliggende, dikwijls circulair verloopende, collagene vezelen drukken de hardjes a.h.w. te zamen; ook tusschen de cellen in de hardjes zijn reeds veel, relatief dikke vezelbundels aanwezig. Voor zoover cellen nog als granuloomcellen zijn te onderkennen, is hun kern- en plasmakleuring dikwijls donker, de schuimstructuur fijnmazig of onduidelijk, de cel a.h.w. samengedrukt en atrophisch. Er zijn ook onregelmatige, donker gekleurde reuzencellen, zonder duidelijke schuimstructuur, o.a. tegen vacuole-achtige holten aangelegen, van het type der „fremdkörper“-reuzencellen. Overigens komen er onregelmatige donkere kernvormen, fibroblasten, fibrocyten, lymphoïde- en, op sommige plaatsen, ook segmentkernige infiltraatcellen in voor; *hun aantal overweegt meestal boven dat der granuloomcellen*. Vacuole-achtige holten komen in de kleine hardjes niet voor, wèl in de enkele grootere eilandjes-restanten, die nabij den dieper gelegen knobbel liggen; ze zijn hier gering in aantal en tot middelmatig groot.

De dieper gelegen knobbel is ook microscopisch vrij scherp van de omgeving begrensd, vooral aan de subcutiszijde, doordat het bindweefsel in den knobbel zeer straf littekenweefsel is van het hiervóór beschreven type, daarbuiten de vezelbundels grover zijn en

minder compact oopen liggen. Aan de epidermiszijde ligt buiten den knobbel een dunne laag van enkele vrij grove collage-vezelbundels, die den knobbel van de hiervóór beschreven breede strook met littekenweefsel scheidt. *In dezen knobbel heeft hetzelfde proces van bindweefselwoekering en verdwijning der granuloomeilandjes plaats*; het is echter minder ver gevorderd. De bindweefselsepta zijn reeds breed; de eilandjes nemen echter nog een belangrijke plaats in. Ze hebben hetzelfde karakter als de hiervóór beschreven haardjes, dezelfde celsoorten (maar weinig of geen leucocyten), zijn echter grooter en bevatten nog middelmatig veel vacuole-achtige holten van middelmatige grootte. Deze liggen steeds in de *eilandjes*, niet in de bindweefselsepta. De grens tusschen eilandjes en bindweefsel-schotten is nergens scherp, maar heeft het karakter als bij materiaal no. 36 (volgnummer V) reeds beschreven; de eilandjes worden niet afgekapseld, maar er is blijkbaar een strijd tusschen het woekerende bindweefsel en de reeds te zamen gedrukte restanten van granuloomweefsel, waarbij dit laatste dreigt te gronde te gaan.

Elastische vezelen komen in het knobbelweefsel alléén voor in vaatwanden. In een der bindweefselsepta ligt een kleine, geheel intacte zenuw; overigens kunnen er geen zenuwen in worden onderkend.

Er is geen necrose of verkalking.

No. 106/273. Een weefsel-schijfje, grenzend aan dat van no. 106/189.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Het aantal granuloomcellen in de „eilandjes” is ten opzichte van andere cellen in de minderheid, maar ze hebben een krachtige vetkleuring aangenomen; óók de aanwezige reuzencellen.

Bacillaire elementen komen alléén voor als globi in de „vacuole-achtige holten”. Daaronder zijn er vele, die hoofdzakelijk gave staafjes bevatten; het valt op, dat het aantal granula-houdende staafjes groot is en dat vele staafjes twee, soms drie granula bevatten. Globi, die uitsluitend granula en zuurvaste korrels bevatten, komen niet voor; wèl is er veelal een meer of minder vergevorderd korrelig verval der staafjes. In de globi met overwegend gave staafjes is de hoeveelheid vet gering, in de andere grooter, tusschen de bacillen en vetmassa's liggen ook onregelmatige, met gelatine geïmpregneerde gedeelten.

Uit deze praeparaten blijkt, dat ondanks zeer ver gevorderde sclerotische omvorming van granuloomweefsel, tòch nog globi van gave staafjes aanwezig kunnen zijn.

VOLGNUMMER IX.

Materiaal No. 31. Verkregen bij sectie van buffel no. 288 (geval III). Een matig groote knobbel, hard van consistentie zonder fluctuatie, vastzittend aan de huid; het geheel sterk promineerend boven de omgeving en 25×23 mm. groot.

Gefixeerd in formaline, bewaard op J o r e s.

No. 31/78. Een loodrecht op de huid uitgesneden weefselschijfje, dwars door de eene helft van den knobbel.

Macroscopisch is de knobbeldoorsnee ovaal, 18×11 mm., dicht tegen de epidermis aanliggend met vrijlating van een $\frac{1}{2}$ mm. smalle strook. De randen zijn scherp afgeteekend, ook in het gedeelte onder de epidermis. De knobbel ligt betrekkelijk los in het omgevende weefsel, waarvan het bij doorsnijden op sommige plaatsen loslaat; òòk aan de epidermiszijde. Er is dus geen stevig verband met de epidermis, al ligt de knobbel er ook vlak onder. Ook is er geen duidelijke kapsel, wèl een scherpe begrenzing van het knobbelweefsel, waar omheen direct los (bind?)weefsel aansluit. Binnen die grens is de peripherie van den knobbel geelbruin van kleur; daar binnen is voornamelijk een gele en geelwitte teekening. De geelwitte onregelmatige eilandjes zijn het kleinst en liggen als regel in de gele, grootere, eveneens onregelmatige eilandjes. Het aspect is hierdoor a.h.w. gemarmerd. In dit middengedeelte is slechts zeer weinig donker geelbruin weefsel, t.w. een gerekt ovaal eilandje van $1\frac{1}{2}$ mm. en eenige grootere onregelmatige langgerekte plekjes.

De consistentie van het knobbelweefsel is hard, in het centrale gedeelte minder hard dan aan de peripherie.

De bovenliggende huidoppervlakte (21×3 mm.) is geelwit, met 2 kleurlooze haren.

De helft van dit weefselschijfje werd in paraffine ingesloten.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De knobbel ligt geheel in het stratum reticulare van het corium. De boven het niveau der omgeving uitstekende epidermis vormt met het stratum papillare en de bovenste laag van het stratum reticulare een boogvormige bedekking van den knobbel, die op het smalste gedeelte ruim 2 mm.

breed is. Aan de subcutiszijde ligt de knobbel nog juist binnen het corium. Door de opname van het knobbelweefsel is de afstand tusschen buitenste en binnenste begrenzing van het corium ter plaatse sterk vergroot.

De algemeene bouw is die van een rond-ovalen knobbel met vrij scherpe grenzen en een dunne kapsel van collagene fibrillen. Deze sluit den knobbel echter niet geheel af; op meerdere plaatsen zitten, in de kapsel zelve en in de naaste omgeving daarbuiten, kleine cellige infiltraten, a.h.w. uitloopers van het knobbelweefsel. Het binnenste gedeelte van den knobbel wordt vrijwel geheel ingenomen door necrotisch weefsel, waarin verkalkte hardjes; deze gedeelten komen kennelijk overeen met het macroscopisch als geel respectievelijk geelwit beschrevene. „Levend” weefsel bevindt zich in het centrale gedeelte slechts op enkele zeer kleine plekjes en vormt langs de geheele binnenzijde der kapsel (ten deele ook tusschen de collagene vezelen daarvan) een smalle tot 780 micra breede strook. Deze gedeelten komen overeen met het macroscopisch als geelbruin beschrevene. Vacuole-achtige holten vormen een karakteristiek beeld; hun aantal is middelmatig veel (op één gezichtsveld werden er bij 54-malige vergrooiting 48 geteld); hun afmetingen zijn in het algemeen middelmatig, echter met enkele grootere holten (de grootste was 129×150 micra). Zij liggen in het groote middenveld, zoowel in de necrotische- als in de levende weefseldeelen hiervan en zijn steeds rond tot rond-ovaal met gladde randen. In de periphere sub- en intracapsulaire strook ontbreken ze, behoudens in een enkel intracapsulair eilandje, waar juist enkele grootere holten liggen.

De epidermis bevat geen pigmentkorrels en lijkt iets verdikt, vooral op het sterkst promineerende gedeelte. De cellen in het stratum granulosum zijn onvoldoende afgeplat, in het stratum corneum bevinden zich nog cellen met zwak gekleurde maar scherp geteekende kernen. Het verhoorningsproces verloopt hier dus onvolledig; de verminderde celafplating is oorzaak, dat de epidermis verbreed is. Tusschen de cellen der diepere lagen bevinden zich spaarzaam enkele kleine migreerende cellen. Voor zoover hun type in de epidermis is te onderkennen, lijken het lymphoïde cellen.

In het stratum papillare zijn de capillairen talrijk en overmatig met bloed gevuld, de begeleidende cellen in aantal vermeerderd en

vergroot; althans is de perivasculaire celbouw lossler dan normaal. Er zijn spaarzaam lymphoide- en plasmarijke cellen bij.

In het stratum reticulare is geen vermeerdering van vaat begeleidende cellen, behalve ter plaatse van de reeds vermelde uitloopers in de naaste omgeving van den knobbel.

Haarfollikels en hun uitvoergangen vertoonen in de strook tusschen knobbel en epidermis duidelijk teekenen van verval. De cellen der wortelscheeden zijn onregelmatig gerangschikt, soms met intercellulaire migratie van enkele kleine ontstekingscellen. In een der haarzakjes is de inwendige wortelscheede tot een amorphe massa vervallen, waarin nog slechts enkele restanten van kleine pyknotische kernbrokjes zijn te onderkennen.

In de smeerklierpakketten is centraal het aantal geschrompelde kernen groot, de cellen zijn niet steeds meer polygonaal, maar soms afgerond. Ook komen, voornamelijk aan de peripherie, kleine celvormen voor met donker gekleurd plasma en onduidelijke celgrenzen; de kernen liggen daardoor dicht bijeen, het klierpakketje is als het ware samengedrukt. In vele klierpakketten komen celkernen voor, waarvan de karakteristieke bolvorm verloren is gegaan; ze zijn gezwollen, chromatine-arm en onregelmatig van vorm geworden. Ook de cellen der membrana propria zijn gezwollen. Tusschen de kliercellen komen zeer spaarzaam kleine ontstekingscellen voor. Rondom enkele klierpakketjes vormen fijne collagene vezelen een losmazig netwerk, waarin het aantal cellen vermeerderd is; hier liggen fibroblasten, fibrocyten en enkele kleine infiltraatcellen. Dit beeld komt ook voor rondom een haarfollikel. In het algemeen is er dus een atrophisch verval der smeerklieren in de strook boven het knobbelweefsel, waarbij geen specifieke ontstekingscellen optreden.

De zweetklieren, die iets dieper in het corium liggen, hebben geen duidelijke pathologische afwijkingen.

Bloedvaten en capillairen zijn buiten het knobbelweefsel en de uitloopers daarvan in normale hoeveelheid en zonder pathologische afwijkingen aanwezig. Ze ontbreken geheel in het necrotische centrum en in de kalkhaarden van den knobbel; enkele capillairen komen voor in het levende weefsel tusschen de necrotische massa, in de sub- en intracapsulaire strook, en in follikel-achtige ophooping van lymphoide cellen; vele capillairen zijn aanwezig in de

dunne kapsel. De kleine celrijke eilandjes, die buiten den knobbel liggen op de grens van corium en subcutis, hebben in hun centrum één of meer groote vaten en bevatten ook zeer vele capillairen. Ze zijn kennelijk perivasculair ontstaan. Pathologische afwijkingen aan vaatlumen of -wanden zijn er niet.

Zenuwen zijn buiten het knobbelweefsel alleen te onderkennen nabij de vaten (zonder specifieke ontstekingscellen er omheen) in het stratum reticulare van het corium en vertoonen hier geen afwijkingen van het normale. In de vorengenoemde celrijke eilandjes (met specifieke ontstekingscellen), zijn geen zenuwelementen te zien, hoewel ze in de nabijheid der groote bloedvaten wel kunnen worden verwacht.

Collagene vezelen hebben in het coriumweefsel een normaal aspect. In de dunne kapsel van den knobbel zijn ze fijner van bouw en peri-nodulair van richting. In het necrotische weefsel vormen ze overal een samenhangend fijn netwerk, pleksgewijs meer of minder sterk; ook in de kalkhaardjes zijn nog collagene vezelen te onderkennen. In het sub- en intracapsulaire levende weefsel vormen ze een zeer dicht netwerk (beter ontwikkeld dan in het necrotische weefsel), in welks mazen de cellen liggen. In elk dezer mazen passen slechts enkele cellen.

Elastische vezelen zijn normaal aanwezig in vaatwanden en tusschen de collagene fibrillen van het corium. Ook in de cel- en vaatrijke eilandjes buiten de knobbelkapsel, op de grens van cutis en corium, is hun aantal groot. In het centrum van den knobbel komen ze in het geheel niet voor, wèl zeer spaarzaam in de dunne kapsel.

In het knobbelweefsel is de necrose in haemaluin-eosine praeparaten gekenmerkt door een amorphe rose grondsubstantie, waarin overal veel donkerblauw gekleurde, kleine en grootere, onregelmatige brokjes liggen. Dit zijn ten deele kernbrokjes, ten deele amorphe kalkbrokjes (K o s s a kleuring positief). De necrose geeft het beeld eener karyorhexis; er is nergens volledige karyolysis. In deze necrotische massa ligt een follikelachtige ophooping van lymphoïde cellen om vaatcapillairen. De overige plekjes met „levend” weefsel bevatten naast capillairen en de reeds genoemde middelmatig groote tot groote holten, voornamelijk éénkernige, zelden twee- of meerkernige groote cellen met duidelijke schuim-

structuur van het geheele plasma, zonder vacuolen. Het voorkomen van vacuole-achtige holten in het necrotische knobbelweefsel werd reeds vermeld.

De sub- en intracapsulaire strook bestaat vrijwel uitsluitend uit dezelfde éénkernige, zelden twee- of meerkernige groote schuimcellen zonder vacuolen. Dit zijn de cellen, die in het maaswerk van de fijne collagene vezelen liggen. Hun kernen zijn rond tot zwak-ovaal, met vrij veel chromatine. De celvorm is groot en onregelmatig. Dit celtype ligt dus overal in de onmiddellijke nabijheid van necrotisch weefsel. Bovendien liggen in de sub- en intracapsulaire strook een drietal ophooping van lymfoïde cellen en te midden daarvan enkele capillairen. Lymfoïde cellen, waaronder plasmacellen, komen ook verspreid voor tusschen de groote schuimcellen. Vacuole-achtige holten ontbreken. De indruk wordt gewekt, dat *de schuimcellen hier de functie van opruiming van necrotisch weefsel hebben te vervullen.*

Kalkhaardjes, klein en grillig van vorm, komen verspreid in het necrotische centrum van den knobbel voor. Ze bestaan meerendeels uit een korrelige kalkmassa, die niet scherp begrensd is, maar aan de randen diffuus in de omgeving overgaat. In deze kalkhaardjes zijn nog vacuole-achtige holten te onderkennen.

De perivasculaire kleine eilandjes buiten de kapsel van den knobbel, gelegen op de vaatrijke grens van corium en subcutis, bevatten karakteristieke ontstekingscellen. Morphologische overgangen van één- tot meerkernige groote cellen, met opgeblazen chromatine-arme kernen, fijne tot grove schuimstructuren van het plasma en veelvormige celcontour, zijn hier zeer mooi te onderkennen. Sommige hebben bovendien een duidelijke vacuole. Enkele meerkernige zijn geworden tot reuzencellen, waarvan de meeste duidelijk van het type *L a n g h a n s* zijn te onderscheiden; zij hebben niet de minste aanwijzing eener periphere kernrangschikking, de kernen zijn zeer groot en opgeblazen. Bij één der celtypen werden 10 zeer onregelmatig gerangschikte kernen geteld en één periphere vacuole; het resteerende celplasma had een schuimstructuur. Reuzencellen van het type *L a n g h a n s*, met randstandige kernen, komen in deze eilandjes eveneens, in gering aantal, voor. Hun kernen zijn minder opgeblazen en kleiner; kernen en plasma beide zijn belangrijk donkerder gekleurd. Overige celtypen in deze eiland-

jes zijn fibroblasten en lymphoïde cellen. De in het knobbelweefsel zoo talrijke vacuole-achtige holten komen hier slechts zeer spaarzaam voor en zijn van kleine afmetingen (de grootste was 18×24 micra). *Deze eilandjes maken sterk den indruk, relatief jong granuloomweefsel te zijn*, a.h.w. jongere uitloopers van den grootendeels reeds necrotisch vervallen en onvolledig afgekapselden knobbel.

No. 31/164. Een overeenkomstig weefselschijfje uit de andere helft van den knobbel.

Macroscopisch bleek bij doorsnijding het onderling verband der centrale massa verloren te zijn; er ontstonden scheuren, een gedeelte van deze knobbelhelft viel uiteen in kruimelige brokjes; een ander schijfje was nog juist bruikbaar voor volledige insluiting.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. In hoofdzaak komt het beeld overeen met dat van no. 31/78.

De afwijkingen in epidermis en stratum papillare zijn echter uiterst gering, het aspect is bijna normaal.

In het necrotische centrum van den knobbel bestaat een gedeelte nog uit goed samenhangend weefsel. Hier zijn ook middelmatig veel vacuole-achtige holten en er is een netwerk van fijne collagene vezelen, zooals in de praeparaten van no. 31/78. Het overige gedeelte zit echter vol scheuren, het weefsel is uiteengerukt in kleine onregelmatige brokjes. Hier is het aantal der nog te onderkennen vacuole-achtige holten veel geringer. *Collagene vezelen ontbreken geheel*, zijn ook met sterke vergroting (olieimmersie) niet te onderkennen. Kleine kalkhaardjes zijn er in aanwezig, terwijl alle weefselbrokjes vele kleine donkergekleurde korreltjes bevatten, die kernresten of kalkkorreltjes zijn (K o s s a kleuring positief); vorm en kleur komt bij vele geheel overeen met de korreltjes, die in kalkhaardjes liggen.

Er zijn geen celrijke eilandjes met specifieke ontstekingscellen buiten de kapsel van den knobbel.

No. 31/199. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 31/78.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. In het praeparaat met *bacillenkleuring* blijken de vacuole-achtige holten in het centrum van het necrotische weefsel te zijn gevuld met hoopjes van roode korrels, donkere granula en een rose tot rood gekleurde tusschensubstantie, die zelden ontbreekt; aangevuld met een meer of minder groote hoeveelheid geïmpregneerde gelatine. In de sub-

capsulaire strook zijn in dit praeparaat (in tegenstelling met de paraffinecoupes no. 31/78) wèl „vacuole-achtige holten” aanwezig; ze zijn gevuld met globi van voornamelijk gave staafjes met donkere granula en weinig of geen geïmpregneerde gelatine. Zulke globi bevinden zich ook in het overige „levende” granuloomweefsel, dat tusschen het centrale necrotische weefsel aanwezig is, en in de randzône van dat necrotische weefsel. Naar het centrum van dat necrotische weefsel toe treden hierin meer en meer coccothrixvormen, roode korrels en donkere granula, zonder gave staafjes, op den voorgrond.

In de peri-nodulaire uitloopers van het granuloom bevatten de vacuole-achtige holten globi van gave staafjes met donkere granula.

Behalve in vacuole-achtige holten werden nergens bacillen aangetroffen, ook niet in de subcapsulaire strook van schuimcellen.

In het praeparaat met *vetkleuring* is het necrotische weefsel overal bezet met fijne geelbruinkorrelige-, tot grove geelgekleurde vetmassa's; bij zwakke vergrooting valt dit weefsel dan ook op door de overheerschend gele tot geelbruine kleur.

Vacuole-achtige holten en granuloomcellen kleuren zich helgeel respectievelijk geel tot geelbruin; óók de schuimcellen in de subcapsulaire strook. Er is een duidelijk kleurverschil tusschen de oranje gekleurde smeerklieren boven het knobbelweefsel en de geel tot geelbruin gekleurde vetmassa's in het granuloom.

In het praeparaat met *bacillen- en vetkleuring* blijken bacillenmassa's, zoowel gave staafjes als korrels en granula, steeds in vet-substanties of vervette cellen te liggen.

No. 31/200. Een weefselschijfje grenzend aan dat van no. 31/164.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. De praeparaten komen overeen met de hiervóór behandelde (31/199), met de volgende verschillen:

Ook in de randzône van het necrotisch weefsel en zelfs in de subcapsulaire strook zijn globi, die voornamelijk uit roode korrels en donkere granula bestaan. Het aantal globi met gave staafjes, vrijwel alléén voorkomend in de subcapsulaire strook, is hier in de minderheid.

Bovendien zijn in de subcapsulaire strook in het meerendeel der schuimcellen roode korrels en donkere granula aanwezig. Als regel liggen er meerdere in één cel, echter niet zóó dicht oopen dat ze

een globus vormen, maar meer verspreid. De vervetting van deze cellen is zeer sterk, met duidelijke krachtige geelkleuring. Dit beeld bevestigt den indruk der paraffinecoupes, dat *deze cellen de functie van opruiming van necrotisch weefsel hebben te vervullen*, in het bijzonder van bacillaire elementen en vettige vervalproducten. De aanwezigheid, naast deze celtypen, van cellen met vacuolen, gevuld met globi van gave staafjes, doet echter vermoeden, dat *althans uit deze bacillen-houdende cellen weer nieuw granuloomweefsel kan ontstaan*, hetzij dat zij primair reeds aanwezig waren, dan wel ontstonden na opname van afgevoerde, nog levensvatbare, bacillaire elementen uit het necrotische weefsel.

In het algemeen gaat het beeld der verdergevoerde weefsel-necrose (vide paraffinecoupe 31/164) gepaard met een sterker bacillenverval, namelijk met een vermindering van het aantal globi met gave staafjes en een vermeerdering van globi met korrels en granula.

VOLGNUMMER X.

Materiaal No. 25. Bij sectie verkregen van buffel no. 228 (geval III). Een subcutaan gelegen knobbel, groot $18 \times 10 \times 10$ mm.

Gefixeerd in formaline, bewaard op Jores.

No. 25/57. Een weefselschijfje door het midden van den knobbel, die ontiaan is van het omgevende weefsel.

Macroscopisch is de doorsnede 14×10 mm., met onregelmatige geelbruine strepen, op meerdere plaatsen zijn speldeknopgrote witte puntjes. Het geheel is omgeven door een vliesdunne kapsel; vlak onder deze kapsel is rondom de kleur bijna overal geelbruin. De randen zijn scherp en glad, de vorm is ovaal.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De algemeene bouw komt overeen met die, beschreven voor den knobbel in het materiaal no. 31/78 (volgnummer IX). Er is ook veel necrose met kalkhaardjes, terwijl er weinig „levend” weefsel is, waarin dezelfde één-, zelden twee- tot meerkernige schuimcellen zonder vacuolen liggen. Hiertusschen liggen echter op enkele plaatsen vacuole-achtige holten.

Een ander verschil is, dat in dit materiaal bovendien groote holten voorkomen. Hun aantal is niet zóó groot, dat van „veel” (meer dan 50 per gezichtsveld bij 54-malige vergrooting) mag worden gespro-

ken, maar door hun groote afmeting nemen ze veel meer plaats in, dan door 50 middelmatig groote vacuole-achtige holten per gezichtsveld zou worden ingenomen. Ze zijn zeer onregelmatig verdeeld, zoodat er gezichtsvelden zijn, waarin geen enkele groote holte voorkomt. De grootste is 390×275 micra. Voor zoover ze geïsoleerd liggen, is hun vorm rond-ovaal met gladde randen.

Op enkele plaatsen liggen ze echter dicht bij en tegen elkaar. De vorm wijkt dan meer of minder van het rond-ovale af, de randen blijven echter glad. Ter plaatse, waar ze elkaar raken, worden ze onderling gescheiden gehouden door een dunne weefselstrook, die meestal niet dikker is dan één laag van afgeplatte cellen. Op één plaats liggen 5 groote holten aldus achter en tegen elkaar; de middelste, die dus aan weerszijden een ééncelligen scheiwand hebben, wijken in hun vorm veel van het rond-ovale af.

Die scheiwanden bevatten o.a. fibroblasten, fibrocyten en zeer fijne, zwak gekleurde collagene vezelen. Ook de aan granuloomweefsel grenzende randen van groote holten zijn dikwijls op dezelfde wijze opgebouwd, zij het meestal niet over den geheelen omtrek. Overigens komen langs de randen der holten schuimcellen en kleine infiltraatcellen voor; in de dunne scheiwanden alléén de laatstgenoemde. *De vacuole-achtige holten hebben hier dus — zij het meestal slechts ten deele — een georganiseerden wand van fijne collagene vezelen gekregen. Een duidelijke neiging tot volledige afkapseling is er echter niet.*

No. 25/64. Een weefselstrijfje, grenzend aan dat van no. 25/57.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Het beeld komt in het algemeen overeen met dat van no. 31/199.

De „groote holten” bevatten, waar ze in necrotisch weefsel liggen, slechts granulair-korrelig vervallen bacillen, ingebed in vet, benevens — als regel vrij veel — geïmpregneerde gelatine. Waar de groote holten omringd zijn door „levend” weefsel, bevatten ze als regel bovendien vele gave staafjes, echter nimmer gave staafjes alléén.

In enkele vervette cellen, in het levende weefsel tusschen de necrotische gedeelten, werden een paar gave staafjes of een zeer kleine globus van gave staafjes gezien.

In het algemeen kan worden gezegd, dat in *necrotisch materiaal* alléén granulair-korrelig vervallen bacillen voorkomen, ongeacht de

afmeting der globi. Waar nog *levend weefsel* aanwezig is, wordt het granulair-korrelig verval sterker, naarmate de bacillenglobi grooter zijn; in kleine en middelmatig groote globi overheerscht het aantal staafjes; in de „groote holten” het aantal donkere granula en roode korrels.

VOLGNUMMER XI.

Materiaal No. 101. De helft van een grooten knobbel. Door verloren gaan van het etiket is de herkomst niet meer bekend.

Gefixeerd in formaline en bewaard op J o r e s.

Macroscopisch is de bovenliggende huid geelwit, dicht bezet met kleurloze haren. Het is een knobbel met veel weefselverval en weefselvervloeiing in het centrum. De gehalveerde knobbel ligt tegen de huid aan, maar laat deze (epidermis + corium) nog juist geheel vrij; hij zou kunnen worden „uitgepeld” zonder de huid mee te nemen. De doorsnede is 45×24 mm., dus zeer groot; de vorm plat-rond, op doorsnee gerekt-ovaal.

Tusschen epidermis en knobbelweefsel ligt een 5 mm. breede strook. Naast den knobbel ligt een met de loupe juist zichtbaar geelbruin haardje.

Het knobbelweefsel zelve is tegen de peripherie geelbruin, compact en vrij hard. Daarbinnen ligt een okergele massa met geelwitte tot witte plekjes, grillig van teekening en onregelmatig tegen den peripheren zoom aangrenzend. Deze massa is op de geelwitte tot witte plaatsen zacht van consistentie en kan hier gemakkelijk worden afgestroken; in het centrum is een dergelijke massa gedeeltelijk reeds uitgevallen. De okergele massa is ten deele een goed samenhangend, niet af te strijken weefsel, ten deele zijn het weefselvlokjes, die door fijne „draadjes” met elkaar en met het nog goed samenhangende weefsel zijn verbonden. Sommige vlokjes laten makkelijk van hun omgeving los, vallen bij het doorsnijden van den knobbel spontaan uit hun verband; bij de meeste moet echter eenige kracht worden aangewend om de „draadjes” te verbreken en de weefselvlokjes los te rukken.

No. 101/136, 101/137 en 101/138. Een weefselschijfje, loodrecht op de huid en de reeds aanwezige sneevlakke (vervolgens in drieën verdeeld; drie coupes vormen te zamen een doorsnede).

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De groote knobbel

ligt juist buiten het corium, aan de subcutiszijde van en tegen de laag van elastische vezelen. Het corium is echter niet geheel vrij van granuloomweefsel, daar het kleine haardje ter zijde van den knobbel in de onderste laag van het corium ligt. Bovendien ligt boven het knobbelcentrum, dicht onder het stratum papillare, een klein celrijk pakketje — dat o.a. een zweetklier omgeeft — waarin granuloomcellen en twee vacuole-achtige holten zijn te onderkennen.

De epidermis heeft slecht zeer weinig pigment, is overigens normaal.

De hoeveelheid huidklieren lijkt gering; op enkele plaatsen is er een duidelijke atrophie van smeerklierpakketjes. Overigens hebben huidklieren en haarfollikels een normaal aspect.

Het haardje in de onderste laag van het corium is zeer onregelmatig van vorm met kleine uitloopers naar de omgeving en bestaat uit granuloomweefsel met weinig vacuole-achtige holten van middelmatige afmeting. Er is nog geen bindweefselwoekering; voor zoover er collagene vezelen zijn, hebben ze het aspect van normaal coriumbindweefsel. Er ligt een groote, grillig gevormde holte in, waarvan de wand voornamelijk bestaat uit collagene vezeltjes en enkele restanten van glad spierweefsel; kennelijk een vene, waarvan de wand met granuloomcellen is bezet.

De algemeene bouw van den grooten knobbel komt in hoofdzaak overeen met die, beschreven voor den knobbel in no. 31/78, volgnummer IX, (die een intra- en subcapsulaire strook van één-, zelden twee- tot meerkernige schuimcellen zonder vacuolen en uitgebreide necrose en verkalking in het centrum had), met de volgende, voornamelijk gradueele, verschillen:

Buiten de kapsel zijn vele kleine uitloopers met granuloomcellen, weinig vacuole-achtige holten en vrij veel kleincellig infiltraat.

De intra- en hier vooral subcapsulaire strook bevat zoowel één- als meerkernige schuimcellen, waarin ook — zij het zeer spaarzaam — vacuolen aanwezig zijn. Kleine infiltraatcellen zijn verspreid aanwezig. Opvallend is de zeer sterke hyperaemie; de capillairen zijn talrijk en overvuld. Het beeld bevestigt den indruk, dat de schuimcellen hier dienen tot opruiming van het necrotisch weefsel; de aanwezigheid van vacuolen (met hun ongetwijfeld bacillairen inhoud) doet tevens vermoeden, *dat enkele dezer cellen weer nieuw granuloomweefsel kunnen opbouwen.*

Het necrotische weefsel bevat in de nog niet verkalkte gedeelten zeer veel middelmatig groote, maar ook veel groote holten (tot 170×130 micra). Opvallend is vooral de aanwezigheid, in het necrotische weefsel, van zeer veel collagene vezelstroompjes, die een wijdmazig, stevig net vormen. Op sommige plaatsen domineert het bindweefsel zelfs. Deze necrotische gedeelten komen overeen met het macroscopisch okergeel gekleurde weefsel. Het is tegen de omgevende subcapsulaire strook afgezet met een onregelmatigen maar vrij scherpen rand, opvallend door het kleurverschil (sterke plasmakleuring). Pyknotische kernresten komen in het necrotische weefsel weinig voor, wèl zijn er donker gekleurde brokjes, kalkkorrels (K o s s a kleuring positief) verspreid in aanwezig.

De kalkhaarden liggen in het necrotische weefsel onregelmatig verspreid en bestaan uit dicht opeengehoopte korrels (amorphe kalk). Vooral in het centrum van de subcutiszijde van den knobbel bevindt zich een groote, in vele kleine stukjes verscheurde, necrotische massa met veel kalkafzetting. In die kalkhaarden en in dit necrotische, grootendeels met kalkkorrels bezette centrum, zijn *geen* collagene vezelen meer te onderkennen. Deze gedeelten komen overeen met het macroscopisch geelwitte tot witte weefsel, dat makkelijk kon worden afgestroken.

Vacuole-achtige holten zijn in het necrotische weefsel met collagene vezelen nog talrijk, in de kalkhaarden en het grootendeels verkalkte necrotische centrum zeer sporadisch.

No. 101/139. Uit het centrum van den gehalveerden knobbel werden enkele weefselvlokjes, die met „draadjes" aan hun omgeving vastzaten, met een pincet afgetrokken.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes.

Het beeld komt overeen met dat van het necrotische weefsel met een netwerk van collagene vezelen, dat op sommige plaatsen domineert, op andere plaatsen in deze vlokjes echter haast niet meer te onderkennen is. Verkalking is er slechts in den vorm van verspreid liggende kalkkorrels en enkele locale kleine haardjes.

Weefselverval gaat dus niet direct gepaard met weefselvervloeiing; collagene vezelen bewaren nog lang den samenhang van het weefsel; die samenhang gaat verloren met het verdwijnen van collagene vezelen en het optreden van amorphe kalkmassa's, zonder dat etterig verval optreedt.

No. 101/264. Een doorsnee, welke een overgang van levend naar necrotisch weefsel bevat.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. De „vacuole-achtige holten” in het necrotische weefsel bevatten uitsluitend granulair-korreelig vervallen bacillen, in het levende weefsel voornamelijk gave staafjes.

VOLGNUMMER XII.

Materiaal No. 110. Bij leven (30-12-'33) uitgenomen bij buffel no. 264 (geval VIII).

Gefixeerd in formaline.

Macroscopisch is het een groote rond-ovale knobbel. De bovenliggende huid is wit, met één afgeknipt haar. Op doorsnee is de knobbel hard en compact, 30×22 mm., aan de eene zijde op $1\frac{1}{2}$ mm. afstand van de epidermis liggend. Er is dus een smalle subepidermale knobbelweefsel-vrije strook. De knobbel vult van het corium vermoedelijk alléén het stratum reticulare bijna geheel op en heeft dit verbreed tot ± 25 mm. De grenzen zijn scherp en glad.

No. 110/267 en 110/268. Een weefselschijfje loodrecht op de huid door het centrum van den knobbel (vervolgens gehalveerd; twee coupes vormen samen een doorsnee van den knobbel).

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De epidermis is ten deele bij de technische verwerking der coupes verloren gegaan. Voor zoover aanwezig, heeft zij een normaal aspect met uitzondering van een klein plekje (ter plaatse van drie papillen), waar de epidermis zeer dun is. De interpapillaire verdiepingen zijn hier breed, in de naaste omgeving zijn ze ten deele geheel verstreken.

Het stratum papillare heeft normaal ontwikkelde papillen, met uitzondering van het genoemde gedeelte onder de epidermis. Hier migreeren enkele leucocyten tusschen de epidermiscellen naar het stratum corneum.

Zweet- en smerklieren zijn langs het grootste gedeelte der huid afwezig; op onderling groote afstanden zijn er enkele plekjes, waar kleine klierpakketjes liggen. Het stratum papillare is in het algemeen celrijk, de capillairen zijn bloedrijk; granuloomcellen komen in het stratum papillare *niet* voor.

De strook van het stratum reticulare, die boven den knobbel ligt

en $1\frac{1}{2}$ mm. breed is, is in het algemeen normaal, maar bevat een langgerekte vaat- en zenuwhoudende streng, die nogal celrijk is. Dit zijn overwegend niet-specifieke cellen, maar bij sterke vergroo-ting kunnen er enkele meerkernige granuloomcellen zonder vacuo-
len in worden onderkend.

De groote knobbel neemt de macroscopisch reeds beschreven plaats in het stratum reticulare van het corium in. De daarbij glad en scherp genoemde randen blijken dit microscopisch reeds bij zwakke vergroo-ting in het geheel niet te zijn. Overal zijn kleine uitloopers van het intra-nodulaire granuloomweefsel, die tusschen de normaal uitzierende grove bindweefselbalkjes van het corium der naaste omgeving liggen. Ze bevatten granuloomcellen met vacuolen van kleine tot middelmatige afmeting, als regel nog gering in aantal.

In den knobbel overheerscht de aanwezigheid van granuloom-
cellen en vele, kleine tot middelmatig groote, vacuole-achtige holten. Er zijn ook reeds veel woekerende bindweefselstrengen aanwezig, die echter nog geen breede tusschenschotten vormen en geen ge-
ïsoleerde eilandjes omsluiten. Ook zijn er haarden met beginnende necrose (karyorhexis, sterke plasmakleuring), waarin ten deele reeds verkalking is opgetreden. Opvallend is bovendien het groote aantal kleine infiltraatcellen, waaronder vele leucocyten. Het gra-
nuloomweefsel bevat vele capillairen, die op enkele plaatsen sterk met boed gevuld en uitgezet zijn.

Een bijzonderheid van dezen knobbel is de aanwezigheid van enkele zeer groote holten. De naam „vacuole-achtig” is hier niet meer op zijn plaats. De zeven grootste hadden de volgende afmetingen in micra: 195×135 , 195×140 , 240×140 , 315×195 , 365×300 , 615×495 en 975×780 ; *de beide grootste zijn reeds met het bloote oog duidelijk te zien*. Ze liggen meestal aan den rand van- of in necrotiseerend weefsel; de beide grootste lagen echter juist te midden van „levend” granuloomweefsel.

Deze groote holten zijn alle van een zelfde type. Hun vorm is rond- tot langgerek-
t-ovaal of wijkt daar zeer weinig van af; de zoom is glad. De wand wordt gevormd door cellen van allerlei typen, waaronder fibroblasten, lymphoide- en segmentkernige infiltraatcellen, terwijl hier en daar ook meerkernige schuimcellen zijn te onderkennen; daar ze a.h.w. tegen de groote holte liggen aan-
gedrukt, is hun type niet steeds duidelijk te definieeren. Bij van

Giesonkleuring blijken in de naaste omgeving der holten, enkele cel-lagen buiten den zoom, reeds collagene vezelen te liggen. De holten hebben dus geen eigen geörganiseerde membraan als wand, maar liggen direct tegen celwanden of celplasma aan.

Elastische vezelen zijn er rondom deze holten niet. In het lumen, o.a. in dat der beide grootste holten, bevindt zich bij de meeste een onregelmatige, zwak blauw-violette massa, zooals in vacuole-achtige holten bij haemaluin-eosine kleuring dikwijls voorkomt. Bij sterke vergrooting zijn hierin o.a. — zeer zwak gekleurd en onduidelijk — geen staafjes, maar wèl zeer fijne korreltjes te zien. Bij mucikarmijn kleuring neemt deze massa geen slijmkleuring aan.

No. 110/227 en 110/278. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 110/267 en 110/268 (vervolgens gehalveerd; twee coupes vormen samen een doorsnede van den knobbel).

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. In overeenstemming met het groote aantal vacuolen en vacuole-achtige holten is ook het aantal globi zeer groot. Bovendien liggen verspreid door het weefsel vele bacillen geïsoleerd of met enkele bijeen, als regel in granuloomcellen, ook wel zonder duidelijke intracellulaire ligging. In leucocyten en vaatendotheliën werden geen bacillen gevonden.

Waar bacillen alléén of met enkele bijeen liggen zijn het gave staafjes. Hoe grooter de globi, hoe geringer relatief het aantal gave staafjes wordt. De grootere globi bevatten vrijwel uitsluitend donkere granula en roode korrels, met veel rose gekleurde tusschen-substantie.

Van de „zeer groote holten” is de inhoud slechts bij één in het praeparaat behouden gebleven (het toeval heeft gewild, dat bij het halveeren van het weefselschijfje de snede juist door twee groote holten ging, zoodat de inhoud makkelijk verloren kon gaan). Hierin liggen uitsluitend granula en korrels, geen enkel staafje; ze vullen de holte geheel op.

Vet komt in holten en in granuloomcellen in groote hoeveelheid op de reeds meermalen beschreven wijze voor. Zeer duidelijk zijn door vetkleuring de uitloopers van het granuloom in de strook tusschen knobbel en epidermis te zien; ze reiken niet verder dan tot aan het stratum papillare. Ook hier komen geen bacillen in vaatendotheliën voor.

VOLGNUMMER XIII.

Materiaal No. 72. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een groote knobbel aan de mediale zijde van het rechter voorbeen boven de carpus, 33×44 mm., vast verbonden aan de huid, 10 mm. uitstekend boven de omgeving, bedekt met een dunne gladde huid, op enkele plekjes gelaedeerd. Op doorsnee is de knobbel hard en bestaat uit gele haarden te midden van spekachtige, witte scheiwanden. De inhoud kan niet worden afgestroken. Er is geen verkazing of weefselvervloeiing.

Gefixeerd in formaline en bewaard op Jores.

No. 72/144. Uit den grooten knobbel werd door het centrum een 9 mm. breed weefselschijfje gesneden, loodrecht op de huid. Dwars op het midden van dit weefselschijfje werd opnieuw een schijfje uitgesneden, eveneens loodrecht op de huid.

Macroscopisch lijkt het, of de epidermis een onderdeel van den knobbel is geworden; de overgang is zeer geleidelijk.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De epidermis is gestrekt, de papillen zijn laag en breed, eveneens bijna gestrekt. Het stratum papillare en de bovenste laag van het stratum reticulare bestaan in hoofdzaak uit littekenbindweefsel, relatief rijk aan fibrocyten en fibroblasten, en zeer veel wijde en overvulde capillairen en bloedvaatjes. Haarfollikels en huidklieren ontbreken.

In deze subepidermale strook liggen kleine uitloopers van het granuloomweefsel, die vacuole-achtige holten bevatten, geheel gelijk aan die van het granuloomweefsel, dat in het centrum van den knobbel ligt. Zij maken niet den indruk jonge uitloopers te zijn; er is integendeel een sterke bindweefselwoekering, die de uitloopers van het granuloomweefsel omgeeft en gaat vervangen. Het aantal kleine infiltraatcellen, voornamelijk lymphoïde cellen, is vrij groot. Enkele capillairen zijn gedeeltelijk gethromboseerd, maar bevatten toch ook nog gave erythrocyten (zijn niet volledig geöblitereerd) en zijn reeds weer op weg van regeneratie.

De knobbel ligt overigens geheel in het corium en is gekenmerkt door de aanwezigheid van granuloomweefsel met zeer veel vacuole-achtige holten en veel bindweefselstrooken.

De bindweefselstrooken hebben een evenwijdig loopenden bouw der vezelbundels, met fibrocyten en fibroblasten. In het algemeen is hun bouw als die bij materiaal no. 36 (volgnummer V).

Het aantal vacuole-achtige holten in het granuloomweefsel is in dit materiaal echter veel grooter en beheerscht het beeld; vooral ook, omdat hun afmetingen meerendeels nabij de grens van middelmatig groot tot groot (i.c. 75 micra) zijn; vele overschrijden deze grens, enkele zelfs belangrijk (één dezer was 210×170 micra). De grootste liggen soms dicht aaneen met dunne scheidwanden conform bij materiaal no. 25 (volgnummer X).

Het valt op, dat onder de schuimcellen in dit weefsel weinig reuzencellen, ook weinig typische of atypische *L a n g h a n s* sche reuzencellen zijn te onderkennen. Alléén aan den rand, die naar de subcutis is gekeerd, zijn er enkele aanwezig. Mogelijk is, dat, waar het meerendeel der vacuolen reeds groote afmetingen heeft verkregen, de oorspronkelijke celvormen waarin ze ontstonden niet meer als zoodanig zijn te onderkennen, zoodat ze daarom ontbreken.

In het granuloomweefsel liggen, verspreid en in hoopjes, relatief veel kleine infiltraatcellen, voornamelijk lymfhoïde cellen. Er zijn ook kleine kalkhaardjes. Hierin liggen kalkschollen, terwijl de randen onmiddellijk grenzen aan levend granuloomweefsel. Overigens is er geen necrose of weefselvervloeiing.

Dit materiaal is een voorbeeld van een grooten knobbel, die grootendeels uit actief granuloomweefsel bestaat, ten deele uit woekereud bindweefsel, maar die behoudens enkele kleine verkalkte haardjes geen necrose en geen weefselvervloeiing of etterig verval vertoont.

No. 72/225. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 72/114.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Bacillen en vetmassa's zijn op de voor granuloomweefsel karakteristieke wijze aanwezig. Het aantal globi is zeer groot, evenals het aantal verspreid door het weefsel liggende bacillen. Er zijn opvallend veel gave staafjes, òòk in de grootere vacuole-achtige holten. Alleen in de grootste overheerscht het aantal granula en korrels, maar in geen enkele globus ontbreken staafjes geheel.

In vaatendotheliën werden geen bacillen aangetroffen.

VOLGNUMMER XIV.

Materiaal No. 54. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een platte knobbel aan de buikvlakte, 26 mm. groot, vast zittend aan de huid, die ter plaatse niet gelaedeerd is. In de

naaste omgeving is een klein roodbruin gekleurd, nog intact huidplekje.

Gefixeerd in formaline en bewaard op Jores.

No. 54/90. Het roodbruine huidplekje, dat 8×6 mm. groot is, promineert niet boven de omgeving; het is geen korst, maar vermoedelijk een met bloed doordrenkte huid. Mogelijk is dit het beginstadium van de vorming der roodbruine korsten.

Een weefselschijfje uitgesneden loodrecht op de huid.

Macroscopisch is het een infiltraat, plat tegen de huid liggend, lang 7 mm., grootste diepte $2\frac{1}{2}$ mm. (epidermis meegerekend). De donkerbruine kleur van de nog intacte epidermis correspondeert met het oppervlak van het infiltraat, is $\frac{1}{2}$ mm. breed en gaat geleidelijk over in het harde, geelbruine infiltraat.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Het infiltraat bestaat voornamelijk uit granuloomweefsel met vele, tot middelmatig groote vacuole-achtige holten. De granuloomcellen liggen tot dicht tegen de epidermis, zonder deze rechtstreeks aan te raken of er in te dringen; er blijft altijd nog een smalle strook van het stratum papillare vrij van granuloomcellen.

In deze smalle strook en in de bovenste laag van het granuloomweefsel is, met uitzondering van één der uiteinden, een zeer sterke hyperaemie; capillairen zijn sterk verwijd en overvuld; zoowel erythrocyten als leuco- en lymphocyten zijn in groot aantal uit de bloedbaan getreden. Laatstgenoemde celsoorten migreeren in het stratum cylindricum van de epidermis, op sommige plaatsen ook in het stratum spinosum. De oppervlakkige hoornlaag is overal nog intact; ook het stratum granulosum is nog vrij van infiltraatcellen. De kernkleuring is in de epidermis uiterst zwak en bijna verdwenen; celgrenzen zijn niet meer te onderkennen. Ook de granuloomcellen hebben in de met kleine infiltraatcellen doorzette bovenste strook van het granuloomweefsel een zeer zwakke kernkleuring.

Er is dus een sterke, acute, niet-specifieke ontsteking van de subepidermale strook, gepaard met verval van de epidermis en de opperste granuloomlaag. Het is een reeds vrij ver gevorderd stadium voor het ontstaan van huidlaesies.

No. 54/214. Een weefselschijfje, grenzend aan no. 54/90.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupe. Het beeld van het granuloomweefsel komt overeen met dat, beschreven onder no.

88/317 (volgnummer III), met zeer veel globi, verspreid liggende bacillen en sterke vervetting.

In de sterk verwijde capillairen der subepidermale strook werden geen bacillen aangetroffen; ook niet in de capillairwanden. Tusschen de dicht opeengehoopte migreerende kleine exsudaatcellen liggen spaarzaam enkele geïsoleerde staafjes en kleine groepjes daarvan. Door de dichte opeenhooping van cellen is niet te onderkennen, of ze intra- of intercellulair liggen.

Zoowel vaatverwijding als kleincellige infiltratie maken den indruk, een reactie te zijn op prikkels vanuit de epidermis en niet vanuit het granuloomweefsel.

VOLGNUMMER XV.

Materiaal No. 96. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een knobbel aan den achterrand van de masseter, groot 12×15 mm., juist boven het huidniveau bombeerend en met dunne huid bedekt.

Gefixeerd in formaline en bewaard op Jores.

De huidkleur is geel, met 10 bruinzwarte haren over een oppervlakte van 23×24 mm. In het midden, 15×13 mm., is een bombeerend gedeelte, waarvan het centrum echter weer is getraheerd; de knobbeloppervlakte heeft daardoor den vorm van een ovaalronden wal.

No. 96/133. Een weefselschijfje door het midden van den knobbel, loodrecht op de huid.

Macroscopisch is het knobbelweefsel hierin 12×9 mm., intracutaan, ovaalrond indringend in het corium, met scherpe contour. Consistentie hard. Kleur overwegend geelbruin. Ter plaatse van het lagere centrale huidniveau ligt onder de epidermis, 3×1 mm. een glazig, wit weefsel. Overigens zijn er in het weefsel enkele flauwe glazig-witte strepen en puntjes te onderkennen.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. De knobbel ligt in het corium, de rand heeft overal kleine uitloopers naar de omgeving. De nieuwvorming bevat enkele bindweefselbundels, die nabij den rand aan de subcutiszijde het karakter hebben van normaal coriumbindweefsel. In het centrum van den knobbel zijn ze meer compact, loopen meer evenwijdig en bevatten enkele fibroblasten.

Het knobbelweefsel is van hetzelfde type als materiaal no. 88

van denzelfden buffel, met ontelbaar veel vacuole-achtige holten, van de kleinste afmetingen tot middelmatig groot (de grootste is 52×65 micra), te midden waarvan enkele onregelmatige ophooping van lymphoïde cellen opvallen. Typische Langhanssche reuzencellen ontbreken. Er is geen necrose of verkalking.

De nieuwvorming ligt bijna onmiddellijk onder de epidermis, er zijn nog slechts dunne strookjes bindweefsel tusschen granuloom en opperhuid. Ter plaatse van de reeds eerder vermelde centrale inzinking is een ± 1 mm breede bindweefselstrook tusschen epidermis en granuloom aanwezig.

De epidermis vertoont duidelijke drukverschijnselen, het corpus papillare is sterk vervlakt, op sommige plaatsen is het corpus papillare geheel verdwenen en verloopt de basale laag van de epidermis licht gegolfd. Op deze plaatsen is minder pigment aanwezig, de epidermis is dunner, het stratum cylindricum is minder duidelijk, cellen van de kiemlaag zijn platter dan normaal en onregelmatig gerangschikt. Huidklieren en haarzakjes zijn hier geheel verdwenen, er rest nog slechts een uiterst dun zoompje bindweefsel. De subepidermale capillairen zijn alle bloedrijk; op één plaats is er een sterke migratie van kleine exsudaatcellen in de epidermis.

De centrale inzinking vertoont een ander beeld. Hier vindt men tusschen granuloom en epidermis een ± 1 mm. dikke bindweefselstrook. De rangschikking der fibrillen is evenwijdig aan de oppervlakte. Vergeleken met normaal coriumweefsel is dit bindweefsel celrijker en compacter; huidklieren of haarzakjes ontbreken geheel. De bloedvaten zijn in grooter aantal aanwezig dan in het normale bindweefsel, ook zijn zij over het algemeen wijder en onregelmatiger van verloop. Klaarblijkelijk hebben we hier te doen met nieuwgevormd bindweefsel, littekenweefsel. De bedekkende epidermis vertoont een slecht ontwikkeld, onregelmatig corpus papillare, er is minder pigment aanwezig dan in de normale huid.

Het granuloomweefsel vertoont ter plaatse een nog sterkere inzinking dan het huidoppervlak; dit wordt veroorzaakt door de vrij dikke bindweefsellaag tusschen epidermis en granuloom.

Dit proces is klaarblijkelijk een genezen ulceratie en daarop volgende retractie. Dit is te waarschijnlijker omdat ook in het bombeerende gedeelte op één plaats een ulceratie aanwezig is, waarbij de epidermis en het onderliggende granuloomweefsel necrotisch is

geworden. De groote neiging tot regeneratie blijkt uit de wijze, waarop vanuit de randgedeelten van dit ulcus een nieuw dun laagje epitheel wordt gevormd. Dit ulcus vertoont de volgende bijzonderheden:

Over een lengte van 1200 en een diepte van 300 micra is er necrose van de epidermis, de bovenste laag van het onderliggende granuloomweefsel en de daartusschen gelegen collagene vezelen met capillairen. Slechts in één der praeparaten met van Gieson kleuring is de samenhang der weefsels goed intact gebleven.

De epidermisoppervlakte is in dat praeparaat geheel glad en gaaf. De cellen van het stratum granulosum en -spinosum (gezamenlijk een 90 micra breede strook) hebben een zeer zwakke kernen een sterke plasmakleuring; de celgrenzen zijn vervaagd; de kernvorm is in de oppervlakkige lagen normaal afgeplat. Op sommige gedeelten is de epidermis tot aan het stratum granulosum geheel bezet met langgerekte donker gekleurde onregelmatige brokjes, vermoedelijk kernrestanten van vervallen kleine exsudaatcellen. Deze brokjes zijn ook overal aanwezig in het stratum cylindricum, dat daardoor niet duidelijk te onderkennen is.

De subepidermale laag van enkele collagene vezelen met verwijde en gevulde capillairen is op één plaats nog juist tusschen het klein-cellig exsudaat zichtbaar; de tekening der collagene vezelen is hier vervaagd. De erythrocyten zijn in de capillairen nog juist te onderkennen, overigens is de geheele inhoud der capillairen egaal geel gekleurd en zijn de wanden vervaagd; bloedpigment is nergens te vinden.

De genecrotiseerde bovenste laag van het granuloomweefsel is als zoodanig te onderkennen, doordat hierin — te midden van een groot aantal donkere kernbrokjes — karakteristieke vacuole-achtige holten aanwezig zijn. De grenzen van hun rond tot rond-ovalen vorm zijn iets vervaagd. Overigens zijn hier geen cel- of kernvormen meer te onderkennen.

Het onderliggende, levende granuloomweefsel, bevat nabij de necrotische strook veel verwijde capillairen. Ook is er een onduidelijke, relatief celarme, niet op den voorgrond tredende, demarcatiezone, waarin voornamelijk lymphoïde exsudaatcellen voorkomen.

Aan de randen der necrotische strook zijn de uiteinden der epi-

dermis van de nog vitale omgeving naar binnen omgekruld. In een der andere praeparaten is een continue dunne laag van afgeplat epitheel aanwezig, die deze naar binnen omgekrulde epidermisuiteinden verbindt; aldus een scheiding vormend tusschen levend granuloomweefsel (dat hier *direct* aan de nieuwe epitheellaag aansluit) en necrotisch granuloomweefsel plus epidermis (dat op sommige plaatsen dan ook reeds is losgelaten). De dunne epitheellaag is 2 à 3 lagen van sterk afgeplatte cellen dik en heeft nog geen duidelijk stratum corneum; wèl een geaccentueerde grenslaag aan de oppervlakte.

No. 96/285. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 96/133.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Het beeld van het granuloomweefsel komt overeen met dat, beschreven onder no. 88/317 (volgnummer III), met zeer veel globi, verspreid liggende bacillen en sterke vervetting.

De ulcereerende vlakte, beschreven in de paraffinecoupes, is in dit weefselschijfje reeds met een nieuwe dunne epitheellaag bedekt; de necrotische korst, die daarboven gelegen moet hebben, is reeds afgestooten.

VOLGNUMMER XVI.

Materiaal No. 48. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een knobbel, waarvan de oppervlakte gelaedeerd is, plat, bedekt met een korst en nog *iets* gelijkmatig over de heele oppervlakte uitstekend boven de omgeving.

Gefixeerd in formaline en bewaard op J o r e s.

No. 48/82. Een weefselschijfje, loodrecht op de huid uitgesneden door het midden der korst.

Macroscopisch is er een haardje van hard, geelbruin weefsel, dat met een scherpe grens aansluit aan de donkerbruine korst. Het haardje is 6×3 mm., de korst 6×1 mm. Aan de binnenzijde is de begrenzing van de haard minder scherp.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Het haardje bestaat uit granuloomweefsel met vele, tot middelmatig groote vacuoleachtige holten.

De korst is necrotisch weefsel, zwak gekleurd, 850 micra dik. Door de technische bewerking is het niet meer egaal van bouw, maar zijn er scheuren in ontstaan, waarvan de randen tegen en op

elkaar liggen. Kernen of celvormen zijn er niet meer in te onderkennen; er is geen kleincellig infiltraat; wèl zijn er vacuole-achtige holten in en restanten van collagene vezelen, die op sommige plaatsen nog zeer goed gekleurd zijn.

De grens tusschen korst en onderliggend granuloomweefsel is microscopisch minder scherp en wordt in het midden gevormd, doordat het necrotische weefsel der korst direct grenst aan cellen van het levende granuloomweefsel, zonder tusschenliggende epitheel-laag of andere afscheiding. Aan één der uiteinden heeft zich in de grenslaag reeds een naar het midden toe groeiende meerlagige nieuwe epitheelbedekking van het granuloomweefsel gevormd. Onder de korst zijn de capillairen in het granuloomweefsel overmatig met bloed gevuld; er is geen demarkatiezône van kleincellig infiltraat.

Dit is het beeld van afstooting der genecrotiseerde korst en herstel van een nieuwe epitheel-laag van uit de wondranden, overeenkomend met het proces, beschreven bij materiaal no. 96/133 (volgnummer XV).

De korst vertoont echter enkele bijzonderheden.

Bij materiaal no. 96/133 waren in de necrotische korst twee lagen te onderkennen; een breede epidermale laag en een daaronder liggende breede laag van collagene vezelen en vervallen granuloomweefsel met vacuole-achtige holten. Onder de necrotische korst was een zeer dunne nieuwe epitheelbekleding gevormd. Daàronder lag onmiddellijk levend granuloomweefsel, eveneens met vacuole-achtige holten en collagene vezelen.

Bij de korst van *dit* materiaal is echter geen breede epidermale laag aanwezig; de vervallen epitheliale bekleding is integendeel zeer dun en onmiddellijk daaronder liggen in de korst vacuole-achtige holten en collagene vezelen.

Het is dus zeer waarschijnlijk, dat *de afgeplatte korst op dezen huidknobbel niet de primaire korst is van oorspronkelijke epidermis en onderliggend granuloomweefsel* (zooals bij no. 96/133), maar dat het *een diepere laag is van een nieuw gevormde dunne epitheel-laag met direct aansluitend granuloomweefsel*. De primaire korst — eventueel ook reeds de secundaire, tertiaire, enz. — moet dan reeds vroeger zijn afgestooten.

In de korst zijn overigens enkele egaal lichtgeel gekleurde plekken aanwezig; vermoedelijk zijn dit vroegere met bloed overvulde

capillairen geweest. Er heeft zich geen bloedpigment gevormd.

Deze necrotiseering en afstooting van oppervlakkige lagen maakt den indruk een chronisch proces te zijn met geringe locale weefsel-reactie.

No. 48/209. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 48/82.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Het beeld van het granuloomweefsel komt overeen met dat, beschreven onder no. 88/317 (volgnummer III), met zeer veel globi, verspreid liggende bacillen en sterke vervetting.

In de necrotische korst hebben globi hun oorspronkelijk rond tot rond-ovalen vorm verloren en zijn onregelmatig van vorm, soms a.h.w. dichtgedrukt. Het aantal van zulke globirestanten is gering. In sommige zijn nog duidelijke, gave zuurvaste staafjes aanwezig, naast zwak blauw gekleurde staafjes. Er zijn ook bacillengroepjes, die in het geheel geen kleuring hebben aangenomen en alléén bij zwakke belichting zijn te onderkennen door hun sterke lichtbreking.

Met de korst zullen dus o.a. bacillen worden afgestooten, die niet van het in levend granuloomweefsel voorkomend type zijn te onderscheiden.

VOLGNUMMER XVII.

Materiaal No. 82. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een zweer op het neusslijmvlies nabij de rechter neusopening (vestibulum nasi), los gesneden van het onderliggende kraakbeen, dat macroscopisch geen veranderingen vertoonde.

Gefixeerd in formaline en bewaard op J o r e s.

No. 82/122. Een willekeurige doorsnee loodrecht op de oppervlakte.

Macroscopisch is de kleur geelbruin, de consistentie minder hard dan van huidknobbels.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Nabij het ééne uiteinde is aan de oppervlakte een klein plekje, waar meerlagig plaveïepitheel van normaal aspect voorkomt. Aan het andere uiteinde bevindt zich meerrijig cilinderepitheel, intercellulair geïnfilteerd met kleine exsudaatcellen. Tusschen deze beide uiteinden in wordt gaandeweg de infiltratie van epitheel en onderliggende propria mucosae sterker; in het midden zijn aan de oppervlakte geen epitheelcellen meer te onderkennen, maar overheerscht een groot

aantal niet-specifieke, kleine, migreerende cellen (waaronder voornamelijk leucocyten) het beeld.

Beginnende aan het uiteinde nabij het meerlagig plaveiëpitheel, zijn de volgende geleidelijk in elkaar overgaande beelden te onderscheiden:

Een necrotische oppervlakkige laag met kleincellig infiltraat. Daaronder een celrijk granuloomweefsel, waarin geen klierweefsel meer is te onderkennen. Het bevat middelmatig veel vacuole-achtige holten (*geen* restanten van klieruitvoergangen) en mooie celbeelden met morphologische overgangen van één- tot meerkernige schuimcellen, atypische en enkele typische *L a n g h a n s*sche reuzencellen, met en zonder vacuolen.

Hierop volgt een 900 micra lange strook met normaal plaveiëpitheel. Onder dit epitheel is een 1000 micra dikke strook van collageen vezelen met fibrocyten en fibroblasten, waartusschen onregelmatige, onscherp begrensde uitloopers van granuloomweefsel liggen met karakteristieke granuloomcellen en niet-specifieke kleine infiltraatcellen, waaronder veel leucocyten. In de diepste laag ligt een pakket van slijmvliesklieren, waarin kliercellen en uitvoergangen nog duidelijk zijn te onderkennen, maar waarin reeds veel niet-specifieke kleine infiltraatcellen aanwezig zijn.

Onder het hieraan aansluitende gedeelte met kleincellig geïnfiltreerde oppervlakkige laag, waarin geen epitheelcellen meer zijn te onderkennen, ligt een klierpakket, waarin karakteristieke granuloomcellen en vacuolen voorkomen, naast niet-specifieke kleine infiltraatcellen. De klier-elementen zijn ten deele te gronde gegaan, ten deele nog duidelijk te onderkennen, maar reeds op weg van verval.

Daarna komt een gedeelte, waarin de necrotische oppervlakkige laag o.a. fibrineuze belegsels bevat. Daaronder ligt overal granuloomweefsel, dat hier uit grillig gevormde eilandjes bestaat met tusschenliggend fibroblasten-rijk bindweefsel, dat rijk is aan vaten en ook zenuwen bevat.

Vervolgens een overeenkomstige strook, waarin weer klierweefsel kan worden onderkend. Onder de granuloomcellen komen veel typische en atypische *L a n g h a n s*sche reuzencellen voor. Het aantal vacuolen en vacuole-achtige holten is hier gering.

We naderen nu een strook, waar aan de oppervlakte meerrijig

cylinderepitheel met kleine infiltraatcellen is te herkennen. Overigens met granuloomweefsel en restanten van klierelementen.

Ten slotte het uiteinde met klierpakketten en niet-specifieke kleine infiltraatcellen. In de lumina der klierpakketten zijn bij haemaluin-eosine-kleuring licht blauwe vormsels te onderkennen, die doen denken aan de massa, die soms in kleine vacuole-achtige holten ligt. Hun structuur is echter meer amorph. Bij mucikarmijnkleuring nemen overeenkomstige plekje de slijmkleuring aan. Vermoedelijk zijn het dus alle secretieproducten der slijmvliesklieren en geen bacillen, granula of korrels (zie hiernà no. 82/236).

Vooraf in de middelste gedeelten zijn zeer veel dikwandige arteriën aanwezig. In het diepste gedeelte van het slijmvlies ligt een vaatplexus, die in het praeparaat het beeld geeft van vele doorsneden van glad spierweefsel der breede vaatwanden, met tusschenliggende straffe collage vezelen. Vanuit het zeer onscherp begrensde randgebied van het granuloomweefsel dringen zich uitloopers langs die vaatwanden en tusschen de collage vezelen in; de granuloomcellen blijven hierbij steeds buiten het gladde spierweefsel der vaatwanden. Tusschen de collage vezelen liggen vele fibroblasten; er is dus ook weer een bindweefselwoekering.

Capillairen kunnen in die gedeelten van het granuloomweefsel, waar klierweefsel geheel is verdwenen en de granuloomcellen dicht op elkaar liggen, niet worden onderkend. In de overige gedeelten is hun aantal meer of minder talrijk.

De endotheelcellen van vele dikwandige vaten lijken gezwollen en actief; de kernrangschikking der media is soms onregelmatig, het aantal collage vezelen groot. Duidelijke pathologische afwijkingen zijn echter alléén te onderkennen in enkele vaten in de onmiddellijke omgeving van de ulcererende slijmvliesoppervlakte, waar o.a. een bloedvat met intimawoekering en een met thrombose werd gezien.

Zenuwen, voor zoover te onderkennen, zijn talrijk, vooral in de diepste gedeelte van het slijmvlies. Ze hebben nimmer granuloomcellen binnen het perineurium. De collage vezelen van het endoneurium lijken soms wat vermeerderd; echter nimmer zóó sterk, dat degeneratie van specifieke zenuwelementen waarschijnlijk is. Ook

te midden van het granuloomweefsel komen zulke intact gebleven zenuwen voor.

Collagene vezelen zijn, behalve in en nabij vaatwanden en zenuwen, ook aanwezig als grove balkjes tusschen de eilandjes van granuloomweefsel en als een fijn netwerk in het granuloomweefsel zelve.

Bijzonderheden van het granuloomweefsel:

Onder de kernen der schuimcellen zijn er vele, waarin geen duidelijk chromatine-netwerk aanwezig is, maar wèl enkele donkere chromatinekorreltjes, terwijl de kernwand sterk geaccentueerd is.

In één der reuzencellen van het type *L a n g h a n s* werd een aantal van 31 randstandige kernen geteld.

Onder de vacuole-achtige holten werd er o.a. één gezien, groot 90×81 micra, waarvan de wand gevormd werd door het plasma van een *L a n g h a n s* sche reuzencel met centrale schuimstructuur (die a.h.w. gehalverd was), een éénkernige-, een tweekernige- en een driekernige schuimcel, en de duidelijk te onderkennen celwanden van een lymphocyt en een leucocyt.

In het granuloomweefsel komen verspreid kleine ontstekingscellen voor, waaronder veel leucocyten. Hun aantal is het grootst in de naaste omgeving der geulcereerde slijmvliesoppervlakte.

Necrose of verkalking is, behalve in de oppervlakkige lagen, nergens aanwezig.

No. 82/236. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 82/122.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. In deze slijmvlieszweer komt het beeld van bacillen en vetmassa's in vacuole-achtige holten en granuloomcellen overeen met dat van de huidknobbels van dezen buffel, waarbij het aantal bacillen en globi steeds zeer groot was. Ook hier liggen veel bacillen geïsoleerd of met slechts enkele te zamen, meerendeels duidelijk in granuloomcellen. Alle globi, ook de grootere, bevatten vrijwel uitsluitend gave staafjes. Er zijn bijna in het geheel geen vrij liggende granula of roode korrels, wèl granula die *in* staafjes liggen en coccothrixvormen.

Bacillen werden nergens aangetroffen in kliercellen, lumina van klierpakketten, klieruitvoergangen, vaatlumina, vaatwanden en zenuwen. Slechts sporadisch werden geïsoleerde bacillen duidelijk

in leucocyten gezien. Waar veel leucocyten liggen, is het aantal bacillen echter juist gering.

VOLGNUMMER XVIII.

Materiaal No. 84. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Ulcus op het neusmiddenschot rechts, 26×26 mm., onregelmatig rond, centraal bedekt met gele pus, randen met duidelijke granulaties (o.a. een knopvormige granulatie van 2 mm.). Oraal gaat de rand der zweer over in een woekerende, bombeerende granulatie in het vestibulum nasi.

Het slijmvlies aan de andere zijde van het kraakbeen (in de linker neusgang) zag er normaal uit.

Neusmiddenschot met ulcus en omgeving gefixeerd in formaline en bewaard op Jores.

No. 84/125 en 84/126. Een weefselschijfje, uitgesneden loodrecht op het neusmiddenschot, door het centrum der zweer (vervolgens gehalveerd; twee coupes vormen gezamenlijk één volledige doorsnee).

Macroscopisch bestaat het schijfje aan één uiteinde van den zweerrand uit verdikt slijmvlies, dat egaal geelbruin van kleur is, lijkend op huidknobbelweefsel, maar minder hard van consistentie.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Aan de linker-, macroscopisch normale zijde van het kraakbeenig neusmiddenschot heeft het slijmvlies over de geheele lengte een meerrijig cilinderepitheel. In het middengedeelte (tegenover het centrum der zweer aan de andere zijde van het kraakbeen) is er een geringe diffuse infiltratie van niet-specifieke kleine ontstekingscellen in epitheellaag, propria en klierlaag; de klierpakketten zijn overigens normaal; de mucosa bevat (normaal) veel dikwandige vaten, soms vergezeld van zenuwen. Naar de beide uiteinden toe neemt het aantal der infiltraatcellen geleidelijk af, om ten slotte een beeld te geven dat — zool niet volkomen normaal — toch geen duidelijke pathologische afwijkingen vertoont. In mucikarmijn praeparaten is de slijmkleuring positief in de klieren en de epitheellaag. De submukeuze- en perichondrale laag van straf collagene vezelen en daarin verlopende vaatjes is normaal. (De pathologische veranderingen aan deze zijde van het kraakbeen behoeven niet veroorzaakt

te zijn door de zweer aan de andere zijde; ook in de linker neusgang waren kleine ulcera aanwezig.)

Aan de rechter-, geulcereerde zijde van het kraakbeenig neusmiddenschot, worden — beginnende aan den zweerrand waar het slijmvlies macroscopisch verdikt is — de volgende veranderingen aangetroffen:

1. Er is geen cilinderepitheel meer, de oppervlakkige bekleeding bestaat uit afgeplatte epitheelcellen; op één plaats is er een meerlagig plaveiëpitheel, waarin echter geen celgrenzen zijn te onderkennen en de zwak gekleurde kernen dicht open liggen.

In de propria en de bovenste klierlaag der mucosa zijn nog wel restanten te onderkennen van klieren en hun uitvoergangen, maar daartusschen overwegen granuloomcellen, zoowel intra- als interglandulair. Daaronder zijn o.a. vele meer of minder typische Langhanssche reuzencellen, terwijl het aantal vacuole-achtige holten gering, hun grootte middelmatig is. Een scherpe differentiatie van vacuole-achtige holten en lumina van vervallen klieren is soms moeilijk. Met de intraglandulaire ligging van granuloomcellen is niet bedoeld, dat deze cellen in het lumen der tubulo-acineuze klieren liggen, maar wèl in het klierpakket *tusschen* de tubuli en acini. Deze worden door de hen omgevende granuloom- en infiltraatcellen kennelijk samengedrukt en gaan atrophisch te gronde. In het lumen van de nog te herkennen tubuli en acini, zoowel als in hun afvoergangen, zijn geen granuloomcellen te vinden. Het aantal kleine, niet-specifieke infiltraatcellen is relatief gering.

In de diepste lagen der mucosa ligt een klierpakket, waarin geen granuloomcellen, wèl kleine infiltraatcellen aanwezig zijn; dit klierpakket heeft overigens een normaal aspect behouden.

Tusschen de bovenste en diepste laag der mucosa gaan de processen geleidelijk in elkaar over.

De mucosa is ongeveer dubbel zoo breed als aan de andere zijde van het kraakbeen. Bloedvaten zijn intact gebleven; ook zijn zenuwen te onderkennen, die te midden van granuloomcellen hun normaal aspect hebben behouden. Collagene vezelen zijn aanwezig als grove balkjes, waartusschen granuloom- en niet-specifieke infiltraatcellen; bovendien als uiterst fijne vezeltjes in klierpakketten en granuloomweefsel. Elastische vezelen zijn in normale hoeveelheid aanwezig, maar meer uiteen liggend. In mucikarmijn praeparaten is

de slijmkleuring negatief in de epitheellaag; in de mucosa alléén positief in de klierpakketten nabij de submucosa.

In de submucosa is een perivasculaire infiltratie van niet-specifieke kleine ontstekingscellen; de dikwandige vaten zijn grooter dan die aan de andere zijde van het kraakbeen. In de perichondrale straf-collagene vezellaag is die perivasculaire infiltratie uiterst gering.

2. Naar het centrum der zweer toe vermindert geleidelijk het aantal specifieke granuloomcellen en vermeerderd het aantal lymphen en leucocyten. Ten slotte liggen deze dicht opeengehoopt in een necrotisch weefsel, waarin nog enkele collagene fibrillen zijn te onderkennen. De epitheelbedekking is hier geheel verdwenen. Vaten en capillairen blijven nog lang intact, in enkele heuvelachtige verhevenheden der submucosa lijkt het aantal capillairen zelfs sterk vermeerderd (granulatieweefsel). Elastische vezelen en zenuwen verdwijnen geheel. Ook de slijmkleuring wordt, met het verdwijnen van klierelementen, geheel negatief.

In de submucosa wordt de perivasculaire kleincellige infiltratie sterker, het bindweefsel losmaziger. Vanuit de strafcollagene perichondrale laag zijn in het kraakbeen onregelmatige spleten en holten gevormd; op één plaats is zichtbaar, hoe vanuit het perichondrium kleine vaatspruiten in die holten binnendringen. Die vaatspruiten zijn bloedrijk en omgeven door een zeer losmazig weefsel. Ten slotte zijn nabij het andere uiteinde van het praeparaat ook de vaatjes in het perichondrale weefsel vergroot. Ze hebben perivasculaair een zeer wijdmazig net van uiterst dunne collagene vezelen, die slechts enkele kleine ontstekingscellen bevatten. Het beeld wijst op verval en opruiming van kraakbeen; specifieke granuloomelementen zijn hier niet te vinden.

3. De ulcusvrije rand aan het andere einde der zweer ontbreekt in de coupes.

No. 84/127 en 84/128. Een weefselschijfje, uitgesneden loodrecht op het neusmiddenschot, door den rand der zweer (vervolgens gehalveerd; twee coupes vormen gezamenlijk één volledige doorsnee).

Macroscopisch is één uiteinde verdikt, aspect conform het verdikte gedeelte van 84/125 en 84/126.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Aan de linker-, macroscopisch normale zijde van het kraakbeenig

neusmiddenschot, heeft het slijmvlies aan één uiteinde meerrijig cilinderepitheel, dat spoedig overgaat in meerlagig plaveiëpitheel. Microscopisch is het slijmvlies aan deze zijde van het kraakbeen verre van normaal, maar bevat het veel granuloomweefsel. Aan de beide uiteinden beperkt zich dit tot de propria en de bovenste lagen van klierpakketten, in het centrum worden ook de diepst gelegen klierpakketten reeds door granuloomcellen verdrongen. Het celbeeld en de intraglandulaire infiltratie komen in hoofdzaak overeen met het bij 84/125 en 84/126 sub. 1 beschrevene. Het aantal vacuole-achtige holten is echter veel grooter; hun afmetingen zijn tot middelmatig groot. Het granuloomweefsel in de propria grenst overal onmiddellijk aan de epitheelbekleding. Deze is in het centrum geworden tot een zeer dunne, uitwendig nog intacte laag; aan de binnenzijde is er geen scherpe afscheiding meer tusschen granuloomweefsel en epitheelcellen. Het kraakbeen heeft enkele onregelmatige holten met vaatspruiten, ter plaatse waar de ontstekingsverschijnselen ook in de diepere lagen aanwezig zijn.

Aan de rechter zijde van het kraakbeenig neusmiddenschot komen overeenkomstige veranderingen voor in ernstiger graad.

Ter plaatse, waar meerlagig cilinderepitheel normaal aanwezig moest zijn, is zelfs geen duidelijke epitheelbedekking meer te onderkennen. De oppervlakkigste laag bestaat uit cellen met gezwollen kernen, waaronder onmiddellijk granuloomweefsel aansluit. Het aantal vacuole-achtige holten is groot, nadert op sommige plaatsen het voor materiaal 88 (volgnummer III) beschreven ontelbaar groot aantal. Ze zijn in het algemeen van middelmatige afmetingen, op enkele plaatsen echter grooter, tot 90×75 micra. Het beeld komt overigens overeen met dat van 84/125 en 84/126, behoudens dat de groote centrale ulcererende vlakte niet aanwezig, de niet-specifieke kleincellige infiltratie veel geringer is. Opvallend is het groot aantal capillairen, ongetwijfeld nieuw gevormde vaatspruiten, die voornamelijk in de sterk verbreedde propria en bovenste klierlaag liggen. *Het specifieke granuloomweefsel zelve vormt hier het klinische beeld van een woekerende, granuleerende oppervlakte.*

In het centrum bevindt zich een necrotisch gedeelte, dat in de coupe (nog) geen uitweg naar buiten heeft gevonden. Hierin bevinden zich middelmatig veel vacuole-achtige holten, waarvan de randen soms vervaagd zijn. Aan de oppervlakte zijn twee zeer

kleine necrotische (ulcereerende) plekjes, aan de binnenzijde begrensd door een kleincellige demarkatiezône. Vacuole-achtige holten zijn hier nog te onderkennen in het weefsel, dat op weg is om te worden afgestooten.

Dikwandige bloedvaten komen in de granuleerende weefselgedeelten voor met intimawoekering en gezwollen endotheelcellen. In één arterie bevinden zich twee kleine vaatlumina, te midden van het door intimawoekering opgevulde oorspronkelijke vaatlumen.

Het kraakbeen bevat aan deze zijde van het neusmiddenschot over de geheele lengte meerdere onregelmatige holten met vaat-spruiten en losmazig weefsel.

No. 84/238 en 84/239. Twee weefselschijfjes, waarvan één door het centrum der zweer, grenzend aan de nummers 84/125 en 84/126, en één door den rand der zweer, grenzend aan de nummers 84/127 en 84/128.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. De coupes vertoonen de karakteristieke beelden van vervette granuloomcellen en globi in vetmantels.

Bij vetkleuring is in die gedeelten, waar klierweefsel nog niet geheel te gronde is gegaan, duidelijk het indringen van granuloomcellen tusschen de tubuli en acini te zien. Ook is de perivasculaire ligging van deze cellen zeer duidelijk.

Ter plaatse waar de diepere klierlagen zijn aangetast, liggen vervette cellen ook om de vaten der submucosa.

Bacillen komen voornamelijk voor als globi van gave staafjes met granula; de grootere globi ook wel met coccothrixvormen en vrij liggende granula en korrels. In de necrotische gedeelten der zweer is het aantal globi gering, maar ze komen voor tot vlak onder de oppervlakte, met gave staafjes en coccothrixvormen. Deze zullen dus ook tijdens het leven, met het necrotische materiaal, kunnen worden afgestooten.

Granuloomcellen of bacillaire elementen werden nergens aangetroffen in het lumen van tubuli en acini of hun afvoergangen, in vaten of vaatwanden, in zenuwen en in de spleten en holten, die in het kraakbeen zijn gevormd.

Aan de *macroscopisch normale* zijde van het neusmiddenschot werden bij materiaal no. 84/238 *geen* granuloomcellen of bacillen gevonden. Bij materiaal no. 84/239 waren ze, in overeen-

stemming met het beeld der paraffinecoupes, wèl aanwezig. Slijmvlies kan dus, bij normaal uiterlijk, veel specifiek granuloomweefsel bevatten, waarbij echter in aanmerking dient te worden genomen, dat in de nabijheid van deze weefselstukjes ook in de linker neusgang zweren aanwezig waren.

VOLGNUMMER IXX.

Materiaal No. 80. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Een woekerende bombeerende granulatie, 50×28 mm., aan de neusopening rechts. Op doorsnee geel, iets minder hard van consistentie dan huidknobbels gewoonlijk zijn.

No. 80/120. Een weefselschijfje, uitgesneden loodrecht op de huid.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Deze bevatten o.a. granuloomweefsel met zeer veel vacuole-achtige holten; collage-vezelen, die aan het granuloomweefsel het aspect van eilandjes geven; vele, in verschillende richtingen verloopende dwarsgestreepte spierbundels.

Waar granuloomweefsel en dwarsgestreepte spiervezelen aan elkaar grenzen, is het volgende te zien:

In het granuloomweefsel zijn nog enkele restanten van spiervezelen te onderkennen, te midden der vele granuloomcellen en niet-specifieke kleine infiltraatcellen.

De overgang van granuloomweefsel in spierweefsel is soms zeer geleidelijk. Het aantal granuloomcellen vermindert, ten slotte liggen slechts enkele van deze cellen tusschen de spiervezelen in; het aantal kleine, voornamelijk lymphoïde infiltraatcellen gaat dan overheerschen en neemt vervolgens eveneens af. Ter plaatse, waar nog slechts enkele granuloomcellen tusschen de spiervezelen liggen, zijn dit één- tot meerkernige schuimcellen, nog geen reuzencellen.

De granuloomcellen dringen tusschen de spiervezelen in, daarbij voorafgegaan door niet-specifieke infiltraatcellen. De indringende granuloomcellen zijn van hun celtypen relatief de kleinste vormen; ze bezitten ook nog geen afzonderlijke vacuolen. Waar de granuloomcellen reeds grootendeels de spiervezelen hebben verdrongen, de vooruitdringende cellen dus reeds verder zijn gevorderd, daar komen ook de grootere typen van granuloomcellen voor. *Het is aannemelijk, dat deze eerst in een later stadium ontstaan zijn uit de reeds aanwezige kleinere granuloomcellen.*

No. 80/234. Een weefselschijfje, grenzend aan dat van no. 80/120.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. Waar het granuloomweefsel in dwarsgestreept spierweefsel geleidelijk indringt, kan het volgende worden gezien:

De granuloomcellen, die tusschen de spierbundels indringen, zijn vervet; vele — niet alle — hebben in hun vervette cytoplasma één of enkele naast elkaar gelegen gave staafjes. In de het verst vooruit gedrongen granuloomcellen komen geen globi voor. Waar spierbundels reeds grootendeels door granuloomcellen zijn verdrongen, liggen ook reeds enkele kleine globi van gave staafjes.

Dit beeld laat in morphologische volgorde zien, dat bacillen door de phagocyteerende, vervette granuloomcellen, kunnen worden verslept en dat die bacillen daarna bacillenglobi kunnen vormen.

VOLGNUMMER XX.

Materiaal No. 83. Bij sectie verkregen van buffel no. 250 (geval VII). Enkele knobbeltjes nabij de linker neusopening onder een zwarte huid, welke ter plaatse een witte vlek heeft.

Uitgesneden 2 knobbeltjes met huid; gefixeerd in formaline en bewaard op J o r e s.

No. 83/123: Een der knobbeltjes.

Macrosopisch rond, doorsnee (loodrecht op de huid) 7 mm., bruin tot geelbruin, zonder teekening. Consistentie vrij hard. De oppervlakte der bovenliggende huid is grijs, op doorsnee is er een zwarte laag in het diepste gedeelte der epidermis, die sterk opvalt.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Granuloomweefsel type als bij materiaal no. 88 (volgnummer III), maar met slechts enkele bindweefselstrookjes, die het aspect van het normale corium-bindweefsel hebben.

Het praeparat bevat slechts aan één zijde een klein huidstukje; overigens is het omgevende weefsel niet aanwezig (afgesneden), zoodat de overgang daarin niet is te zien.

Er is een subepidermale strook boven het granuloomweefsel, ongeveer 1300 micra breed, waarin hoofdzakelijk normaal corium-bindweefsel en enkele zeer smalle celmantels om kleine bloedvaten. Eén dezer celmantels bevat karakteristieke granuloomcellen; hier

ligt ook een arterie met gezwollen endotheelcellen en intima-woekering.

Het stratum cylindricum bevat zeer veel pigment, het stratum spinosum slechts weinig. Er zijn intercellulair enkele migreerende kleine cellen. De epidermis is overigens geheel normaal.

No. 83/124. Het andere knobbeltje, met de centrale witte vlek.

Macroscopisch is de huidoppervlakte grijs, maar centraal is een ronde, witte, iets ingetrokken plek, groot 2 mm. Op doorsnee is de knobbel $6 \times 4\frac{1}{2}$ mm. Naast elkaar zijn zeer duidelijk te zien het kleurloze middengedeelte, en de zwarte overige gedeelten van de diepste epidermislaag. De knobbel ligt dicht tegen de epidermis, geelbruin, zonder teekening, vrij hard, scherp van contour.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Type van het granuloom als bij 83/123.

In het centrum van het huidgedeelte grenst een korte uitlooper van het granuloomweefsel onmiddellijk aan de epidermis, zonder tusschenliggende fibrillenlaag. De epidermis heeft hier nog normaal gevormde interpapillaire verdiepingen, die breed zijn. Tegen één dezer verdiepingen, die 150 micra breed is, grenst de uitlooper van het granuloomweefsel. Het stratum cylindricum is hier geheel pigmentloos, er migreeren enkele kleine ontstekingscellen tusschen de cellen van het stratum spinosum in de epidermis. Ook in de omgeving is de hoeveelheid pigment sterk verminderd (vergeleken met de uiteinden der epidermis en met praeparaat no. 83/123); andere uitloopers van het granuloomweefsel naderen hier de epidermis iets minder dicht, zonder onmiddellijk contact (er zijn nog enkele collage-vezelen tusschen deze uitloopers en de epidermis). Aan de beide uiteinden van het praeparaat is de hoeveelheid pigment gelijk aan die in praeparaat no. 83/123.

Bij dezen knobbel gaat meer of minder volmaakt contact tusschen granuloom en epidermis dus gepaard met pigment vermindering tot volledig pigmentverlies. Het rechtstreeksche contact gaat bovendien gepaard met het intreden van *niet* specifieke cellen in de epidermis.

No. 83/237. Een doorsnede door één der knobbeltjes, loodrecht op de huid.

Microscopisch onderzoek der gelatine-vriescoupes. In deze coupes bevinden zich eilandjes en uitloopers van granuloomweefsel, die echter nergens rechtstreeks aan de epidermis grenzen. Ze vormen

o.a. celmantels om haarfollikels en klierpakketten (glandulae vestibulares nasi), grootendeels van normaal aspect, ten deele met klein- en grootcellige infiltratie. Ook zijn er bundels van dwars gestreept spierweefsel.

In het praeparaat met bacillenkleuring komen bacillen voor conform bij materiaal no. 88/317 (volnummer III): globi van voornamelijk gave staafjes met granula in „vacuole-achtige holten” en overal door het granuloomweefsel verspreid bacillen, waarvan vele duidelijk intracellulair. Het aantal bacillen is iets minder groot.

Het voorkomen van bacillen in andere dan granuloomcellen werd niet waargenomen. Ook niet in de wortelscheeden van haarfollikels en in cellen of uitvoergangen van klieren.

In de praeparaten met vetkleuring hebben granuloomcellen en vacuole-achtige holten het gebruikelijke aspect van vervetting.

VOLGNUMMER XXI.

Materiaal No. 40. Tijdens het leven uitgenomen bij buffel no. 235 (geval V). Een 15 mm. groote knobbel nabij de rechter oorbasis, op doorsnee geelbruin glanzend, vlak onder de epidermis gelegen. De huid is op den knobbel donkerder van kleur dan in de — onvolledig ontkleurde — omgeving.

Gefixeerd in absolute alcohol en direct ingesloten in paraffine.

No. 40/22. Een doorsnede door de helft van den knobbel, loodrecht op de huid.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. Het is een zeer onregelmatig gevormd, vaathoudend granuloomweefsel, waartussen nog collagene vezelen van normaal coriumaspect liggen, met perivasculaire eilandjes en uitloopers in de omgeving. Het aantal vacuole-achtige holten is gering en tot middelmatig groot. Er zijn mooie typische Langhanssche cellen, waaronder met vacuolen.

Het granuloomweefsel nadert boven het centrum de epidermis zeer dicht; deze blijft echter nog geheel intact. *Ter plaatse bevat de epidermis meer pigment dan boven de omgeving van den knobbel.* Boven het centrum is de hoeveelheid pigment normaal, boven de omgeving van den knobbel is het belangrijk minder dan normaal en onregelmatig verdeeld.

VOLGNUMMER XXII.

Materiaal No. 41. Tijdens het leven uitgenomen bij buffel no. 235 (geval V). Een \pm 20 mm groote knobbel, lateraal op het linker voorbeen ter hoogte van het ellebooggewricht. De knobbel werd losgepraepareerd van de bovenliggende huid en van de omgeving.

Macroscopisch zijn er op doorsnee veel witte plekjes, scherp begrensd van de overigens geelbruin glanzende, harde substantie. Bij druk komt uit de witte plekjes een kalkwitte massa, die er ten deele uitziet als een dikvloeibare fijne pasta, ten deele meer mortelachtig is met harde korrelige stukjes er in (ongeveer aanvoelend als zandkorrels). Deze stukjes waren tot speldeknop groot. Er is naar verhouding meer witte pasta, dan er korrelige stukjes zijn.

No. 41/24 en 41/25. Weefselschijfjes door twee willekeurige gedeelten van den knobbel; gefixeerd in Orth respectievelijk in absolute alcohol en direct ingesloten in paraffine.

Microscopisch onderzoek der paraffinecoupes. In de coupes is het centrum der macroscopisch witte haardjes grootendeels uitgevallen. De overgebleven resten bestaan uit kalkschollen en kalkkorrels. De buitenranden hiervan zijn onregelmatig van vorm, maar meerendeels scherp afgezet tegen het omgevende levende granuloomweefsel. Op enkele plaatsen is er een duidelijke neiging tot afkapseling van deze kalkhaarden.

De macroscopisch kalkwitte, dikvloeibare, pasta-achtige massa, met of zonder korreltjes, is dus een met kalkvorming gepaard gaand product van weefselervloeiing respectievelijk weefselverval.

IV c. HET MACROSCOPISCHE BEELD.

Het macroscopische beeld van huidknobbels kon worden beoordeeld bij versch materiaal, dat tijdens het leven operatief was uitgenomen bij de ziektegevallen I t/m VII respectievelijk bij sectie werd verkregen bij de ziektegevallen I, II, III en VII. Veel knobbels werden echter in toto gefixeerd; het aspect der sneevlakte kon dan pas na de fixatie bepaald worden. ¹⁾ Dit materiaal, bewaard op de glycerinehoudende vloeistof volgens J o r e s, heeft de natuurlijke kleuren en weefselteekening echter goed behouden; de consistentie is ook ongeveer dezelfde gebleven, althans niet harder geworden.

De detailbeschrijving van diverse knobbels is ten deele opgenomen in hoofdstuk III a, in het verloop van de beschrijving der ziektegevallen en de daarop eventueel gevolgde secties; ten deele in hoofdstuk IV b, bij de beschrijving van weefselstukjes. Bij het macroscopisch onderzoek werd gebruik gemaakt van een loupe.

Huidknobbels.

De grootte der knobbels is van enkele millimeters (1 × 3 mm.) tot 60 mm., als regel intracutaan gelegen, zelden subcutaan. Ook de groote knobbels zijn met de huid vergroeid. De epidermis wordt meestal iets vrij gelaten, de knobbels kunnen er zelfs enkele millimeters onder liggen. Maar ook kunnen ze er dicht tegen aan liggen, zoodat er geen scheiding tusschen de opperste huidlaag en knobbelweefsel is te zien.

De vorm van de meeste knobbels is rond tot rond-ovaal, met scherpe grenzen. Soms vormen enkele knobbels een conglomeraat van dicht opeengelegen pakketten, gescheiden door witte septa, die

¹⁾ Hieronder behoort ook materiaal, verkregen bij de sectie van ziektegeval IV en tijdens het leven uitgenomen bij buffel VIII. Dit materiaal werd n.l. uit Indië nagezonden.

klinisch gezamenlijk één knobbel lijken. De begrenzing is als regel wel scherp, maar toch zitten de knobbels stevig vast in het omgevende cutane weefsel; slechts zelden komt het voor, dat knobbels uit hun omgeving makkelijk loslaten, a.h.w. kunnen worden uitgedeld, doordat er een dunne kapsel omheen is gevormd.

De kleinste knobbeltjes zijn dikwijls onregelmatiger van vorm, liggen meer infiltratief in het cutane weefsel, met fijne takjes uitlopend in de omgeving. Dit is met de loupe duidelijk te zien.

De consistentie, de kleur en de teekening op sneevlakte kunnen verschillend zijn, al naar de mate van necrose en verkalking en de hoeveelheid bindweefsel, die in een knobbel aanwezig is. ¹⁾

De kleine knobbeltjes hebben als regel een consistentie, die iets harder is dan van een lymphklier. De kleur is hierbij egaal geel tot bruin, zonder teekening in het weefsel. Het kleurverschil tusschen knobbelweefsel en het witte bindweefsel der omgevende cutis, is dus duidelijk.

Grootere knobbels hebben meestal eenige teekening. Wanneer er alléén witte „adertjes” door loopen, waardoor het knobbelweefsel in onregelmatige eilandjes wordt verdeeld, dan zijn dit bindweefsel-draden. Als deze fijn zijn, kunnen ze alléén met de loupe worden onderkend. Soms zijn ze breeder en glazig wit en is reeds met het bloote oog te zien, dat eilandjes van geelbruin knobbelweefsel gescheiden worden door witte bindweefselschotten. De consistentie van deze knobbels is harder en kan zoo hard zijn als peesweefsel. Wanneer men van de sneevlakte, die meestal vochtig-vettig-glanzend is, wat wil afschrapen, komt er slechts zeer weinig weefsel mee. Dit laatste geldt óók voor de kleine knobbeltjes zonder bindweefselteekening. De harde consistentie en het samenhangende karakter van deze knobbels is zeer karakteristiek. ²⁾

In deze knobbels komen dikwijls reeds enkele speldeknop-groote witte puntjes voor, onregelmatig verspreid, veroorzaakt door locale

1) Alhoewel necrose, verkalking en bindweefsel pas bij microscopisch onderzoek duidelijk als oorzaak van het verschil der macroscopische beelden kunnen worden beoordeeld, worden ze hier tòch genoemd. Voor wie het microscopische beeld eenmaal kent, is de beoordeeling als regel ook macroscopisch reeds mogelijk.

2) Bij het beënten van voedingsbodems was het slechts mogelijk voldoende materiaal met een stevige naald af te krabben, door telkens nieuwe sneevlakten te maken.

necrose en verkalking. Soms komt hieruit bij druk een spierwitte, fijne, dikvloeibare pasta, samenhangend als een wormachtig geheel, waarin hardkorrelige (zanderige) stukjes zitten, die kleiner dan speldeknopgroot zijn. De hoeveelheid dikvloeibare witte pasta kan naar verhouding grooter zijn dan de zanderige korreltjes.

Maar ook kunnen grootere kalkhaardjes in den knobbel aanwezig zijn; deze hebben als regel het aspect van een mortelachtige substantie, een witgekleurde massa met zanderige stukjes er in. Verkalking in den vorm van een grooten, compacten, stevig samenhangenden haard, werd alléén gezien bij buffel no. 229 (geval IV), aan het einde van de langdurige observatie van dit dier. In enkele knobbels bevonden zich ronde kalkhaarden, tot 8 mm. groot, met een consistentie als van schoolkrijt.

Behalve de geelbruine kleur van knobbelweefsel en de witte bindweefselraden, kan de sneevlakte ook meer geelwitte, onregelmatige eilandjes of strepen vertoonen, waardoor het geheel a.h.w. een gemarmerd uiterlijk krijgt. Dit is als regel alléén het geval bij grootere knobbels en wordt veroorzaakt door necrose. Het kan echter even goed bij groote knobbels ontbreken. Ook dit weefsel kan niet met het mes van de sneevlakte worden afgekrabd; het heeft het samenhangende karakter nog bewaard, het heeft dus ook niet de consistentie van een echte verkazing.

Vervloeiing tot een dikke etterige massa werd geen enkele maal waargenomen. ¹⁾ Wél komt weefselervloeiing in sommige groote knobbels voor als een geelwit waterig vocht, met kleine weefselvlokjes en zanderige witte stukjes er in.

Het macroscopische beeld der ulceratie, depigmentatie en haaruitval werd reeds beschreven onder de klinische verschijnselen (hoofdstuk III b).

Huidinfiltraat.

Huidinfiltraten liggen dicht tegen de epidermis aan, die er niet of slechts zeer weinig door wordt gebombeerd. Het geelbruine knobbelweefsel straalt enkele millimeters diep uit in de bovenste lagen van de dikke buffelhuid.

¹⁾ Kok en Roesli hebben dit wél waargenomen en spreken van een vervloeiing tot een dikke, etterige, geelgroene massa.

Slijmvliesaandoeningen.

Deze werden alléén gezien bij de sectie van buffel no. 250 (geval VII), t.w. enkele zweren, knobbels, en woekerende, bombeerende granulaties in het voorste gedeelte der neusgang.

De consistentie van dit granulatieweefsel en van de knobbels is minder hard dan van de huidknobbels, de kleur op doorsnede geel, zonder duidelijke teekening.

De zweren, waarvan één ter grootte van 26×26 mm., gelegen op het neusmiddenschot in het voorste gedeelte der rechter neusgang, was centraal bedekt met gele pus. De randen hadden duidelijke granulaties, o.a. een knopvormige granulatie van 2 mm.

Lymphklieren.

De lichaamslymphklieren van de geseceerde runderen waren, op een enkele uitzondering na (geval I, linker boegklier groter dan rechter boegklier), niet vergroot. Haarden werden er niet in aangetroffen.

IV d. HET MICROSCOPISCHE BEELD.

Waar in dit hoofdstuk verwezen wordt naar volgnummers der praeparatenbeschrijving (hoofdstuk IV b), staat alléén het romeinsche cijfer vermeld. Indien het woord „geval” vóór een romeinsch cijfer is geplaatst, dan wordt het hiermee overeenkomende ziektegeval (hoofdstuk III a) bedoeld.

HUIDAANDOENINGEN.

Localisatie.

Het groote meerendeel der huidaandoeningen, waaronder zoowel de grootste knobbels als de kleinste infiltraten, is gelegen in het breede coriumgedeelte van de huid. In de meeste gevallen wordt daarbij een subepidermale strook vrij gelaten, waarvan de breedte zeer sterk uiteen kan loopen. Waar knobbels of infiltraten de epidermis zeer dicht naderen, blijft als regel toch nog een uiterst dun laagje van collagene vezelen vrij van nieuw gevormd weefsel, dat daarbij dan ook niet tot in de huidpapillen doordringt, maar slechts tot aan de basis hiervan reikt. Wanneer de nieuwvorming klein is en in de diepere gedeelten van het corium ligt, dan kan bij de dikke buffelhuid de bovenliggende „vrije” strook meerdere millimeters dik zijn.

Deze algemeene regel kent echter ook uitzonderingen, die bij een bepaald ziektegeval (buffel no. 250, geval VII) zelfs op den voorgrond kunnen treden. Hier waren vele knobbels geülcereerd, waarbij ook de epidermis in het proces wordt betrokken. In de epidermis zelve worden echter nimmer karakteristieke elementen van knobbelweefsel aangetroffen; de epidermale veranderingen zijn kennelijk van secundaire aard, ingeleid door atrophie en acute, niet-specifieke ontstekingsverschijnselen, die met de primaire specifieke weefselreactie slechts indirect verband houden.

Bij uitzondering komen ook knobbels voor in de subcutis, zoowel kleine (I) als groote (XI).

Er is geen duidelijke regelmaat ten aanzien van het gedeelte van het corium, waar de processen het meest zetelen. Kleine knobbels komen zoowel voor uitsluitend in de diepere gedeelten van het stratum reticulare, als in de oppervlakkige lagen daarvan en in het stratum papillare. Groote knobbels veroorzaken door hun groote volume, dat de bovenste en onderste grenslaag van het corium ver uit elkaar komen te liggen, waarbij zoowel subepidermaal als aan de subcutiszijde een „vrije” strook kan worden vrijgelaten (XII); het corium wordt aldus ter plaatse sterk verbreed. Als regel grenzen groote knobbels aan de binnenzijde echter onmiddellijk aan de subcutis of de huidspier, daarbij nog juist binnen de grens van het oorspronkelijke corium blijvend; de oorsprong van deze knobbels is duidelijk intracutaan geweest, waarbij een innig contact tusschen knobbel en resteerend coriumweefsel bewaard is gebleven. Dit beeld verklaart de klinische waarneming, dat knobbels, ook de groote, als regel aan de huid verbonden zijn en deze slechts weinig of niet over de knobbels kan worden verschoven.

Huidinfiltraten zetelen in het stratum papillare en de bovenste gedeelten van het stratum reticulare. De nieuwvorming heeft daarbij de binnenzijde van de epidermis, met vrijlating van een uiterst dunne weefselstrook, tot basis en straalt slechts weinig in de richting van het coriumweefsel uit.

Algemeen type van het granuloom.

Er is een algemeen type van weefselbouw, dat zoowel in de allerkleinste als in de grootste knobbels voorkomt. Voor zoover afwijkingen hiervan voorkomen, worden ze hiernà afzonderlijk behandeld.

Dit algemeene type kan worden gekenmerkt als een vaathoudend celrijk weefsel, dat in paraffinecoupes reeds bij zwakke vergrooting vele ronde tot rond-ovale vacuole-achtige holten vertoont. Het celrijke weefsel bestaat voornamelijk uit groote „granuloomcellen” (zie hiernà) en fibroblasten. Kleine infiltraatcellen, voornamelijk lymfocytische cellen, zijn veel minder talrijk. Acute ontstekingsverschijnselen ontbreken geheel; de begrenzing is niet scherp en zonder demarkeerende weefselreactie der omgeving. In het door de granuloomcellen gezamenlijk gevormde „granuloomweefsel” vormen col-

lagene vezelen een samenhangend, fijn netwerk. Bindweefselbundels, hetzij primair reeds aanwezig dan wel door fibroblastenwoekering ontstaan, geven dikwijls (niet altijd) aan het granuloomweefsel den vorm van onregelmatige eilanden, die onderling meer of minder volmaakt door die bindweefselschotten gescheiden zijn. Dergelijke eilandjes van specifiek granuloomweefsel zijn als regel ook aanwezig aan den rand van het „granuloom”, waar ze den vorm hebben van kleine uitloopers, die indringen in het omgevende weefsel. Ook deze uitloopers verwekken geen acute ontstekingsreacties.

Necrose is bij dit algemeene granuloomtype geen op den voorgrond tredend verschijnsel. In tegendeel, de vitaliteit en de activiteit van het celbeeld is opvallend. Toch komen, onregelmatig verspreid en onregelmatig van vorm, in dit weefsel plekjes met weefselnecrose voor. Als regel grenzen deze zonder demarkatiezône onmiddellijk aan „levend” granuloomweefsel, waarin ze soms a.h.w. als een kleine sequester liggen ingesloten. Deze weefselnecrose wordt hiernà afzonderlijk besproken.

In gelatine-vriescoupes geeft zoowel de vetkleuring als de bacillenkleuring een zeer opvallend beeld. De vervetting ¹⁾ van granuloomcellen, alhoewel gradueel verschillend, is zóó algemeen, dat deze celsoort en hun granuloomweefsel er aan kunnen worden onderkend. Ook in vacuolen en vacuole-achtige holten bevinden zich vetsubstanties. ²⁾ Bacillen, donkere granula en zuurvaste korrels komen voornamelijk voor in vacuolen en vacuole-achtige holten, in den vorm van kleine groepjes, bundels en globi. ³⁾ Ze liggen echter ook wel verspreid in het granuloomweefsel, geïsoleerd of met enkele bijeen; bij enkele buffels (geval VII en VIII) was het aantal verspreid liggende bacillen groot, bij de meeste echter naar verhouding gering. De intracellulaire ligging in granuloomcellen is bij vrijwel al deze verspreid liggende bacillen duidelijk te onderkennen.

¹⁾ Met „vervetting” wordt bedoeld het zichtbaar optreden van vet in cellen en weefselbestanddeelen, waartoe zoowel resorptieve- als degeneratieve vervetting behoort (Dietrich).

²⁾ Met „vetten” of „vetsubstanties” worden bedoeld de na Sudankleuring morphologisch zichtbare stoffen, zonder nadere differentiatie in vetsoorten of vetachtige stoffen.

³⁾ Voor morphologische bijzonderheden en de daarbij toegepaste terminologie wordt verwezen naar hoofdstuk III c.

Het bacillenbeeld wordt echter steeds *beheerscht* door de globi in vacuolen en vacuole-achtige holten.

Granuloomcellen, vacuolen, vacuole-achtige holten en hun inhoud. ¹⁾

Alhoewel granuloomcellen door het geheele granuloom voorkomen, kunnen ze het best bestudeerd worden aan de randen en in uitloopers ervan, daar hier celgrenzen beter kunnen worden onderscheiden. In het compacte centrum der knobbels is dat dikwijls niet mogelijk.

Het meerendeel der granuloomcellen zijn groote één- tot meerkernige cellen. De kernen zijn groot, opgeblazen, met een duidelijk maar zwak gekleurd chromatine netwerk, als regel met 1 of 2 nucleoli, rond tot langgerekt, of onregelmatig, gebogen. In het algemeen lijkend op een fibroblasten kern. Soms echter met een meer geaccentueerden kernwand en minder duidelijk chromatine netwerk, lijkend op een epithelioïden kernvorm. De vorm der cel is polymorph en kan zeer grillig zijn, met spitse hoeken. In paraffine-coupees vertoont het celplasma bij sterke vergrooting (immersie) een duidelijke schuimstructuur. De mazen van deze structuur kunnen meer of minder grof en onregelmatig zijn, maar zijn bij zwakke vergrooting niet te onderkennen.

De afmeting van deze cellen en het aantal kernen (tot 8 stuks) is soms zóó groot, dat van een reuzencel kan worden gesproken. Deze reuzencellen, met onregelmatig gerangschikte kernen, zijn echter vrij zeldzaam.

Reuzencellen van het type *Langhans*, met randstandige kernen (tot 20 stuks), komen in het granuloomweefsel meestal voor, soms in groot aantal, maar kunnen ook ontbreken. Hun kernen zijn meer rond tot rond-ovaal, zelden langgerekt, minder opgeblazen en iets rijker aan chromatine. De celcontour is minder onregelmatig, als regel rond-ovaal tot lang-ovaal. Het plasma is donkerder gekleurd, met een duidelijke, meestal fijnmazige, schuimstructuur.

Er zijn morphologisch ook allerlei tusschenvormen van reuzencellen, die meer of minder op het type *Langhans* gelijken. Deze atypische *Langhans* sche cellen hebben dezelfde regelmatige en

¹⁾ Bij de beschrijving van praeparaten werden bijzonderheden der celsoorten in het granuloom beschreven onder de volgnummers I, II, III en IV.

fijnmazige schuimstructuur, maar slechts enkele peripheer gerangschikte kernen, soms slechts langs een klein gedeelte van den celwand een korte reeks vormend.

In deze cellen, één- tot meerkernige cellen, reuzencellen van verschillende typen, en morphologische overgangen daartusschen, kunnen vacuolen voorkomen. Het aantal afzonderlijke vacuolen per cel (te onderscheiden van de mazen der schuimstructuur), is zelden grooter dan één. De afmetingen loopen echter zeer sterk uiteen. Er kan geen scherpe grens getrokken worden tusschen de allerkleinste vacuolen en de mazen van een grove schuimstructuur. De vacuolen kunnen echter ook zóó groot worden, dat ze niet meer als intracellulair kunnen worden onderkend; deze worden „vacuole-achtige holten” genoemd.

De ligging der vacuolen, zoo lang deze klein zijn, kan in de cel verschillend zijn; de grootere liggen echter meestal peripheer. De kernen worden, naarmate de vacuolen grooter zijn, terzijde gedrukt en liggen ten slotte als langgerekte donkere kernen tegen den rand der vacuole aan. Bij éénkernige cellen ontstaat aldus den zegelringvorm; bij meerkernige en reuzencellen ontstaan allerlei onregelmatige vormen en vacuolaire uitpuilingen van het cellichaam.

De grens tusschen een duidelijk intracellulaire vacuole en een niet meer intracellulaire vacuole-achtige holte is niet scherp te trekken. Bij vele van deze holten is echter duidelijk te zien, dat de omranding gevormd wordt door het protoplasma van meerdere granuloomcellen; soms ligt er ook wel een andere celsoort, lymphocyt, zelden polymorphkernige leucocyt, tegen aan. Deze vacuole-achtige holten hebben dus geen eigen omwanding, het zijn geen gepraeformeerde holten, maar ze zijn omringd door cellen van het granuloom.

De afmetingen van vacuolen en vacuole-achtige holten zijn, in het algemeene granuloomtype, als regel van klein (beneden 25 micra) tot middelmatig groot (25 tot 75 micra), soms echter ook grooter. Bijzonder groote holten kunnen voorkomen, maar behooren niet tot het algemeene granuloomtype; ze worden hiernà afzonderlijk besproken.

Het aantal vacuolen en vacuole-achtige holten loopt bij verschillende ziektegevallen sterk uiteen. Bij buffel no. 250 (geval VII) was het aantal soms zóó groot, dat ze ontelbaar waren en in

sommige gedeelten van het praeparaat naar ruwe schatting 50% van het gezichtsveld in beslag namen (III). Bij alle andere buffels was het aantal steeds belangrijk minder, maar toch zóó groot, dat een aantal van minder dan 20 per gezichtsveld bij 54-malige vergrooting als „weinig” werd beschouwd, van 20 tot 50 als „middelmatig veel”.

De vorm is steeds rond tot rond-ovaal, met gladde randen. Met deze „gladde” randen wordt *niet* bedoeld, dat er een geaccentueerde wand zou zijn, maar dat de zoom der holte niet onregelmatig of gegolfd is. Uit het feit, dat de *vele* waargenomen vacuole-achtige holten steeds rond tot rond-ovaal waren, *nimmer* langwerpig, kanaalvormig of vertakt (zooals b.v. bij bloedvaten), kan met zekerheid worden geconcludeerd, ook zonder onderzoek van seriecoupes, dat het inderdaad afgesloten bolvormige holten zijn en *geen* kanalen. Hiervoor pleit ook de morphologische overgang van intracellulaire vacuolen tot vacuole-achtige holten.

Op grond van dezen bolvorm hebben de afmetingen der holten in coupepraeparaten slechts een relatieve waarde, daar ze doorsneden kunnen zijn van een randgedeelte van den bol. Kleine holten in een coupe kunnen doorsneden zijn van een grooten bol. Een absolute waarde mag echter, bij het waarnemen van vele holten, wél gehecht worden aan de *maximale* afmetingen, die in een praeparaat worden waargenomen.

De aanwezigheid in allerlei morphologische overgangen van de verschillende celtypen, vacuolen- en vacuole-achtige holten, maakt het onmogelijk een scherpe indeeling van granuloomcellen te maken.

De vacuolen en vacuole-achtige holten maken in paraffinecoupes bij zwakke vergrooting als regel den indruk geheel leeg te zijn. Soms is echter bij deze vergrooting al te zien, dat er een onregelmatige, zwak rose tot blauwviolet gekleurde massa in ligt, die slechts een gedeelte van de holte in beslag neemt. Ook bij sterke vergrooting (immersie) zijn vele „holten” geheel leeg. In andere blijkt de hiervóór genoemde, zeer onregelmatige massa te liggen, als regel uiterst zwak gekleurd en nauwelijks te onderkennen, soms echter donkerder gekleurd (bij buffel no. 250, geval VII, was dat regel). Bij scherp toezien kan men op plaatsen, waar deze massa in geringe hoeveelheid aanwezig is, soms uiterst zwak en onregelmatig gekleurde staafjes of korreltjes onderkennen. Het kan echter ook

een geheel amorphe, structuurlooze massa zijn. Deze intra-vacuolaire massa in paraffinecoupes zijn gedeelten van den inhoud der vacuolen, die bij de eenvoudige kleurmethode in deze praeparaten nog niet geheel verloren zijn gegaan. De rose tot blauwviolette kleur van amorphe substanties wijst er op, dat zich in deze holten o.a. ook — zij het in zeer geringe hoeveelheid — eiwitten bevinden.

In de praeparaten met slijmkleuring kon geen enkele maal de aanwezigheid van slijm in vacuolen- of vacuole-achtige holten worden onderkend.

In gelatine-vriescoupes blijkt het beeld der schuimstructuur van granuloomcellen te worden veroorzaakt door vervetting van het cytoplasma; het beeld der vacuolen en vacuole-achtige holten door groepjes, bundels of globi van bacillen, dan wel granulaire korrelig verval daarvan. Bovendien bevatten de vacuolen en vacuole-achtige holten vet en met gelatine geïmpregneerde gedeelten (zie hoofdstuk IV a).

De vervetting van granuloomcellen kan gradueel verschillen. De zwakste vorm hiervan is die, waarbij het cytoplasma a.h.w. bestoven is met uiterst fijne en grovere geelbruine bolletjes of korreltjes, dan wel een geelbruin onregelmatig gespikkeld beeld vertoont. Bij sterkeren graad van vervetting is het cytoplasma nagenoeg egaal helgeel gekleurd. Hierbij moet in aanmerking worden genomen, dat in gelatinecoupes de kleurdifferentiatie van helgeel tot geelbruin slechts een relatieve waarde heeft, daar ze mede bepaald wordt door de quantitatieve verhouding tusschen vetmassa's, vetbolletjes of korreltjes en de hun bedekkende of omringende substanties (cytoplasma), die — o.a. ten gevolge der gelatine impregnatie — door haemaluin blauw worden gekleurd. Hierdoor kan het helgeel van vetmassa's een geelbruine kleur krijgen (zie III, 88/317). De bruine kleur van fijne vetbolletjes en korreltjes wijst dus meer op een quantitatief, dan op een kwalitatief verschil.

Behalve de vervetting, welke overeenkomt met de schuimstructuur der paraffinecoupes, komt vet ook voor in de vacuolen der granuloomcellen. Soms ziet men, in een geelbruin gespikkeld, dus matig vervet cytoplasma, een grover helgeel bolletje. Dit is het beginstadium der vorming van de vacuolen der paraffinecoupes, dan wel een randgedeelte van een groote vacuole. De kleur van het in vacuole-achtige holten aanwezige vet is steeds geel tot helgeel; het

is ter plaatse dus quantitatief overheerschend. De vervetting van deze vacuolen en vacuole-achtige holten kan overigens slechts worden besproken in verband met het voorkomen van bacillen en hun granulair-korrelig verval.

In de vervette cytoplasmata der granuloomcellen komen soms bacillen geïsoleerd voor. Vele granuloomcellen kunnen echter geheel vrij van bacillen zijn. Bij buffel no. 250 (b.v. volgnummer III — 88/317) was het aantal afzonderlijk liggende bacillen belangrijk grooter dan bij de andere buffels; ook het aantal globi was bij dit dier echter veel talrijker.

Als regel liggen bacillen in groepjes van enkele tot vele bijeen, en vormen aldus de globi, die in vacuolen en vacuole-achtige holten liggen. Ook hier geldt als algemeene regel, dat vele granuloomcellen geen bacillengroepjes en dus ook geen afzonderlijke vacuole bezitten; bij buffel no. 250 (b.v. volgnummer III) en no. 264 (XII) was hun aantal echter juist zeer groot en had dikwijls het meeren-deel der granuloomcellen een afzonderlijke bacillenhoudende vacuole.

Een bijzondere ligging van vele bacillen in het *plasma* van een cel is die, waarbij ze als een dunne krans van voornamelijk radiaal gerichte bacillen in het plasma van een *L a n g h a n s* sche reuzencel liggen, binnen de randstandige kernen.

Waar bacillen geïsoleerd of met enkele bijeen liggen, zijn het steeds gave staafjes. Waar ze groote globi hebben gevormd, zijn steeds ook reeds vrijliggende donkere granula en zuurvaste korrels aanwezig. Met het grooter worden der globi wordt het aantal gave staafjes dus relatief geringer. In de groote globi *kan* het korrelig verval overheerschend zijn, zelfs kunnen er gave staafjes geheel in ontbreken. Een duidelijke regelmaat hiervoor is er echter niet, behalve ten aanzien van de zeer groote holten (hiernà afzonderlijk te bespreken), waarin gave staafjes uitzondering zijn.

Een egaal rose-rood gekleurde amorphe tusschensubstantie is dikwijls tusschen bacillen en hun granulair-korrelige vervalproducten aanwezig. Veel waarde mag hier echter niet aan worden gehecht; het meer of minder volledige ontkleuringsproces kan hierbij een belangrijke rol spelen.

Kleine „holten” worden in den regel door de bacillenmassa geheel opgevuld. Dit kunnen dus werkelijke kleine globi zijn, dan wel het randgedeelte van een groote globus.

In middelmatig-groote en groote holten is dat niet altijd het geval; hier vult de globus dikwijls slechts een gedeelte der holte op. De verhouding tusschen bacillenmassa en het restant der vacuole of vacuole-achtige holte is daarbij zeer uiteenlopend, zonder vaste regelmaat. Meestal overweegt de hoeveelheid bacillen en ligt b.v. een globus excentrisch in de holte. De globi kunnen hierbij onregelmatig van vorm zijn, voor zoover hun oppervlakte niet tegen den rand der holte aanligt. Een bijzondere, veel voorkomende vorm is die, waarbij een meer of minder dikke krans van bacillen de vacuole tot aan den rand opvult, maar in het midden nog een met gelatine geïmpregneerde ruimte vrij laat, die concentrisch dan wel excentrisch van den bacillenkrans ligt. Deze vorm is morphologisch een logische vervolghfase van die, waarbij bacillen kransvormig gerangschikt zijn in het plasma van een reuzencel; hier ontbreekt nog slechts de centrale vacuolisatie, terwijl ook het bacillenaantal nog niet zoo groot is.

Voor al deze bijzondere vormen der globi geldt omtrent het voorkomen van granulair-korrelig verval hetzelfde, als hiervóór reeds werd vermeld. Ook in de kransvormige groepeerings van bacillaire elementen kan granulair-korrelig verval voorkomen.

De slechts gedeeltelijke opvulling van een belangrijk percentage der grootere vacuole-achtige holten door de globi werd op grond van het bacterioscopische beeld in uitstrijkpraeparaten niet in zoo sterke mate verwacht. Dit kan verklaard worden, doordat in uitstrijkpraeparaten a.h.w. op de globus, in coupepraeparaten in de globus met bijbehorende holte wordt gekeken. Het nut der gelatine-impregnatie als contrôlemiddel op de betrouwbaarheid der resterende leege ruimte is hier ten duidelijkste gebleken.

Bij vergelijking van praeparaten met afzonderlijke bacillen-, respectievelijk vetkleuring, schijnt het vet dezelfde plaats in vacuolen en vacuole-achtige holten in te nemen als de groepjes en globi van bacillen. Bij gecombineerde bacillen- en vetkleuring blijkt, dat bacillengroepjes en hun vervalproducten vrijwel steeds a.h.w. ingebed liggen in een vetmassa, die in de holten een iets grootere ruimte inneemt dan de bacillaire elementen, maar overigens nagenoeg dezelfde vormen heeft (de holte geheel opvullend; excentrische vetklomp; krans van vet). Soms is de hoeveelheid vet in en om globi van *gave* staafjes gering, maar hierin is geen regelmaat. Zelfs enkele

bijeen gelegen gave staafjes kunnen reeds in een helgeel vetklompje zijn ingebed. Er is dus *geen* duidelijk, morphologisch zichtbaar verband tusschen de aanwezigheid van vet in vacuolen en het verval van bacillen.

Waar in praeparaten met enkelvoudige bacillenkleuring een rose-roode, amorphe tusschensubstantie aanwezig is, neemt deze bij gecombineerde bacillen-vetkleuring de Sudankleuring aan. Het is ook opvallend, dat bij enkelvoudige vetkleuring in het egaal geel gekleurde vet als regel geen enkel spoor wordt aangetroffen van de vele, dicht opeen gelegen bacillen, granula of korrels, die er — blijkens de gecombineerde kleuring — toch ongetwijfeld in aanwezig moeten zijn. ¹⁾ Blijkbaar nemen de bacillen zelve eveneens de Sudankleuring aan.

Uit het morphologische beeld der granuloomcellen en uit hun functioneelen toestand (opname van bacillen in plasma of vacuolen) mag worden geconcludeerd, dat het actieve mesenchymcellen zijn van het type der macrophagen, die kunnen afstammen van weefsel-histiocyten, adventitiacellen of uitgetreden monocyten van het bloed (Dietrich). Of ook de vervetting een functioneele, resorptieve eigenschap is, zal hiernà nog afzonderlijk worden besproken.

Fibroblasten, fibrocyten, collagene vezelen.

Fibroblasten zijn, nà de granuloomcellen, het meest op den voorgrond tredende celtype. Ze liggen voornamelijk aan de peripherie, maar ook in het centrum van de celrijke weefselpakketten, vooral in de omgeving van capillairen en bloedvaten.

Collagene vezelen vormen in het granuloomweefsel een uiterst fijn samenhangend netwerk. De harde consistentie en het samenhangende karakter van het granuloom kan er door worden verklaard.

Fibroblasten en fibrocyten komen overigens voor in bindweefselbundels, primair reeds aanwezig of door fibroblastenwoekering in het granuloom gevormd. Bij deze zeer chronische processen is het moeilijk om van „jong” granuloomweefsel te spreken. Toch geeft het histologische beeld den indruk, dat er verschil bestaat in relatief jong en zeer oud knobbelweefsel. In het relatief jonge weefsel komen bindweefselbundels voor als grove, op normaal coriumbind-

¹⁾ In enkele praeparaten werden, in de vetsubstantie, bacillen onduidelijk waargenomen als een donkere omlijning van het bacillenlichaam.

weefsel lijkende bundels, voornamelijk aan de peripherie der knobels en tusschen de relatief jonge uitloopers. Overigens hebben bindweefselbundels het karakter van nieuw gevormd weefsel, bestaande uit straffe collagene vezelen, waarin naast fibrocyten ook veel fibroblasten voorkomen. Deze bindweefselwoekering, die in het granuloom een strijd voert met de woekerende granuloomcellen, kan ten slotte ook de overhand krijgen en leiden tot een fibreuze omvorming van het knobelweefsel. Dit beeld behoort echter niet meer tot het „algemeene granuloomtype”.

Elastische vezelen komen in het granuloom slechts voor in grootere bloedvaten. Te midden van het eigenlijke granuloomweefsel gaan ze verloren. Waar bindweefselwoekering plaats heeft, worden geen nieuwe elastische vezelen gevormd.

Lymphoïde cellen.

Met lymphoïde cellen worden bedoeld lymphocyten, plasmacellen, en morphologische tusschenvormen daarvan. Vele van deze celsoorten hebben namelijk een kern, waarin chromatinebrokjes een duidelijke excentrische rangschikking vertoonen (type radkern), zonder dat er een plasmarijk cellichaam met juxtannucleairen helderen hof (type plasmacel) bij aanwezig is. Het kunnen tusschenvormen van lymphocyt en plasmacel, maar mogelijk ook degeneratieproducten van deze laatstgenoemde celsoort zijn. Duidelijke plasmacellen zijn vrij zeldzaam.

In het granuloom zijn lymphoïde cellen, nà granuloomcellen en fibroblasten, het talrijkst. Het is echter nimmer een op den voorgrond tredende celsoort. Alléén bij buffel no. 250 (geval VII), in mindere mate ook bij buffel no. 264 (geval VIII), is hun aantal tóch nog vrij groot.

Ook komen ze pleksgewijs voor in grootere groepjes, follikelachtige ophoopingën, waarin als regel één of enkele capillairen kunnen worden onderkend. In de omgeving hiervan migreeren dan wel kleine ontstekingscellen, waaronder spaarzaam leucocyten, o.a. ook eosinophile, in het granuloomweefsel.

Leucocyten zijn in het granuloom zeldzaam en kunnen ook geheel ontbreken. Ook hier moet echter een uitzondering gemaakt worden voor buffel no. 250 (geval VII), in mindere mate ook voor buffel no. 264 (geval VIII). Vooral bij eerstgenoemden buffel, waarbij ook het aantal microörganismen, vacuolen en vacuole-achtige holten

bijzonder groot is, worden leucocyten steeds verspreid in het granuloom aangetroffen.

Epithelioïde cellen van het voor tuberculose karakteristieke type, met een chromatine-arme, nagenoeg leege, rond tot rond-ovale kern en geaccentueerden kernwand (waarop de chromatine a.h.w. is neergeslagen), komen in het granuloom wel voor. Het is echter geen op den voorgrond tredend kerntype. Tuberkelachtige celformaties met centrale necrose werden geen enkele maal gezien.

Mitosen werden geen enkele maal waargenomen. Dit behoeft bij een zóó chronisch proces ook niet te verwonderen. Het is bovendien nog zeer de vraag, of bij de vermeerdering der granuloomcellen wel een mitotische kerndeeling plaats heeft.

Bloedvaten.

Het granuloomweefsel is vaathoudend. De jonge uitloopers aan den rand (zie hiernà) vormen zich zelfs perivascular. Ook de periphere gedeelten van het granuloom bevatten steeds capillairen en kleine bloedvaatjes. In het centrum van het granuloom zijn capillairen en bloedvaten echter niet altijd te onderkennen in die gedeelten, waar granuloomcellen dicht aaneengedrukt liggen. Waar collagene vezelbundeltjes zijn gevormd, bevinden zich in de omgeving ook steeds capillairen tot dikwandige vaten. Het aantal capillairen en bloedvaten is meestal grooter dan voor coriumweefsel normaal is, dus vermeerderd. Pathologische afwijkingen worden als regel aan de vaten niet aangetroffen, nòch in het lumen of de endotheelbekleding, nòch in den vaatwand. Soms lijken endotheelcellen echter wat gezwollen, met een geringe intimawoekering; processen, die bij elk chronisch ontstekingsproces kunnen worden verwacht.

Lymphvaten konden geen enkele maal met zekerheid worden onderkend. Het voorkomen van pathologische processen in lymphvaten werd dus ook niet geconstateerd.

Zenuwen zijn in de randzône en uitloopers nog wel te onderkennen in de nabijheid van vaten, in het granuloomweefsel zelve echter als regel niet. De oorspronkelijk in het corium aanwezige kleine zenuwen moeten dus in den loop van de ontwikkeling van het granuloom te gronde zijn gegaan.

Bacillen. Geïsoleerd liggende bacillen worden wel eens aangetroffen, zonder dat ze duidelijk in granuloomcellen, vacuolen of

vacuole-achtige holten liggen. Dit zijn echter uitzonderingen op den algemeenen regel.

In andere dan granuloomcellen, b.v. in kleine infiltraatcellen, komen ze niet voor. Ook niet in het lumen, de endotheelbekleding of de wanden van vaten. Evenmin in zenuwen, voor zoover deze in het granuloom zijn te onderkennen. Of ze in lymphspletten of lymphbanen terecht kunnen komen, was uit het morphologische beeld van het granuloomweefsel niet te constateeren.

„Granuloom”. In het algemeene type van het granuloom treden proliferatieve ontstekingsprocessen (granuloomcellen en fibroblasten) sterk op den voorgrond, er is een specifieke ontstekingsoorzaak (de zuurvaste microorganismen) en er is een karakteristieke „architectuur”. Het geheel stempelt dit product van een zeer chronische ontsteking tot een echt infectieus granulatiweefsel, een „granuloom”.

Begrenzing, eilandjes en uitloopers van het granuloom. Klieren, haarfollikels en Mm. arrectores pili.

De begrenzing van de knobbels, die macroscopisch dikwijls zeer scherp is, blijkt dat bij microscopisch onderzoek nimmer te zijn.

Het onregelmatigst van vorm zijn die kleine granulomen, die geen compact samenhangenden knobbel vormen, maar als meer of minder groote eilandjes infiltratief tusschen de bindweefselbundels van het corium gelegen zijn. Te zamen vormen ze dan microscopisch een onregelmatig conglomeraat van granulomeilandjes, die bovendien vele kleine uitloopers afgeven (II — 21/69).

Bij de allerkleinste knobbeltjes (I — 12/9, macroscopisch 3×1 mm.), kan de begrenzing bij uitzondering wel eens scherp lijken bij zwakke vergrooting. Bij sterke vergrooting blijken de bindweefselcellen, die den haard omgeven, echter op meerdere plaatsen actief te zijn.

Bij vele knobbels (met uitzondering van die, waarin reeds bindweefselwoekering in de randzône plaats heeft) dringen vanuit de randzône uitloopers van granuloomweefsel tusschen de normale bindweefselbundels van het omgevende coriumweefsel in. Ook in die gevallen, waarbij zich rondom groote knobbels een dunne strook van enkele evenwijdig loopende collageveezelen, een dunne

kapsel, heeft gevormd. Die kapselachtige omsluiting is dan nimmer volmaakt, er bevinden zich zelfs eilandjes van granuloomweefsel tusschen de vezellagen der kapsel; de uitloopers daarbuiten hebben de dunne, onvolledig afsluitende kapsel, dus tóch kunnen passeeren. Die uitloopers maken den indruk relatief jong granuloomweefsel te zijn.

Bij knobbels met sterke bindweefselwoekering (hiernà afzonderlijk te bespreken) is de begrenzing evenmin scherp, daar hier de eilandjes van het granuloom door onregelmatig verloopende bindweefsel-septa met woekerende fibroblasten gescheiden zijn en deze onscherp begrensde septa zich aan de peripherie van den knobbel voortzetten. Zoowel de overgang der bindweefsel-septa met hun woekerende fibroblasten in het granuloomweefsel, als in het omgevende normale coriumweefsel, is daarbij infiltratief. Hierbij bevinden zich aan de peripherie eveneens door woekerend bindweefsel omgeven eilandjes van granuloomweefsel. Deze maken echter *niet* den indruk relatief jonge uitloopers te zijn, maar granuloomweefsel, dat door woekerend bindweefsel wordt verdrongen.

De „relatief jonge” uitloopers bevatten specifieke granuloomcellen, fibroblasten en kleine, als regel lymphoïde, infiltraatcellen. Ze bevatten nooit groote vacuole-achtige holten, maar slechts kleine tot middelmatige groote, die steeds weinig in aantal zijn. Het meest karakteristiek is echter hun ligging. Ze vormen zich duidelijk perivasculair, om bloedvaten en capillairen, waarbij het proces voortschrijdt langs het losse bindweefsel rondom die vaten en zich langs deze gepraeformeerde „wegen” indringt tusschen bindweefselbundels van het normale corium. Wanneer de granulomen in de oppervlakkige deelen van het corium liggen, worden door de uitloopers mantels van specifieke granuloomcellen gevormd om smeerklieren, zweetklieren en haarfollikels. Ook hier schrijdt het proces kennelijk voort langs het losse bindweefsel en rondom de capillairen, waardoor die organen worden omgeven. In de coupes zijn perivasculaire uitloopers, in de omgeving van een granuloom, te zien als meer of minder groote eilandjes. Hoe verder ze van het granuloom afliggen, hoe kleiner ze zijn. Zeer mooi zijn deze kleine eilandjes te onderkennen in praeparaten met vetkleuring, waarin de vervette, geel gekleurde granuloomcellen — ook al is het er maar één — zeer duidelijk opvallen.

Wanneer aldus enkele granuloomcellen, op verwijderden afstand van een granuloom, in de omgeving van een bloedvat worden onderkend en één of enkele bacillen bevatten, dan zou men kunnen denken, dat deze cellen ter plaatse uit adventitiacellen zijn ontstaan. Waarschijnlijker is echter, dat het migreerende granuloomcellen zijn, die de bacillen langs den weg, die de uitloopers volgen, naar de omgeving hebben versleept. Aldus kan het granuloom zich in zijn omgeving uitbreiden en, door uitgroeiing en conglomerereeren van eilandjes, vergrooten. Uit het klinische verloop van deze ziekte blijkt, dat dit in elk geval een uiterst chronisch proces moet zijn.

Waar klieren en haarzakjes in het proces worden betrokken, gaan deze door omwoekering van het „jonge” granuloomweefsel atrophisch te gronde.

Nimmer werden granuloomcellen of bacillen gezien in bloedvaten of capillairen, in klieren of haarzakjes, die door uitloopers van het granuloom als een mantel waren omgeven.¹⁾

De kleine zenuwen, die de vaten in het corium begeleiden, kunnen in de uitloopers meestal nog worden onderkend en zijn dus — in dit stadium — nog niet te gronde gegaan. Ook hierin werden nooit granuloomcellen of bacillen aangetroffen.

Een duidelijk morphologisch beeld van het versleepen van bacillen door de phagocyteerende, vervette granuloomcellen, waarin die bacillen vervolgens bacillenglobi kunnen vormen, werd gezien in een woekerende granulatie aan de neusopening, beschreven onder volgnummer IXX (80). Uitloopers van het granuloomweefsel dringen daar in tusschen spiervezelen van hier normaal aanwezig dwarsgestreept spierweefsel. De het verst vooruitgedrongen granuloomcellen zijn van hun celtypen relatief de kleinste vormen, zonder afzonderlijke vacuolen, vele met één of enkele naast elkaar gelegen gave staafjes. Waar spierbundels reeds grootendeels door granuloomweefsel zijn verdrongen, daar liggen ook reeds de grootere typen van granuloomcellen, met vacuolen en — in gelatine-coupes — met kleine globi van gave staafjes. Hier is duidelijk, dat

¹⁾ Het voorkomen van bacillen in haarzakjes werd wél waargenomen (zie hierna), maar niet in „uitloopers” van een granuloom.

granuloomcellen inderdaad migreeren en vervolgens tot grootere vormen van granuloomcellen kunnen worden.¹⁾

Door het ommantelen van klieren en haarfollikels met woekerende granuloomcellen blijkt duidelijk, hoe ze atropisch te gronde kunnen gaan. In knobbels of huidinfiltraten, die tot dicht tegen de epidermis aanliggen, kunnen deze huidelementen dan ook geheel verdwenen zijn en restanten ervan zelfs niet meer worden onderkend. Het langst intact blijven haarfollikels, vooral hun halsgedeelten nabij de epidermis. Ook *Mm. arrectores pili* gaan in granulomen te gronde.

Behalve in granuloomweefsel kunnen deze huidelementen echter ook te gronde gaan in subepidermale, granuloomweefsel vrije strooken boven groote knobbels (IX — 31, VII — 104), waar abnormale druk- en voedingsverhoudingen de meest waarschijnlijke oorzaak hiervan zijn. Ook ontbreken ze, wanneer straffe collagene vezelen in de plaats zijn gekomen van verdrongen granuloomweefsel (II — 21, VIII — 106).

Huidinfiltraat.

De bouw van een huidinfiltraat (IV — 63) verschilt in wezen niet van die der meer knobbelvormige, boven het huidniveau sterker bombeerende, granulomen. Een verschil is, dat de basis van het granuloom dicht langs de epidermis ligt, de diepere gedeelten uitstralen in het coriumweefsel. In het huidinfiltraat no. 63 (IV) zijn nog grove, onregelmatig verloopende bindweefselbundels van normaal coriumweefsel aanwezig. Huidklieren, haarfollikels en *Mm. arrectores pili* zijn echter in het centrum van het infiltraat reeds verdwenen. Het proces dringt, met de huid als basis, infiltratief door tot in de bovenste lagen van het stratum corium. De begrenzing is overal zeer grillig, met vele uitloopers en eilandjes, die daarbij vaten, huidklieren, haarfollikels en *Mm. arrectores pili* omgeven. Er heeft zich dus geen knobbel gevormd, het granuloom heeft in zijn groei geen bombeeren van het huidoppervlak ten ge-

¹⁾ Hoe dit vormen van groote granuloomcellen geschiedt, door samenvloeiing van cellen, amitotische kerndeeling, of anderszins, blijkt uit het morphologische beeld niet.

volge gehad, maar is ontstaan door een zeer sterken infiltratieven groei langs de epidermis en in de richting der subcutis.

De epidermis zelve kan hierbij vrij blijven van specifieke ontstingscellen en microörganismen, die niet verder doordringen dan tot aan de basis der papillen.

In het huidinfiltraat 63 (IV) zijn er echter reeds teekenen, dat ook de epidermis in het proces zal worden betrokken (hyperaemie in het stratum papillare, dunne epidermis, breede papillen, locale migratie van niet-specifieke kleine infiltraatcellen in enkele sterk uitgezette coriumpapillen). Hieruit mag niet worden geconcludeerd, dat zulks voor huidinfiltraten karakteristiek is; het is meer een bij buffel no. 250 veel voorkomend verschijnsel.

Bindweefselwoekering.

De in het granuloom steeds voorkomende fibroblasten voeren a.h.w. een strijd tegen de woekerende granuloomcellen, waarbij op den langen duur de bindweefselwoekering de overhand kan krijgen en het granuloomweefsel zelfs geheel te gronde kan worden gebracht. Deze processen komen zeer duidelijk tot uiting bij materiaal van buffel no. 229 (geval IV), die gedurende zeer langen tijd in observatie is geweest.

Bij materiaal no. 36 (V) van dezen buffel en, in mindere mate, bij no. 9 (VI) van buffel no. 169 (geval II) bevinden zich bindweefsel-schotten in het granuloom, waardoor in de coupe eilandjes van granuloomweefsel soms geheel worden afgesloten. Ze bevatten straffe collagene vezelen, waarin naast fibrocyten ook veel fibroblasten voorkomen, de laatste vooral op grenslagen van bindweefsel-schotten en granuloomweefsel.

Bij materiaal no. 104 (VII), het duidelijkst echter bij no. 106 (VIII), beide van buffel no. 229, maar 3 jaar en 3 maanden later dan materiaal no. 36, is de bindweefselwoekering verder voortgeschreden.¹⁾ De septa zijn veel breder en sluiten kleine eilandjes van granuloomweefsel geheel af, collagene vezelen komen zelfs als smalle bundeltjes *in* de eilandjes voor. Bij no. 106 (VIII) is een

¹⁾ Materiaal no. 104 heeft ook nog andere bijzonderheden, die hier voorloopig buiten beschouwing blijven.

breede subepidermale strook van typisch littekenweefsel ontstaan, waarin nog slechts enkele restantjes van granuloomweefsel zijn te onderkennen. In een nabij gelegen knobbel komt een overeenkomstige, nog niet zoo ver gevorderde bindweefselwoekering voor. Granuloomcellen treden op den achtergrond; fibrocyten, fibroblasten, lymfoïde cellen en ook leucocyten gaan het beeld beheerschen. Er zijn ook „fremdkörper"-reuzencellen, die tegen vacuole-achtige holten (dus tegen globi) aanliggen.

Bloedvaten en capillairen liggen in deze „oude" granulomen voornamelijk in de bindweefselschotten. Van hieruit dringen soms jonge vaatspruiten in de resterende granulomeilandjes. Elastische vezelen worden bij dit woekeringsproces niet gevormd; het nieuwe straffe bindweefsel is er geheel vrij van.

De vetkleuring geeft een zeer mooi beeld van het indringen van niet vervette fibroblasten tusschen vervette granuloomcellen (V — 36); de tendenz tot fibreuze „omvorming" van het granuloomweefsel is zeer duidelijk.

Niet duidelijk is de rol, die hierbij de microörganismen spelen. Verspreid liggende bacillaire elementen zijn in geen der gevallen aanwezig; ze zijn alle a.h.w. gecondenseerd in de globi. Hierin bestaat dus overeenstemming. Bij materiaal no. 36 bevatten bijna alle globi uitsluitend granula en korrels; gave staafjes zijn hier zeldzaam. Bij het veel verder gevorderde „fibreuze" proces van materiaal no. 106 zijn echter juist voornamelijk gave staafjes aanwezig! Bacillen kunnen dus in de granulomen, die gedoemd zijn door bindweefselwoekering te verdwijnen, nog tot op de allerlaatste momenten als gave staafjes in globi aanwezig zijn. Ze kunnen echter ook reeds veel eerder granulair-korreliq vervallen.

Een overeenkomstige bindweefselwoekering komt ook wel voor in de subepidermale gedeelten van een granuloom, waarin overigens nog geen algemeene vermeerdering van nieuwgevormd bindweefsel heeft plaats gehad. Daarbij kan de epidermis gestrekt worden, de papillen zijn dan geheel verstreken (II — 21/68; VII — 72).

Uit het zeer chronische klinische verloop bij buffel no. 229 (geval IV) en het histologische beeld van de knobbels van deze buffels, bij een tijdsverschil van 3 jaar en 3 maanden, kan worden geconcludeerd, dat het algemeen optreden van nieuw gevormd bindweefsel in granulomen een uiterst slepend verloop heeft. De strijd

tusschen granuloomweefsel en woekerend bindweefsel wordt pas op den zeer langen duur door laatstgenoemde weefselsoort overwonnen.

Necrose en verkalking.

Necrose komt in vele knobbels voor in den vorm van kleine, onregelmatig verspreide plekjes, die zonder demarkatiezōne in het levende granuloomweefsel liggen. In deze necrotische kleine plekjes blijven collagene vezelen nog lang als een samenhangend netwerk zichtbaar, waarmee de samenhangende consistentie kan worden verklaard. Ze bevatten als regel pyknotische kernresten, het beeld is dus niet dat van een gelijkmatig, amorph gekleurde massa. Kalkafzetting komt er bijna steeds in voor, hetzij als onregelmatig verspreide kleine kalkkorreltjes, dan wel als compacte kalkhaardjes. Ook in deze laatste ligt de kalk dikwijls als een opeenhooping van kleine kalkkorreltjes, dus als een amorphe kalkmassa. Het granuloomweefsel vormt er soms een dunne onregelmatige afkapseling van collagene vezelbundeltjes omheen.

Wanneer deze kalkhaardjes grooter zijn en ten deele uit kalkschollen bestaan, vormen ze de haarden, die macroscopisch het aspect hebben van een mortelachtige substantie, met harde, zandkorrelachtige stukjes er in. De daarbij *soms* als een dikvloeibare fijne pasta waar te nemen substantie is een met kalkvorming gepaard gaand product van weefselvervloeiing (XXII — 41). Etterig verval heeft hierbij niet plaats.

Het is waarschijnlijk, dat dit pasta-achtige karakter verband houdt met de kalksoort, die in dit weefsel wordt gevormd. In het granuloomweefsel komt namelijk opvallend veel vet voor; de aanwezigheid van vet is in het algemeen een praedispositie voor de vorming van vetzure kalk, waaruit andere kalkverbindingen kunnen ontstaan. Een overeenkomstige verkalking in dik vloeibaren vorm, waarbij vet en vetzure kalk een rol spelen, is bekend van de kalkjicht bij honden. Of in het granuloom van deze buffelziekte overeenkomstige processen bij de kalkvorming een rol spelen, zou nog afzonderlijk moeten worden nagegaan.

Behalve als kleine haardjes in overigens actief granuloomweefsel komt necrose in middelmatig groote en groote knobbels ook wel

voor in uitgebreiden vorm, vooral bij buffel no. 288 (geval III). De bijzonderheden van deze uitgebreidere necrose, die eveneens tot weefselvervloeiing kan voeren, zijn beschreven onder de volgnummers IX, X en XI. Dat een dergelijk uitgebreid necrotisch verval in groote knobbels echter even goed achterwege kan blijven, blijkt o.a. uit de beschrijving van het actieve granuloomweefsel van een grooten knobbel, opgenomen onder volgnummer XIII.

In de groote knobbels met uitgebreide necrose bevinden zich een dunne kapsel, actief weefsel, necrose, verkalking en eventueel ook weefselvervloeiing.

De kapsel, die niet dik is, bestaat uit enkele lagen van dunne evenwijdig loopende collagene vezelbundels. De knobbel wordt er niet geheel door afgesloten, daar tusschen die bindweefsellagen een eilandje van granuloomweefsel kan voorkomen en buiten de kapsel jonge uitloopers aanwezig zijn (IX — 31/78).

Het actieve weefsel vormt een strook aan de binnenzijde der kapsel (subcapsulair), is aanwezig tusschen de bindweefselbundels der kapsel (intracapsulair) en bevindt zich ook op kleine plekjes tusschen het necrotische weefsel in. Het karakteristieke van dat actieve weefsel is, dat het geen kleincellige infiltraatcellen bevat, dat er geen demarkatiezône van dergelijke cellen om het necrotische weefsel wordt gevormd, maar dat het voornamelijk is opgebouwd uit één-, zelden meerkernige groote schuimcellen, zonder vacuolen. Deze liggen in een netwerk van fijne collagene vezelen, waarvan ze de mazen opvullen; de celgrenzen zijn echter duidelijk te zien, het weefsel zal ter plaatse in geringe mate oedemateus zijn geweest. Dit weefsel bevat capillairen en enkele follikelachtige ophooping van lymphoïde cellen. Bij bacillen en vetkleuring blijkt, dat het vervette cellen zijn, die soms ook enkele granula en korrels van vervallen bacillen bevatten (IX — 31/200). Hun type komt dus overeen met dat van granuloomcellen, waarvan ze echter de jongste vormen zijn (als regel éénkernig, geen reuzencellen, ook geen vacuolen). Hun aanwezigheid rondom het necrotische weefsel, waarin vet van vroeger granuloomweefsel en korrelig vervallen bacillen aanwezig zijn, maakt het aannemelijk, dat deze cellen hier de functie van opruiming van necrotisch weefsel hebben te vervullen, in het bijzonder van bacillaire- en vettige vervalproducten. Hier mag dus de aanwezigheid van vet in de cellen van het actieve weefsel, althans

ten deele, als een functioneel resorptieve eigenschap worden beschouwd.

Alhoewel spaarzaam, komen in de intra- en subcapsulaire strook ook kleine vacuole-achtige holten en globi van gave staafjes voor. Naast de cellen, die als „opruimers“ fungeeren, zijn hier dus ook „uitgegroeide“ granulocellen met levenskrachtige bacillen aanwezig. Of deze cellen en globi hier primair reeds aanwezig waren, dan wel ontstonden na opname van afgevoerde, nog levensvatbare bacillaire elementen uit het necrotische weefsel, kan uit het morphologische beeld niet blijken.

Het actieve weefsel tusschen de necrotische gedeelten bevat — behalve de reeds genoemde schuimcellen — vacuolen en groote holten, overeenkomend met die, welke in het necrotische weefsel nog aanwezig zijn.

Het necrotische weefsel, waarin de knobbels grootendeels veranderd zijn, is onregelmatig van bouw. Kenmerkende eigenschappen van deze necrose zijn, dat er lang pyknotische kernresten in aanwezig blijven en dat er kalkhaarden in worden gevormd. Kalkkorrels komen er ook dikwijls verspreid in voor. Belangrijk is ook, dat *in het necrotische weefsel collagene vezelen als een samenhangend netwerk lang bewaard blijven*; op sommige plaatsen domineert het bindweefsel zelfs. Ook in de kalkhaarden zijn soms nog collagene vezelen te vinden. Dit verklaart het feit, dat de necrose van deze knobbels macroscopisch niet als een verkazing wordt waargenomen, maar dat de consistentie ervan harder is, de samenhang hecht, zoodat het zich niet van de sneevlakte laat afstrijken.

Ten slotte gaan echter ook de collagene vezelen te gronde. Necrotische stukjes, waarin dit slechts ten deele heeft plaats gehad, blijven nog als „weefselvlokjes“ aan de omgeving vastzitten, verbonden door nog intacte collagene vezelbundeltjes. Waar collagene vezelen geheel verdwenen zijn en ook veel amorphe kalkmassa's zijn gevormd, heeft weefselervloeiing plaats zonder dat etterig verval optreedt. Dit komt overeen met het macroscopische beeld, waarbij in groote knobbels weefselervloeiing wordt aangetroffen als een geelwit vocht, met kleine necrotische weefselvlokjes er in.

Overigens correspondeert het „actieve weefsel“ met de macroscopisch bruin-gele tot bruine kleur; het necrotische weefsel met de

macroscopisch gele tot geelwitte kleur, al naar de mate van verkalking, die hierbij optreedt.

Vet komt in necrotische haarden voor als fijne, geelbruin-, tot grove, geel gekleurde vetbollen.

De microorganismen toonen in necrotisch en verkalkt weefsel steeds hetzelfde beeld. De vacuole-achtige holten, waarin ze uitsluitend voorkomen (verspreid als geïsoleerde bacillen werden ze niet aangetroffen), blijven in het necrotische weefsel grootendeels bewaard; de kleine vervagen, de groote zijn in minder aantal aanwezig dan in het omgevende weefsel. In verkalkt weefsel zijn soms nog vacuole-achtige holten, als regel vervormd, aan te treffen; dikwijls echter niet meer. Steeds zijn de holten in het necrotische centrum gevuld met ophooping van granulair-korrelig vervallen microorganismen, die daarin op de reeds vroeger beschreven wijze zijn gegroepeerd (geheel opgevuld, kransvormig, enz.); óók als in het aangrenzende actieve weefsel voornamelijk gave bacillen voorkomen. In de randzône van het necrotische weefsel ziet men soms nog globi met gave staafjes; naar het centrum der necrose toe treden dan coccothrixvormen en granulair-korrelig verval meer en meer op den voorgrond (IX — 31/199). In het algemeen kan worden gezegd, dat in necrotisch materiaal bacillen gedoemd zijn tot granulair-korrelig verval, ongeacht de afmeting der globi; ook in de kleinste globi heeft dit proces plaats.

Behalve de hiervóór reeds beschreven wijzen van verkalking, kunnen ook bijzonder groote haarden van amorphe kalk optreden. Deze werden alléén gezien bij buffel no. 229 (VII — 104/186), aan het einde van den langdurigen observatietermijn van dezen buffel, in knobbels, waarin ook reeds breede bindweefselschotten waren gevormd. De grootste hiervan had een middellijn van 8 mm.; de omkapseling van deze haarden was duidelijk. Ze bevatten zelfs nog vacuole-achtige holten, met granulair-korrelig vervallen microorganismen.

Als oorzaak voor het ontstaan van necrose kan de toxische werking der microorganismen buiten beschouwing worden gelaten. De intra-cellulaire levenswijze hiervan en de aanwezigheid — in enorm groote hoeveelheden — in actief granuloomweefsel, sluit een toxische oorzaak voor het optreden van necrose uit. Waarschijnlijk

zijn circulatie- en voedingsstoornissen in het compacte weefsel der groote knobbels de oorzaak van deze necrotische processen.

Epidermis, pigmentatie, ulceratie.

Wanneer granuloomweefsel de epidermis dicht nadert, bevinden zich als regel toch nog dunne strookjes bindweefsel tusschen granuloom en opperhuid. De epidermis kan daarbij geheel normaal van bouw zijn, met een goed ontwikkeld corpus papillare en normale verhoorning. Veranderingen in de *pigmentatie* komen echter boven huidknobbels zeer veel voor, ook al is er een granuloomvrije subepidermale strook van enkele millimeters dik. Bij de beoordeeling van een vermeerderde of verminderde pigmentatie, waarbij rekening gehouden moet worden met de lichaamsstreek, waarvan een huidstukje afkomstig is, bleek de pigmentatie boven de huidknobbels als regel verminderd te zijn. Het meest overtuigend was dat in die gevallen, waarbij een verschil in de hoeveelheid pigmentkorrels werd waargenomen tusschen de huidgedeelten boven en terzijde van een knobbel. Bij een dergelijke, lokaal geleidelijk verminderde pigmentatie, is duidelijk te zien, dat het aantal pigmentkorrels afneemt, naarmate de epidermis meer boven het granuloomweefsel ligt. De verdeling der korrels over de diepere lagen der epidermis wordt daarbij ook onregelmatig en ten slotte zijn ze geheel afwezig (o.a. XX — 83/124). Het komt echter ook voor, speciaal bij de ziektegevallen V en VI, dat de pigmentatie juist het sterkst is boven het centrum van den knobbel (niet vermeerderd, maar normaal) en naast den knobbel afneemt (XXI — 40). Bij deze buffels, waar de depigmentatie der huid klinisch o.a. ook onregelmatig groote plekken besloeg, bleef bij dit proces het pigment boven het centrum van den knobbel dus het langst bewaard.

De donkere kleur boven het centrum van een knobbel kan echter óók veroorzaakt worden door de aanwezigheid van schubben, die op de epidermis liggen (VIII — 106).

Vermeerderde pigmentatie werd geen enkele maal waargenomen.

Op welke wijze de depigmentatie der huid tot stand komt en wat er de primaire oorzaak van is, kon niet worden onderkend. Dikwijls is het de eenige epidermale afwijking. De localisatie ten

opzichte van de huidknobbels is verschillend, zelfs tegenstrijdig. Pigmentlooze huidvlekken komen voor zonder eenige regelmaat en zonder dat er klinisch eenig verband waarneembaar is met de localisatie van huidknobbels.¹⁾ Een vermindering door phagocytaire opruiming is het echter in elk geval niet.

Atrophie van de epidermis. Hierbij worden de papillen breeder en lager, kunnen zelfs geheel verdwijnen. De cellen van de kiemlaag worden platter dan normaal en liggen onregelmatig gerangschikt. De basale laag van de epidermis verloopt ten slotte slechts licht gegolfd (XV) en kan zelfs geheel gestrekt worden (II — 21/68). Dit laatste werd echter alléén gezien na het optreden van bindweefselwoekering in subepidermaal gelegen granuloomweefsel.

Bij deze processen komen nimmer specifieke microorganismen of granuloomcellen in de epidermis voor. Ze zijn van secundaire aard, veroorzaakt door abnormale drukverhoudingen in het weefsel boven de bombeerende knobbels. Slechts bij uitzondering komen granuloomcellen en microorganismen voor tot *in* de papillen van het corium, die hierdoor breder en grooter worden en aldus de atrophie veroorzaken (IV). Maar ook kan atrophie van de epidermis optreden, wanneer er een granuloomweefsel-vrije laag van enkele millimeters dik tusschen knobbel en epidermis aanwezig is (VII — 104/186).

Verdikking der epidermis ten gevolge van een onvolledig verhoorningsproces en verminderde celafplating werd slechts een enkele maal waargenomen (IX).

Huidlaesies en ulceraties kunnen worden ingeleid door een sterke hyperaemie in het stratum papillare, ondanks er een smalle strook van het stratum papillare vrij van granuloomcellen is (XIV). Daarbij treedt dan ook een migratie van vele leuco- en lymfocyten op in de epidermis, welke lijden moet tot het klinische beeld van doorbraak met haemorrhagisch-purulente, maar voornamelijk haemorrhagische secretie. Microorganismen worden daarbij in de verwijde capillairen en capillairwanden niet aangetroffen; wél spaarzaam tusschen de migreerende kleine infiltraatcellen.

¹⁾ Of dit ook bij nader bacterioscopisch- en histologisch onderzoek zoo zal blijken te zijn, dient nog te worden onderzocht.

Maar óók kan de epidermis met de bovenste laag van granuloomweefsel necrotisch worden en als een korst blijven zitten, waarbij zich tusschen korst en granuloomweefsel een nieuwe dunne epitheelbekleding vormt (zie detailbeschrijving XV — 96/133, laatste gedeelte). Deze ontstaat, uitgroeïend vanuit de naar binnen omgekrulde epidermis aan de randen der ulcus, *onmiddellijk in aansluiting op het actieve, bacillen- en granuloomcellen bevattende weefsel*. Deze ulceraties zijn dus geen phagedenische-, moeilijk genezende zweren, maar er is een uitgesproken tendenz tot regeneratie; het granuloomweefsel toont een groote vitaliteit. Op deze wijze kunnen achtereenvolgens meerdere lagen necrotisch worden (ongetwijfeld door invloeden van buitenaf) en successievelijk worden afgestooten (zie ook XVI). Dit beeld komt overeen met de klinische waarnemingen bij knobbels, die telkens een dun oppervlakkig laagje verloren, waarbij een nieuwe granuleerende vlakte ontstond, die met een dun epitheelhuidje werd bedekt. Deze knobbels, die a.h.w. langzaam mechanisch werden afgeschaafd, konden op den langen duur aldus tot op het huidniveau worden teruggebracht (o.a. ziektegeval no. VI). Uit het histologische beeld blijkt tevens, dat op deze wijze, met de korsten, globi met gave bacillen kunnen worden afgestooten. Dergelijke ulcererende knobbels zijn een voortdurende bron van smetstofverspreiding.

Groote globi en groote „holten”.

Hiervóór werd het voorkomen van vele intracellulaire vacuolen en van vacuole-achtige holten, die niet meer intracellulair liggen, maar omringd zijn door meerdere cellen, als een algemeen voorkomend beeld reeds besproken. Ze zijn steeds meer of minder volledig gevuld met vet en globi van bacillen of granulaïr-korrelig verval daarvan. Wanneer de afmetingen grooter dan 75 micra waren, werden ze „groot” genoemd.

Er kunnen echter ook groote „holten” voorkomen, op overeenkomstige wijze gevuld met vetsubstanties en microorganismen, waarvoor de naam „vacuole-achtig” niet meer past. De grootste twee, waargenomen bij materiaal no. 110 (XII), waren respectievelijk 615×495 en 975×780 micra. Ze konden reeds met het bloote oog in de coupepreparaten makkelijk worden onderkend!

In de gelatine-vriescoupes bleef slechts bij één van deze holten de inhoud behouden. Er lagen donkere granula en zuurvaste korrels in, geen enkel gaaf staafje; de coupe der holte werd er geheel door opgevuld.

Groote holten van bescheidener afmetingen zijn beschreven onder de volgnummers V (waar ze nog relatief klein zijn), VII, X en XIII. Hierbij werden o.a. afmetingen waargenomen van 129×150 , 210×175 , 390×275 micra.

Hun vorm is rond tot rond-ovaal, soms daarvan iets afwijkend, met gladde randen. Waarschijnlijk zijn ook dit „holten”, en geen „kanalen”. Daar het aantal waargenomen groote holten echter niet zoo heel erg groot is, is hier een nader onderzoek in seriecoupes noodzakelijk, om de juistheid hiervan nader te toetsen.

Zijn het „gepraeformeerde” holten, waarin microörganismen zijn terecht gekomen en uitgroeid tot kolossale globi?

De omwandling van deze holten kan bestaan uit een één- tot meer-cellige laag van cellen (VII, XII), waarin afgeplatte kernen aanwezig zijn, kernen van het fibrocytetype, granuloomcellen, soms ook kleine infiltraatcellen. Als regel bevinden zich langs den zoom der holte geen collagene vezelen, wèl buiten de meercellige randlaag. Maar het komt ook voor, dat collagene vezelen onmiddellijk de holte begrenzen, zij het meestal niet over den geheelen omtrek (X). Er is dus éénerzijds een duidelijke overeenkomst met de „vacuole-achtige holten”, die óók door afgeplatte kernen, granuloomcellen, soms ook door enkele kleine infiltraatcellen omgeven kunnen zijn. Anderzijds is er een duidelijke neiging tot afkapseling, die echter blijkbaar moeilijk en onvolledig tot stand komt. Aanwijzingen, dat dit gepraeformeerde holten zouden zijn, meen ik hierin niet te kunnen zien.

Het komt ook voor, dat groote holten dicht tegen elkaar komen te liggen, gescheiden door een dunnen scheidwand (X, XIII, V), waarbij deze soms kan bestaan uit een slechts ééncellige laag van fibroblasten, fibrocyten en zeer fijne, zwak gekleurde collagene vezelen, eventueel ook met enkele kleine infiltraatcellen er tusschen (X). Zelfs werden éénmaal 5 groote holten gezien, die aldus achter en tegen elkaar lagen; de middelste, die dus aan weerszijden slechts een ééncelligen scheidwand hebben, wijken dan in hun vorm veel van het rond-ovale af (X). Dat op deze wijze holten, benevens hun

inhoud, kunnen confluereen tot grootere holten, is wel zeer waarschijnlijk. Ook de z.g. vacuole-achtige holten liggen soms zóó dicht bij elkaar, dat confluereen van deze holten aannemelijk is.

De inhoud der groote holten bestaat *nimmer* uit gave staafjes alléén. In het algemeen kan worden gezegd, dat het aantal gave staafjes relatief geringer wordt, naarmate de holten grooter zijn. De allergrootste holte (XII) bevatte — voor zoover dat in een enkele coupe tot uiting komt — uitsluitend granulair-korrelig vervallen microorganismen; bovendien een structuurlooze tusschen-substantie, die bij bacillenkleuring egaal rose gekleurd was. Vet komt in deze holten op de gebruikelijke wijze voor.

Behalve, dat de globi de holten niet altijd geheel opvullen (krans, excentrische globus) en er dus ruimten leeg blijven (geïmpregneerd met gelatine), komen bij deze groote bacillengroepen ook wel kleine leege ruimten tusschen de microorganismen voor, a.h.w. kleine vacuolen in de klompjes van bacillen of hun vervalproducten (o.a. IV — 63/66).

Bijzondere vacuolaire bouw van granuloomweefsel.

Bij drie knobbels, afkomstig van buffel no. 229 (geval IV) aan het einde van de langdurige observatieperiode van dit dier, werd een zeer bijzondere vacuolaire bouw van het granuloomweefsel gezien. De knobbels, waarin het voorkwam, hadden tevens reeds breede bindweefselschotten, groote kalkhaarden en groote holten met uitsluitend granulair-korrelig vervallen bacillen en vet. Het granuloomweefsel kwam er in voor als eilandjes, gescheiden door de breede bindweefselschotten. De bijzonderheden hiervan zijn beschreven onder volgnummer VII.

Die vacuolaire bouw is te beschouwen als een zeer grofmazige schuimstructuur van het cytoplasma der granuloomcellen, veroorzaakt door zeer sterke vervetting daarvan. Feitelijk is het dus de voor deze buffelziekte zoo karakteristieke vervetting van granuloomcellen in optima forma.

Microorganismen worden er niet in aangetroffen; deze komen alléén voor in de „groote holten”. De celkernen vertoonen duidelijke teekenen van degeneratie, pyknose en vervorming. Bovendien dringen, vanuit de bindweefselsepta, jonge vaatspruiten in de

eilandjes van granuloomweefsel binnen en komen kleine infiltraatcellen onregelmatig verspreid of als follikelachtige ophooping in dit weefsel voor. Kleine infiltraatcellen migreeren door de wanden der vaatspruiten.

Staat dit proces in verband met de aanwezigheid van de groote holten met granulair-korrelig vervallende microörganismen, de groote kalkhaarden, de jonge vaatspruiten in de granuloomeilandjes of de sterke bindweefselwoekering der tusschenschotten?

De laatstgenoemde factor kan worden buitengesloten, daar in twee knobbels, afkomstig van hetzelfde dier en verkregen op denzelfden dag, een even sterke fibreuze omvorming van het granuloomweefsel plaats had, zonder het optreden van dezen sterken — door vervetting veroorzaakte — vacuolairen bouw. In die knobbels ontbraken zoowel „groote holten”, als groote kalkhaarden en jonge vaatspruiten. Wèl waren er globi, tot middelmatig groot, van voornamelijk gave staafjes (zie volgnummer VIII).

Als oorzaken voor de sterke vervetting komen hier in aanmerking de aanwezigheid van vetsubstanties in de „groote holten” en van vet uit de necrotische (verkalkte) haarden. Deze factoren zouden, bij een functioneel resorptieve werking der granuloomcellen, vervetting hiervan kunnen veroorzaken. Door den verhoogden toevoer van voedingsvetten, ten gevolge van het optreden van veel vaatspruiten, kan echter ook een vermeerderde vetinfiltratie in de cellen plaats hebben, wanneer deze het toegevoerde vet niet kunnen verwerken. Het aantal factoren, dat hier gezamenlijk in beschouwing moet worden genomen voor de verklaring der bijzonder sterke vervetting is te groot, de invloed die elk hiervan op de granuloomcellen kan hebben te onbestemd, om uit het morphologisch beeld te kunnen opmaken, door welke factor voornamelijk de bijzonder sterke celvervetting, en dus de bijzondere vacuolaire bouw, wordt veroorzaakt. Waar dit beeld tot nog toe slechts bij uitzondering en onder bijzondere omstandigheden werd waargenomen, mag het echter niet als een voor deze granulomen karakteristiek beeld worden aangemerkt, ook al is het feitelijk een vervetting van granuloomcellen in optima forma.

Bacillen in haarzakjes.

Een bijzonderheid is het voorkomen van enkele kleine en middel-

matig groote globi met gave staafjes in het halsgedeelte van haarzakjes, dicht onder de epidermis, alléén waargenomen bij materiaal no. 63/66 (IV). Deze haarzakjes bevatten ter plaatse binnen de uitwendige wortelscheede geen haarschacht meer, maar zijn opgevuld met een — ten deele parakeratotische — hoornmassa. In deze hoornmassa liggen de genoemde globi.

In de praeparaten is niet te onderkennen, hoe deze globi ter plaatse zijn gekomen. Denkbaar is, dat ze in het halsgedeelte van het haarzakje zijn binnengekomen, nadat de basis der haarzak reeds te gronde is gegaan. Het is dus niet à priori noodzakelijk, dat ze primair in de cellen der wortelscheeden zijn geweest of tusschen deze cellen door naar binnen zijn gedrongen.

De mogelijkheid, dat vanuit de haarzakjes infectiemateriaal naar buiten treedt, is dus aanwezig. Een belangrijke bron voor smetstofverspreiding zal het echter niet zijn, daar het geen algemeen voorkomende bevinding is en haarzakjes in de granulomen op den duur te gronde gaan.

Bloedvaten.

Afwijkingen van bloedvaten in het granuloom komen in het algemeen niet voor, behoudens verhoogde activiteit van endotheelcellen en intimawoekering (zie hiervóór).

Deze regel kent echter uitzonderingen. Enkele malen werden veranderingen aan den vaatwand gezien, met kleincellige infiltratie en veel collagene vezelen. Slechts éénmaal werden granuloomcellen aangetroffen in den wand van een groote vene (XI).

Thrombose en onvolledige vaatobliteratie werd enkele malen gezien, zonder dat granuloomcellen in vaatwand of -lumen aanwezig waren.

Bacillen of vervalproducten daarvan werden, ondanks ijverig zoeken, nimmer in bloedvaten of capillairen aangetroffen. Ook niet, wanneer capillairen verwijd en sterk met bloed gevuld waren, hetgeen enkele malen in granulomen werd waargenomen.

Lymphvaten.

Uit het histologisch onderzoek van lymphklieren van ziektegeval no. VII is gebleken (zie hierna), dat zich daarin bij dezen buffel

zuurvaste staafjes bevonden. In de praeparaten van huidknobbels kon echter geen enkele maal worden onderkend, dat bacillen in lymphvaten lagen.

Bij andere, ter sectie gekomen buffels, werden in uitstrijkpraeparaten van lymphklieren geen bacillen gevonden.

Het voorkomen van bacillen in lymphvaten is dus in elk geval geen op den voorgrond tredend verschijnsel.

Zenuwen.

In het centrum van een granuloom zijn de kleine zenuwen, die normaal in het corium de vaten begeleiden, als regel verdwenen. In jonge uitloopers en in de randzône zijn ze nog intact. Het te gronde gaan der kleine zenuwen in het granuloom wordt waarschijnlijk door atrophie veroorzaakt. Binnendringen van granuloomcellen of microorganismen binnen het perineurium werd geen enkele maal gezien; specifieke ontstekings-elementen komen in de zenuwen nooit voor.

Bij het onderzoek van een conglomeraat van kleine knobbeltjes bleek in de onmiddellijke omgeving hiervan een zenuw te liggen, die meerdere vezelbundels bevatte. Deze zenuw was volmaakt intact gebleven.

De eenige duidelijke pathologische veranderingen die aan zenuwen in het granuloom een enkele maal werden gezien, waren verdikking van het perineurium en bindweefselwoekering van het endoneurium (III); hetgeen als een product van een niet-specifieke chronische ontstekingsprikkel moet worden beschouwd.

Er werd dus geen enkele aanwijzing gevonden, dat het ziekteverwekkende microorganisme eenige voorkeur voor zenuwweefsel zou hebben.

Elastische vezelen.

Deze nemen in het algemeen af, naarmate granuloomweefsel optreedt. In uitloopers en randzônen zijn ze nog aanwezig, evenals in bloedvaten. Een enkele maal zijn ze in aantal vermeerderd bij intimawoekering. Maar nimmer gaat woekering van bindweefsel in het granuloom gepaard met optreden van elastische vezelen; nieuwvorming hiervan heeft in het woekerende bindweefsel niet plaats.

Slijm.

Ofschoon alle paraffinecoupes ook bij slijmkleuring werden onderzocht, speciaal op de aanwezigheid van slijm in vacuolen en vacuole-achtige holten, werd dit nimmer aangetroffen. Ook niet in die holten, welke bij haemaluin-eosinekleuring nog duidelijk restanten van den oorspronkelijken inhoud bevatten. De aanwezigheid van slijm in- of om bacillenglobi kan dus worden buitengesloten. Een contrôle hiervan in gelatine-vriescoupes werd niet noodzakelijk geacht. Het werd nagelaten, omdat daarvoor een afzonderlijk onderzoek van de kleuringstechniek en de waarde hiervan in gelatine-vriescoupes had moeten worden ingesteld.

SLIJMVLIESAANDOENINGEN.

Van de 5 ter sectie gekomen buffels was er slechts één (ziektegeval VII) met slijmvliesandoeningen, uitsluitend op het neusslijmvlies. De histologische bijzonderheden hiervan zijn beschreven onder de volgnummers XVII en XVIII.

Door vergelijking, in éénzelfde coupe, van de „gezonde” en de „zieke” zijde van het neusmiddenschot, kon de graad der slijmvliesveranderingen duidelijk worden onderkend.

Het voor huidaandoeningen zoo karakteristieke granuloomweefsel, met globi van microorganismen en vervette granuloomcellen, komt in de andoeningen van het neusslijmvlies eveneens voor; hierin zijn geen fundamenteele verschillen te onderkennen.

Aan den rand van zweren en granulatiweefsel is te zien, dat het granuloomweefsel alléén aanwezig is in de propria mucosae en de oppervlakkige klierlagen. Naar het centrum van de processen toe, worden meer en meer ook de diepere klierlagen en de epitheliale slijmvliesbekleding aangetast. Daarbij wordt het meerrijge cilinderepitheel tot een dunne laag van platte epitheelcellen, om ten slotte in het centrum van een zweer geheel te verdwijnen. Naar de diepte toe dringen granuloomcellen in tusschen de klierpakketten en tusschen de tubuli en acini, waarbij het klierweefsel op den duur geheel wordt verdrongen. Hierbij gaan kleine niet-specifieke infiltraatcellen, die in de slijmvliesandoeningen talrijker zijn dan in huidaandoeningen, aan de indringende granuloomcellen

vooraf. Klieren en uitvoergangen kunnen dus geheel te gronde gaan en vervangen worden door granuloomweefsel. Waar lumina van klieruitvoergangen, tubuli en acini nog duidelijk te onderkennen zijn, worden hierin nimmer granuloomcellen of bacillen aangetroffen; ook in de kliercellen zelve komen geen bacillen voor. De submucosa blijft lang vrij van granuloomweefsel; de veranderingen beperken zich hier tot verdikking der bloedvaten en het optreden van niet-specifieke, perivasculaire infiltraten. Alleen nabij het centrum van een zweer komen ook in deze infiltraten enkele granuloomcellen en bacillenglobi voor.

In de naaste omgeving van een zweer treedt kleincellige infiltratie van lympho- en leucocyten in de oppervlakkige gedeelten meer en meer op den voorgrond. Vaten en capillairen blijven echter nog lang intact; er vormt zich een granuleerende zweerbodem. In necrotische oppervlakkige lagen is het aantal bacillenglobi gering, maar tot vlak aan de oppervlakte komen nog gave staafjes en coccothrixvormen voor. Waar lympho- en leucocyten talrijk zijn, is het aantal bacillen juist gering. Hier werden enkele malen duidelijk bacillen in leucocyten aangetroffen.

De verdikking en vermeerdering van bloedvaten is in het slijmvliesgranuloom sterker dan in de huidprocessen. Ook de kleincellige infiltratie van klierpakketten, als voorlooper van het indringen van granuloomcellen, is sterker, evenals de neiging tot ulceratie en etterig verval in het centrum van een zweer. Maar de processen kunnen ook tot woekerende granuleerende oppervlakten worden gevormd door het granuloomweefsel zelve.

In het perichondrale straffe weefsel en in het kraakbeen van het neusmiddenschot werden geen specifieke veranderingen aangetroffen. Wel ontstaan hier kleine, onregelmatige holten, waarin jonge vaatspruiten met perivasculair losmazig weefsel en enkele niet-specifieke ontstekingscellen voorkomen. Granuloomcellen of micro-organismen dringen hier niet in door. Dit is te beschouwen als een reactie op het naburige chronische ontstekingsproces.

Vaten komen in het neusslijmvlies normaal reeds veel voor. Ze zijn verdikt en in aantal vermeerderd, soms met duidelijke intima-woekering en gezwollen endotheelcellen. Nabij de ulcererende oppervlakten werd ook thrombose en vaatobliteratie gezien. Granuloomcellen of micro-organismen kwamen er niet in voor. Ook niet

op een plaats, waar uitloopers van granuloomweefsel indrongen tusschen de vele, dikwandige vaten van een vaatplexus in de diepere gedeelten van het slijmvlies. De granuloomcellen bleven hier steeds *buiten* het gladde spierweefsel der vaatwanden, vervolgden hun weg dus langs en tusschen de vaten.

Zenuwen, die in het neusslijmvlies normaal eveneens talrijk zijn, blijven in het granuloomweefsel nog lang intact. Binnen het perineurium werden nimmer specifieke granuloomcellen of micro-organismen gezien. Soms is het aantal collagene vezelen van het endoneurium vee meerderd en is het perineurium verdikt.

Vetkleuring laat o.a. duidelijk zien, hoe granuloomcellen tusschen klierpakketten kunnen indringen.

Bacillen werden aangetroffen conform bij de huidprocessen van dezen buffel. Veel bacillen lagen geïsoleerd of met slechts enkele te zamen, verspreid, maar meerendeels duidelijk in granuloomcellen. Alle globi, ook de grootere (bijzonder groote waren er niet) bevatten vrijwel uitsluitend gave staafjes.

Bacillen komen *niet* voor in kliercellen, lumina van klierpakketten, klieruitvoergangen, vaatlumina, vaatwanden en zenuwen. Slechts sporadisch werden geïsoleerde bacillen duidelijk in leucocyten gezien, alléén in ulcererende granuloomoppervlakten.

Macroscopisch normaal slijmvlies kan reeds granuloomweefsel met bacillen bevatten in de propria mucosae en de bovenste klierlaag. Dit werd bij een weefselstukje waargenomen aan de „gezonde” zijde van het neuskraakbeen. Hierbij moet echter in aanmerking worden genomen, dat ook aan die zijde van het kraakbeen, op niet ver verwijderden afstand, zweren en woekerende granulaties voorkwamen. Het kan dus het randgedeelte van zoo'n zweer of van granulatiweefsel zijn geweest.

LYMPHKLIEREN, INWENDIGE ORGANEN EN NIET-SPECIFIEKE PATHOLOGISCHE PROCESSEN.

Lymphklieren.

Van ziektegeval no. VII werden 10 regionale lymphklieren van huidknobbels onderzocht. In enkele lymphklieren werden de volgende processen gezien:

De randsinus is op sommige plaatsen verbreed. In deze randsinus, perifolliculair, liggen woekerende reticulumcellen. Ook in de follicels komen enkele groepjes van deze cellen voor; spaarzaam ook in het merg. In de randsinus liggen enkele „vacuole-achtige holten”.

Bij vetkleuring blijken de groepjes van reticulumcellen, die in de follicels liggen, de vetkleuring te hebben aangenomen.

Globi van bacillen of granulair-korrelig verval daarvan komen voor in de vacuole-achtige holten der paraffinecoupes. Kleine groepjes van bacillen, ook geïsoleerde staafjes en korrels, liggen hier en daar verspreid, o.a. in de vervette reticulumcellen. In vele van deze cellen zijn echter geen microörganismen te vinden.

Reuzencellen werden nergens aangetroffen.

In het algemeen is het aantal globi en bacillen gering en beperkt zich tot enkele gedeelten van de lymphkliercoupe.

Uit deze bevindingen blijkt, dat bacillen vanuit de huidprocessen langs lymphogenen weg de lymphklieren kunnen bereiken. Bij dit ziektegeval no. VII was het aantal bacillen in de huidprocessen het grootst; dit verklaart, dat in de uitstrijkpraeparaten van lymphklieren der andere ziektegevallen geen bacillen werden aangetroffen.

In de *inwendige organen* van ziektegeval no. VII werden geen bacillen gevonden.

Het onderzoek der *niet-specifieke pathologische processen* op zuurvaste staafjes leverde eveneens negatieve resultaten op. Hierbij bevond zich materiaal van het haemorrhagisch ontstoken duodenum en de lebmaag, benevens een klein pneumonisch haardje van ziektegeval no. III, een gethromboseerd bloedvat en de spoelvormig verdikte N. ulnaris van ziektegeval no. VII. In deze zenuw was wèl het aantal collagene vezelen vermeerderd; specifieke cellige infiltraten werden er echter niet in aangetroffen.

OVER BACILLEN, GLOBI, VERVETTING EN VACUOLISATIE.

Bacillen komen voornamelijk voor in vacuolen en vacuole-achtige holten. In de meeste gevallen zijn ze hierin a.h.w. gecondenseerd, te zamen getrokken. Naar verhouding van het groote aantal tot

globi gegroepede bacillen is het aantal verspreid liggende bacillen gering en kan soms zelfs geheel ontbreken; bij twee buffels (geval VII en VIII) was echter ook het aantal verspreid door het granuloomweefsel liggende bacillen groot. Van deze bacillen is de intracellulaire ligging in granuloomcellen meerendeels duidelijk.

Ondanks de phagocytiserende activiteit van de granuloomcel, gaat het microörganisme zich intracellulair ontwikkelen. Er worden bacillengroepjes gevormd, die in een vacuole — als regel één per cel — worden samen gebracht. Dit kunnen van den aanvang af kleine groepjes, bundels of geheel met bacillen opgevulde globi zijn, maar ook — o.a. als logische vervolgfase van een kransvormige ligging in reuzencellen — direct reeds globi met een leege ruimte er in. In deze vacuolen ontwikkelen de bacillen zich verder, de globi worden te groot voor één cel, worden omringd door meerdere cellen en ten slotte kunnen ze — mede door confluereen van groote globi — zeer groote afmetingen aannemen.

Het bijzondere hierbij is, dat het gepaard gaat met een karakteristiek granulaair-korrelig verval der bacillen, met het optreden van vetsubstanties in en om de globi, maar óók met vervetting van granuloomcellen.

De groei der globi heeft aanvankelijk plaats in de cellen. De grootere, niet meer intracellulaire globi, blijven in nauw contact met de hen omringende actieve granuloomcellen. De zeer groote globi worden soms onvolledig door het omgevende weefsel omkapseld. Bij dit grooter worden der globi treedt daarin meestal een granulaair-korrelig verval op den voorgrond; bij de zeer groote globi zijn gawe staafjes zeldzaam of ontbreken geheel. Ook in necrotische haarden zijn de microörganismen gedoemd tot verval. Het opruimen van deze bacterieele vervalproducten gaat blijkbaar echter moeilijk; ze blijven in globusverband langen tijd liggen, zonder dat volledige afbraak en opruiming volgt.

De granuloomcellen gaan in hun strijd met de zich ontwikkelende microörganismen, waarvoor ze tevens het voedingsmedium zijn, niet te gronde, maar worden er door geprikkeld tot celvergrooting en vorming van een actief granulatiweefsel. Necrose van het weefsel komt wel voor, maar kennelijk niet als gevolg van de toxische werking der bacillen op het cellichaam.

De granuloomcellen toonen echter algemeen een duidelijke „ver-

vetting" van het cytoplasma. Is dit een degeneratieve-¹⁾ of een functioneel-resorptieve vervetting?

Hierbij dient in aanmerking te worden genomen, dat — behalve de toevoer van gewone voedingsvetten — ook vetsubstanties voorkomen in en om de globi; bacillen en hun vervalproducten zijn er a.h.w. in ingebed. Zijn deze vetsubstanties stofwisselingsproducten of vervalproducten van de microorganismen, of zijn het producten van het cellichaam, ontstaan onder invloed van de aanwezigheid der microorganismen? Zijn het *deze* vetsubstanties, die de algemeene vervetting van granuloomcellen op functioneel-resorptieve basis veroorzaken, of speelt *dit* vet daarbij slechts een ondergeschikte rol?

De beantwoording van deze vragen, die slechts in onderling verband kunnen worden beschouwd, is niet eenvoudig. Op grond van het morphologische beeld alléén kan men slechts tot hypothesen komen, waarvoor bovendien elk gegeven omtrent de biologie van dit microorganisme, zijn stofwisseling en chemische samenstelling, ontbreekt. Nadere gegevens omtrent de vetsoorten, die in het cytoplasma respectievelijk in de vacuolen liggen, zijn hierbij tevens onontbeerlijk.²⁾ Onder deze omstandigheden lijkt het mij praematuur, hierover uitvoerige beschouwingen en veronderstellingen te poneeren. Indien hier echter van *degeneratieve* vervetting van het cytoplasma der granuloomcellen sprake is, dan kan dat slechts die vorm van vervetting zijn, waarbij het deponeren van normale voedingsvetten het eenige teeken van celstoornis is (Dietrich).

Behalve bacillen en vet kunnen de vacuolen en vacuole-achtige holten echter ook nog een „leege ruimte" bevatten, die in gelatine-

¹⁾ Dietrich spreekt reeds van degeneratieve vervetting, wanneer door locale vermindering der celwerkzaamheid het normaal als voedingsstof toegevoerde vet niet verwerkt kan worden. Hierbij kan het deponeren van vet in de cel het eenige teeken van celstoornis zijn.

²⁾ In sommige praeparaten was er een duidelijk kleurverschil tusschen het vet in nog normale smeerklieren (oranjerood) en dat in vacuolen en vacuole-achtige holten (geel tot helgeel) en granuloomcellen (geel tot geelbruin). Waarschijnlijk zijn de vetsubstanties in het granuloomweefsel geen neutraalvetten, maar lipoiden en cholesterinen, of mengsels daarvan met neutraalvetten. Dit is echter maar een voorloopige veronderstelling. Belangrijk is vooral, of in vacuolen respectievelijk in vervet cytoplasma al of niet *dezelfde* vetsoorten voorkomen.

coupes met gelatine is geïmpregneerd. Hiervóór (hoofdstuk IV a) werd reeds uiteengezet, dat deze ruimten intravitaal gevuld kunnen zijn geweest met een eiwit-, slijm- of zouten bevattende waterige vloeistof, dan wel met glycogeen. De aanwezigheid van slijm kan op grond van het onderzoek met slijmkleuring worden buitengesloten. Het onderzoek op de eventueele aanwezigheid van glycogeen kan slechts geschieden door toepassing van bijzondere fixatiemethoden, waartoe nog geen gelegenheid is geweest. Of deze leege ruimten hydropische vacuolen of glycogeen bevattende bollen zijn, kan dus nog niet worden beslist.

ONTWIKKELING VAN HET GRANULOOM.

Het allereerste ontstaan van het granuloom is onbekend. Het materiaal, dat voor het onderzoek beschikbaar was, bevatte slechts granulomen, die reeds lang bestonden. De eenige processen, die omtrent het ontstaan van granulomen mogelijk eenige opheldering hadden kunnen geven (de acute huidverschijnselen der ziektegevallen V en VI), leverden geen bruikbare weefselcoupes op. Hoe microörganismen primair op de plaats der latere granulomen aankomen, hetzij langs de bloedbaan dan wel via de huid of het slijmvlies, moet dus in het midden worden gelaten.

Alhoewel de groei en de regressie van het granuloom een uiterst splendend verloop heeft, geeft tóch het histologische beeld eenige aanwijzing omtrent de wijze, waarop de ontwikkeling van het granuloom in zijn naaste omgeving moet worden gedacht:

Groei heeft plaats door het optreden van uitloopers met granuloomcellen, waarbij bacillen worden versleept, langs het losse bindweefsel om vaten, haarzakjes en klieren, indringend tusschen de normale bindweefselbundels van de omgeving, bij uitzondering tusschen dwars gestreepte spierbundels, als die aanwezig zijn (waargenomen in het weefsel nabij de neusopening). Van een versleepen van bacillen tot in de bloedbaan is geen enkele maal iets gebleken.

Bij het uitgroeien van deze uitloopers vloeien ze samen tot aansluitend knobbelweefsel, waarbij vermeerdering van bloedvaten en capillairen plaats heeft en het tusschenliggende normale weefsel, als regel coriumweefsel, haarzakjes, klieren en kleine zenuwen, te gronde gaat. Bacillen komen hierbij *niet* terecht in deze organen,

met uitzondering van haarzakjes; in het halsgedeelte hiervan kunnen globi bij uitzondering worden aangetroffen. Een belangrijke bron voor smetstofverspreiding kan dit echter niet zijn, daar deze haarzakjes, door den groei van het granuloom, ten ondergang zijn gedoemd.

Vervolgens ontstaat een strijd tusschen granuloomweefsel en woekerende fibroblasten, die op den zeer langen duur (vele jaren!) eindigen kàn met een fibreuze omvorming van het granuloom. Deze bindweefselwoekering heeft voornamelijk plaats in de omgeving van vaten en capillairen, waarbij zich eilandjes van granuloomweefsel en tusschenschotten van bindweefsel vormen. In het centrum van de celrijke granuloomeilandjes zijn capillairen niet meer te onderkennen.

Ook kan ulceratie optreden, die zich beperkt tot oppervlakkige lagen van het huidgranuloom en een groote neiging tot herstel der epitheliale bekleeding heeft. Op den langen duur kunnen knobbels, door het achtereenvolgens afstooten van meerdere oppervlakkige lagen, aldus worden „afgesleten”. Van het neusslijmvliesgranuloom — waarvan slechts een enkel geval voor onderzoek beschikbaar was — is omtrent het verloop der ulceratie nog weinig bekend. De ulceraties zijn ongetwijfeld wèl een belangrijke bron voor smetstofverspreiding.

Necrose treedt op, als onregelmatig verstrooide kleine plekjes, veroorzaakt door voedings- en circulatiestoornissen in het celrijke compacte granulatiweefsel, gepaard gaande met verkalking. In groote knobbels kan necrose ook in uitgebreiden vorm optreden, eveneens gepaard gaande met verkalking. Bij deze necrotische processen blijven collagene vezelen zeer lang als een samenhangend netwerk bewaard. Necrose en verkalking kunnen ten slotte voeren tot weefselvervloeiing, zonder dat etterig verval daarbij optreedt.

De microörganismen, die het weefsel tot granuloomvorming prikkelen, vormen bij deze processen globi, waarin naast gave staafjes ook granulaire-korrelige vervalproducten der bacteriën kunnen ontstaan, die langen tijd blijven liggen en blijkbaar moeilijk kunnen worden „opgeruimd”. Ten slotte kunnen ook zeer groote ophooping van voornamelijk of uitsluitend „vervallen” microörganismen ontstaan. Wat het uiteindelijke lot hiervan is, kon nog niet worden onderkend.

Bij deze processen zijn de meest karakteristieke microscopische beelden steeds:

I. De aanwezigheid van bacillen en (of) donkere granula en zuurvaste korrels, ingebed in vetsubstanties, in globusverband; in paraffinecoupes het beeld vormend van vacuolen en vacuole-achtige holten, die reeds bij zwakke vergrooting sterk opvallen.

II. De meer of minder sterke vervetting der cytoplasmata van granuloomcellen, zijnde één- tot meerkernige, polymorphe, groote cellen en reuzencellen, waaronder *L a n g h a n s s c h e* cellen; in paraffinecoupes het beeld vormend van een fijn- tot grofmazige schuimstructuur van dat cytoplasma, welke echter alléén bij sterke vergrooting is te onderkennen.

V. DIFFERENTIEEL DIAGNOSTIEK.

Het bewijs, dat deze huidknobbelziekte een infectieziekte is, veroorzaakt door een pathogeen zuurvast staafje, kon niet langs biologischen weg worden geleverd. De kweekproeven zoowel als de infectieproeven verliepen negatief; de vitaliteit zoowel als de pathogeniteit van het zuurvaste microörganisme zijn dus niet proef-ondervindelijk aangetoond.

Desondanks mag worden aangenomen, dat dit zuurvaste microörganisme het oorzakelijk agens van de ziekte is. Het werd bij alle ziektegevallen, bovendien ook bij de door K o k en R o e s l i onderzochte dieren en in ingezonden uitstrijkpraeparaten van buffels met overeenkomstige klinische verschijnselen, in totaal bij 21 dieren, aangetroffen. De bijzondere groepeerings- en het sterke granulaire-kerrelige verval zijn karakteristieke eigenschappen, waaraan het microörganisme steeds is te onderkennen. Bovendien verwekt het, zooals uit het histologisch onderzoek van de 8 onderzochte gevallen is gebleken, een karakteristieke weefselreactie, een specifiek granuloom, waarvan het beeld in al deze gevallen — behoudens gradueele verschillen — analoog was. Hieruit mag worden geconcludeerd, dat deze buffelziekte een infectieziekte is, veroorzaakt door pathogene zuurvaste staafjes. Een andere mogelijkheid is niet denkbaar.

Tuberculose kan worden buitengesloten op de volgende gronden:

De kweekproeven en de dierentingen, op uitgebreide schaal verricht, mede speciaal ter onderzoek op tuberkelbacillen, leverden steeds negatieve resultaten op. Tuberkelbacillen kunnen wel met enkele staafjes evenwijdig bijeen liggen en ook in grootere groepjes voorkomen, maar een groepeerings- tot bundels en globi, zooals bij deze buffelziekte voorkomt, bovendien gepaard gaande met een sterk granulaire-kerrelig verval, is bij tuberculose niet bekend.

Het feit, dat ophthalmo-tuberkulinaties enkele malen een positief resultaat opleverden, is onbelangrijk in vergelijking met het negatieve resultaat der cultuur- en dierentingen. Bovendien is een volkomen specificiteit der tuberkulinaties, ter onderscheiding van verschillende groepen van zuurvaste staafjes, niet te verwachten. Veel eer zijn de waargenomen negatieve reacties een duidelijke aanwijzing, dat deze ziekte geen tuberkulose is.

De localisatie der processen, uitsluitend in de huid, de subcutis en het neusslijmvlies, zonder dat de inwendige organen zijn aangetaast, is een voor tuberkulose niet aannemelijke praedilectie.

Het histologische beeld is o.a. gekarakteriseerd door de aanwezigheid van de reeds genoemde bundels en globi van bacillen en hun granulaire-korrelige vervalproducten, en de daardoor veroorzaakte vacuolen en vacuole-achtige holten. Zelfs kunnen grootere holten voorkomen. Een dergelijk beeld is bij tuberkulose geheel onbekend; het aantal bacillen is daarbij ook nooit zoo groot.

Andere verschillen zijn:

De sterke vervetting, namelijk het ingebed zijn van bacillen en globi in vetsubstanties, en de vervetting der granuloomcellen. Bij tuberkulose komt vervetting wel voor, maar niet in zoo sterke, op den voorgrond tredende mate.

De intracellulaire ligging van vele bacillen in levende cellen en de groote vitaliteit van het weefsel ondanks de aanwezigheid van vele bacillen. Het aantal extracellulair gelegen bacillen (met uitzondering van de groote globi) is naar verhouding gering.

Het ontbreken van omschreven, tuberkelachtige hardjes. Omschreven hardjes vormen zich bij de buffelziekte pas na bindweefselreactie.

De sterke bindweefselreactie in het granuloom, waardoor grillige eilandjes, geen tuberkels, worden gevormd, zonder kleincellige ontstekingsreactie in de randzone.

Het optreden van streepvormige uitloopers in het beloop van vaten, zonder vorming van afgeronde haarden.

Het vaathoudende karakter van het granuloom.

Wanneer necrose optreedt, dan geschiedt dat niet als een karakteristieke centrale regressie zooals bij tuberkulose, maar vormen zich onregelmatige hardjes.

De ulceratie is een oppervlakkige afstooting met neiging tot epithelisatie van de achtergebleven wondvlakte.

De invasie van bacillen in de lymphklieren van ziektegeval no. VII heeft geen tuberkuleuze veranderingen (tuberkels of diffuse infiltratie met sterk verval) ten gevolge gehad.

Paratuberkulose kan eveneens worden buitengesloten.

De localistie van paratuberkulose in de huid en in het neus-slijmvlies is onbekend.

De afmetingen der paratuberkelbacillen zijn opvallend veel kleiner dan van de bacillen der buffelziekte. In het algemeen moet een differentiatie op grond van de afmetingen van bacteriën zeer critisch worden beschouwd, maar hier is het verschil zóó groot en zóó opvallend, dat het een belangrijke waarde heeft.

De kweekproeven leverden negatieve resultaten op bij gebruikmaking van voedingsbodems, die voor het kweken van paratuberkelbacillen geschikt zijn, hetgeen proefondervindelijk gebleken is.

Het histologische beeld der darmaandoeningen is moeilijk te vergelijken met dat van huidaandoeningen. Paratuberkelbacillen vormen wel groepjes en hoopjes, maar geen groote globi, die te groot zijn voor intracellulaire ligging. De karakteristieke vacuole-achtige holten der buffelziekte komen in paraffinecoupes niet voor.

De paratuberkuleuze processen vormen in den darm geen knobbels, maar komen er diffuus in voor.

Paratuberkulose is een typische besmettelijke ziekte en eischt in zijn naaste omgeving steeds meerdere slachtoffers.

Paratuberkuleuze darmaandoeningen zijn bij de onderzochte buffels niet waargenomen.

Cutane en subcutane knobbels bij runderen in Amerika. Sinds 1921 verschijnen in de „Journal of the American Veterinary Medical Association” geregeld artikelen over „Skin-lesions” bij runderen, die als regel positief reageeren bij tuberkulinatie. Het is nog steeds een strijdvrage, of die processen wel van tuberkuleuzen aard zijn. Daines en Austin geven er een literatuurbespreking van en komen op grond van eigen onderzoekingen tot de conclusie, dat de ziekte te vergelijken is met de pseudo-tuberkulose van het schaap. Runnells geeft eveneens een literatuuroverzicht en onderzocht

histologisch 56 knobfels van 50 runderen, afkomstig uit ver uiteengelegen streken in Noord-Amerika. Hieronder waren 37 gevallen van tuberkulose, 15 pyogene abscessen, 3 knobfels veroorzaakt door vreemde lichamen en 1 door acariasis. Histopathologisch waren de eerstgenoemde karakteristiek voor tuberkulose, met centrale necrose en verkalking.

Er is dus nog lang geen uniforme opvatting omtrent den aard van die huidknobfels bij runderen in Amerika en ze schijnen ook niet uniform van oorzaak en samenstelling te zijn. Bovendien wijst niets op de voor de buffelziekte zoo karakteristieke groepeerings der bacillen, hun groote aantal, en het beeld der vacuolen en vacuole-achtige holten in paraffinecoupes. De cutane en subcutane knobfels bij runderen in Amerika komen dus niet in aanmerking voor een vergelijking met de huidknobfelziekte bij buffels.

Lepa bij den mensch komt echter wél in aanmerking voor een vergelijking met deze buffelziekte en wordt hierna in hoofdstuk VI afzonderlijk besproken.

Wormknobfels, die bij buffels in Nederlandsch-Indië voorkomen, veroorzaakt door „*Onchocerca gibsoni*”, kunnen klinisch worden aangezien voor „huidknobfels”. Bij een onderzoek, ingesteld bij 84 buffels aan het abattoir te Buitenzorg, werden bij 36 dieren, dus in 42% van het aantal gevallen, wormknobfels gevonden. Praedilectieplaatsen zijn in de eerste plaats de onderborst tusschen de beide voorbeenen, daarna de vóórborst, de spooraderstreek en de borstwand; ze kunnen echter ook op andere plaatsen voorkomen. Als regel zijn deze knobfels minder hard dan „huidknobfels” en op doorsnee te onderkennen aan de boorgangen der parasiet. Het microscopisch onderzoek op wormeieren en -larven is als regel positief, maar kan ook negatief uitvallen bij knobfels, waarin reeds verkalking of etterig verval is opgetreden. Een goede beschrijving met afbeeldingen van deze „*Onchocercosis*” wordt gegeven door Gilruth en Sweet.

Bij het aantreffen van knobfels in de huid bij buffels moet dus steeds ook aan wormknobfels worden gedacht.

VI. VERGELIJKENDE PATHOLOGIE.

Van de door zuurvaste staafjes verwekte ziekten komt lepra bij den mensch in aanmerking voor vergelijking met huidknobbelziekte bij buffels. Lepra is in de diergeneeskunde echter een nog onbekende ziekte, zoodat het wenschelijk is er een korte beschrijving van te geven. Binnen het bestek van deze publicatie kan dat, wegens de uitgebreidheid van de te behandelen stof, niet anders dan een zeer beknopt overzicht zijn. Daar het tevens als basis moet dienen voor de vergelijking met huidknobbelziekte bij buffels, wordt in het bijzonder een beschrijving gegeven van „lepra tuberosa”.

VI a. LEpra, IN HET BIJZONDER LEpra TUBEROSA BIJ DEN MENSCH.

Lepra werd bestudeerd uit handboeken, samenvattende artikelen, leerboeken en platenatlassen (Klingmüller, Jadassohn, Henderson, Kayser, De Langen en Lichtenstein, Babes, Frieboes, Unna, Jacobi). Voor zoover geen andere bronnen worden vermeld, werden hieruit de gegevens geput voor de hieronder volgende „algemeene beschrijving”, welke gevolgd wordt door „histo-pathologische bijzonderheden”.

ALGEMEENE BESCHRIJVING.

Lepra is een specifieke infectieziekte bij den mensch, die reeds in de oudste tijden voorkwam. Thans zijn de drie belangrijkste haarden Zuid-China, Britsch-Indië en Centraal-Afrika, maar de ziekte komt ook voor in Amerika, Australië en Europa. In het algemeen dus nog over de geheele wereld, in meer of minder sterke graad verspreid, zoowel aan kustplaatsen als in de binnenlanden, in laagland en in bergland. In vele landen is het aantal ziektegevallen echter uiterst gering. In Europa bestaan nog leprahaarden in Noorwegen, Zweden, IJsland, Finland, de Baltische staten, Rusland, Jougoslavië, het Donaugebied, Roemenië, Turkije, Griekenland, Kreta, Italië, Spanje, Portugal en Frankrijk. In Nederlandsch Oost-Indië is het een overal verbreide ziekte.

Lepra wordt veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*¹⁾, in 1873 het eerst door Hansen gezien en in 1879 door Neisser als een zuurvast staafje onderkend. De leprabacil is 1,5-4-6 micra lang en 0,2-0,35-0,45 micra breed, in het algemeen minder in afmetingen

¹⁾ De terminologie der lepra, die in verschillende landen nogal uiteenloopt, is thans internationaal geregeld door de „Conference on Leprosy”, in 1931 te Manilla gehouden.

variërend dan de tuberkelbacil. Zij kleuren zich met alle methoden, die voor tuberkelbacillen bruikbaar zijn, maar zijn makkelijker kleurbaar met waterige kleurstofoplossingen, terwijl bij lange ont-kleuring met zuren een deel der bacillen ontkleurd wordt. Deze quantitative verschillen hebben echter slechts weinig diagnostische waarde. De vorm is recht, zelden iets gebogen of geknikt, dikwijls met toegespitste einden, soms met kolfvormige verdikkingen. Eigen-beweging is nooit met zekerheid waargenomen. In de staafjes kunnen granula en ongekleurde gedeelten voorkomen, soms hebben ze ook korte vertakkingen. Dikwijls treedt de granulaire vorm, de coccothrixvorm, op den voorgrond, waarbij de bacil geen homogeen gekleurd staafje is, maar zuurvaste korrels als regel nog hun oorspronkelijk staafjesverband toonen. Meestal ziet men dan staafjes, stukjes van staafjes en den granulaire vorm naast elkaar voor-komen. Die granulaire vorm wordt veelal als een vervalproduct der bacil beschouwd, echter ook wel als een „Dauerform“.

Karakteristiek is de onderlinge groepeerings der bacillen tot bun-dels, z.g. *sigarenbundels*, waarin de staafjes of rijen van korrels naast elkaar liggen, en tot grootere hoopjes, de z.g. *globi*. Wanneer leprabacillen in groote hoeveelheden voorkomen, kunnen ze op grond van deze groepeerings van tuberkelbacillen worden onder-scheiden. Die groepeerings is differentieel-diagnostisch een belang-rijke eigenschap; alle andere onderscheidingsteekenen tusschen tuberkel- en leprabacillen zijn niet steekhoudend.

Pogingen, de leprabacillen te *cultiveeren*, zijn in den loop der jaren in groot aantal gedaan. Een zekere en diagnostisch bruikbare cultuurmethode is echter nog niet bekend; van de vele, vermeend positieve resultaten verdienen slechts enkele ernstig te worden be-schouwd. Wel gelukte het soms eenige vermeerdering van zuurvaste staafjes te verkrijgen, maar van een voortkweken in meerdere subgeneraties volgens methoden, die ook bij herhaling door andere onderzoekers overeenkomstige resultaten opleveren, is nog geen sprake. De moeilijkheid is bovendien, dat de eventueel gecultiveerde bacillen niet door dierproeven op hun „lepra“ natuur kunnen worden getest. Van de vele pogingen tot het kweken van leprabacillen mogen hier worden genoemd die van Emile Weil en Kedrowski, uit vroegere jaren; Shiga, Schlossmann, Wherry, Oliver, Schneider, Soule and Mc Kinley,

Peschkowsky en Malinin, uit de jaren 1929 t/m 1932; Timofejewsky, Bergman, Sitanala en Sardjito, die in z.g. weefselcultures kweekten, uit de jaren 1930 en 1933.

Over het voorkomen van *spontane lepra bij dieren* in leproserieën worden in de literatuur enkele, in vroegere jaren vermelde gevallen, steeds herhaald (bij een ezel volgens Simon d; honden, katten, papegaaien en varkens volgens den missionaris Brosse; de varkens kregen de ziekte al in 2 of 3 weken!). Sinds het vermelden van die gevallen, waarvan de overeenkomst met lepra niet overtuigend is aangetoond, zijn ze echter nimmer door nieuwe en bewijskrachtige publicaties bevestigd. Het is ondenkbaar, dat het voorkomen van spontane lepra bij dieren in leproserieën, als dat voorkomt, in de vele, over de wereld verspreide leproserieën, sindsdien niet meer zou zijn onderkend en gepubliceerd.

Sticker vond bij visschen zuurvaste staafjes, waarvan hij zelve betwijfelt, of het wel leprabacillen waren. De theorie, dat visschen een belangrijke infectiebron voor lepra bij den mensch zouden zijn, wordt thans niet meer erkend.

Nöller vond bij 2 zangvogels zuurvaste staafjes in milt, lever, darm, long, huid en hersenen; de processen leken histologisch het meest op lepra van den mensch en paratuberculose van het rund. Dierentingen werden helaas niet verricht; cultureel onderzoek, met negatief resultaat, wordt vermeld van één der beide gevallen.

Paratuberculose bij het rund wordt wel genoemd als een ziekte, die histologisch meer overeenkomst vertoont met lepra, dan met tuberculose, zoodat zelfs wel voorgesteld is om van paralepra der runderen te spreken. Het voorkomen, uitsluitend in darm en lymphklieren, maakt een vergelijking met de elders zetelende lepra-processen van den mensch moeilijk. Een belangrijk verschil is echter, dat paratuberkelbacillen kunnen worden gekweekt en dat ze constant veel kleiner zijn dan leprabacillen; de groepeeringsvorm is ook een andere.

Bij ratten komt spontaan een ziekte voor, het eerst onderkend door Stefansky en later ook door andere beschreven, o.a. Marchoux en Sorel, welke als een lepra-achtige ziekte wordt beschouwd. De benaming „Lepra murium” wordt echter nog niet algemeen erkend. De meest voorkomende vorm is de aandoening der lymphklieren; veel zeldzamer reeds is die vorm, waarbij spieren en

de huid worden aangetast. Ook inwendige organen kunnen processen bevatten. Als verschillen met menschenlepra worden door Marchoux en Sorrel aangegeven de groepeerings der bacillen, waarbij geen „bundels” of „globi” gevormd worden, en de gevoeligheid van grijze- en witte ratten, waarbij kunstmatige infectie mogelijk zou zijn. Die infectie beperkt zich echter bij cutane of intracutane applicatie tot een regionale lymphklier-aandoening. Andere proefdieren zijn ongevoelig, cultuurentingen zijn nog niet gelukt, histologisch is er overeenkomst met menschenlepra, de bacillen liggen o.a. voornamelijk intracellulair. Stefansky zag bacillen, intracellulair, in ronde tot ovale hoopjes liggen; zijn infectieproeven bij ratten verliepen negatief. Volgens Marchoux en Sorrel komt de verwantschap tusschen deze rattenziekte en menschenlepra ongeveer overeen met die tusschen aviaire- en humane tuberculose.

Het overgrootste meerendeel der leprologen staat thans nog op het standpunt, dat lepra door *kunstmatige infectie* op de gebruikelijke proefdieren niet, of althans niet als een zich verder ontwikkelende ziekte, kan worden overgebracht. Locale processen en veranderingen in de naaste omgeving zijn wel waargenomen, o.a. bij apen en in de voorste oogkamer bij konijnen (Stanziale, e.a.). Ook zijn wel veranderingen beschreven, die optraden op verwijderden afstand der infectieplaats. Souza-Araujo heeft in de laatste jaren de gevoeligheid van de muis voor lepra-infectie betoogd, maar erkent zelve de moeilijkheid van het probleem der kunstmatige infectie, omdat ook gedode leprabacillen overeenkomstige processen kunnen verwekken. De tot nu toe vermelde positieve resultaten van dier-entingen zijn in elk geval nog slechts spaarzaam, van een regelmatig aanslaan der infectie is geen sprake, evenmin als van opeenvolgende dierpassage. Ook de dierenting heeft dus nog geen diagnostische waarde.

De kunstmatige infectie van menschen heeft tot resultaat gehad, dat de overenting enkele malen waarschijnlijk gelukt is, maar die proeven waren toch niet in alle opzichten bevredigend, daar natuurlijke infectie niet met zekerheid kon worden buitengesloten.

Een specifieke, op Lepra ingestelde *serologische reactie* is tot heden nog niet bekend.

Diagnostische, *allergische reacties* zijn verricht met „Leprin”, „Lepromin”, e.d., bereid van bacillenrijke lepromen. Deze onder-

zoekingen, waarvoor in den laatsten tijd de belangstelling weer opleeft, dragen nog een experimenteel karakter. De reactie kan o.a. negatief zijn bij actieve lepra en positief bij gezonde contactpersonen.

Tuberkuline heeft als differentieel-diagnosticum geen waarde, daar de tuberkuline reactie bij lepralijders dikwijls positief uitvalt.

Over de *aetiologie* der lepra worden in handboeken uitvoerige hoofdstukken gewijd aan de vraag, of lepra wel een besmettelijke ziekte is en hoe de infectie tot stand komt. Aangenomen wordt, dat de leprabacil inderdaad de verwekker is van lepra en dat de ziekte kan worden overgebracht door een innig contact. De wijze van infectie is echter nog niet met zekerheid bekend; met groote waarschijnlijkheid is in vele gevallen het neusslijmvlies of de huid de „porte d'entrée”. De besmettelijkheid zou sterk wisselend, variabel en facultatief zijn; lepra ontwikkelt zich vooral daar, waar armoede en slechte voeding gepaard gaan met onreinheid en ongunstige hygiënische verhoudingen.

Klinische verschijnselen.

De *gemiddelde incubatietijd* wordt op 2 tot 7 jaar geschat, de uiterste opgaven variëren van enkele maanden tot 32 jaar. De beoordeeling der incubatietijd is echter uiterst moeilijk.

Indeeling in vormen. Er zijn enkele hoofdvormen, n.l.:

„Lepra tuberosa”. Hiertoe behooren alle bacillenrijke tumorvormingen, onverschillig of ze in oppervlakkige op diepe lagen van de huid, in zenuwen of andere organen zetelen, onverschillig of ze rondachtige, scherp begrensde knobbels of meer vlakke, uitgebreide infiltraten zijn.

„Lepra nervorum” waarbij lepreuze veranderingen zich uitsluitend of voornamelijk in de zenuwen zelf ontwikkelen. Wanneer deze vorm gepaard gaat met het optreden van huidvlekken, wat meestal het geval is, wordt ze „Lepra maculo-anaesthetica” genoemd. Als regel is de Lepra nervorum bacillenarm. Karakteristiek is hierbij, dat zich — althans in den aanvang — geen tumorachtige nieuwvormingen ontwikkelen.

„Lepra mixta”, waarbij de vorige twee vormen gelijktijdig of na elkaar optreden. Hiertoe behoort *niet* de tubereuze vorm, die zich aan zenuwen ontwikkelt.

De *eerste verschijnselen* kunnen onmerkbaar zijn; een geringe

huidlaesie, an- of hyperaesthetisch, die langen tijd onveranderd bestaan blijft; chronische geringe neusverschijnselen; lymphklierzwellingen. Ook komen „Prodomi” voor, algemeene verschijnselen, zooals gedepigmenteerde anaesthetische haarden, temperatuursverhoogingen, depressie, e.a., die jaren kunnen duren en niet steeds onderkend worden. Daarna verschijnen de huidsymptomen, soms in den vorm van helroode, niet of weinig verheven vlekken, soms reeds in het begin als knobbels, knobbeltjes en diffuse, meer subcutane infiltraties.

Bij den *tubereuzen vorm* kunnen erythemateuze vlekken, die ontstaan zijn, dikwijls geheel of gedeeltelijk verdwijnen, weer opnieuw uitbreken, eventueel met nieuwe koortsaanvallen, en geleidelijk tot typische cutane en subcutane knobbels en diffuse infiltraten worden. Diffuse verdikkingen komen vooral voor aan het gezicht, het eerst aan de wenkbrauwen en de oorlel, gecombineerd met vorming van knobbels en diffuse pigmentatie (*Facies leonina*). Knobbels komen overal voor, met een praedilectie voor de strekzijden der extremiteiten. Ze zijn rood tot blauw of bruinrood, geel tot bruin of nog donkerder, hard maar elastisch, glad, gewelfd en glanzend of onregelmatig, soms zeer klein (miliair) of grooter (papels), soms ook zeer groot van omvang (tot nootgroot) en sterk uitpuilend. In het algemeen groeien ze zeer langzaam.

U n n a zegt o.a. van het huidleproom, dat ze van mosterdkorrel tot pruimgroot zijn. De contour is scherp, de consistentie tot kraakbeenhard, de groei zeer langzaam; ze kunnen tientallen jaren onveranderd blijven. Ten slotte verdwijnen ze door atrophie of ulceratie, dikwijls na voorafgaande verweking van den inhoud. Lepromen veretteren niet uit zichzelf, wèl door accidenteele infectie, door trauma. Deze ulceraties, zelfs bij de oudste lepromen, worden uiterst snel weer met hoorn overdekt.

De knobbels kunnen aanvankelijk hyperaesthetisch, later hyp- of anaesthetisch, maar ook normaal-sensibel zijn. Later kunnen ze ulcereeren, worden met korsten bedekt, er ontstaan litteekens of centrale inzinkingen bij diepergaande verweking, de knobbels kunnen aldus geheel verdwijnen. Zelden worden ze fibreus omgevormd, worden harder en kleiner en kunnen aldus lang blijven bestaan. Of ze breiden zich uit met of zonder algemeene en locale ontstekingsverschijnselen, snel of zeer langzaam. Ruststadia wisse-

len af met het ontstaan van nieuwe, meer of minder talrijke knob-
bels. Daarbij komt verlies der wenkbrauwen en gedeeltelijk verval
der oorschelpen, roodheid, zwelling en verbreeding van den neus.
Chronische, dikwijls acuut beginnende rhinitis met bloedingen,
knobbels, zweren en korsten op het neusslijmvlies, verval en atro-
phie, polypeuze woekeringen, dikwijls met perforatie van het kraak-
beenige neusmiddenschot. Ulceraties en litteekenvorming aan de
lippen, den mond, de tong, de larynx. Elephantiatische verdikkin-
gen, vooral aan de onderste extremiteiten, met ulcera en mutilaties.
Ontstekingsachtige- en hypertrophische beenveranderingen, myosi-
tiden, gevoeligheid der beenderen. Dikwijls worden ook de oogen
aangetast. Als regel zijn de lymphklieren gezwollen, matig hard,
indolent, niet veretterend.

Moeilijker te diagnostiseeren zijn de infiltraten en knobbels in
de subcutis.

Bijna steeds zijn, bij langer bestaan der lepra tuberosa, ook de
zenuwen verdikt. De veranderingen aan de inwendige organen zijn
klinisch meestal niet te constateeren.

Het *verloop van den tubereuzen vorm* is zeer verschillend. De
duur der intervallen tusschen bestaande en weer nieuwe symptomen
loopen sterk uiteen en kunnen vele jaren lang duren. Ook kunnen
de verschijnselen sterk verminderen en zelfs kan schijnbare gene-
zing intreden, waarop na vele (tot 12) jaren weer nieuwe localisa-
ties optreden. *In het algemeen is lepra een eminent chronische
ziekte.* De duur van het geheele ziekteverloop kan eveneens zeer
verschillend zijn. Lepra kan 60 en meer jaren bestaan, maar ook
in 2—3 jaar tot den dood voeren. Vele lepralijders worden zeer
oud (tot 90 jaar). Zelfgenezing is mogelijk.

Een bijzonder verschijnsel is, vooral in het begin, maar ook
tijdens het verdere verloop, de intercurrente koortsaanval, de
„*Leprareactie*”, met acute erupties (erytheem, urticaria, papels),
dikwijls als overgang van den eenen vorm in den anderen, dikwijls
met herstel, zelden zeer acuut en snel tot een cachectisch stadium
voerend, waarbij de knobbels verweken en ulcerereen, localisaties
en complicaties aan inwendige organen ontstaan. In andere gevallen
kunnen symptomen van den nerveuzen vorm, speciaal mutilaties,
naast den tubereuzen vorm optreden, of de tubereuze vorm gaat

over in den nerveuzen, nadat de knobfels geatrophieerd en fibreus omgevormd zijn.

De *andere vormen van lepra*, die niet minder belangrijk zijn dan de tubereuze vorm en zeer veelvuldig voorkomen, worden hier slechts even aangeduid:

De *maculo-anaesthetische vorm* is vooral gekenmerkt door het optreden van maculae, huidvlekken, dikwijls symmetrisch, in wisselende kleur en grootte: zuiver erythemateus, gele tot bruine kleurschakeeringen, volledige of centrale hyperpigmentatie, volledige of gedeeltelijke depigmentatie, e.a. Ze gaan veelal gepaard met anaesthesiën, soms met een korte phase van locale hyperaesthesie. De *gevoelloosheid* is bij dezen vorm steeds een zeer belangrijk klinisch verschijnsel. Een veel voorkomend symptoom is ook het optreden van groote pemphigus blazen, die kunnen overgaan tot huidnecrose en genezen met witte of speciaal aan den rand gepigmenteerde of anaesthetische litteekens.

Andere huidsymptomen zijn perforerende zweren, panaritiën aan vingers en teenen, vasomotorische storingen, hyperkeratosen, verminderde zweetsecretie, depigmentatie der haren en haaruitval, e.a., die als *trophoneurotische storingen* der lepra worden beschouwd.

Een bijzondere vorm der huidlepra is de z.g. *tuberkuloïde vorm*, die het midden houdt tusschen maculo-anaesthetische en tubereuze lepra, en meer op histologische gronden, o.a. wegens het geringe bacillengehalte, als een afzonderlijken vorm wordt beschreven.

De aandoeningen der *grootte zenuwstammen* kunnen dikwijls klinisch als spoelvormige of knobbelige verdikkingen worden gevoeld en kunnen, al naar de localisatie en de graad der zenuwdegeneratie, tot de ernstigste processen lijden: symmetrische, groote anaesthetische plekken, storingen der reflexen, atrophie van spierweefsel, indringen van necrotische huidprocessen in diepere lagen, gangraen van beenderen en gewrichten, beenontkalking en verweeking, waardoor vingers en teenen tot onregelmatige kleine stompjes kunnen worden, en andere ernstige mutilaties.

De *lepra mixta* ontstaat meestal, doordat de tubereuze lepra als regel spoedig door enkele zenuwverschijnselen wordt gevolgd. De zuivere lepra tuberosa is bij den mensch betrekkelijk zeldzaam.

Pathologische Anatomie.

Macroscopisch zijn de lepromen op doorsnee wasachtig geel tot

bruinachtig rood en hard, in latere ontwikkelingsstadia bruinachtig doorschijnend en week. Necrose in den vorm van verkazing wordt algemeen aangegeven als gewoonlijk niet in lepromen voor te komen. Verweeking en verval komt voor, evenals sclerose door bindweefselwoekering.

De lymphklieren zijn meer of minder groot, iets week, roodachtig en aan den rand met gele knobbeltjes bezet, op doorsnee bont gevlekt, later worden de infiltraten meer en meer door bindweefsel vervangen.

Aandoeningen der inwendige organen komen, ook in de vroege stadia der ziekte, dikwijls voor. Macroscopisch zijn ze als regel niet te onderkennen, wel na systematisch en zorgvuldig onderzoek. Het meest zijn aangetast de milt, het beenmerg, de lymphklieren, de lever en de testikels. In vele gevallen is alléén de milt aangetast.

Microscopisch valt bij de tubereuze lepra vooral *het zeer groote aantal bacillen* en hun karakteristieke groepeeringswijze tot bundels en globi op, die, evenals de lepreuze veranderingen, als regel niet in de bovenste laag van het corium worden gevonden, maar onder de epidermis een smalle strook vrij laten. Deze regel kent echter ook uitzonderingen. De histo-pathologische bijzonderheden worden hiernà afzonderlijk besproken.

De *diagnose* der lepra is makkelijk, wanneer de ziekte in een der klinisch te onderkennen stadia is gekomen en bacillen in karakteristieke groepeeringswijze kunnen worden aangetoond. In alle verdachte gevallen wordt allereerst het neusslijmvlies onderzocht, omdat dit dikwijls bacillen bevat. Vindt men die hier echter niet, dan moeten ze in pathologische veranderingen van de huid worden aangetoond. Bij lepra tuberosa levert dat als regel geen moeilijkheden op; het aantal bacillen is hierbij zeer groot. Bij andere vormen kunnen bacillen echter ontbreken, ook al zijn de processen klinisch van lepreuzen aard.

De *prophylaxe* wordt nog steeds uitgeoefend door lepralijders zooveel mogelijk in leproserieën samen te brengen.

De *therapie*, die in de laatste jaren o.a. met Chaulmoogra-paraeparaaten wordt toegepast, schijnt gunstige resultaten te kunnen opleveren, mits de gevallen vroegtijdig in behandeling komen. Die behandeling moet echter jarenlang consequent worden toegepast, wil men kans op eenig succes hebben. Men beschouwt lepra thans niet meer als een ziekte, die à priori ongeneeslijk is.

HISTO-PATHOLOGISCHE BIJZONDERHEDEN.

Virchow (1864/65) merkte reeds op, dat de cellen in het leproom op het hoogtepunt der ontwikkeling een groote neiging hebben een soort van vacuolen te vormen, ter grootte van erythrocyten of lymphocyten. Hij vermoedde, dat deze vacuolen ontstonden door wateropname.

Iwanowsky (1880) onderzocht lymphklieren en vond daarbij, naast niet-specifieke irritatieve hypertrophie der klieren, ook vetophooping in de hypertrophische follikels en in de reticulumcellen. Het gezamenlijke beeld acht Iwanowsky karakteristiek voor lepreuze veranderingen der lymphklieren. Bacillenkleuringen werden door hem nog niet verricht.

Neisser (1886) maakt onderscheid tusschen de „vacuolen” der Virchow'sche lepracellen en „holten” (Hohlräume). De vacuolen zijn doorzichtig, a.h.w. dellen in de cel van gedegeneerd protoplasma en bevatten geen bacillen. Wèl zijn er bacillen *tusschen* de vacuolen. In de holten liggen bacillenglobi, die steeds rond tot rond-ovaal zijn en nooit slangvormig (Schlauchform). De bacillen vullen de ruimte geheel op of liggen alléén aan den rand. Het meerendeel der bacillen ligt *in* de lepracellen, waarmede hij stelling neemt tegen de opvatting van Unna en zijn school, die de intracellulaire ligging hardnekkig ontkennen. Unna's praeparaten zouden ten gevolge van de door hem toegepaste methodiek onbetrouwbaar zijn. (Unna droogde zijn praeparaten na ontkleuring boven de vlam!). Neisser zag leprabacillen wèl in endotheliën en vaatwanden, maar *niet* vrij in het lumen; óók niet in thromben. Behalve van vacuolevorming spreekt hij ook reeds van vettige degeneratie der cellen.

Hansen (1886) acht eveneens Unna's methodiek onbruikbaar voor celstudie. De bacillen liggen volgens hem *intra*-cellulair. Voor zoover ze tusschen cellen inliggen, mag men daarom tòch nog niet spreken van lymphspleten.

Neisser (1889) spreekt van een „gloea”, zijnde de gezamenlijke omhulsels van de bacillen. De vacuolisatie, het specifieke lepreuze degeneratieproces, komt vooral voor in oude lepromen. Deze vacuolehoudende cellen zijn voor lepra, wat coagulatieneecrose

voor tuberculose, en wat gumma respectievelijk littekenachtige nieuwvormingen voor lues zijn.

Rikli (1892) vond bacillen ook *in* de vacuolen der lepracellen, als ronde-, niervormige- of kransvormige hoopjes. Behalve cellen met vele vacuolen zijn er ook, met één groote vacuole en een halfmaanvormige kern er tegen aan: de zegelringvorm. Ook hierin liggen bacillen. Belangrijk zijn vooral zijn beschrijvingen van aandoeningen der tonsillen en van den pharynxwand, epiglottis en larynx. Hier vond hij groote bolvormige bacillen-ophooping; cellen conform tuberkelreuzencellen; Virchow'sche lepracellen; verspreide bacillen. De bolvormige bacillenophooping, 50 tot 60 micra groot, lagen niet meer in cellen, maar Rikli zag ze ook nooit duidelijk in lymphvaten liggen. Enkele leken te liggen in Langhanssche reuzencellen. Vele waren tijdens de technische voorbehandeling uitgevallen! Het waren bollen, geen kanalen. Die bacillenbollen bevatten dikwijls enkele leege gedeelten, de grootere hadden een groote ronde holte (kransvorm). Meerkernige reuzencellen omsloten deze groote bacillenhoopen dikwijls halfmaanvormig. De smalle plasmaring om de bolvormige bacillenhoop zou men kunnen verwarren met een endotheelbekleding van een vat. Volgens Rikli verwekken leprabacillen: Chronische ontstekingshaarden met matig veel kleincellige infiltratie en met ontwikkeling van bindweefsel; polymorphe, meestal groote cellen met blaasjesvormige kern; bijna steeds Virchow'sche cellen; hier en daar typische reuzencellen met meerdere groote, blaasjesvormige kernen, onregelmatig gerangschikt of wandstandig (type Langhans).

Philippson (1893) onderzocht histologisch de beginstadiën van lepra tuberosa bij een lepralijder, die erupties kreeg van hyperaemische vlekken. De vlekken maakten het gewone verloop door: ze bestonden meerdere maanden onveranderd, of ze gingen geleidelijk terug, of ze ontwikkelden zich in den loop van meerdere maanden tot kleine, erwtgrootte lepromen.

In de jongste vlekken liggen de bacillen in het lumen der capillairen; het verloop der capillairen is er aan te onderkennen. Het zijn dan steeds homogene staafjes. De oude bacillen buiten de vaten, in het weefsel, hebben wél reeds korrelig verval. Leucocyten treden weinig op den voorgrond; waar veel leucocyten zijn, zijn juist weinig bacillen. De sterk verwijde lymphruimten waren geheel bacillenvrij.

In het omgevende bindweefsel treden meerkernige cellen op; het meerendeel der cellen vertoont vettige degeneratie. Zoodra meerdere bacillen in een cel liggen, vertoonen ze den korreligen-, respectievelijk den coccothrixvorm. In alcoholpraeparaten hebben de cellen kleine tot 10-maal grootere mazen. De groote bevatten bacillenbollen; de kleine bevatten enkele bacillen of zijn leeg. Deze leegge plaatsen zijn vettig gedegeneerde protoplasmata; de met bacillen gevulde plaatsen en bollen zijn bacillenhoopjes, omgeven door vettig gedegeneerd protoplasma. De voornaamste weefselreactie is dus vermeerdering van cellige elementen en hyperplasie der bindweefsel-elementen, gevolgd door vettige degeneratie; overigens blijft het weefsel onveranderd en wordt, na verdwijnen van de vlekken, weer normaal. Elke bacillenkolonie in het protoplasma heeft om zich heen een vervetting, maar bovendien treedt, op verwijderden afstand hiervan, in het protoplasma dezelfde vettige degeneratie op. In endotheelcellen veroorzaken de bacillen geen vervetting. Philipson zegt, dat wat men in de leprahistologie „vacuolisatie” noemt, in werkelijkheid is:

I. bolvormige holtevorming („kugelige Lückenbildung”) van het protoplasma om de bacillen; waarschijnlijk een vervloeiing van het protoplasma;

II. kunstmatig gemaakte vacuolenvorming, door oplossing van vetten tijdens de bewerking (alcohol).

Specifiek voor lepra is de combinatie: vacuolisatie + vervetting + bacillen. Philipson geeft de volgende differentieel diagnostische vergelijkingstabel:

Lepreuze nieuwvorming.

Groote bindweefselcellen, Virchow'sche vacuolecellen en zelden reuzencellen.

Deze elementen zijn gelijkmatig naast elkaar gelegen. Bij „etwaigem Rückgang” eenvoudig verval.

Zeer veel bacillen.

Bacillen liggen in onderling verband.

Tuberkuleuze nieuwvorming
Rondcellen, epithelioïde en typische reuzencellen.

Deze elementen groepeeren zich tot knobbeltjes.
Typische verkazing.

Weinig bacillen.
Bacillen liggen solitair.

Het is opmerkelijk, dat P h i l i p p s o n in bovenstaande lijst de vette degeneratie, welke hij zoo belangrijk vindt, niet heeft opgenomen.

Voorts zegt hij, dat bij lepra de bacillen dikwijls korrelig verval vertoonen; men vindt ten deele nog intensief gekleurde korreltjes, verbonden door een fijne lijn, ten deele liggen ze geheel geïsoleerd, als „Körnchenhaufen”. In tegenstelling hiermee zijn tuberkelbacillen meestal gelijkmatig intensief gekleurd.

Volgens U n n a (1894) liggen bacillen in slijmklompjes (gloea) in lymphspleten, maar *niet* intracellulair. Het is niet duidelijk, waarom hij steeds van „slijm” spreekt en van „verslijming” der bacillen; deze meening schijnt niet te berusten op histo-chemische slijmkleuringen. (Zijn opvatting omtrent de extracellulaire ligging van leprabacillen wordt thans algemeen veroordeeld).

L i e (1894) noemt de reactie van het weefsel in verhouding tot het groote aantal bacillen gering; zelfs vaten in de nabijheid van bacillenhoudende cellen toonen geen afwijkingen (behalve als knobbels ontstaan zijn uit bacillen, aangevoerd per bloedbaan). Bij het grooter worden der knobbels gebeurt dat *om* de vaten. L a n g h a n s s c h e reuzencellen en kazige degeneratie zouden in lepromen steeds ontbreken. Als een biologische eigenaardigheid der leprabacil beschouwt L i e niet de vorming van groote bacillenhoopjes (globi), maar het korrelig uiterlijk der bacillen en het voorkomen van vacuolen in de bacillenhoopjes. Hij beschouwt dit als een afsterven der bacil, niet alleen voorkomend in groote, maar ook in kleine hoopen. Enkele bacillen sterven af, terwijl andere nog levenskrachtig blijven; ten slotte gaan alle te gronde en dan heeft de globus zijn uiteindelijke grootte bereikt. Groote globi conglomereeren door samenvloeiing.

K l i n g m ü l l e r (1900) zag bij maculo-anaesthetische vlekken ook typische L a n g h a n s s c h e reuzencellen en necrose.

U n n a (1910) geeft ten slotte toch toe, dat leprabacillen intracellulair kunnen liggen, namelijk in de reuzencellen, die de globi omgroeien. Hij houdt echter nog vast aan zijn slijmsubstantie (gloea), voorkomend bij afgestorven bacillen. Wat andere auteurs noemen „gevacuoliseerde V i r c h o w ' s c h e lepracel”, noemt U n n a een verzameling van bolvormige gloeadroppeltjes en geeft er den verwarring stichtenden naam „globuli” aan. Hij beschouwt het als

„plantenslijm”, niet als protoplasma-degeneratie, maar als een degeneratie van het lepra-organisme. ¹⁾ Het is duidelijk, dat U n n a de lepracel foutief beoordeelt; hij beschouwt den „vacuolaireren bouw” als „verslijmde globuli”, de kern als naakt, het protoplasma als afwezig, het geheel als een afgietsel van een lymphspleet.

Hij geeft ook afbeeldingen ²⁾ van reuzenglobi, waarvan hij zegt, dat ze niet dikwijls voorkomen, alléén na ongestoorde ontwikkeling der huidlepra, na tientallen jaren in tumorachtige knobbels. De geheele bacillaire invasie had zich daarbij in de globi en reuzenglobi geconcentreerd en zich hierin teruggetrokken; geïsoleerde staafjes waren zeldzaam. (De grootste globus, gemeten op deze afbeeldingen en omgerekend volgens de opgegeven vergrooing, *dus ruw berekend*, was 120×80 micra). U n n a zegt ook, dat deze globi bij het snijden der coupes makkelijk uitvallen.

F a v r e en S a v y (1913) bestudeerden een geval van acute nodulaire lepra in paraffinecoupes. De haarden bevatten voornamelijk bindweefselcellen, lymfoïde cellen, mastcellen, weinig plasma-cellen en groote gevacuoliseerde lepracellen. De vaten blijven bestaan, behalve bij zeer sterke infiltratie, daar ze dan verdrongen worden tusschen het celrijke weefsel. De V i r c h o w'sche lepracel is volgens F a v r e en S a v y een bindweefselcel. Men ziet alle overgangsvormen tusschen de kleine cel met één vacuole en weinig bacillen; daarna de middelmatig sterk gevacuoliseerde cel, rijk aan bacillen; vervolgens de groote gevacuoliseerde cel met weinig- en gedegeneerde bacillen, die het uiterste stadium van de cellulaire ontwikkeling zijn. Het is, alsof de bacillen in de bindweefselcel eerst proliferereeren, terwijl later regressie plaats heeft. In de grotere vacuolen zijn de bacillen ten deele gefragmenteerd, wijzend op geringere vitaliteit en komend verval. Bacillen komen voornamelijk voor in de lepracellen, niet in de epidermis, smeerklieren, haarzakjes.

¹⁾ Wat „U n n a” verslijming noemt, komt m.i. overeen met:

I. tusschensubstantie in bacillenglobi (rose bij bacillenkleurung, geel bij Sudan-kleurung);

II. vacuolaireren bouw van lepracellen (vetinfiltratie of hydropische vacuolisatie); dit noemt U n n a „globuli”.

²⁾ U n n a, P. G. Histologischer Atlas zur pathologie der Haut. 1910. Kleurteekeningen no. 299—302.

Enkele bacillen werden gezien in een zweetklier, het bindweefsel van een kleine huidzenuw, het protoplasma van vaatendotheel en -peritheel.

Cedercreutz (1921) geeft een algemeen overzicht van de moderne opvattingen van de histologie van het huidleproom, van lepracellen en gloea. Het voorkomen van Langhanssche reuzencellen in lepraweefsel acht hij door verschillende onderzoekers bewezen; differentieel-diagnostisch heeft de aanwezigheid van dit celtype geen waarde. Bij de beschrijving van zijn eigen onderzoekingen zegt hij o.a. van de kernen der lepracellen, dat ze dikwijls precies eender zijn als opgeblazen fibroblasten; het celplasma is sterk gevacuoliseerd. Hij zag ook Langhanssche reuzencellen en ronde vacuolen zonder georganiseerde wanden, die veel bacillen (globi) bevatten en waarvan niet kon worden onderkend, of deze globi zich in- of buiten de cellen hadden ontwikkeld. Het plasma der Langhanssche reuzencellen was bij Scharlachkleuring in vriescoupes geel gekleurd en scheen dikwijls op weg te zijn om tot een vacuole te worden. De lepracellen beschouwt hij als cellen, afstammend van bindweefselcellen, die sterk gedegeneerd („entartet”) zijn en in hun vacuolen lipoïden en cholesterinen bevatten. In vergelijking met tuberkels en syphilomen, treedt de vacuolisatie der cellen bij het leproom zeer sterk op den voorgrond en gaat hier gepaard met een lipoïdinfiltratie der cellen, die — zij het in veel geringere mate — ook in het syphiloom en in den tuberkel schijnt voor te kunnen komen.

Chuma en Gujo (1923) onderzochten het leproom met behulp van vitale kleuring, door sodacarmynoplossing respectievelijk „Tusche” in de knobbels in te spuiten. Zij onderscheiden in het leproom: een reticulum, dat zich erin ontwikkelt; lepreuze epitheloïdcellen; leucocytaire cellen (voornamelijk lymphocyten en plasmacellen). De hoofdmassa wordt gevormd door de lepreuze epitheloïdcellen. Bij verdere ontwikkeling krijgen deze meer een schuimig protoplasma; ten slotte worden ze tot de met vacuolen bezette lepracel. Zij maken dus onderscheid tusschen een *schuimcel* (epitheloïdcel zonder vacuolen, maar met schuimstructuur) en een *lepracel* (met grootere vacuolen dan de schuimstructuur), die er uit ontstaat. Zij zagen ook necrose en Langhanssche reuzencellen.

Uit hun onderzoek bleek, dat het leproom bestaat uit cellen, die kunnen „speichereren”. Die cellen zijn de lepreuze epitheloïdcellen en de lepracellen, waarbij echter de schuim, respectievelijk de vacuolen, vrij blijven. Die zelfde cellen bevatten ook leprabacillen. De voor histiocytaire cellen karakteristieke eigenschappen (speichereren, phagocytose), gelden dus ook voor de schuimige epitheloïden voor de lepracellen. Hieruit concludeeren Chuma en Gujo dat deze beide celsoorten histiocyten zijn, althans dat histiocyten een belangrijke rol spelen bij den opbouw van het lepreuze infiltraat. Mogelijk ontstaan er echter ook wel enkele van die celsoorten uit vaste bindweefselcellen.

Herxheimer (1923) deed bij een leprageval zeer uitvoerige histologische onderzoekingen, speciaal van lepracellen, met toepassing van vet- en lipoïdkleuringen. Als vergelijkingsbasis voor de huidknobbelziekte bij buffels is dat onderzoek zeer belangrijk:

Leprahaarden zijn opgebouwd uit bindweefselcellen, matig veel lymphocyten en plasmacellen, die nooit talrijk zijn, dikwijls in hoopjes liggend om kleine vaten; maar hoofdzakelijk bestaan de haarden uit cellen van één soort. Dit zijn groote, één- tot meerkernige cellen, met lichte, groote, blaasjesvormige kernen of met een kleine, donkere kern; ook ligt de kern wel aan den rand, meer ovaal, dan wel zeer smal en donker. Hun protoplasma is bezet met vacuolen, in aantal wisselend, waardoor de cel een schuim- of zeefstructuur heeft. Ook kan er één groote vacuole zijn met een plat aan den wand gedrukte kern, de zegelringvorm. Hiertusschen bevinden zich allerlei overgangen. De kleine haarden liggen perivascular, om klieren, haarfollikels, Mm. arrectores pili. Herxheimer zag hierbij nooit endovasculitiden, de cellen ontwikkelden zich niet uit vaatendotheliën, maar buiten de vaten, uit adventitiacellen en bindweefselcellen. Langersche reuzencellen en coagulatieneecrose zag hij niet.

Bij vetkleuring bleek dit een goede methode te zijn om lepracellen te onderkennen; *alle lepracellen nemen vetkleuring aan*. Er zijn echter ook leege vacuolen en vacuolen met een kransvormige ligging van vet. Op grond van histologische vetdifferentieeringsmethoden beschouwt Herxheimer dat vet voornamelijk als mengsels van cholesterine-glycerine-vetzuuresters met vrije vetzuren.

Bij bacillenkleuring liggen geïsoleerde bacillen en kleine groepjes

voornamelijk intracellulair, in perivasculaire cellen, maar soms ook in endotheliën. In de laatstgenoemde cellen worden echter nooit vacuolen gevormd, het worden nooit lepracellen. In vacuole-cellen ontwikkelen de bacillen zich, o.a. dikwijls kransvormig of de geheele vacuole opvullend, waarbij korrelig verval optreedt met roodgekleurde tusschensubstantie. H e r x h e i m e r neemt aan, dat deze massa's overeenkomen met de vetkleuring der vacuolen. Vele vacuolen zijn echter geheel leeg. Van de groote bacillenhoopjes is de intracellulaire ligging niet zeker; er liggen dan platte kernen op een rij omheen. Of deze hoopjes dan in lymphvaten liggen, kon H e r x h e i m e r niet met zekerheid onderscheiden.

Bij gecombineerde bacillen- en vetkleuring waren de bacillen in de cellen met sterke lipoïde degeneratie, vooral de groote bacillenhoopjes, niet meer gekleurd. ¹⁾ In de endotheliën, zonder vervetting, waren ze wèl goed gekleurd.

In huidzenuwen vond H e r x h e i m e r nooit bacillen of vacuolecellen, wèl sclerose.

In lymphklieren komen bacillen voor in reticulumcellen, die tot vacuole-cellen worden. Beide bevatten bacillen; in de vacuole-cellen zijn de vacuolen dikwijls leeg en ook het protoplasma bevat slechts enkele bacillen, „sonst erscheint er nur wie bestäubt mit einer Reihe kleiner unregelmäßiger Körnchen oder kurzer Stäbchen, welche zumeist wenig schön rot gefärbt erscheinen, offenbar Zerfallsmassen der Bacillen“. Bacillen kwamen hier niet voor in lymphocyten.

Het onderzoek van diverse inwendige organen wordt hier buiten beschouwing gelaten.

H e r x h e i m e r komt ten slotte tot de conclusie, dat de leprabacil in allerlei cellen *kan* voorkomen, maar dat hij alléén in cellen van het Reticulo-Endotheliale-Systeem (in uitgebreiden zin) oorzaak is van de vorming der „vacuole-cel“ of „Virchow'sche lepracel“; hierin ontstaan groote bacillenklompen (globi) en verval hiervan; hier is lipoïde degeneratie; hier is een actieve wisselwerking tusschen bacil en cel (phagocytose).

De ontwikkeling der lepracel zou geschieden door opname van bacillen, gevolgd door lipoïde degeneratie der cellen; vervolgens

¹⁾ Hierbij moet in aanmerking worden genomen, dat H e r x h e i m e r vermoedelijk vetkleurstoffen toepaste met aceton of hoog alcoholgehalte.

hydropische vacuolisatie (een sterkere degeneratieve celvorm); het ontstaan van een periphere bacillenkrans; vermeerdering der bacillen in de vacuole, gepaard met samenballing en verval; ten slotte volledig verval der bacillen, waardoor de vacuolen geheel leeg worden.

Pathognostisch voor lepra is het voorkomen van cellen met *vele echte vacuolen* (hydropische vacuolisatie), *lipoïde degeneratie*, het optreden van *typische bacillenhoopjes* en het voorkomen in *zeer groot aantal* van zulke cellen.

De z.g. „globi” (Neisser), „gloea” (Unna) en „brutne elementen” (Hansen) zijn volgens Herxheimer slechts de bacillenhoopjes, hun korrelijg verval en de rood gekleurde amorphe tusschensubstantie, die bij vetkleuring een gele kleur aanneemt, welke *vermoedelijk* veroorzaakt wordt door het verval der bacillen.¹⁾

Karakteristiek noemt hij, dat leprahaarden vaathoudend zijn, zonder endovasculitiden. Door sterke vermeerdering der cellen worden ten slotte de vaten echter toch dichtgedrukt en kan men zich voorstellen, dat aldus gunstige voorwaarden worden gevormd voor het ontstaan van necrose en het optreden van reuzencellen, zooals door andere onderzoekers wel is beschreven.

Uit een technisch oogpunt is nog belangrijk Herxheimer's opmerking, dat waarschijnlijk door diverse onderzoekers dikwijls van „vacuolen” werd gesproken, terwijl het feitelijk „fijn verdeeld vet” zal zijn geweest. Alleen goed gelukte vetpraeparaten bevatten beide naast elkaar, terwijl toch „zahlreiche anscheinende Vakuolen nur vorgetäuscht erscheinen”.²⁾

Marchoux (1923) beschrijft een geval bij den mensch, dat klinisch als lepra werd gediagnostiseerd. De daarbij voorkomende zuurvaste bacillen vormden compacte, afgeronde groepen, waarvan bijna alle bacillen tot onregelmatig gegroepeerde korrels vervallen waren, a.h.w. gepulveriseerd en bovendien ingebed in een lipoïde massa. Aanvankelijk gaf Marchoux aan dit microörganisme provisoir de naam van *Mycobacterium pulviforme*. Later concludeerde

¹⁾ Herxheimer verwerpt dus ook de opvatting van Unna en zijn school, dat er een „slijmige” tusschensubstantie, een gloea, zou zijn.

²⁾ Hier dringt zich de vraag op, of dit geen gevolg kan zijn geweest van de toegepaste techniek, t.w. gewone vriescoupes, geen gelatine-vriescoupes.

hij, op grond van infectieproeven bij ratten, dat de bacil hoogstwaarschijnlijk identisch was met rattenlepra. In den loop van één jaar veranderde het aspect van de microorganismen in het rattenlichaam van korrelig tot den bacilvorm en gedroeg zich als de rattenleprabacil.

Een overeenkomstig geval bij den mensch werd gezien, waarbij aanvankelijk gegranuleerde, als sigarenbundels liggende staafjes (karakteristiek voor lepra bij den mensch) aanwezig waren; 5 maanden later waren er alléén nog „gepulveriseerde" bacillen in lipoïdbollen te vinden. *Marchoux* vroeg zich af, of hier wederom sprake was van een mogelijke identiteit van lepra humanum en lepra murium, dan wel of lepra misschien in bepaalde streken (Antillen) in een bijzonderen vorm kan voorkomen.

Hij heeft het „granulaire stadium" van leprabacillen o.a. ook in de milt van andere lepragevallen gevonden.

Marchoux wijst vooral op het feit, dat de korrelig vervallen bacillen zijn ingesloten in een lipoïdbol, die oplosbaar is in vetoplossende middelen, zoodat ze bij het maken van „alcohol" coupes als regel uit de coupes verdwijnen. ¹⁾

Riecke (1925) beschrijft de cellen, die het voornaamste bestanddeel van het lepreuze infiltraat vormen, als protoplasmarijke cellen met groote ronde tot ovale kernen, met een wijdmazig chromatinenet met meerdere kernlichaampjes. Hierbij treedt kerndeformatie op, met inbochtigen en sterke vacuolisatie van het celplasma, en met overgangen van enkele kleine vacuolen tot vorming van een groote holte, die aan den rand nog maar weinig kernsubstantie heeft. Bij gecombineerde vet-bacillenkleuring van gewone vriescoupes zag hij staafjes en korrels ten deele in vacuolen, ten deele in lipoïd gedegenererde celprotoplasmas. De lepracellen kleurden zich met Sudan geelbruin. Hij betwijfelt, of alle lepracellen wel uit adventitiacellen zouden ontstaan en meent, dat vele ook wel uit histiocyten zullen worden gevormd. De vacuolen waren ten deele leeg, ten deele meer of minder geel gekleurd en gevuld

¹⁾ Tijdens een discussie naar aanleiding van een lezing van *Darier* merkte *Marchoux* o.a. op, dat lepracellen dikwijls zóó sterk vettig gedegeneroerd zijn, dat alle bacillen er bij de verwerking tot coupepraeparaten uitgaan (IIIe. Conf. internat. de la lèpre, pag. 182). Hij heeft dit dus ook waargenomen bij „echte" leprabacillen.

met bacillengroepjes of vervallen bacillen. Alle door verschillende auteurs bij lepra beschreven beelden (Virchow'sche cel, globi, gloea) beschouwt hij als toestandsbeelden, ontstaan door de voortschrijdende cel- en bacillendegeneratie.

Hij zag ook leprabacillen in endotheelcellen van capillairen, waar ze echter reeds zouden worden afgestooten in het vaatlumen, vóórdat de lepreuze celveranderingen (vacuolisatie, vetafzetting) kon optreden. Cholesterine kon hij niet aantoonen.

T i m o f e j e w s k y (1930) onderzocht histologisch leproomweefsel in weefselcultures,¹⁾ zoowel in de levende cultuur als in gefixeerde en gekleurde praeparaten.

Hij onderscheidt in het leproom voornamelijk drie celsoorten: *fibroblasten*; *fibroblast-achtige cellen*, dat zijn bacillenhoudende, groote cellen met uitloopers en chromatine-arme, ovale kernen met 1—3 kernlichaampjes; *typische macrophagen*, groote „wander-cellen”, vol leprastaafjes in hoopjes of bundels, in het protoplasma of in vacuolen. In het gebruikte leproomweefsel waren slechts weinig typische lepracellen, met veel vacuolen en bacillen. Soms zijn er veelkernige reuzencellen; zelden leucocyten, plasmacellen of mastcellen; wél lymphocyten. Op zijn afbeeldingen van leproomweefsel komen o.a. twee reuzencellen met randstandige kernen voor, type L a n g h a n s.

Het onderzoek geschiedde zoowel in de levende cultuur als in gefixeerde en gekleurde praeparaten.

De groei was goed tot 10 dagen, met vermeerdering van bacillen in fibroblastachtige cellen en macrophagen; daarna werden vele fibroblastachtige cellen tot macrophagen. Ook waren er alle overgangen tusschen macrophagen en lepracellen, als reactie op de vermeerdering van de leprabacillen. Reuzencellen ontstonden door versmelting van macrophagen of fibroblastachtige cellen; ten deele waren dit typische L a n g h a n s s c h e reuzencellen. Kerndeelingsfiguren werden nooit gezien.

In fibroblasten werden nooit bacillen gezien. T i m o f e j e w s k y concludeert, dat het verschil tusschen fibroblast en fibroblastachtige

¹⁾ Hierin gelukte het, groei te verkrijgen, die na 3 weken ophield, Verder voortkweken was niet mogelijk. Overzetting op andere voedingsbodems mislukte eveneens.

cel duidelijk is; de eerstgenoemde kan haar morfologie en functie niet meer veranderen, kan niet tot macrophaag worden.

De fibroblastachtige cel rekent hij tot de histiocyten of elementen van het reticulo-endotheliale apparaat, ondanks hun overeenkomst met fibroblasten (hebben dezelfde kernsoort).

De diverse celsoorten leefden en vermeerderden zich, ondanks er bacillen in hun plasma waren; leprabacillen werken dus niet toxisch op de cellen. Behalve vermeerdering van bacillen was er echter ook verval in kleine korrels, die in vacuolen liggen; of er zijn kleine klompjes, die zich met carbolfuchsine rose kleuren.

Jeanselmé (1934), van wiens hand het allernieuwste handboek over lepra juist is verschenen, geeft daarin o.a. zeer mooie gekleurde afbeeldingen ¹⁾ van den vacuolairen bouw van lepracellen en van ronde of ovale holten, die in het infiltraat kunnen voorkomen. Bij haematoxyline-erythrosine kleuring bevindt zich in die holten een nauwelijks te onderscheiden détritische massa, bij bacillenkleving zijn ze opgevuld met enorme globi van leprabacillen. Hij beschouwt dit beeld als het uiterste stadium (le stade ultime) van lepracellen. Ze komen dikwijls voor, intracellulair, in reuzencellen (geen Langhanssche reuzencellen).

Uit deze gegevens blijkt o.a., dat er geen uniforme nomenclatuur gebruikt wordt voor de in lepromen voorkomende celsoorten. Om trent de Virchow'sche lepracel, vacuolisatie en vervetting, stemmen de diverse gegevens wel overeen. De fase, welke aan de vorming van de vacuolaire lepracel voorafgaat, wordt echter verschillend beschreven; als polymorphe groote cellen (Rikli), als overgangsvormen uit bindweefselcellen (Favre en Savy), als lepreuze epitheloïdcellen met schuimig protoplasma (Chuma en Gujo), als fibroblast-achtige cellen en macrophagen (Timofejevsky). Het is waarschijnlijk, dat deze onderzoekers verschillende namen gebruikten voor overeenkomstige celsoorten.

Van de tuberkuloïde lepra zegt Klingmüller (1927, 1930) o.a. het volgende:

¹⁾ Jeanselmé, E. La lèpre. Paris, 1934. Plaat V, fig. 1 en 4; plaat VI, fig. 4; vooral ook plaat VII, fig. 1.

Terwijl rijkdom aan bacillen karakteristiek is voor „lepra tuberosa”, vindt men bij de tuberkuloïde lepra slechts spaarzaam of in het geheel geen bacillen. Zijn speciale kleuringstechniek (zie Hoofdstuk III c) heeft juist ten doel, om in zulke gevallen bacillen toch nog te kunnen aantoonen. De infiltraten liggen meestal in de omgeving van zenuwen en de kleinste vaten en capillairen. Ze bestaan uit lymphocyten, plasmacellen aan de peripherie, epitheloïdcellen en typische L a n g h a n s sche reuzencellen. Dikwijls is er een begin van necrose of zelfs echte coagulatie-necrose; deze necrose is vaster dan bij tuberkulose.

VI b. VERGELIJKING DER HUIDKNOBBELZIEKTE BIJ BUFFELS MET LEpra TUBEROSA BIJ DEN MENSCH.

De hier volgende vergelijking tusschen de huidknobbelziekte bij buffels en lepra tuberosa bij den mensch is gebaseerd op literatuurgegevens en op het histologisch onderzoek van lepramateriaal, welkend ter beschikking gesteld door de hoogleraren De Josselin de Jong en Van Leeuwen te Utrecht, en Snijders te Amsterdam. Hieronder bevond zich een geval van „lepra mutilans” en een zeer oud geval van „lepra tuberosa” met ulceratie, welke beide zoowel in paraffinecoupes als in gelatinevriescoupes konden worden onderzocht. Deze twee gevallen waren de voornaamste vergelijkingsbronnen.

Ter verkorting der terminologie wordt in dit hoofdstuk de huidknobbelziekte der buffels c. adn. aangeduid als: buffelziekte, buffelbacil, huidknobbels, granuloomcellen, enz.

Lepra nervorum en de bijzondere vorm daarvan, lepra maculo-anaesthetica, worden buiten beschouwing gelaten. Het onderzoek der buffelziekte heeft geen duidelijke aanwijzingen gegeven, dat ook aandoeningen van neurogenen aard aanwezig zijn (behoudens het verloren gaan van zenuwen *in* het granuloom). Er werden geen maculo-anaesthetische vlekken gezien, wèl kwam onregelmatige depigmentatie voor, die echter nooit symmetrisch was en waarbij anaesthesie niet kon worden aangetoond, hetgeen overigens bij buffels moeilijk te constateeren is. Ook werd haaruitval waargenomen. Deze symptomen, die bij lepra voorkomen, worden daarbij wel beschouwd van trophoneurotischen aard te zijn. Met een korte vermelding van de overeenkomst als *symptoom*, wordt de oorzaak van de depigmentatie en den haaruitval in het midden gelaten.

De localisatie der buffelziekte, als *huidknobbels*, komt overeen

met lepra tuberosa. In het algemeen schijnen de lepromen vlakker te zijn en groote lepromen minder veel voor te komen dan groote huidknobbels. De diffuse verdikkingen (facies leonina), veroorzaakt door uitgebreide infiltraten, komen bij de buffelziekte niet voor, zoodat de knobbels en de conglomeraten duidelijker uitkomen. Klingmüller (1930) geeft in zijn handboek (pag. 285) een afbeelding van lepra tuberosa met groote knobbels, die hetzelfde beeld vertoonen. Wel worden bij de buffelziekte kleine locale infiltraten aangetroffen, en overigens alle overgangen van kleine (miliaire), tot grootere (papels) en zeer groote knobbels.

Andere punten van overeenkomst zijn de harde consistentie der huidknobbels, het latente, niet pijnlijke karakter daarvan, het voorkomen in enkele gevallen van aandoeningen op het neusslijmvlies.

Lymphklieren zijn bij de buffelziekte als regel niet gezwollen en het onderzoek der uitstrijkpraeparaten was bij vier ziektegevallen negatief; het histologisch onderzoek van ziektegeval no. VII heeft echter aangetoond, dat lymphklieren, ook al zijn ze niet gezwollen, bacillen kunnen bevatten.

Het verloop van beide ziekten is uiterst slepend. In het algemeen is de buffelziekte minder actief en goedaardiger dan bij lepra het geval is, overeenkomend met dien vorm van lepra, waarbij knobbels langen tijd nagenoeg onveranderd kunnen blijven. Voor deze mindere activiteit pleit ook het als regel negatieve resultaat van het onderzoek der lymphklieren en het feit, dat in inwendige organen nimmer bacillen werden aangetroffen. Bij lepra schijnen steeds ook de lymphklieren te zijn aangetast; dikwijls ook de inwendige organen en de zenuwen; zuivere lepra tuberosa is zeldzaam. Bij de buffelziekte werden daarentegen tot nog toe *alléén* aandoeningen in den vorm van huidknobbels gevonden.

De diepgaande ulceraties en de mutilaties der lepra komen bij de buffelziekte niet voor; ulceraties hebben hier een goedaardig verloop, beperken zich als regel tot oppervlakkig weefselverlies met spoedig herstel der verhoorning; dit laatste komt volgens Unna ook bij lepra voor. Bovendien moet hierbij in aanmerking worden genomen, dat diepgaande ulceraties en misvormingen bij lepra wel kunnen *ontstaan* uit lepromen, maar dat de ontwikkeling ervan op tropho-neurotische basis bevorderd wordt; het zijn feitelijk geen

symptomen der zuivere lepra tuberosa, maar van lepra nervorum of lepra mixta.

De acute huidverschijnselen met een korte, niet hevige koortsperiode en huiderytheem, waargenomen bij de ziektegevallen V en VI, komen overeen met de beschrijving van acute, tusschentijdsche processen bij lepra, waarbij eveneens het uitgroeien van lepromen uit de kleine erythemateuze infiltraten niet steeds plaats heeft.

Verweeking der knobbels, zonder verettering, komt zoowel bij huidknobbels als bij lepromen voor.

Necrose, in den vorm van coagulatie necrose, is bij huidknobbels een veel voorkomend verschijnsel, meestal als zeer kleine hardjes, ook wel bijna een geheel knobbel in beslag nemend. Deze vorm van necrose wordt gezegd bij lepra tuberosa niet voor te komen; echter wél bij de tuberkuloïde lepra. Een fundamenteel verschil is het dus feitelijk niet, wél een gradueel verschil.

Verkalking is bij de buffelziekte een regelmatig voorkomend proces, zoodra necrose optreedt. Bij lepra wordt van verkalking zelden gesproken.¹⁾ Het is niet onmogelijk, dat bij buffels de algemeene voorwaarden voor het deponeren van kalk in necrotische haarden gunstiger zijn dan bij den mensch; ook bij runderen is in het algemeen de neiging tot kalkafzetting in necrotische haarden groot.

Het negatieve resultaat der vele kweekproeven en dierentingen zijn een belangrijke aanwijzing voor de nauwe verwantschap tusschen de buffelbacil en de leprabacil.

Het positief verloop van de ophthalmo-tuberkulinaties bij enkele buffels komt overeen met het feit, dat vele lepralijders positief op tuberkuline reageeren.

Bacterioscopisch is er een zeer groote overeenkomst. Het belangrijkste hiervan is de groepeeringswijze der bacillen tot bundels en globi, en het granulaire-korrelig verval daarvan. De bundelvormige ligging bij de buffelziekte is niet van dien aard, dat het aan „sigaren-

¹⁾ Aschoff zegt: „Mitunter kommt es in den Lepromen auch zur Bildung geschichteter Kalkkörper“.

bundels" doet denken, maar deze bij lepra gebruikelijke naam is mooier, dan uit microfoto's en uit de onderzochte praeparaten blijkt. Ook in geteekende afbeeldingen van leprabacillen komt de ligging als regel geheel overeen met die van buffelbacillen. De samenvoeging tot globi is gelijk aan die van leprabacillen en overtreft die zelfs in afmetingen. Ook het korrelig verval der bacillen is sterker; het staafjesverband gaat daarbij ten slotte geheel verloren. Deze voor de leprabacil zoo karakteristieke eigenschappen worden dus bij de buffelziekte in overtreffenden trap teruggevonden.

Ook de afmetingen der buffelbacil komen overeen met die van de leprabacil; evenals de zuurvastheid, in het bijzonder de kleuring volgens *Baumgarten* en *Klingmüller*. Deze kleurmethoden hebben differentieel diagnostisch echter slechts geringe waarde.

Histologische punten van overeenkomst zijn het vaathoudende karakter van het granuloomweefsel, behoudens op plaatsen waar de cellen dicht opeen gedrongen liggen; het vrij laten van de epidermis (behalve bij ulceratie); het uitgroeien van het granuloom, perivasculaire en langs haarzakjes, klieren en *Mm. arrectores pili*; de atrophie van deze huidelementen in het granuloom; het verdwijnen van elastische vezelen; het verdwijnen, in het centrum van het granuloom, van kleine zenuwen; het chronische karakter van het granuloom; het voorkomen — naast granuloomcellen — van vele fibroblasten; vervolgens, in relatief gering aantal, van lymfoïde cellen, o.a. als ophooping in de omgeving van kleine bloedvatjes; in nog geringer aantal, van leucocyten.

Hierbij schijnt echter de neiging tot bindweefselwoekering sterker te zijn dan bij lepra, waardoor eilandjes van granuloomweefsel ontstaan en ten slotte het geheel fibreus kan worden omgevormd.

Het belangrijkste zijn echter de vacuolisatie door globivorming; de vervetting, zoowel in de bacillenhoudende vacuolen als in de granuloomcellen en het voorkomen van zeer veel globi van bacillen in het granuloom.

De globi, zoowel de bol als de kransvorm, ingebed in vetmassa's, komen geheel overeen met die van leprabacillen, behoudens dat hun afmetingen dikwijls grooter zijn en het korrelig verval sterker is.

De vervetting in en om die globi is eveneens geheel met die van

lepra te vergelijken (behoudens, dat de differentiatie in vetsoorten nog niet kan worden beoordeeld).

De vervetting der granuloomcellen is echter gradueel als regel minder sterk dan in de lepracel, beperkt zich soms tot een „bestoven” zijn van het cytoplasma met fijne vetbolletjes, en was slechts bij uitzondering zóó sterk, dat het granuloomweefsel er in paraffinecoupes een vacuolairen bouw door kreeg, die met den vacuolairen bouw van V i r c h o w sche lepracellen is te vergelijken (materiaal no. 104, volgnummer VII). De schuimstructuur der granuloomcellen in paraffinecoupes, veroorzaakt door de vervetting, is steeds veel fijnmaziger dan de vacuolen in de lepracel en mag daarmee niet worden vergeleken.

In de V i r c h o w sche lepracel bevinden zich vet, bacillen (eventueel korrelig verval daarvan) en meerdere vacuolen. De bacillen komen er in voor als kleine bundels of globi, ingebed in het vet; maar ook liggen ze buiten en tusschen de „echte” vacuolen (H e r x h e i m e r), eveneens in het vet. *Wat hier, in één cel, naast elkaar te zien is, in en om meerdere kleine vacuolen, concentreert zich bij de buffelziekte in één groote vacuole.* De kransvormige ligging, ingebed in vet, is hier te vergelijken met de ligging van leprabacillen om en tusschen de vacuolen der lepracel; de leege ruimte daarin als een „echte” vacuole. Dat concentreeren in één groote vacuole komt trouwens ook, zij het minder algemeen, bij lepra voor. Door J e a n s e l m e wordt het zelfs het uiterste stadium („stade ultime”) van de lepracel genoemd. Bij de buffelziekte is regel, wat bij lepra als het summum van een lepracel wordt beschouwd. De lepracel met de vele, kleinere vacuolen, wordt echter niet gevormd (in het hiervóór genoemde materiaal no. 104 bevatten de vervette granuloomcellen geen bacillen, waren dus geen echte „lepracellen”).

De als regel intracellulaire ligging van leprabacillen is óók karakteristiek voor buffelbacillen. De vacuolen met globi worden intracellulair gevormd en krijgen pas later afmetingen, waardoor intracellulaire ligging onmogelijk wordt, geheel conform bij lepra. De nog grootere holten, voornamelijk gevuld met korrelig vervallen bacillen, worden bij lepra niet vermeld.

Behalve in de granuloomcellen en „holten” werden de buffelbacillen o.a. gezien in haarzakjes, hetgeen ook bij lepra voorkomt.

In andere cellen — behoudens enkele malen in leucocyten — werden ze echter nimmer aangetroffen. Ook niet in endotheliën van bloedvaten, wat bij lepra algemeen wordt waargenomen. Dit verklaart wellicht tevens, dat de buffelziekte zoo'n latent karakter heeft en tusschentijdsche acute aanvallen niet of zeer zeldzaam voorkomen.

Bij de buffelziekte worden de granuloomcellen o.a. tot L a n g h a n s s c h e reuzencellen, wat bij lepra wel is waar voor kàn komen, maar toch zeker geen regel is.

Als technische bijzonderheid dient te worden vermeld, dat in paraffinecoupes van het vergelijkingsmateriaal van „lepra tuberosa” o.a. „vacuole-achtige holten” voorkwamen, tot 44×38 micra groot, die in paraffinecoupes leeg waren, behoudens een blauwe onregelmatige massa; in gelatine-vriescoupes bevatten ze karakteristieke globi; geheel conform bij de buffelziekte. Ook overigens waren in de paraffinepraeparaten vele bacillen verdwenen, óók uit de V i r c h o w s c h e lepracellen. Deze technische bijzonderheden komen overeen met de ervaringen, bij de buffelziekte opgedaan.

Samenvattend kan worden gezegd, dat de overeenkomst van de morphologie en de zoo belangrijke onderlinge groepeerings van buffelbacillen respectievelijk van leprabacillen, zeer groot is. De bij den gastheer opgewekte weefselreactie is in vele opzichten dezelfde, de pathognostisch belangrijke vacuolisatie en vervetting is een op den voorgrond tredend verschijnsel. De V i r c h o w s c h e lepracel wordt niet gevormd, maar wèl overtroffen. In het buffellichaam komt echter meer coagulatie necrose, verkalking en vorming van L a n g h a n s s c h e reuzencellen voor.

De klinische verschijnselen vertoonen eveneens een zeer groote overeenkomst tusschen de buffelziekte en lepra tuberosa.

De negatieve resultaten van het biologisch onderzoek zijn een belangrijke steun voor de nauwe verwantschap tusschen de buffelbacil en de leprabacil.

VII. NOMENCLATUUR. DIAGNOSTIEK.

Deze „huidknobbelziekte” bij buffels is geen tuberculose en geen paratuberculose, maar komt het meest overeen met lepra tuberosa van den mensch.

Is deze buffelziekte identisch met lepra?

Indien men onder identiteit verstaat een volkomen analogie der ziekteverwekkers, dan kan deze vraag bij den huidigen stand van de kennis der biologie van de leprabacil en den verwekker van deze buffelziekte niet worden beantwoord; het zal ook in de naaste toekomst wellicht nog niet mogelijk zijn. Maar de mogelijkheid der identiteit kan ook niet à priori worden ontkend.

Is de overeenkomst met lepra zóó groot, dat aan deze ziekte de naam buffellepra, lepra bubalorum, mag worden gegeven?

Een volledige identiteit van den verwekker der beide ziekten is hiervoor, evenals bij de humane-, bovine- en aviaire tuberculose, niet eens noodig. Maar ook een volledige overeenstemming van het ziektebeeld en de histo-pathologische veranderingen is geen „conditio sine qua non”. Dat ziekteprocessen bij verschillende diersoorten, ook al worden ze door dezelfde ziektekiem veroorzaakt, verschillende pathologische beelden kunnen vertoonen, is bekend.

Het criterium voor de ziektebenaming is derhalve geen scherp omschreven begrip. Waar positief biologisch onderzoek zulks mogelijk maakt (tuberculose), kunnen vergelijkende experimenten als basis dienen. Waar dit criterium ontbreekt en het ziekteproces nog min of meer een onopgelost probleem is (lepra bij den mensch, huidknobbelziekte bij buffels), zal de benaming steeds een strijdvraag kunnen blijven, waarbij men te eeniger tijd stelling dient te nemen.

Vormen de verkregen bevindingen daarvoor reeds thans een voldoende overtuigende basis?

Waar van een positief bewijs geen sprake kan zijn, behoort persoonlijke overtuiging den doorslag te geven. De basis voor die over-

tuiging acht ik reeds voldoende gelegd. De voornaamste punten van vergelijking met lepra tuberosa van den mensch: de klinische verschijnselen, het verloop, het bacterioscopisch beeld, de cultuur-en dierenting, en de histo-pathologie, werden bij het onderzoek betrokken. Dat onderzoek behoort ongetwijfeld nog in vele opzichten, op vergelijkend-pathologische basis, te worden aangevuld en uitgebreid. Maar het vormt een grondslag, die — naast vergelijking met literatuurgegevens en histologische praeparaten — voldoende overtuigend is om te concludeeren, dat deze ziekte, zool niet identisch met lepra van den mensch, in elk geval een zeer groote overeenkomst vertoont, die in de benaming tot uiting dient te komen.

Namen als „para-“ of „pseudolepra“ komen daarvoor niet in aanmerking, daar ze den nadruk zouden leggen op een belangrijk verschil met lepra, hetgeen niet gemotiveerd is.

De eenig juiste oplossing is dus, deze buffelziekte aan te duiden met den naam *buffellepra*, *lepra bubalorum*, waartoe — in analogie met de bij tuberculose gebruikelijke nomenclatuur — een identiteit en een volledige overeenkomst met lepra van den mensch niet wordt vereischt. De volgende nomenclatuur dient dus te worden toegepast:

Lepra bubalorum, *buffellepra*, voor het ziekteproces in het algemeen;

Lepra tuberosa bubalorum, *tubereuze buffellepra*, indien men den nadruk wil leggen op den bijzonderen vorm, waaronder deze ziekte tot nog toe slechts is waargenomen.

De *diagnose* „lepra bubalorum“ kan worden gesteld op grond van het klinische beeld, aangevuld met een microscopisch onderzoek op zuurvaste bacillen. De karakteristieke groepeerings en het granulaire-korrelig verval daarvan zijn dan reeds voldoende, om tot een zekere diagnose te komen. Bij negatief resultaat van het microscopisch onderzoek, waarbij ook op wormeieren en -larven moet worden onderzocht ter uitsluiting van „onchocercosis“, dient een nader histologisch onderzoek te worden ingesteld, eventueel aangevuld met een biologisch onderzoek.

VIII. SAMENVATTING. CONCLUSIE.

Onder den titel „huid-tuberculose (?) bij buffels" vestigden K o k en R o e s l i in 1926 de aandacht op een nog onbekend ziektebeeld bij buffels, waargenomen bij drie slachtdieren te Semarang. Zij uitten daarbij de veronderstelling, dat het misschien wel een soort van lepra zou kunnen zijn.

In de periode van Augustus 1925 tot November 1932 gelukte het met veel moeite 8 nieuwe ziektegevallen op te sporen, waarvan het onderzoek in deze publicatie wordt beschreven. De ziekte werd voorloopig aangeduid als „huidknobbelziekte bij buffels".

In de periode van Maart 1933 tot April 1934 kon bovendien op grond van ingezonden uitstrijkpraeparaten de diagnose huidknobbelziekte worden gesteld bij 10 buffels.

In totaal zijn dus reeds 21 gevallen in Nederlandsch-Indië geconstateerd, verdeeld over de veeartsenijkundige ambtskringen Semarang, Serang, Cheribon, Batavia en Manado. De ziekte komt derhalve zoowel op Java als op Celebes voor, terwijl aangenomen mag worden, dat bij meerdere bekendheid en stelselmatig onderzoek nog vele gevallen zullen kunnen worden opgespoord.

Klinisch is het meest op den voorgrond tredende verschijnsel de aanwezigheid van huidknobbels, van ± 5 tot 60 mm. groot, die soms dicht bijeen liggen en groote conglomeraten vormen. Ze zijn hard van consistentie, de grootste knobbels soms met meer of minder duidelijke fluctuatie. Ook komen kleine huidinfiltraten voor, waarbij de huid niet of slechts zeer flauw is gebombeerd. De knobbels kunnen ulcereeren, hetgeen echter een zeer langzaam verloop heeft, waarbij telkens een oppervlakkig laagje verloren gaat, zoodat groote knobbels pas na eenige jaren weer tot op het oorspronkelijke huidniveau zijn teruggebracht. In den loop van het ziekteproces kan depigmentatie en verminderde beharing optreden. De uitbreiding van de huidprocessen is zeer verschillend, beperkt zich als regel

tot het voorkomen van knobbels van verschillende afmetingen op enkele lichaamsstreken, zonder huidinfiltraten, maar ook kan bijna het geheele lichaam met knobbels en huidinfiltraten bedekt zijn.

Behalve in de huid waren er bij twee buffels ook aandoeningen in den neus; één van deze buffels had zweren en granulaties op het neusslijmvlies.

De algemeene gezondheidstoestand is in het algemeen goed, de dieren kunnen voor de gebruikelijke werkzaamheden worden benut en werden door de vroegere eigenaars als volkomen volwaardig beschouwd.

Acute huidverschijnselen werden in den loop van een bijna 3-jarigen observatietermijn slechts waargenomen bij twee buffels met uitgebreide huidprocessen. Daarbij ging een geringe, kort aanhoudende temperatuursverhoging gepaard met een aanvankelijk algemeen huiderytheem en algemeene hyperaesthesie, waaruit na enkele dagen ontelbaar vele hyperaemische, kleine, iets bombeerende vlekjes achter bleven, die na 10 tot 24 dagen weer geheel verdwenen. Er ontstonden dus geen nieuwe knobbels of infiltraten uit; het verband tusschen de huidknobbelziekte en deze acute verschijnselen kon niet worden aangetoond, maar is wel zeer waarschijnlijk.

Het *verloop der ziekte* is overigens bij uitstek chronisch. Alléén bij jarenlange observatie kunnen veranderingen der processen worden geconstateerd, waarbij ulceratie en uiterst langzame resorptie de voornaamste verschijnselen zijn, gepaard met wijzigingen der pigmentatie en beharing. Het *ontstaan* van de processen werd geen enkele maal geconstateerd.

In de huidknobbels worden steeds *zuurvaste microorganismen* aangetroffen van eenzelfde type, waarvan vooral de onderlinge groepeeringswijze een zeer bijzondere is. Ze komen voor als gave staafjes, maar men vindt ook donkere, ronde granula; bacillenstukjes; roode, niet altijd zuiver ronde, maar hoekige korrels; coccothrixvormen. De staafjes en granulaire-korrelige vervalproducten groepeeren zich tot typische bundels en globi, die groote afmetingen kunnen aannemen en reeds bij zwakke vergrooing kunnen worden onderkend. Dit beeld is zóó karakteristiek, dat de diagnose bij huidknobbels alléén op grond daarvan kan worden gesteld.

Behalve in de huidknobbels kwamen deze zuurvaste microörganen

nismen ook voor in de waargenomen processen van het neusslijmvlies en werden ze bij één van de vijf ter sectie gekomen buffels ook gevonden in de regionale lymphklieren der huidprocessen. In bloed en organen werden ze nimmer aangetroffen.

Uitgebreide serie's van *kweekproeven*, met langdurige, tot 2 jaar lange contrôle der voedingsbodems, leverden negatieve resultaten op.

Infectieproeven bij buffels, cavia's, konijnen, kippen, witte ratten en witte muizen, met langdurige observatietermijnen (cavia's en konijnen tot 24 maanden, kippen tot 7 maanden, ratten tot 16 maanden) verliepen eveneens negatief.

De *tuberkulinatie* door middel van de ophthalgo-reactie was bij drie van de acht ziektegevallen positief ¹⁾ met bovine tuberkuline, waarvan éénmaal dubieus en overigens negatief bij subcutane tuberkulinatie. Met aviaire tuberkuline waren de reacties negatief. Enkele malen werden intradermale tuberkulinaties verricht bij geïnfecteerde kleine proefdieren, met negatief resultaat.

Het histologisch onderzoek levert *technische moeilijkheden* op. Buffelhuid met huidknobbels zijn buitengewoon lastige objecten om te snijden. Het grootste bezwaar is echter, dat de globi van bacillen bij het maken van paraffinecoupes als regel geheel uit de praeparaten verdwenen zijn, in mindere mate ook bij vriescoupes. Dit wordt veroorzaakt, doordat de globi liggen in ronde tot rond-ovale holten, a.h.w. ingebed in een vetsubstantie. Het gezamenlijk aanwezig zijn van bacillen en vet in scherp omschreven holten is oorzaak van het verloren gaan der globi in paraffinecoupes, door de behandeling met vetoplossende middelen tijdens insluiting en kleuring. In gewone vriescoupes is dislocatie der globi onder deze omstandigheden eveneens makkelijk. Het onderzoek naar een bruikbare techniek leidde tot toepassing van gelatine-insluiting, gelatine-vriescoupes en een daarbij passende kleuringstechniek, welke uitvoerig worden beschreven.

Macroscopisch is de vorm van de meeste knobbels rond tot rond-ovaal, met scherpe grenzen, stevig vastzittend in het omgevende cutane weefsel. De kleinste knobbeltjes zijn dikwijls onregelmatiger

¹⁾ Bij één hiervan was de positieve reactie wegens chronische hyperaemie der conjunctivae onbetrouwbaar.

van vorm en liggen meer infiltratief in de cutis. Op sneevlakte zijn de knobbels egaal geel tot bruin en zonder teekening, of ze hebben fijne of bredere witte strepen van bindweefselraden, waardoor het knobbelweefsel in onregelmatige eilandjes wordt verdeeld. De consistentie is harder dan van een lymphklier, tot zeer hard, als peesweefsel. De sneevlakte is meestal vochtig-vettig-glanzend. Bovendien bevatten ze dikwijls speldeknoop groote puntjes, veroorzaakt door locale necrose en verkalking. Grootere kalkhaardjes komen voor en hebben als regel het aspect van een mortelachtige substantie; bij uitzondering werden bij een buffel, aan het einde van een vierjarigen observatietermijn, compacte amorphe kalkhaardjes gevonden met een consistentie als van schoolkrijt.

De sneevlakte kan ook geelwitte, onregelmatige eilandjes of strepen vertoonen, waardoor het geheel a.h.w. een gemarmerd uiterlijk krijgt. Dit is als regel alléén het geval bij grootere knobbels en wordt veroorzaakt door necrose. De consistentie is anders dan van een echte verkazing, n.l. vaster en meer samenhangend.

Weefselvervloeiing zonder verettering komt voor in sommige groote knobbels als een geelwit waterig vocht, met kleine weefselvlokjes (necrose) en zanderige witte stukjes er in (kalkvorming).

De consistentie der granulaties op het neusslijmvlies is minder hard dan van huidknobbels; de zweren zijn bedekt met gele pus en hebben aan de randen duidelijke granulaties.

Lymphklieren zijn slechts bij uitzondering vergroot, zonder haarden er in.

Microscopisch blijken de *huidaandoeningen* als regel gelocaliseerd te zijn in het corium, waarbij in de meeste gevallen een subepidermale strook vrij gelaten wordt, waarvan de breedte zeer sterk uiteen kan lopen, van een uiterst dun laagje van collagene vezelen, tot meerdere millimeters. Bij ulceratie wordt secundair ook de epidermis aangetast; karakteristieke elementen van knobbelweefsel komen er niet in voor. Subcutane ligging is zeldzaam. Huidinfiltraten hebben de binnenzijde van de epidermis tot basis, met vrijlating van een uiterst dunne weefselstrook, en stralen uit in de richting van het coriumweefsel.

De huidknobbels zijn granulomen, waarvan het algemeen type kan worden gekenmerkt als een vaathoudend, celrijk weefsel, dat in paraffinecoupes reeds bij zwakke vergrooiting vele ronde tot

rond-ovale vacuole-achtige holten vertoont. Het celrijke weefsel bestaat voornamelijk uit groote „granuloomcellen” (zie hiernà) en fibroblasten; minder talrijk zijn lymfoïde cellen, nog minder in aantal polymorphkernige leucocyten. Acute ontstekingsverschijnselen ontbreken, de begrenzing is niet scherp en zonder demarkeerende weefselreactie der omgeving. Collagene vezelen vormen in het granuloom een fijn netwerk. Bindweefselbundels, hetzij primair reeds aanwezig dan wel door fibroblastenwoekering ontstaan, geven dikwijls aan het granuloom den vorm van onregelmatige eilanden. Aan den rand van het granuloom komen ze voor als kleine uitloopers, die indringen in het omgevende weefsel, zonder acute ontstekingsreacties te verwekken. Necrose komt bij dit algemeene granuloomtype voor als onregelmatig verspreide en onregelmatig gevormde kleine plekjes, die niet op den voorgrond treden. Als regel grenzen ze zonder demarkatiezône onmiddellijk aan „levend” granuloomweefsel.

De granuloomcellen zijn macrophagen, één- tot meerkernige groote cellen en reuzencellen, waaronder van het type *Lan-g-hans*. Morphologisch komen allerlei overgangen van deze celsoorten voor. In deze cellen, waarvan het plasma een schuimstructuur heeft, kunnen vacuolen voorkomen; als regel echter niet meer dan één vacuole in een cel. Grootere, vacuole-achtige holten, liggen niet meer intracellulair, maar zijn omringd door granuloomcellen of andere celsoorten. Het aantal vacuolen en vacuole-achtige holten loopt bij verschillende ziektegevallen sterk uiteen en was bij buffel no. 250 (geval VII) zeer groot; hier was ook het aantal kleine infiltraatcellen grooter dan bij andere buffels.

In gelatine-vriescoupes blijkt de schuimstructuur van granuloomcellen te worden veroorzaakt door vervetting van het cytoplasma. De vacuolen en vacuole-achtige holten bevatten groepjes, bundels of globi van bacillen, dan wel granulair-korrelig verval daarvan; bovendien bevatten ze vet en leege (met gelatine geïmpregneerde) ruimten. Deze vervetting is een op den voorgrond tredend verschijnsel, evenals het beeld der bacillenglobi, die a.h.w. in het vet zijn ingebed. De microorganismen vullen de „vacuolen” niet altijd geheel op, maar liggen wel excentrisch of kransvormig.

Elastische vezelen en kleine zenuwen gaan in het granuloom te

gronde. Bloedvaten en capillairen ontbreken alléén in die gedeelten, waar granuloomcellen dicht aaneengedrukt liggen.

Bacillen liggen als regel intracellulair in granuloomcellen. In het lumen, de endotheelbekleding of de wanden van vaten, zoomede in zenuwen, komen ze niet voor. Of ze in lymphspleten of lymphbanen terecht kunnen komen, was uit het morphologische beeld niet te constateeren; dat het mogelijk is, blijkt uit het feit, dat in de lymphklieren van een der buffels globi van zuurvaste staafjes werden gevonden.

De „relatief jonge” uitloopers van granulomen vormen zich perivasculair, waarbij het proces voortschrijdt langs het losse bindweefsel rondom die vaten; in de oppervlakkige coriumlagen ook om smeerklieren, zweetklieren en haarzakjes, die op den duur atropisch te gronde gaan. Granuloomcellen of bacillen komen hierbij niet in de klieren of haarzakjes terecht. Wél werden bacillenglobi een enkele maal aangetroffen in haarzakjes van een huidinfiltraat. Wanneer slechts enkele granuloomcellen op verwijderden afstand van het granuloom liggen, zijn ze door hun vervetting het makkelijkst te onderkennen bij vetkleuring.

Bindweefselwoekering kan op den duur (na enkele jaren) leiden tot fibreuze omvorming van het granuloom.

Necrose kan in groote knobbels in uitgebreiden vorm voorkomen, maar kan ook achterwege blijven. Collagene vezelen blijven er lang als een samenhangend netwerk in bewaard. Verkalking is steeds een begeleidend verschijnsel. Necrose en verkalking kunnen gepaard gaan met weefselvervloeiing, zonder dat daarbij etterig verval optreedt. Ook in de necrotische en verkalkte gedeelten bevinden zich nog vacuole-achtige holten. Deze zijn steeds gevuld met granulair-korrelig vervallen microörganismen, nooit met staafjes. Waarschijnlijk zijn circulatie- en voedingsstoornissen in het compacte weefsel der groote knobbels de oorzaak van deze necrotische processen; niet de toxische werking der microörganismen.

De epidermis vertoont voornamelijk atrophie en veranderingen in pigmentatie. Bij ulceratie gaat de epidermis met de bovenste laag van granuloomweefsel necrotisch te gronde en vormt zich een nieuwe epitheelbekleding, onmiddellijk in aansluiting op het actieve, bacillen- en granuloomcellen bevattende weefsel. Meerdere

oppervlakkige lagen kunnen aldus achtereenvolgens necrotisch worden en successievelijk worden afgestooten.

Een bijzonderheid is het voorkomen van groote globi in groote holten. De inhoud bestaat nimmer uit gave staafjes alléén. Hoe grooter de holten, hoe geringer in het algemeen het aantal staafjes. De grootste van deze holten, bij uitzondering waargenomen, was 975×780 micra, met het bloote oog reeds zichtbaar, en bevatte uitsluitend granulair-korrelig vervallen microorganismen.

Een bijzondere vacuolaire bouw van het granuloomweefsel, veroorzaakt door een zeer sterke vervetting der granuloomcellen, werd gezien bij buffel no. 229 (geval IV).

Het beeld van *slijmvliesandoeningen* komt in hoofdzaak overeen met dat van granuloomweefsel der huid. De propria mucosae en de oppervlakkige klierlagen zijn het meest aangetast. Klieren en uitvoergangen worden verdrongen door granuloomweefsel. Granuloomcellen of bacillen worden in de lumina van klieruitvoergangen, tubuli en acini niet aangetroffen. De processen leiden zoowel tot diepgaande ulceratie als tot woekerende granulatie, gevormd door het granuloomweefsel zelve.

Differentieel diagnostisch komen slechts ziekten in aanmerking, die veroorzaakt worden door pathogene zuurvaste staafjes. Ondanks het negatieve resultaat van biologische experimenten mag op grond van het bacterioscopische- en het histologische beeld worden geconcludeerd, dat deze buffelziekte een infectieziekte is, veroorzaakt door pathogene zuurvaste staafjes.

Tuberculose en paratuberculose kunnen worden buitengesloten. De in Amerika voorkomende cutane en subcutane knobbels bij runderen komen voor een vergelijking met de buffelziekte niet in aanmerking. Klinisch kunnen wormknobbels voor „huidknobbels” worden aangezien.

Lepra tuberosa bij den mensch komt voor vergelijking wél in aanmerking. Van deze ziekte wordt een kort overzicht gegeven, benevens histologische bijzonderheden. Op grond van literatuurgegevens en het histologisch onderzoek van lepramateriaal, wordt een vergelijking gemaakt tusschen de buffelziekte en lepra tuberosa bij den mensch. Hiervoor moet worden verwezen naar het betreffende hoofdstuk VI b. Samenvattend kan hiervan worden gezegd, dat de overeenkomst van de morphologie en de zoo belangrijke onderlinge

groepeering van de bacillen der buffelziekte respectievelijk van leprabacillen, zeer groot is. De bij den gastheer opgewekte weefselreactie is in vele opzichten dezelfde, de pathognostisch belangrijke vacuolisatie en vervetting is een op den voorgrond tredend verschijnsel. De *Vircow*sche lepracel wordt wel is waar niet op overeenkomstige wijze als bij den mensch gevormd, met meerdere vacuolen in een cel, maar wèl overtroffen door concentratie van bacillen, vet en leege ruimten („echte" vacuolen) in één groote vacuole, overeenkomend met het uiterste stadium der *Vircow*sche lepracel. In het buffellichaam komt echter meer coagulatie-necrose, verkalking en vorming van *Langhans*sche reuzencellen voor. De klinische verschijnselen vertoonen een groote overeenkomst tusschen de buffelziekte en lepra tuberosa. De negatieve resultaten van het biologisch onderzoek zijn een belangrijke steun voor de nauwe verwantschap tusschen de buffelbacil en de leprabacil.

Op grond van de groote overeenkomst met lepra tuberosa bij den mensch wordt aan de buffelziekte den naam gegeven van *lepra bubalorum*, „buffellepra", voor het ziekteproces in het algemeen; *lepra tuberosa bubalorum*, „tubereuze buffellepra", indien men den nadruk wil leggen op den bijzonderen vorm, waaronder deze ziekte tot nog toe slechts is waargenomen.

CONCLUSIE.

Lepra bubalorum is een door zuurvaste microörganismen veroorzaakte chronische infectieziekte, welke zeer groote overeenkomst vertoont met lepra tuberosa van den mensch. De vraag, of de verwekker van *lepra bubalorum* volkomen identisch is met de leprabacil van den mensch en of wederzijdsche infectie mogelijk is, kan nog niet worden beantwoord.

LITERATUUR.

- Aschoff, L. Die leprösen Neubildungen. *Path. Anat.*, 1928, I.
- Babes, V. Die Lepra. *Spec. Path. u. Ther.* hrsg. von Herm. Nothnagel, XXIV, 2, Wien 1901. Hoofdstuk *Path. Anat.*, die Lepra der Haut, pag. 86.
- Bergman, R. A. M.; Sitanala en Sardjito. Een proef met het kweken van leprabacillen in culturen van leucocyten in vitro. Mededeelingen Dienst Volksgezondheid Ned. Indië, 1933, afl. III.
- Cedercreutz, A. Leprastudien, angeschlossen an einige neue histologische Beobachtungen bei Lepra tuberosa. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1921, 128, pag. 20.
- Chuma, M. und Gujo, K. Eine histologische Untersuchung über das Leprom mittels Vitalfärbung. *Virch. Arch.* 1923, 240, pag. 469.
- Conference on Leprosy, Report of the Leonard Wood Memorial —. *The Philipp. Journ. of Sc.*, 1931, 44, pag. 451.
- Daines, L. L. and Austin, H. A study of so-called skin-lesion and no-visible-lesion tuberculin-reacting cattle. *Journ. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1932, 80, pag. 414.
- Dietrich, A. Ueber die Joressche Methode der Konservierung. *Centrbl. Allg. Path. Anat.*, 1926, 37, 7, pag. 289.
- *Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.* Leipzig, 1933, I, 2e. Auflage.
- Emile-Weil, P. Essais de culture du bacille lépreux. *Ann. de l'Inst. Past.*, 1905, Vol. 19, no. 12, pag. 793.
- Favre, M. et Savy, P. Histologie pathologique du léprose cutané aigu. *Arch. med. exp. et d'anat. path.*, 1913, 25, pag. 225. (met gekleurde platen.)
- Frieboes, W. Lepra. Grundriss der Histopathologie der Hautkrankheiten. Leipzig 1924, 2e. Auflage, pag. 111.
- Gaskell, J. F. A method of cutting frozen sections by embedding in gelatin. *Journ. of Path. and Bact.*, 1912/13, 17, pag. 58.
- Gilruth, J. A. en Sweet, G. *Onchocerca gibsoni*: the cause of wormnodules in Australian cattle. *Australasian Ass. for the Advancem. of Sc.*, 1912, XIII.

- Gräff, S. Gelatine-einbettung für Gefrierschnitte. *Münch. Med. Wschr.*, 1916, 63, II, pag. 1482.
- Hansen, G. A. Die Lage der Leprabacillen. *Virch. Arch.*, 1886, 103, pag. 388.
- Henderson, J. M. A review of our present knowlegde of the bacteriology and pathology of human leprosy. *The Ind. Med. Gaz.*, 1930, Vol. 65, no. 2., pag. 93.
- Herrold, R. D. Egg Yolk agar medium for the growth of tubercle bacilli. *The Journ. of Inf. Dis.*, 1931, pag. 236.
- Herxheimer, G. Über die Leprazellen. *Virch. Arch. f. Path. An. u. Phys.*, 1923, 245, pag. 403.
- Hoepke, H. Histologische Technik der Haut. *Handb. Haut u. Gesl. Krh.*, 1929, I, 2, pag. 378.
- Hohn, J. Die Kultur des Tuberkelbazillus zur Diagnose der Tuberkulose. *Centralbl. Bakt. u.s.w.* 1926, Bd. 98, pag. 460.
- Der Z-Einährboden zur Kultur des Tuberkelbazillus. *Zentralbl. f. Bakt. u.s.w.* 1931, Bd. 121, pag. 503.
- Iwanowsky, N. Ueber die Veränderungen der Lymphdrüsen bei *Lepra tuberosa*. *Virch. Arch.*, 1880, 81, pag. 507.
- Jacobi, E. *Lepra. Atlas der Hautkrankheiten*, 1913, Aufl. 5, Bd. 1, pag. 43.
- Jadassohn, J. *Lepra. Handb. d. pathog. Mikroörg. (Kolle-Wassermann)*, 1913, Aufl. 2, Bd. 5, pag. 771, en 1928, Aufl. 3, Bd. 5, T. 1, pag. 1063.
- Jeanselme, E. *La lèpre*. Paris, 1934.
- Jores, L. Ueber eine verbesserte Methode der Konservierung anatomischer Objekte. *Münch. med. Woch.*, 1913, 18, pag. 976.
- Kaufmann, C. und Lehmann, E. Sind die in der histologischen Technik gebräuchlichen Fettdifferenzierungsmethoden spezifisch? *Virch. Arch.* 1926, 261, pag. 623.
- Kritische Untersuchungen über die spezifitätsbreite histochemischer Fettdifferenzierungsmethoden. *Centralbl. Alg. Path. u. Path. Anat.*, 1926, 37, pag. 145.
- Über den histochemischen Fettnachweis im Gewebe. *Virch. Arch.* 1928, 270, pag. 360.
- Käyser, J. D. *Lepra. Voordrachten over tropische huidziekten, Hoofdstuk VIII—XIII*. Leiden, 1927.
- Kedrowski, W. J. Ueber die Cultur der Lepraerreger. *Zschr. f. Hyg. u. Infkrh.*, 1901, 37, pag. 52.
- Klingmüller, V. Über tuberkuloseähnliche Veränderungen der Haut mit Auftreten von epithelioiden-, Riesenzellen und Nekrose bei *Lepra maculo-anaesthetica*. „*Lepra*“, 1900, I, pag. 30.
- Über tuberkuloide *Lepra*. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1927, Bd. 153, pag. 584.

- Die Lepra. Handb. d. Haut u. Geslkrh. 1930, X, 2, pag. 1, met volledige verzameling der literatuur tot 1930.
- Kok, J. en Roesli, M. Huid-tuberculose (?) bij buffels. Ned. Ind. Bl. Diergeneesk., 1926, 38, pag. 465.
- Langen, C. de en Lichtenstein, A. Lepra. Leerboek der tropische geneeskunde. Batavia-Leiden.
- Lie, H. P. Zur pathologischen Anatomie der Lepra. Arch. f. Derm. u. Syph., 1894, 29, pag. 339
- Loewenstein, E. Die Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem strömenden Blute. Zentrbl. f. Bakt. u.s.w., 1931, Bd. 120, pag. 127.
- Marchoux, E. La lèpre de l'homme et la lèpre du rat. Ann. Inst. Past., 1923, 37, pag. 342.
- Marche de l'infection lépreuse et évolution de la lèpre. IIIe. Conf. internat. de la lèpre, Strasbourg 1923, pag. 151.
- Marchoux, E. et Sorel, F. Recherches sur la lèpre (premier mémoire). La lèpre des rats. Ann. Inst. Past., 1912, 26, pag. 674.
- La lèpre des rats (second mémoire). Recherches étiologiques et réflexions qu'elles suggèrent a propos de la lèpre humaine. Ann. Inst. Past., 1912, 26, pag. 778.
- Neisser, A. Histologische und bakteriologische Leprauntersuchungen. Virch. Arch., 1886, 103, pag. 355.
- Ueber die Structur der Lepra- und Tuberkelbacillen u.s.w. — Ueber Leprazellen. Verhandln. Deutsch. Dermat. Ges., 1889, 1er. Congress (Prag).
- Nöller, W. Ein lepraartiges Krankheitsbild bei Singvögeln (Zeisigen). Sitzungsbericht Centralbl. Bakt. u.s.w., I Ref., 1927, 84, pag. 476.
- Oliver, W. W. The attempted cultivation of mycobacterium leprae. Philipp. Journ. of Sc., 1931, 46, pag. 611.
- Philippson, L. Die histologie der acut entstehenden hyperämischen (erythematösen) Flecke der Lepra tuberosa. Virch. Arch., 1893, 132, pag. 229.
- Beitrag zur Frage von der Symbiose des Tuberkelbacillus und Leprabacillus. Virch. Arch., 1893, 132, pag. 529.
- Peschkowsky, G. W. und Malinin, I. M. Ueber Prof. Kuleschas Methode der Züchtung von Reinkulturen des Leprabazillus. Zentralbl. Bakt. u.s.w., I Orig., 1932, 126, pag. 137.
- Riecke, H. G. Über einen Fall von Lepra tuberosa mit besonderer Berücksichtigung der Histopathologie. Arch. f. Derm. u. Syph., 1925, 148 pag. 448.
- Rikli, A. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lepra. Virch. Arch. 1892, 129, pag. 110.
- Romeis, B. Zur Methodik der Fettfärbung mit Sudan III. Virch. Arch., 1927, 264, pag. 301.

- Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 1928, 12e Auflage.
- Runnells, R. A. The histopathology of cutaneous and subcutaneous nodules of cattle. Journ. Amer. Vet. Med. Ass., 1932, 81, pag. 173.
- Schlossmann, K. Die Kultivierung des Lepraerregers. Zentralbl. f. Bakt. u.s.w., I Orig., 1930, 115, pag. 474.
- Schneider, O. Lepraerinnerungen aus Siam und China. Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., 1931, 35, pag. 145.
- Schumacher, S. Integument der Mammalier. Handb. d. vergl. Anatomie der Wirbeltiere, 1931, Bnd. I, pag. 449.
- Shiga, K. Studien über die Kultur der Leprabazillen. Zentralbl. Bakt. u.s.w., I, Orig., 1929, 114, pag. 511.
- Soule, M. H. and McKinley, Earl B. Cultivation of B. Leprae with experimental Lesions in Monkeys. Amer. Journ. Trop. Med., 1932, 12, pag. 1.
- Souza-Araujo, H. C. d. Sur la transmission de la lèpre humaine à la souris blanche. Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 1928, 99, pag. 1337.
- Experimental leprosy. Transact. of the Roy. Soc. of Trop. Med. a. Hyg., 1931, 24, pag. 577, discussie pag. 602, met foto's en gekleurde platen van bacteriën (bundels, globi).
- Stanziale, R. Inoculation de matériel lépreux dans la chambre antérieure de l'oeil du lapin. IIIe Conf. internat. de la lèpre, Strasbourg 1923, pag. 135.
- Stefansky, W. K. Eine lepraähnliche Erkrankung der Haut und der Lymphdrüsen bei Wanderratten. Centralbl. Bakt. u.s.w., I Orig., 1903, 33, pag. 481.
- Sticker, G. Fragen zur Ätiologie der Lepra. „Lepra“, 1910, 11, pag. 63.
- Timofejewsky, A. D. Explantationsversuche von leprösem Gewebe. Arch. f. Exp. Zellf., 1930, 9, pag. 182.
- Trautmann, A. und Fiebigger, J. Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Berlin, 1933, 6e Aufl.
- Twort, T. W. and Ingram, G. L. Y. A Monograph of Johne's Disease. Enteritis chronica pseudotuberculosis bovis. 1913.
- Unna, P. G. Lepra. Die Histopathologie der Hautkrankheiten, Lehrbuch der spez. Path. Anat. von Dr. J. Orth, Lief. 8, 1894, pag. 121 en 603.
- Lepra. Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut, Hoofdstuk IX. Hamburg und Leipzig, 1910, pag. 259, met 66 gekleurde platen.
- Virchow, R. Die Krankhaften Geschwülste. Berlin, 1864/65, pag. 494.
- Wherry, W. B. Cultivation of an acid-fast bacillus from Leprosy. The Phil. Journ. of Sc., 1930, Vol. 43, no. 4, pag. 577.

FOTO'S.

De foto's 1—11 en 32 zijn vervaardigd aan het Veeartsenijkundig Instituut te Buitenzorg, de foto's 12—31 en 33—37 aan het Pathologisch Instituut van de Veeartsenijkundige Faculteit te Utrecht.

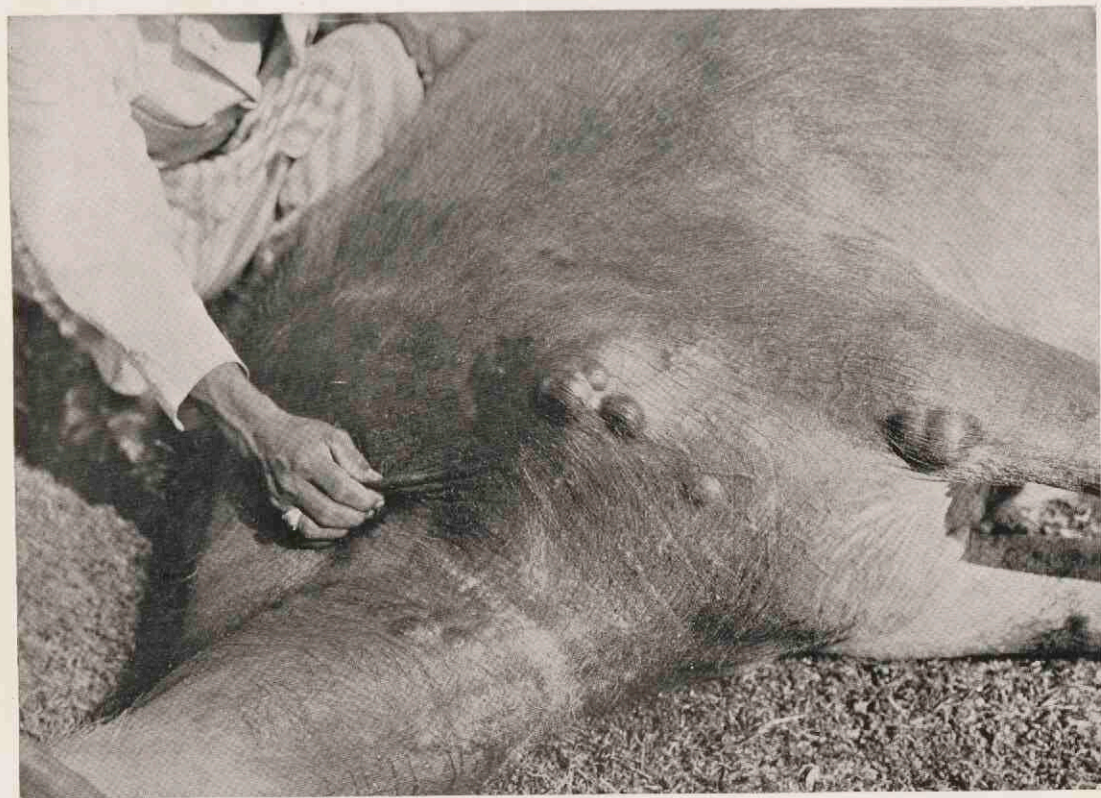


Foto 1. Geval I, linker boegstreek en omgeving.

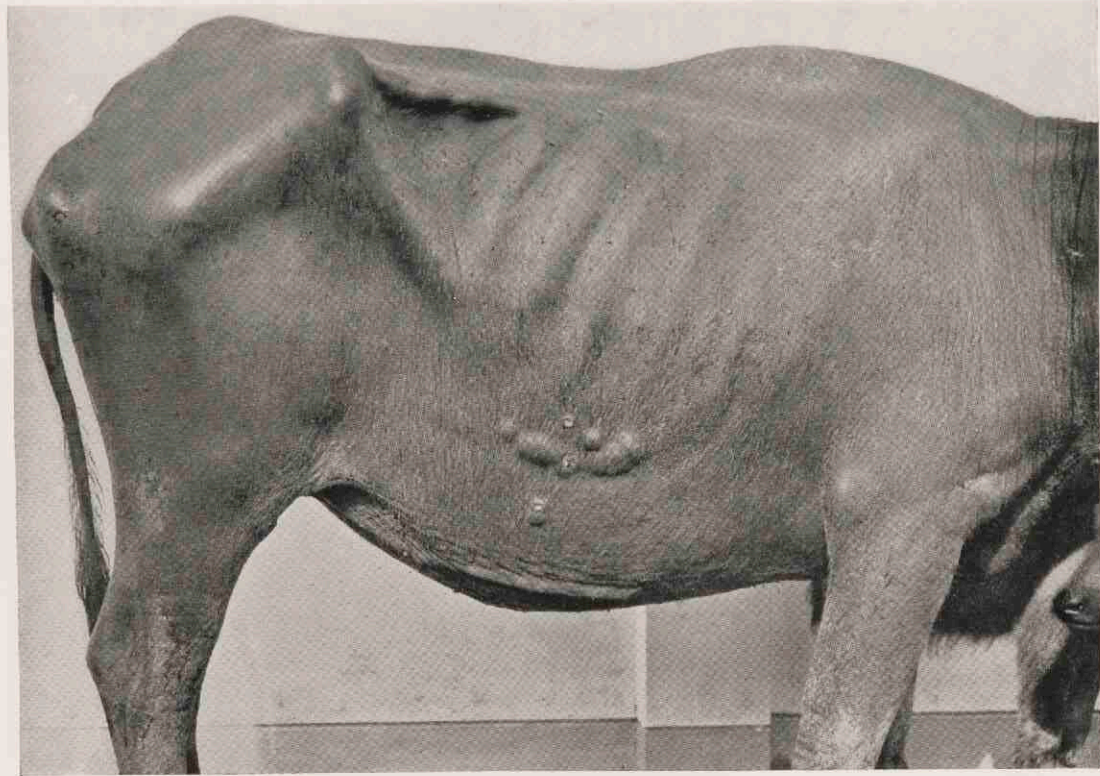


Foto 2. Geval VIII, zijaanzicht rechts. Zie ook foto 3.

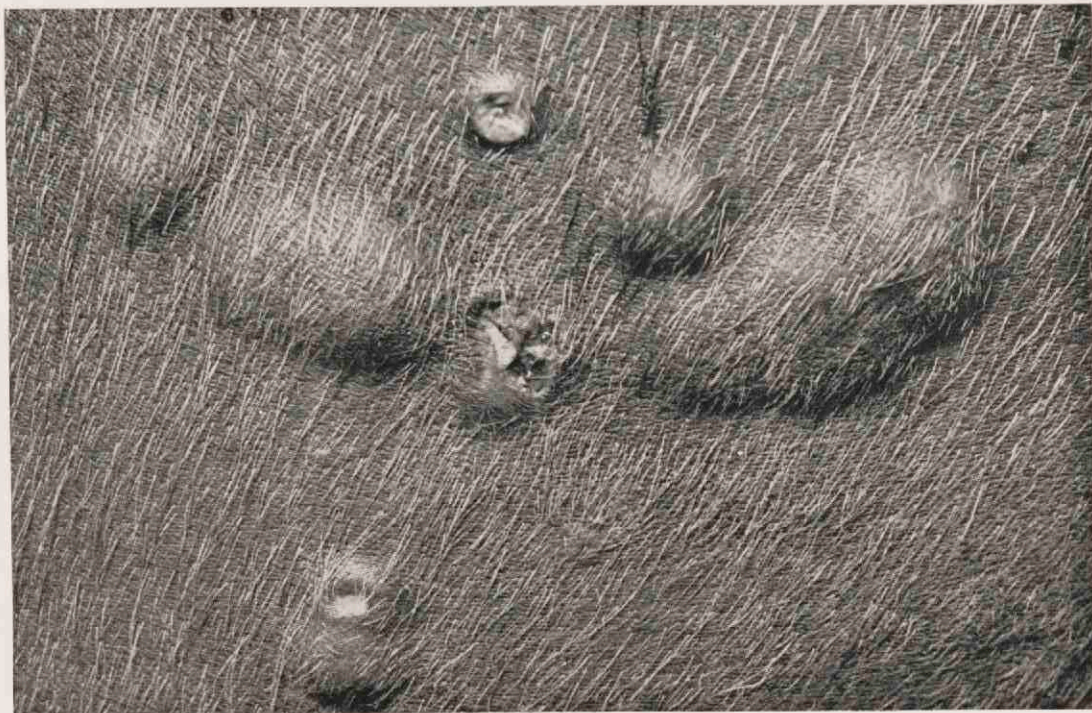


Foto 3. Geval VIII, detailbeeld van foto 2.



Foto 4. Geval IV, knobbels in het rechteroor.

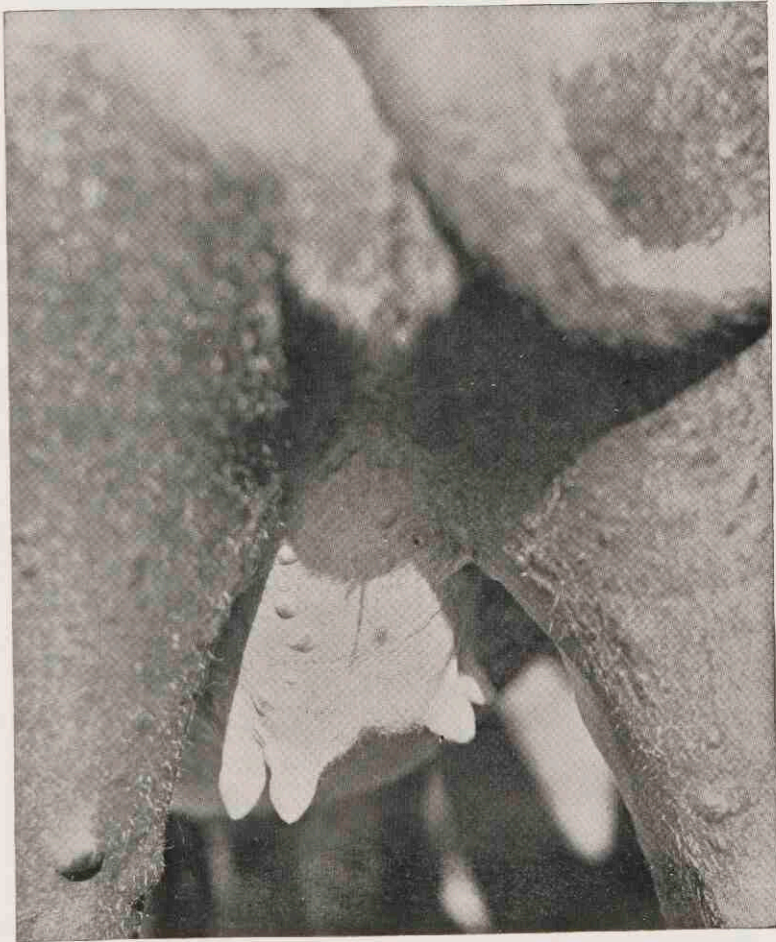


Foto 5. Geval V, knobbels op den uier.

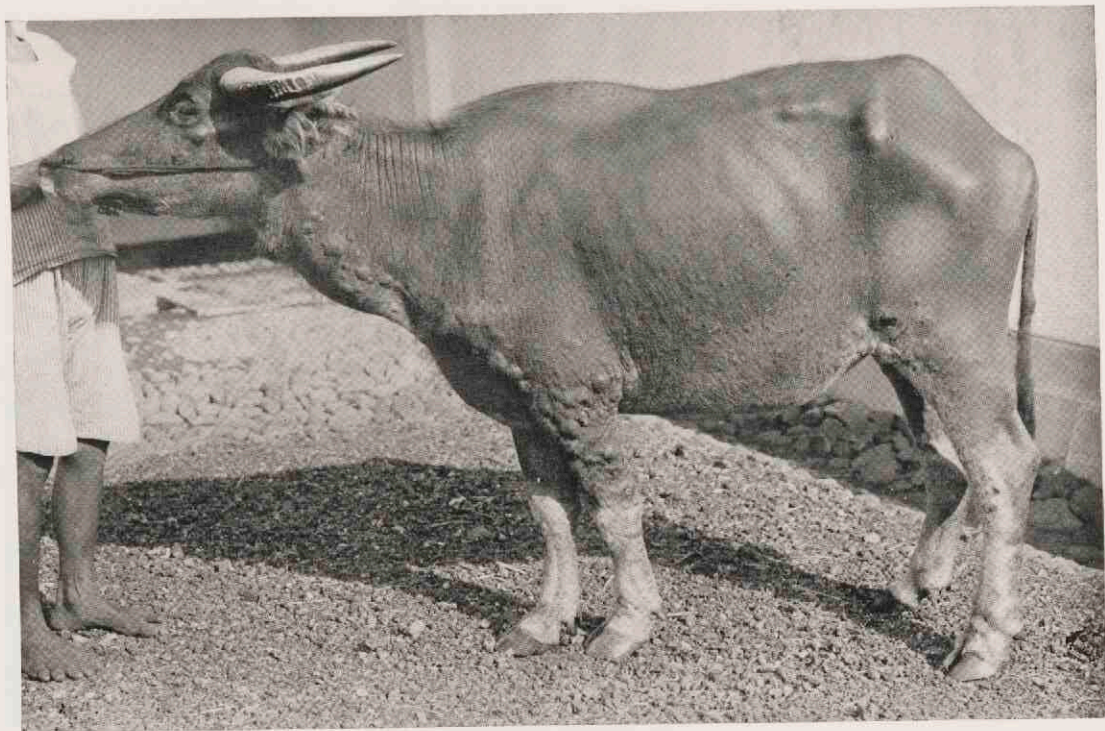


Foto 6. Geval V, ddo. 9-9-1930. Zie ook foto 7.

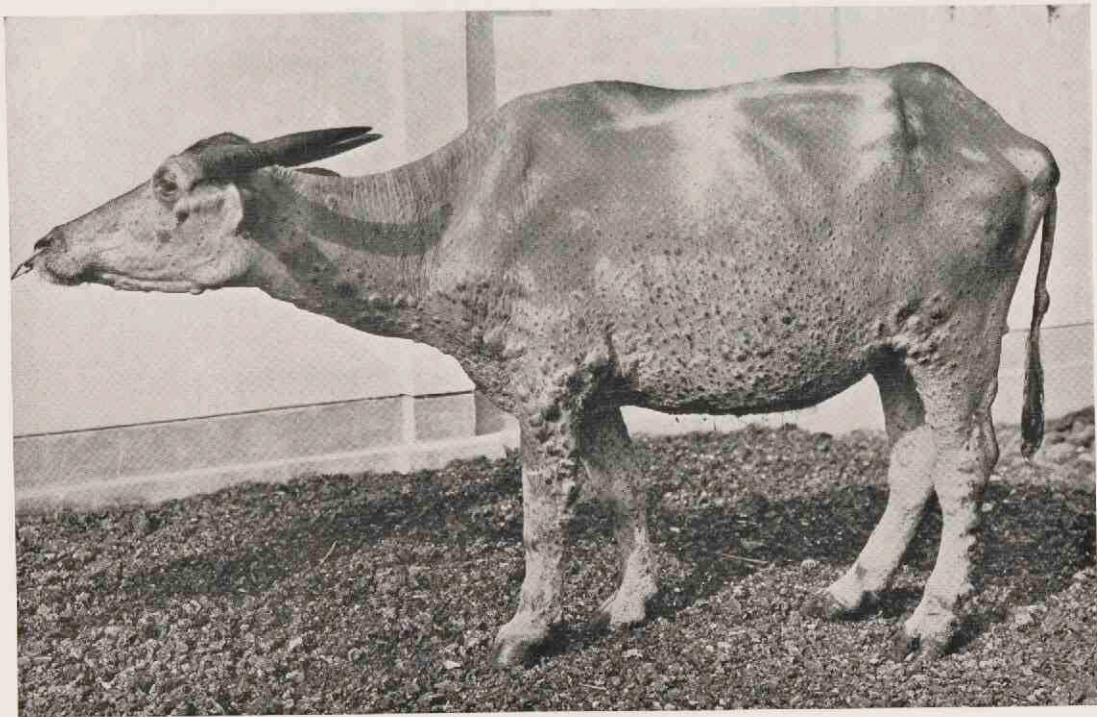


Foto 7. Geval V, ddo. 1-5-1931. Zie ook foto 6.

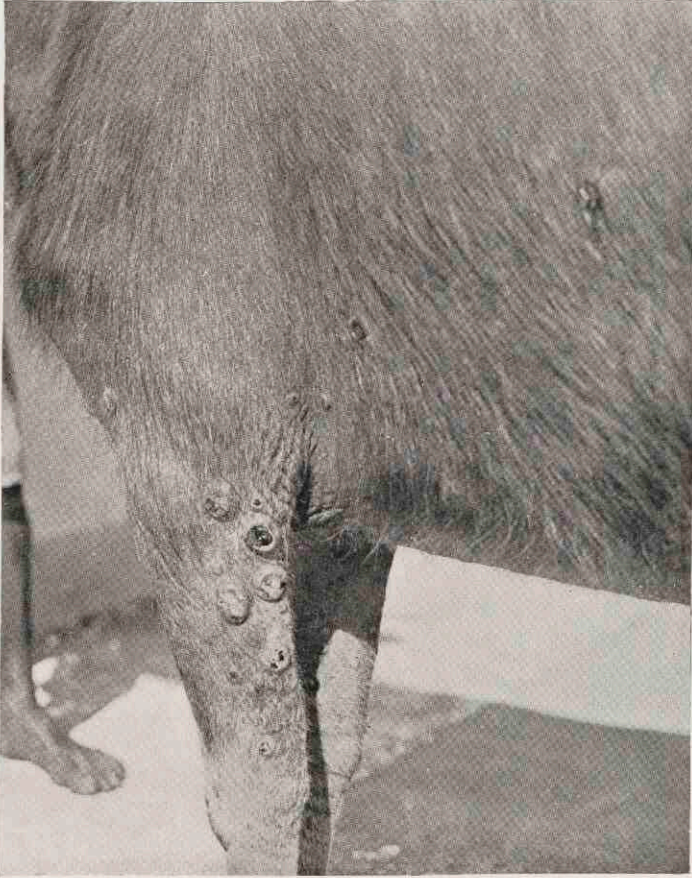


Foto 8. Geval VI, ddo. 9-9-1930. Zie ook foto 9 en 10.



Foto 9. Geval VI, ddo. 4-5-1931. Zie ook foto 8 en 10.

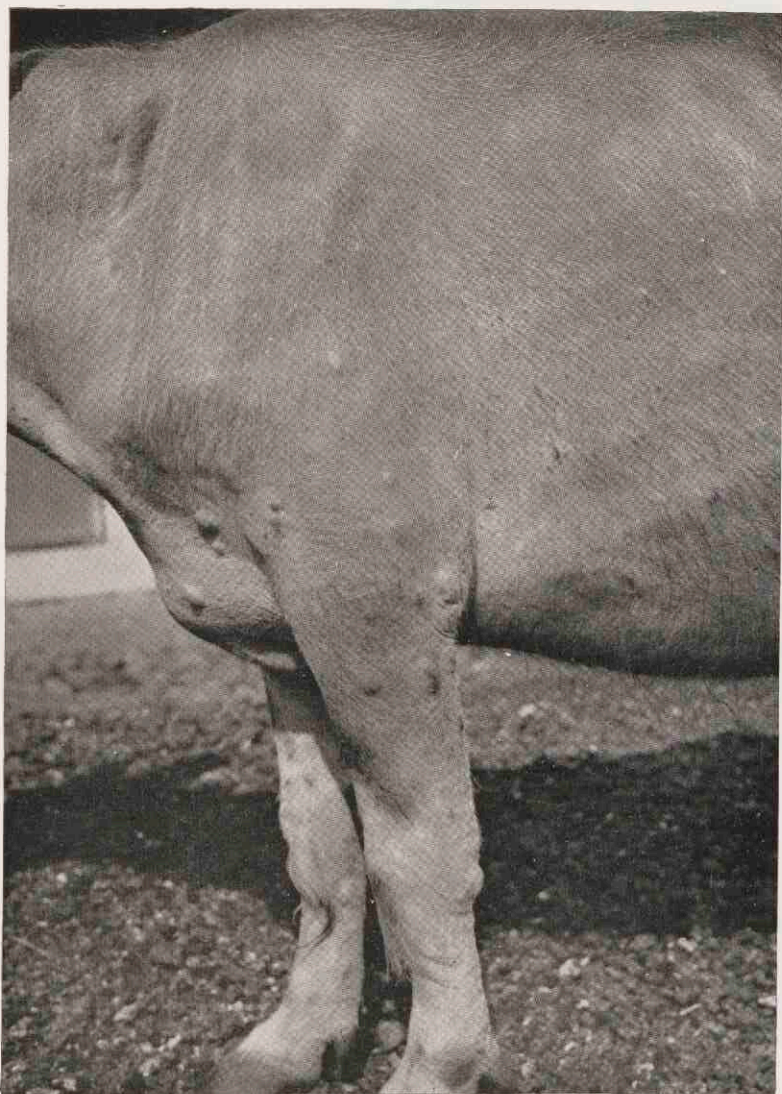


Foto 10. Geval VI, ddo. 4-11-1932. Zie ook foto 8 en 9.

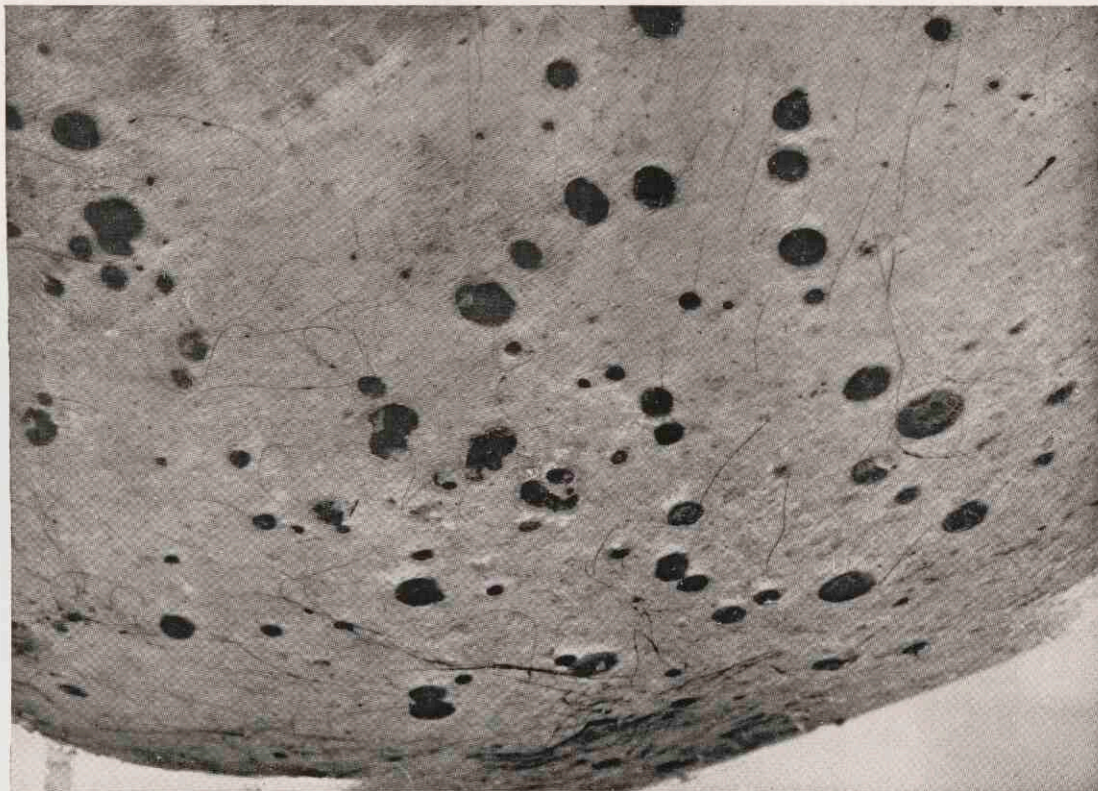


Foto 11. Geval VII, ddo. 1-7-1932. Rechter onderbuik met korsten op geïlcereerde knobbels.

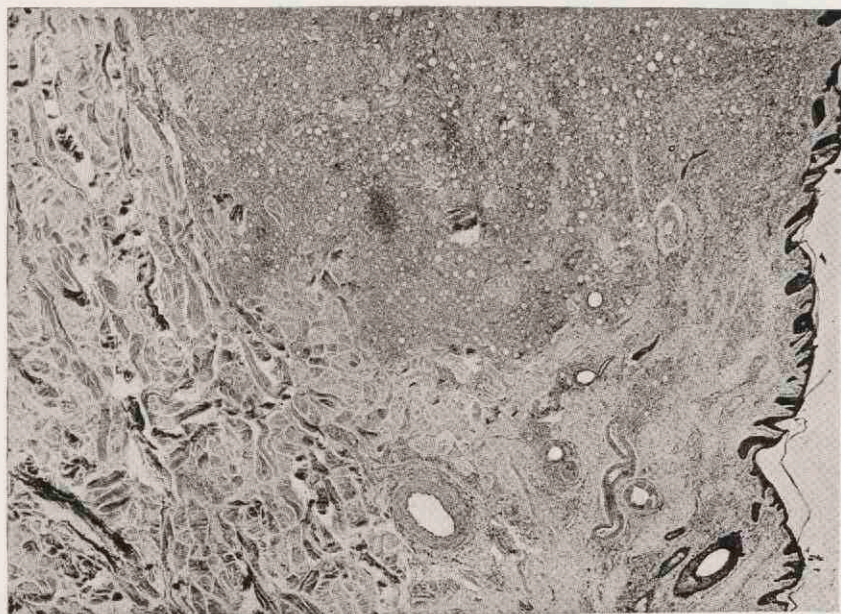


Foto 12. Paraffinecoupe, haemaluin-eosine, mat. 63/61 (volgno. IV), vergr. 22 X.
Randgedeelte van een huidinfiltraat met uitlopers.

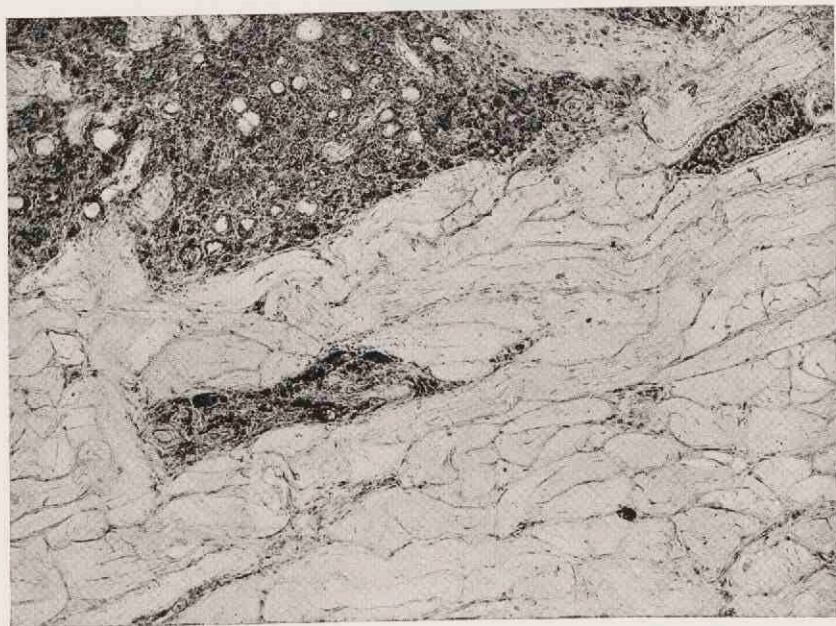


Foto 13. Gelatinecoupe, vetkleuring, mat. 63/66 (volgno. IV), vergr. 65 X. Perivasculaire uitlopers van granuloomweefsel in het corium. Het vet is in de foto donker gekleurd.



Foto 14. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 18/131 (volgno. III), vergr. 22 \times .
Granuloomweefsel met vele vacuolen en vacuole-achtige holten.

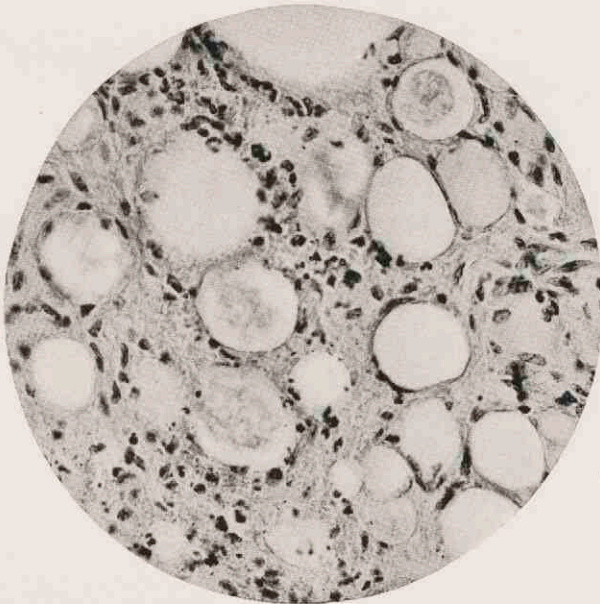


Foto 15. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 63/61 (volgno. IV),
vergr. 300 \times . Vacuolen en vacuole-achtige holten nemen een
groot gedeelte van het gezichtsveld in beslag.



Foto 18. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 9/6 (volgno. VI), vergr. 22 \times . Granuloom met bindweefselvorming. De epidermis is geheel intact met een subepidermale vrije strook.



Foto 19. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 106/189 (volgno. VIII), vergr. 22 \times . Breede bindweefselstrooken en restanten van granuloomweefsel.



Foto 20. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 26/59 (overeenkomend met volgno. IX en X), vergr. 22 \times . Granuloom met grillig gevormden necrotischen haard, waarin verkalking. Ophooping van lymphoïde cellen in het levende weefsel nabij den necrotischen haard.

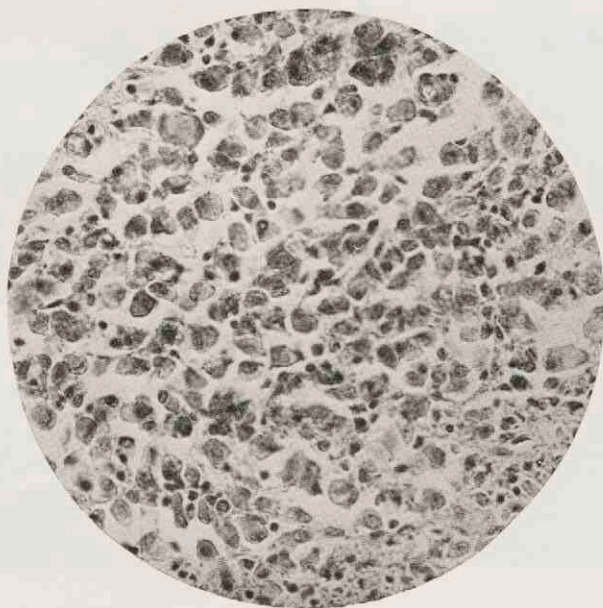


Foto 21. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 31/78 (volgno. IX), vergr. 22 \times . Macrophagen nabij necrotisch weefsel.



Foto 22. Paraffinecoupe, v. Gieson, mat. 96/133 (volgno. XV), vergr. 65 \times . Ulceratie en epithelisatie van granuloomweefsel.



Foto 23. Paraffinecoupe, v. Gieson, mat. 21/68 (volgno. II), vergr. 65 \times . Atrophie en strekking van de epidermis; bindweefselvorming en restanten van granuloomweefsel.

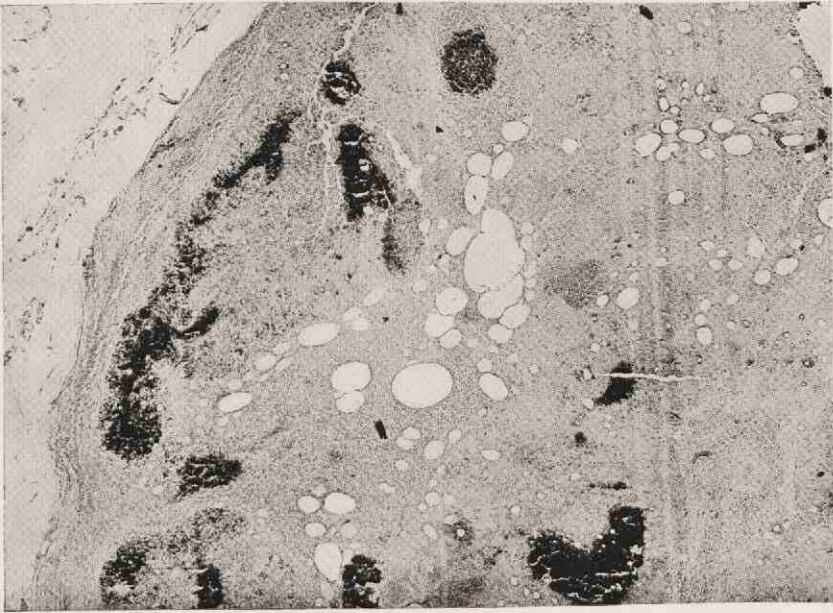


Foto 24. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 25/57 (volgno. X), vergr. 22 X. Grote holten, waarvan enkele confluereen. Necrose en verkalking. In het midden boven een ophooping van lymfoïde cellen.



Foto 25. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 110/267 (volgno. XII), vergr. 22 X. Zeer groote holten. Rechts boven een kalkhaard, omgeven door levend granuloomweefsel.

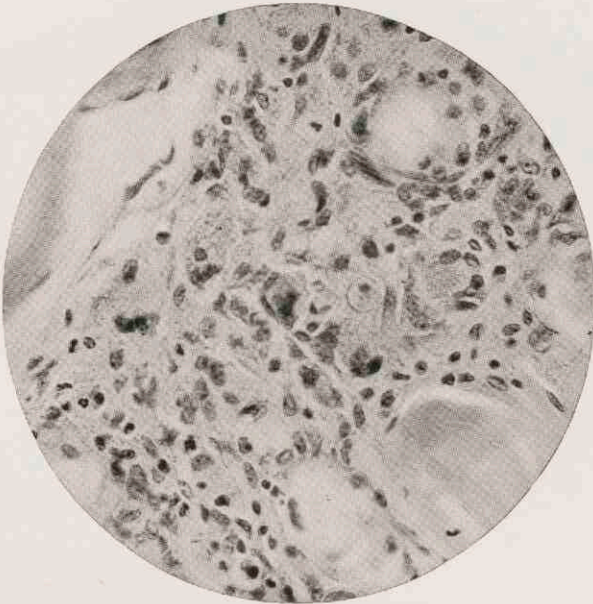


Foto 26. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 63/61 (volgno. IV),
vergr. 300 \times . Granuloomcellen met schuimstructuur van het
celplasma, veroorzaakt door vervetting.

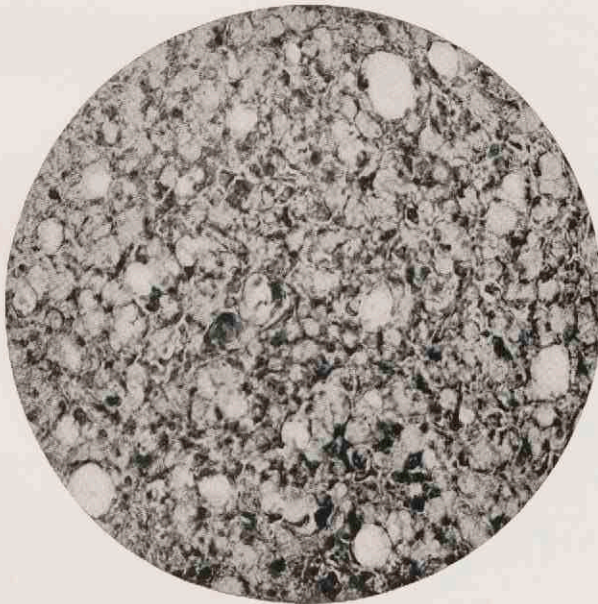


Foto 27. Paraffinecoupe, haem. eos., mat. 104/185 (volgno. VII),
vergr. 300 \times . Vacuolaire celbouw, veroorzaakt door zeer
sterke vervetting.



Foto 28. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 63/66 (volgno. IV), vergr. 22 X. Overzichtsbeeld van bacillenglobi in een huidinfiltraat. De onregelmatige donkere plekken in de papillen zijn erythrocyten in capillairen, geen globi! Ook de donkere plekken in het haarzakje links-boven zijn geen globi!

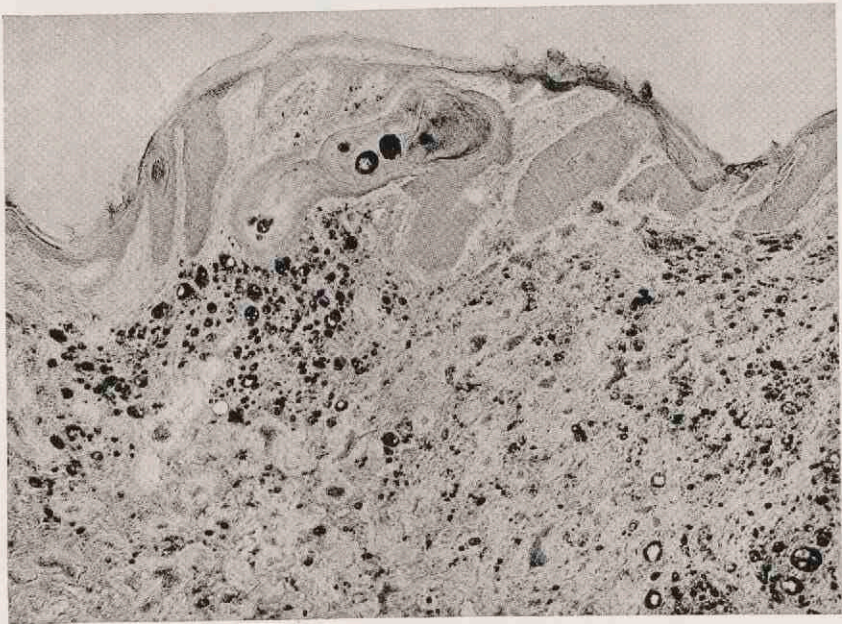


Foto 29. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 63/66 (volgno. IV), vergr. 65 X. Bacillenglobi in een haarzakje. De donkere vlekjes in de epidermis rechts-boven zijn geen globi!

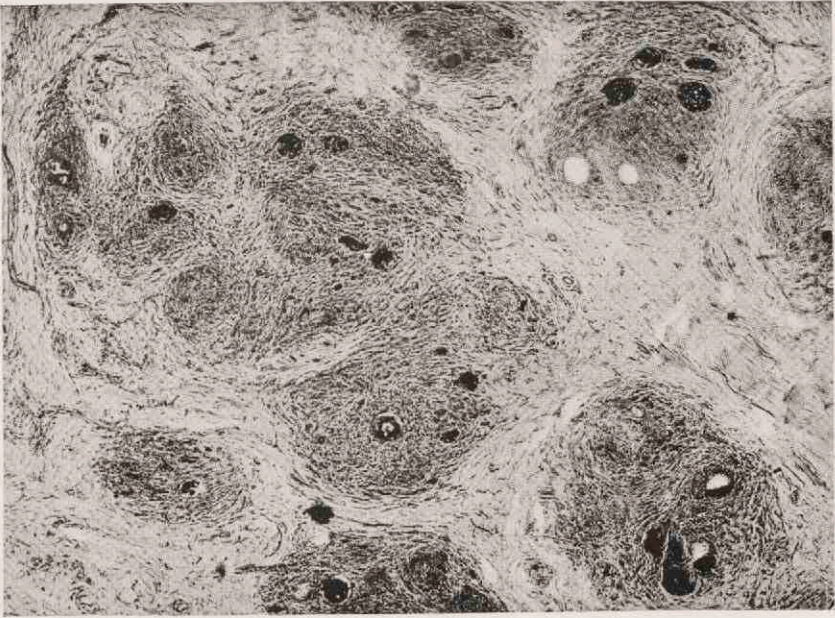


Foto 30. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 106/273 (volgno. VIII), vergr. 65 \times . Bacillenglobi, die vacuole-achtige holten geheel opvullen. Uit enkele holten is de inhoud geheel of ten deele verloren gegaan.

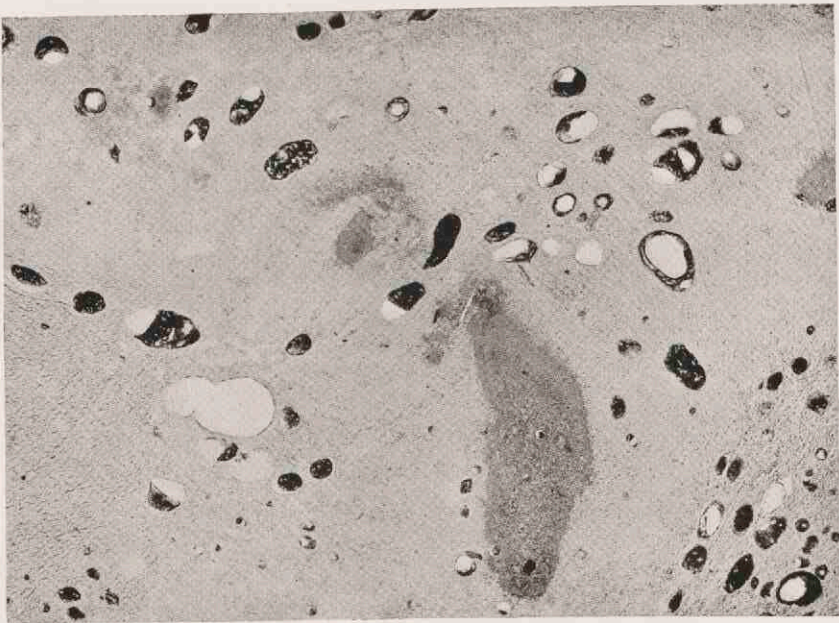


Foto 31. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 25/64 (volgno. X), vergr. 65 \times . Overzicht van de ligging van bacillenglobi, met leege ruimten, in groote holten. Uit de twee confluerende holten links en enkele andere holten is de inhoud verloren gegaan.

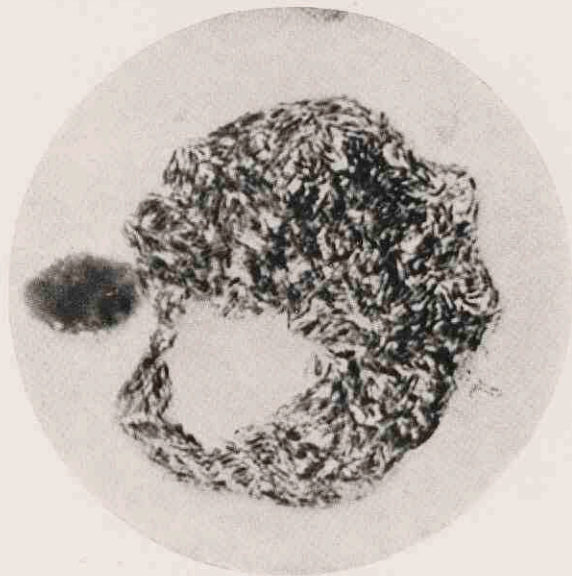


Foto 32. Uitstrijkpraeparaat, kleuring Ziehl-Neelsen, vergr. $\pm 1400 \times$. Een globus van bacillen met een excentrische leege ruimte er in. De donkere vlek links is een weefsel-partikeltje.

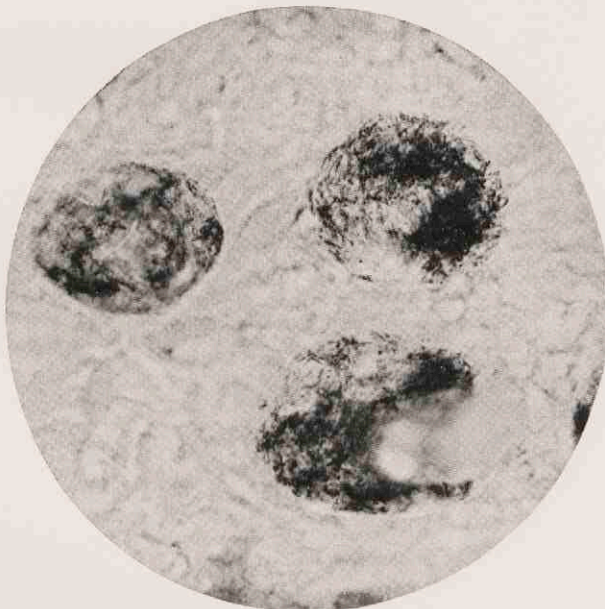


Foto 33. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 25/64 (volgno. X), vergr. $700 \times$. Globi van staafjes en granula.

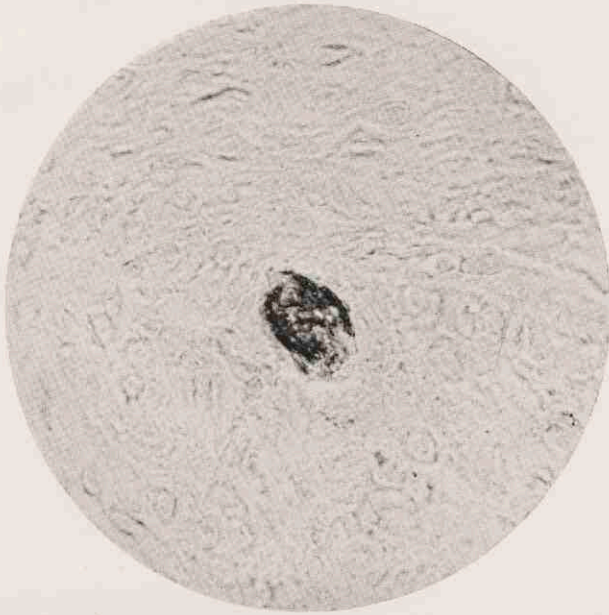


Foto 34. Gelatinecoupe, bacillen-vetkleuring, mat. 25/64 (volgno. X), vergr. 700 \times . Globus van gave staafjes, ingebed in vet (de vetkleuring komt op de foto niet tot zijn recht).

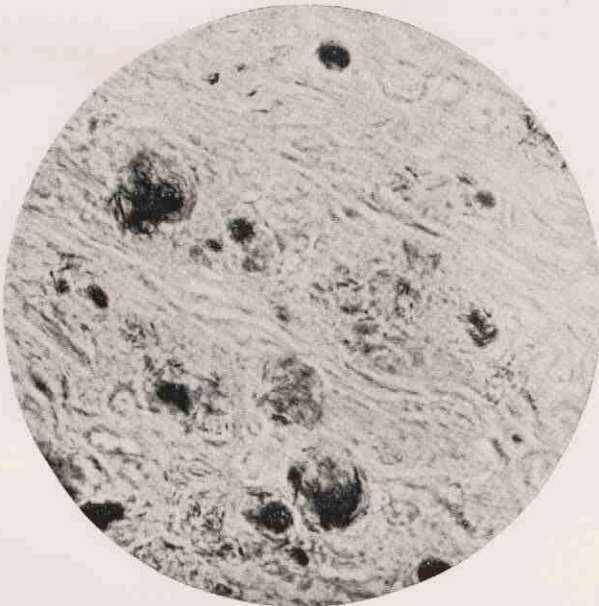


Foto 35. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 63/66 (volgno. IV), vergr. 700 \times . Globi, bundels en verspreid liggende bacillen.

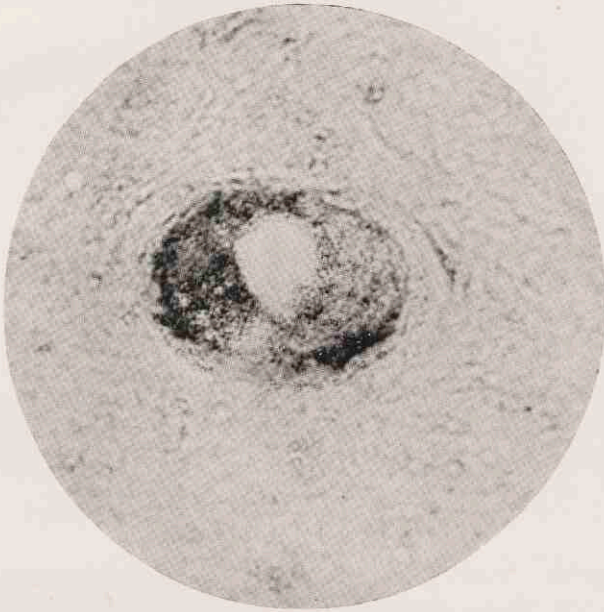


Foto 36. Gelatinecoupe, bacillen-vetkleuring, mat. 25/64 (volgno. X), vergr. 700 \times . Kransvormige globus van granulair-korrelige vervalproducten van bacillen, ingebed in vet.

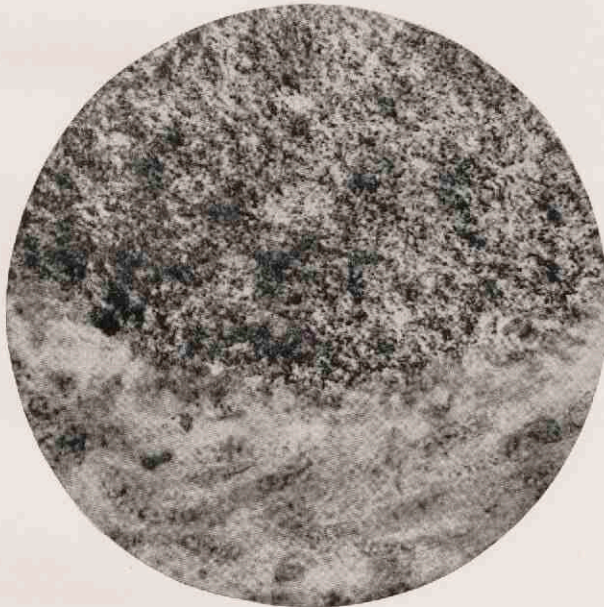


Foto 37. Gelatinecoupe, bacillenkleuring, mat. 110/278 (volgno. XII), vergr. 700 \times . Randgedeelte van de grootste „holte”, gevuld met granulair-korrelige vervalproducten van bacillen. Beneden een strook van het aangrenzende weefsel.

STELLINGEN

I.

Voor het bereiden van een hoogwaardig, specifiek, miltvuurpraecipiteerend serum is de voorbehandeling van proefdieren met cocto-antigeen van miltvuurbacillen de beste methode.

II.

De meening van Wright, dat de beenige skeletdeelen van foeti bij den hond eerst vanaf de achtste week der drachtigheid röntgenologisch zijn te onderkennen, is niet juist.

III.

Het is wenschelijk, het bestrijdingssysteem van malleus in Nederlandsch Oost-Indië voornamelijk te baseeren op het tijdig elimineeren van smetstofverspreiders door middel van serologisch onderzoek.

IV.

Bij de radicale operatie van de navelbreuk van het varken is de methode, waarbij de peritoneale breukzak wordt geëxcideerd, het meest aan te bevelen.

V.

Voor de controle op de productie van tuberkelbacillen-vrije melk is de complementbindingsreactie met melkserum niet bruikbaar.

VI.

Als oorzaak voor het ontstaan van chronische leverstuwung bij het rund, wordt in de handboeken ten onrechte aan een thrombose van de achterste holle ader te weinig waarde gehecht.

Rijksasyls voor Psychopathen
te Avereest.

