



# **Over nierafwijkingen bij diabetes mellitus in het algemeen en intercapillaire glomerulosclerose in het bijzonder**

<https://hdl.handle.net/1874/359249>

A. g. m. 192, 1942

**Over Nierafwijkingen  
bij Diabetes Mellitus in het algemeen  
en  
Intercapillaire Glomerulosclerose  
in het bijzonder**

K. BRANDSMA

100







OVER NIERAFWIJINGEN  
BIJ DIABETES MELLITUS IN HET ALGEMEEN  
EN  
INTERCAPILLAIRE GLOMERULOSCLEROSE  
IN HET BIJZONDER



*Diss Utrecht 1942*

OVER NIERAFWIJINGEN  
BIJ DIABETES MELLITUS IN HET ALGEMEEN  
EN  
INTERCAPILLAIRE GLOMERULOSCLEROSE  
IN HET BIJZONDER

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT  
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR  
MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOGLEERAAR IN  
DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,  
VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNI-  
VERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE  
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN,  
OP DINSDAG 13 OCTOBER 1942, DES NAMIDDAGS  
TE 4 URE, DOOR

KOOP BRANDSMA

*geboren te Amsterdam*

MCMXLII  
DE ACADEMISCHE BOEKWINKEL  
P. H. VERMEULEN  
AMSTERDAM





*Aan mijn ouders  
Aan mijn aanstaande vrouw.*



PROMOTOR: PROF. P. NIEUWENHUIJSE.



# INHOUDSOPGAVE

	blz.
INHOUDSOPGAVE . . . . .	9
INLEIDING . . . . .	11
HOOFDSTUK I. De normale bouw en functie van de nier . . . . .	13
a. De ontwikkeling van de nier . . . . .	13
b. De anatomie en histologie van de nier . . . . .	15
c. De physiologie van de nier . . . . .	19
HOOFDSTUK II. Nierafwijkingen bij diabetes mellitus . . . . .	26
a. Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermede in causaal verband staan . . . . .	28
b. Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermede niet in causaal verband staan . . . . .	45
HOOFDSTUK III. Eigen onderzoek . . . . .	56
HOOFDSTUK IV. Beschouwingen en gevolgtrekkingen . . . . .	84
SAMENVATTING . . . . .	103
SUMMARY . . . . .	106
RÉSUMÉ . . . . .	109
ZUSAMMENFASSUNG . . . . .	112
LITERATUUR . . . . .	115



## INLEIDING.

Het is reeds lang bekend, dat bij lijders aan diabetes mellitus bepaalde veranderingen aan de nieren kunnen voorkomen.

Denkt men aan den stroom van glycosehoudende urine, die soms jarenlang door den patiënt wordt uitgescheiden, aan de groote gevoeligheid voor urineweginfecties, of aan de veranderingen der nieren tengevolge van vaataandoeningen, welke bij lijders aan diabetes veelvuldig plegen voor te komen, dan liggen nierafwijkingen van allerlei aard in de lijn der verwachtingen. In het algemeen wordt in leerboeken en publicaties slechts weinig aandacht aan de nierafwijkingen bij diabetes mellitus geschonken.

Het spreekt vanzelf, dat het grootste deel van deze afwijkingen nierziekten zijn, die ook bij niet-suikerzieken voorkomen. Men zou zich evenwel kunnen voorstellen, dat er louter tengevolge van den diabetes mellitus afwijkingen aan de nieren ontstaan, die bij andere patiënten, wat hun lijden ook is, niet voorkomen.

Inderdaad zijn er verschillende onderzoekers geweest, die nierafwijkingen beschreven hebben, die volgens hun meening een voor diabetes mellitus specifiek karakter zouden hebben. Zoo is erop gewezen, dat bij diabetes mellitus de nieren opvallend zwaar zijn en een ietwat geel uiterlijk hebben. Anatomisch kan men verder glycogeenstapeling en vervetting o.a. in de tubuli recti en de lissen van Henle waarnemen, terwijl men ook op uitgebreide epitheelnecroses, vooral van de tubuli contorti, heeft gewezen. Fahr vestigde de aandacht op afwijkingen in de kapsel van Bowman in den vorm van hypertrophie van het buitenste blad. Niet lang geleden wezen Kimmelstiel en Wilson op zeer bijzondere afwijkingen in de glomeruli van lijders aan suikerziekte, waarbij zich een bepaald ziektebeeld met sterke albuminurie, hypertensie en oedeem voordeed. Zij gaven dit ziektebeeld den naam van intercapillaire glomerulosclerose.



Doel van het volgende onderzoek is na te gaan, welke nierafwijkingen bij diabetes kunnen voorkomen en te zien of er nierafwijkingen bestaan met een scherp omschreven klinisch-anatomisch ziektebeeld, die uitsluitend bij diabetes mellitus worden aangetroffen.

# HOOFDSTUK I.

## DE NORMALE BOUW EN FUNCTIE VAN DE NIER.

Om tot het juiste begrip te komen van de als pathologisch gekenmerkte toestanden, is het van algemeen belang den bouw en de verrichtingen van het als normaal gekenmerkte aan een beschouwing te onderwerpen.

Alvorens ons dan ook bezig te houden met pathologische veranderingen zal een overzicht van de ontwikkeling, de anatomie en histologie, en de physiologie van de nier worden gegeven.

### a. *De ontwikkeling van de nier.*

De bij den mensch functioneerende nier wordt in haar embryologische ontwikkeling voorafgegaan door de voornier en de oernier (pronephros en mesonephros), van welke organen niet met zekerheid te zeggen is of zij functioneeren.

De voornier ontwikkelt zich in de tweede tot derde week bij embryonen van 2-3 mm. lengte, in het gebied van hoofd en hals. De voornier wordt door vijf of zes kanaaltjes gevormd. Ieder van deze kanaaltjes ontstaat uit een uitstulping van het pariëtale blad van de oersegmentsteel (het nierblasteem). Het nierblasteem ontstaat uit het mesoblast, één der drie kiembladen, waaruit de verschillende organen ontstaan (t.w. ecto-, meso- en entoblast). De genoemde kanaaltjes monden eenerzijds in de coeloomholte uit, anderzijds vereenigen zij zich tot een verbindingsbuis, de voorniergang of den primären urineleider.

De voorniergang groeit caudaalwaarts tot in de cloaca. De voorniergang is een streng, welke aanvankelijk massief is, maar later hol wordt.

Spoedig na de ontwikkeling van de voornier ontstaat caudaal hiervan de oernier of mesonephros. In het gebied van den romp ont-

staan uit 35-40 uitstulpingen van de oersegmentstelen even zoovele kanaaltjes, oernierkanaaltjes. De eerste oernierkanaaltjes vormen zich bij het menschelijke embryo van ongeveer 3 mm. — dit is in de derde week —, en wel voordat de voorniergang de cloaca bereikt heeft (K e i b e l). Deze oernierkanaaltjes worden aan één zijde gesloten en stulpen dan in, zoodat aan ieder kanaaltje als het ware een bekertje (de aanleg tot de kapsel van B o w m a n) ontstaat. In dit bekertje stulpt zich een bloedvaatplexus (de glomerulus). De andere zijde van het oernierkanaaltje groeit in de voorniergang uit. Het oernierkanaaltje wordt langer en krijgt plaatselijk verschillende windingen; de onderscheidene deelen van het kanaaltje krijgen een eigen aspect wat betreft wijdte en epitheelbekleding.

Om den oernieraanleg ontwikkelt zich bindweefsel; op deze manier komt een stevig orgaan van behoorlijke grootte tot stand. Van de voornierkanaaltjes is dan geen spoor meer te vinden en de voorniergang, die thans als afvoergang van de oerniergang dienst doet, krijgt den naam van oerniergang of gang van W o l f f. Aan het einde van de eerste ontwikkelingsmaand heeft deze oernier haar grootste afmetingen bereikt en in het begin van de derde maand begint aan de craniale zijde van de oernier de regressie van dit orgaan. Een deel van de oernier komt ten dienste aan de vorming van het genitale stelsel.

Zoowel de voor- als oernier zijn dus slechts embryonaal voorkomende organen. Eerst de nanier of metanephros wordt de bij den mensch functioneerende nier. De nanier ontstaat voor een gedeelte uit de gang van W o l f f (K e i b e l) en voor een deel uit het nierblasteem in den vorm van de oersegmentstelen. De nanier ontwikkelt zich ter hoogte van het rompgebied, in de buurt van het bekken. Uit de gang van W o l f f groeit in de vierde week een buis craniaalwaarts, de ureter (de urineleider). De ureter splitst zich aan het einde in twee of drie takken; ook deze takken splitsen zich in twee of drie vertakkingen, welke zich op hun beurt eveneens vertakken. Zoo ontstaan uit de gang van W o l f f achtereenvolgens: de ureter, het pyelum (het nierbekken), de calices (de nierkelken), de ductus papillares (de papillaire buisjes) en de ductus colligentes (de verzamelbuisjes). De craniale vertakkingen — de ductus colligentes — komen ten slotte in het gebied van het nierblasteem, dat de nanier helpt vormen. Hier hebben zich intusschen op dezelfde wijze als bij de oernier de kapsels van B o w m a n, de glomeruli — tezamen de lichaampjes van M a l p i g h i geheeten —, en verder de tubuli con-

torti primi (de gekronkelde buisjes van de eerste orde), het dalende been van de lis van Henle, het stijgende been van de lis van Henle, de tubuli contorti secundi (de gekronkelde buisjes van de tweede orde) of schakelstukken gedifferentieerd.

De differentiatieproducten van nierbasteem en gang van Wolff komen met elkaar in verbinding. Om dezen nanieraanleg vormen zich de verschillende kapsels. Op deze wijze komt de blijvende nier tot stand.

Het caudale stuk van de gang van Wolff, dat door de ontwikkeling van de ureter tot de gemeenschappelijke gang van oernier en nanier is geworden, wordt in den cloacawand opgenomen. Hierdoor monden de gang van Wolff, — mediaal —, en de ureter, — lateraal —, afzonderlijk in de cloaca uit. De cloaca wordt tot vesica urinaria (urineblaas).

De uitvoergang van de cloaca krijgt den naam van urethra (urinebuis).

De gangen van Wolff vervullen verder bij den man een rol bij de ontwikkeling van het genitale apparaat, bij de vrouw atrophieeren ze.

#### b. *De anatomie en histologie van de nier.*

De aldus gevormde nieren zijn links en rechts van de wervelkolom ter hoogte van Th XII tot L III in de buikholte gelegen. In verband met de ligging van de lever ligt de rechternier iets lager dan de linker. De bovenpolen van de linker- en de rechternier liggen dicht bij elkaar dan de onderpolen. De nier gaat met de ademhaling in de buikholte op en neer. Zij is zoowel op dwars- als lengtedoorsnede boonvormig en ongeveer 11 cm. lang, 5 cm. breed, 3 cm. dik. De bolle zijde van de nier is lateraal, de holle zijde mediaal gelegen. Bij den hilus komt de arteria renalis mediaal de nier binnen en verlaten de ureter en de vena renalis haar respectievelijk dorsaal en ventraal.

De nier wordt door verschillende kapsels omgeven. Van binnen naar buiten treft men het dichtst op de nier de capsula muscularis (de spierkapsel) aan; deze bestaat uit een netwerk van gladde spiervezels, welke zeer hecht met het nierweefsel verbonden zijn. Direct op deze capsula muscularis is de capsula fibrosa (fibreuze kapsel) gelegen; deze is normaliter zeer gemakkelijk van de nier af te trekken (het decapsuleeren). De nieren liggen met de bijnieren in een vetlaag van wisselende dikte (de capsula adiposa). De capsula

adiposa wordt op haar beurt door een fibreuze kapsel (de fascia renalis) omgeven. De fascia renalis is voor de fixatie van de nier van belang. Ten slotte wordt de nier aan de voorzijde nog door het peritoneum (het buikvlies) bedekt; zij ligt dus retroperitoneaal.

Op doorsnede onderscheidt men aan de nier, van den rand naar binnen toe achtereenvolgens: de cortex (de schors), de medulla (het merg), een bepaalde hoeveelheid vetweefsel gelegen in den hilus en rondom het pyelum, en tenslotte het pyelum. Een enkele keer is de overgang van de schors naar het merg niet duidelijk, meestal is er evenwel een kennelijk verschil in kleur en uiterlijk tusschen schors en merg.

De medulla wordt gevormd door 6—15 pyramidevormige weefseldeelen, de pyramides renales. De toppen van deze pyramiden steken in het nierbekken uit, de papillae renales. De bases van deze pyramiden zijn naar de schors gericht. De pyramiden worden van elkaar gescheiden door strooken schorsweefsel, die zich tusschen de pyramiden voortzetten en als zuilen van Bertin (columnae Bertini) bekend staan. De schors heeft een fijn gestreepte teekening. Van de basis van elke pyramide gaat het mergweefsel voor een deel straalsgewijze in de schors over, de mergstralen (processus Ferreini). Aan het merg kan een binnenste en een buitenste deel onderscheiden worden. Het binnenste deel is lichter van kleur en bevat minder doch bredere buizen dan het buitenste deel; het laatste is donkerder van kleur en bevat buizen van verschillende dikte.

De nieren zijn tubuleuze klieren, welke worden gevormd door ongeveer twee millioen buizen, ieder ongeveer 50 mm. lang, beginnende in de schors in een lichaampje van Malpighi. Zooals reeds vermeld bestaat een lichaampje van Malpighi uit de kapsel van Bowman en den glomerulus. Aan dezen glomerulus is een vas afferens en een vas efferens te onderscheiden, welke beide kort en wijd zijn. Het vas afferens gaat in een groot aantal capillaire lissen over, welke weer tot vereeniging komen in het vas efferens. Borst en Kits van Waveren hebben aangetoond, dat — in tegenstelling met de opvatting van von Möllendorff — er anastomoses tusschen de capillairlissen bestaan. Volgens von Möllendorff bezit alleen het vas afferens, volgens de Groodt ook het vas efferens een sphincter, die den bloeddruk in den glomerulus zou regelen. Gormaghtigh schrijft het regelen van den bloeddruk toe aan eigenaardige afibrillaire cellen met acidophile en basophile korreling. Deze cellen lijken op gladde spiercellen en zijn gelegen in de media van het vas afferens dicht bij den hilus

van den glomerulus. Ook elders in de niervaten zouden deze cellen te zien zijn. Een toeneming van de afibrillaire cellen zou in bepaalde gevallen tot hypertensie leiden. G o o r m a g h t i g h neemt aan, dat de „afibrillar endocrine cells“ hun reguleerende functie langs endocrinen weg vervullen.

De kapsel van B o w m a n, die uit de bekervormige instulping van het oernierkanaaltje is ontstaan, heeft twee bladen: een binnenste en een buitenste of wel een visceraal en een pariëtaal blad. Het buitenste blad bestaat uit een vezelige basale membraan, waarop zich naar den kant van het lumen een polygonaal epitheel met uitpuilende kernen bevindt. Dit polygonale epitheel wordt naar de urinaire pool toe meer kubisch van vorm. De basale membraan is morphologisch als een gesloten vlies te beschouwen. Het binnenste blad van de kapsel ligt zeer dicht tegen den glomerulus en bestaat eveneens uit een vezelige basale membraan met naar het lumen toe een bekleding van cellen, welke een syncytiaal weefsel vormt. Men weet niet of zich in dit syncytium openingen bevinden. De basale membraan is morphologisch gesloten. Wat den aard van het syncytium betreft, is men het er niet over eens of het uit epitheliale dan wel uit bindweefselcellen is samengesteld; men geeft den cellen den naam van dekcellen. R a n d e r a t h heeft, den zeer bijzonderen aard en de eigenaardige functie van dit binnenste en dit buitenste blad in aanmerking nemende, den naam glomerulotheel ingevoerd. De kernen van het syncytium zijn moeilijk te onderscheiden van de endotheelcellen der glomeruluscapillairen. Daar het visceraal blad van de kapsel evenals de endotheelcellen uit het mesoderm ontstaat, wekt deze gelijkenis geen verwondering. De kernen van dit syncytium liggen evenwel verder van elkaar en zijn grooter en lichter van kleur dan de endotheelcellen.

De capillairen van den glomerulus hebben een eigen basale membraan, welke eveneens een vezelige structuur heeft. De basale membraan van het visceraal blad en de buitenste glomeruluscapillairen zullen veelal met elkaar één basale membraan vormen; bij de niet aan de oppervlakte gelegen capillairlissen liggen dus de basale membranen van twee capillairen dicht tegen elkaar. Ook het endotheel van de glomeruluscapillairen maakt een syncytialen indruk en is volgens B o r s t, wiens meening op dit punt afwijkt van die van vele andere onderzoekers, uiterst kernrijk. Volgens v o n M ö l l e n d o r f f, Z i m m e r m a n n, e.a. zou het syncytium, dat door het binnenste blad van de kapsel van B o w m a n wordt gevormd veel kernrijker (80 maal) zijn dan het eveneens syncytiale endotheel.

Tot  $\pm$  1920 was men van meening, dat normaliter geen bindweefsel in den glomerulus voorkwam. Eerst in 1930 vond men in het handboek van von Möllendorff als vaststaand vermeld, dat ook normaliter bindweefsel in den glomerulus aanwezig is. Het bindweefsel treedt aan den hilus van den glomerulus bij wijze van adventitia mee naar binnen en zet zich tusschen de capillairlissen voort. Over den aard van het bindweefsel is men het niet eens; volgens Borst is het vezelig en zouden er geen bindweefselkernen in voorkomen, volgens anderen (o.a. von Möllendorff) zou men op bepaalde plaatsen tusschen de lissen vrij groote kernen vinden, die op een „epitheelcel“ van het syncytium van het viscerale kapselblad of een adventitiacel van een capillair lijken.

In den glomerulus is dus van twee richtingen uit mesenchym te verwachten. Ten eerste mesenchym via den hilus om de capillairen heen, waar het zich theoretisch op een gegeven moment als het ware tusschen de basale membraan van de capillairen en die van het viscerale blad van de kapsel van Bowman moet wringen en ten tweede mesenchym, dat ontstaat tusschen of uitgaat van het syncytium en dus buiten beide genoemde basale membranen ligt.

Uit de onzekerheid in welke mate, en hoe het bindweefsel in een glomerulus voorkomt mag in ieder geval de conclusie worden getrokken, dat de hoeveelheid bindweefsel in een normalen glomerulus uiterst gering is.

Gaan wij nu over tot de beschrijving van de nierbuisjes. Wij zien dan, dat zich tegenover den hilus van den glomerulus (de urinaire pool) het buitenste blad van de kapsel van Bowman in het tubulaire systeem voortzet. Aan de tubuli kan men morphologisch en physiologisch verschillende deelen onderscheiden:

- a) de hals (collum), welke met cubisch epitheel is bekleed.
- b) het hoofdstuk, bestaande uit een gekronkeld deel — de tubulus contortus primus — en een recht deel — tubulus rectus —, welke deelen beide met hoog cilindrisch epitheel zijn bekleed, dat betrekkelijk groote, centraal gelegen kernen heeft. Het protoplasma van deze cellen heeft een gestreepte teekening en is gekorrelt. Het lumen van het buisje is hier nauw. Naar het lumen toe is het epitheel bekleed met korte stevige haartjes, de borstelharen.
- c) de lis van Henle, waarbij de cellen van het dalende been evenals die van het laatste deel van den tubulus rectus platter van vorm en lichter van kleur zijn, terwijl het protoplasma minder gekorrelt is. Hier is het lumen van het buisje weer wijder. Het epitheel

van het stijgende been is cubisch van vorm en heeft een korrelig protoplasma.

d) het gekronkelde buisje van de tweede orde (tubulus contortus secundus), dit heeft een cubisch epitheel met korrelig protoplasma, het laatste deel evenwel heeft een plat epitheel met onderling scherp begrensde cellen zonder borstelzoom.

e) de ductus colligens, deze heeft een laag cilindrisch epitheel met helder protoplasma zonder borstelharen; het lumen is wijd.

f) de ductus papillaris, deze bezit een twee-, soms meerlagig epitheel. Nierbekken, ureteren en blaas zijn bekleed met overgangsepitheel, waarvan de cellen van vorm kunnen wisselen. Glomerulus, tubulus contortus primus, een deel van de lis van Henle en de tubulus contortus secundus zijn in de schors gelegen, de rest van het nephron ligt in het merg.

Tusschen de nierbuisjes ligt slechts uiterst weinig bindweefsel. Zoo ziet men, dat de nier een zeer bindweefselarm orgaan is.

Rest nog de bloedvoorziening van de nier te vermelden. De arteria renalis geeft voor en achter langs het nierbekken een ventralen en een dorsalen tak af, deze splitsen zich ieder in 4 à 5 kleinere arteriën (arteriae interlobares), welke in de columnae Bertini loopen. Deze arteriae interlobares deelen zich op de grens van schors en merg in een stijgend en een dalend vat (arteria interlobularis voor de schors en arteria recta voor het merg). De arteriae interlobulares geven takken naar de glomeruli af — de vasa afferentia —; deze geven echter voordat ze in de glomeruli komen nog kleine takjes af langs de tubuli contorti en bij de glomeruli, die het dichtst bij het merg gelegen zijn, soms vaatjes naar het merg. Men ziet dus, dat niet al het bloed, dat naar de nier gevoerd wordt, de glomeruli passeert. Het veneuze systeem loopt vrijwel parallel met het arterieele, behalve dat het veneuze bloed de glomeruli niet meer passeert en een deel van de afvoer via de venae stellatae geschiedt. Spanner heeft op anastomoses tusschen het arterieele en veneuze systeem gewezen.

### c. *De physiologie van de nier.*

De functies van de nier zijn velerlei. In het algemeen kan men zeggen, dat de nieren medewerken om de samenstelling van het bloed constant te houden en stofwisselingsproducten uit het bloed te verwijderen.



De wijze, waarop de nier zich van deze taak kwijt, werd en wordt door vele physiologen verschillend beoordeeld. De strijd hierover kenmerkt zich in hoofdzaak door twee essentieel verschillende opvattingen. Geschiedt de urineloozing, doordat de uit het bloed te verwijderen producten door het nierepitheel worden opgenomen om vervolgens hierdoor te worden uitgescheiden (de secretie- — betere excretie- — theorie van *Bowman*, 1842) of wordt het bloed in de nieren gefiltreerd en worden de producten uit het filtraat, die nog bruikbaar zijn, door het epitheel teruggeresorbeerd (de filtratie- en terugresorptie-theorie van *Ludwig*, 1844)? Hier worden dus dezelfde mogelijkheden opgeworpen als bij het vraagstuk der lymphvorming, waar gelijke theorieën door vrijwel dezelfde onderzoekers hetzij verdedigd, hetzij bestreden worden.

Voor een goed begrip dient men excretie scherp van secretie te onderscheiden. Onder secretie heeft men te verstaan het uitscheiden van producten, die ter plaatse ontstaan en onder excretie het uitscheiden van producten, die van elders worden aangevoerd om ergens in het lichaam (nier, darm) te worden uitgescheiden.

*Heidenhain*, die de theorie van *Bowman* over de urinevorming nader uitwerkte, meende, toen hij indigokarmijn dat hij bij konijnen had ingespoten, in het epitheel van de tubuli terugvond, de theorie van *Bowman* bewezen te hebben. Andere onderzoekers, die aantoonde, dat in het epitheel van den tubulus contortus primus talrijke vacuolen waren, die ureum- en purinederivaten bevatten, dachten eveneens hiermede een argument voor de theorie van *Bowman* te hebben gevonden. Deze resultaten kunnen echter evenzeer argumenten zijn voor de opvattingen van *Ludwig*.

In 1915 publiceerde *von Möllendorff* een reeks interessante proeven bij muizen. In het bloed gespoten kleurstoffen kwamen voor een deel via den glomerulus in het filtraat terecht en kleurden de urine. Kort hierna werd de urine helder, dus zonder kleurstof, om na eenigen tijd weer kleurstof te bevatten. Bij onderzoek bleken de tubuluscellen de ingespoten kleurstoffen in verschillende mate te bevatten. Hij beschouwde deze terugresorptie als een actieve functie van de tubuluscellen. Het was *von Möllendorff* eveneens opgevallen, dat ook de grootte van de ingespoten kleurstofdeeltjes van belang was voor het al of niet verschijnen ervan in de urine. Deze bevindingen pleitten dus voor de filtratie- en terugresorptie-theorie van *Ludwig*.

De filtratietheorie werd ook gesteund door de waarneming van

Starling, die opmerkte dat daling van bloeddruk vermindering van urineproductie veroorzaakte en dat, wanneer bij zijn dier-experimenten de bloeddruk onder den colloïd-osmotischen druk daalde er in het geheel van urineproductie geen sprake meer was. Dat echter de bloeddruk niet de eenige daarvoor verantwoordelijke factor is, doch dat een biologische en een physische factor eveneens van invloed zijn, wordt duidelijk doordat toch nog urine gevormd wordt als de druk in den glomerulus gelijk is aan dien in de kapsel-ruimte. Wetten van osmose en diffusie door biologische membranen zijn hiervoor verantwoordelijk.

Cushny, die vooral synthetisch werk op het gebied van de verschillende urinevormingstheorieën heeft verricht, sprak zich eveneens uit voor de filtratie met actieve terugresorptie. Door zeer duidelijke becijferingen ontzenuwde hij allerlei bezwaren, tegen deze theorie geuit. Wearn en Richards, die glomeruli van den Amerikaanschen reuzenkikvorsch puncteerden, verzamelden een filtraat, dat geen eiwit doch veel ureum, chloor en glyucose bevatte; ook de waterstofionenconcentratie, het electricisch geleidingsvermogen, de hoeveelheid anorganisch phosphaat, creatinine, e.d. waren geheel gelijk aan dat van een ultrafiltraat van bloed. Men diene echter te bedenken, dat resultaten bij dierproeven slechts onder ernstig voorbehoud voor den mensch gelden.

Naast de colloïd-osmotische zuigkracht en den hydrostatischen druk zijn, zooals reeds opgemerkt, de samenstelling en toestand van de membranen, waardoor de filtratie plaats moet vinden, de afmetingen en de electricische lading van de te filteren deeltjes van belang. Zoo worden kleine eiwitmoleculen met een moleculair gewicht kleiner dan  $\pm 60.000$  (gelatine, kippeneiwit, het eiwit van Bence Jones) wel, die met een moleculair gewicht grooter dan  $\pm 60.000$  (albumine, globuline, haemoglobine, caseïne, edastine) niet door de glomerulus-membraan doorgelaten.

Uit het in den glomerulus gevormde filtraat wordt nu in de tubuli door excretie, secretie en terugresorptie de te loozen urine gevormd. Hiertoe moeten onder meer groote hoeveelheden water worden terugeresorbeerd; dat dit, gezien het enorm groote aantal nephronen, tot het mogelijke behoort, is eveneens door Cushny berekend. Ook glyucose is een der producten, die normaliter worden terugeresorbeerd.

Volgens Rehberg treedt er, zoodra de tubuli actief, bij voorbeeld water, gaan resorbeeren, een aanzuiging op aan de buitenzijde van de glomerulusmembranen, die de filtratie bevordert. Pathologische

afwijkingen van de tubuli kunnen dus invloed uitoefenen op de filtratie in de glomeruli. Ook de proeven van Starling en Verney, die de functie van de tubuli met cyaanwaterstof uitschakelden, gaven een absoluut bewijs voor de terugresorptie.

Richards heeft er tevens op gewezen, dat ieder tubulusdeel een eigen functie in deze terugresorptie heeft. Zoo worden glyucose in het proximale deel, chloriden en bicarbonaat in het distale deel van den tubulus contortus primus teruggeresorbeerd. Ook de lis van Henle schijnt in dienst van de terugresorptie te staan. Voor de filtratie-terugresorptietheorie zijn dus steeds meer argumenten gekomen, de secretietheorie is echter niet geheel losgelaten. De bevindingen bij aglomerulaire visschen en padden, waar de glomeruli en tubuli ieder een eigen bloedsomloop hebben en waarbij Gérard en Cordier den glomerulaireren bloedsomloop uitschakelden en daarna een excretie van urinezuur in de tubuli waarnamen, wijzen op een excretieve functie van de tubuli. Men heeft hierbij evenwel niet met zoogdieren te doen. Het is echter zeker, dat ook bij zoogdieren bepaalde producten zooals hippuurzuur actief worden uitgescheiden (Snapper).

De invloed van het centrale zenuwstelsel op de urineuitscheiding is niet geheel bekend. De proef van Zaaier, die bij een hond de nier uit het haar omgevende weefsel lospraepareerde en elders implanteerde heeft aangetoond, dat de nier, ook al snijdt men haar zenuwen door, ongestoord kan functioneeren. Wel is het zeker, dat hormonale invloeden bestaan. Zoo heeft een inspuiting van een extract uit de hypophyseachterkwab een remmende werking op de diurese.

Om een goed beeld te krijgen van de nierfunctie heeft men naar stoffen gezocht, die in dezelfde concentratie worden uitgescheiden als waarin ze in het bloed voorkomen en in de tubuli niet worden teruggeresorbeerd of uitgescheiden. Met dergelijke stoffen kan men berekenen hoeveel bloed in een bepaalde tijdseenheid door de nieren van deze stof wordt gezuiverd (clearance). Men gebruikt hiervoor vooral het ureum en het creatinine.

Ambard heeft erop gewezen, dat het verschijnen van een bepaalde stof in de urine vooral afhangt van de concentratie, waarin ze in het bloed voorkomt. Glyucose komt normaliter in het bloed in een concentratie van ongeveer 1  $\frac{0}{100}$ , chloor in een concentratie van ongeveer 3.4  $\frac{0}{100}$  voor. Worden deze waarden overschreden — de drempelwaarden — dan worden zij uitgescheiden.

Cushny onderscheidt nuttige stoffen (glycose, keukenzout e.d.), welke alleen boven een bepaalde waarde (de drempelwaarde) van het bloed in de urine overgaan en schadelijke stoffen (ureum, sulfaten e.d.), welke zoo goed als geheel uit het bloed worden verwijderd. De drempelwaarden, die verschillende onderzoekers (Ambard, Cushny) voor glycose aangeven, verschillen onderling zeer en schommelen tusschen 0.6 en 1.8 ‰. Reeds Claude Bernard vermoedde een drempelwaarde voor glycose.

Het is wel zeker, dat de bloedsuikerwaarde normaliter een bepaalde variatiebreedte heeft; zoo is onmiddellijk na een maaltijd het bloedsuikergehalte hooger dan eenigen tijd daarna.

Het is niet geheel en al duidelijk in hoeverre de nier betrokken is bij het op peil houden van het bloedsuikergehalte. Aanvankelijk was men de meening toegedaan, dat glycose door de glomerulusmembranen tegengehouden werd, evenals bijvoorbeeld de bloed-eiwitten. Hiermee was de bewering, dat er in den glomerulus een absolute filtratie plaats vindt, in strijd, daar glycose een dusdanigen osmotischen druk opwekt, dat de bloeddruk niet in staat zou zijn door den glomerulus glycose-vrije urine te filtreren. Sinds men evenwel door verschillende proefnemingen (Nussbaum, Wearn en Richards) ervan overtuigd is, dat er in de glomeruli suikerhoudende urine wordt uitgescheiden, is het ook zeker, dat er in de tubuli een quantitative terugresorptie van de in de glomeruli uitgescheiden glycose moet plaats vinden. Bij beschadiging van de tubuli door bepaalde invloeden (vergiften, urinestuwung) heeft men storing in deze terugresorptie waargenomen (Deutsch, Von Borza, Strausz).

Het wordt uit de literatuur niet duidelijk of in den glomerulus glycose uit het bloed wordt uitgescheiden tot beneden de drempelwaarde, waarna in de tubuli weer zooveel wordt teruggeresorbeerd dat de drempelwaarde in het bloed wordt bereikt, of dat in de glomeruli uit het bloed tot aan de drempelwaarde glycose wordt uitgescheiden, hetgeen in de tubuli wordt teruggeresorbeerd en in de tubuluscellen wordt afgebroken. De Haan doet het voorkomen, dat niet de uitscheiding aan een drempelwaarde is gebonden, doch de terugresorptie, en dat deze mogelijk is, zoolang de concentratie van het bloed in de tubuli de drempelwaarde niet overschrijdt.

Stijgt de bloedsuikerwaarde door bepaalde hormonale (hypophyse en pancreas) of nerveuze (nervus vagus) afwijkingen, dan wordt via

de nier zooveel mogelijk glycese uit het bloed geloosd; hierdoor zal de hyperglycaemie zoo laag mogelijk worden gehouden.

Soms ziet men bij bepaalde menschen bij een ongeveer normale bloedsuikerwaarde toch suiker in de urine. Men spreekt dan van „renale diabetes“ of „orthoglycaemische glycosurie“. Aanvankelijk was men van meening, dat aan dit verschijnsel een nierlijden ten grondslag lag, zooals nephritis, doch men vond lang niet bij elk geval van „renale diabetes“ nierafwijkingen, integendeel is er bij bepaalde nieraandoeningen (chronische nephritis) eerder een verhoogde dan een verlaagde drempelwaarde. Ook hier worden evenwel hormonale invloeden (hypophyse) voor dit lijden verantwoordelijk gesteld, evenals bij de zwangerschapsglycosurie, welke eveneens bij een normale bloedsuikerwaarde optreedt.

In 1888 wist v o n M e r i n g met phloridzine per os of percutaan bij hond en mensch een glycosurie te bewerkstelligen. Dat daarbij de nieren het directe aangrijpingspunt zijn van het phloridzine wordt door meer dan één proefneming waarschijnlijk gemaakt. Neemt men bij een proefdier de nieren weg en dient men daarna phloridzine toe, dan verandert de bloedsuikerwaarde niet, evenmin daalt het glycegehalte van lever en spieren, hetgeen bij een proefdier met intacte nieren wel het geval is. Z u n t z spoot phloridzine in een van de nierarteriën van een grooten hond met vrij-gepraepareerde ureteren. Spoedig hierna was in de ureter aan dezelfde zijde glycese-houdende urine, terwijl de urine in de ureter aan de andere zijde eerst na eenigen tijd glycese bleek te bevatten. Ook S t r a u s z wijst erop, dat phloridzine het tubulusepitheel aangrijpt en waarschijnlijk physische veranderingen in het protoplasma bewerkstelligt. P o u l s o n is van meening, dat de suikerresorptie in de tubuli door phloridzine geremd wordt. L u n d s g a a r d meent voor het proces in de nieren een parallel met de bevindingen van W i l b r a n d t en L a s z t te mogen trekken, die zagen, dat de resorptie van glycese in den darm alleen mogelijk is als deze gebonden is aan phosphorzuur (de mono- van C o r i en E m d e n en de diphosphorzure-esters van H a r d e n en Y o u n g); phloridzine nu zou deze phosphoryleering tegengaan.

Onderzoek naar de glyceseuitscheiding bij diabetici met gezonde nieren heeft aangetoond, dat de hoeveelheid glycese, door linker- of rechternier uitgescheiden, gelijk is (F a l t a). S t r a u s z wijst er in dit verband op, dat het van belang kan zijn de urine, door de linker- en de rechternier uitgescheiden, afzonderlijk op glycese

te onderzoeken om zoo een eventueele nierfunctiestoring op het spoor te komen. („Die Natur hat uns durch die Stoffwechselerkrankung eine Funktionsprüfung an die Hand gegeben“.)

Samenvattend kunnen we dus zeggen, dat de urinevorming in hoofdzaak door filtratie en terugresorptie geschiedt, doch dat daarnaast secretorische en excretorische processen van belang zijn.

Een en ander moge voldoende zijn om op het belang van een paar gezonde en goed functioneerende nieren voor een diabeticus te wijzen.

In het volgende hoofdstuk zullen wij ons bezig houden met gevallen, waarbij een diabeticus door, of onafhankelijk van zijn suikerziekte met ziekelijk veranderde nieren heeft te kampen.

## HOOFDSTUK II.

### NIERAFWIJKINGEN BIJ DIABETES MELLITUS.

Reeds in het begin van de vorige eeuw ging de belangstelling van vele onderzoekers bij gevallen van diabetes mellitus naar de nieren uit. Men verkeerde te dien tijde in de meening, dat in deze organen de suikerziekte haar oorzaak vond (Rayer, von Stoch). Dat hierop een periode volgde, waarin men van meening was, dat de nieren in het geheel niet in het proces van de suikerziekte betrokken waren, is een vrijwel traditioneel verschijnsel. Nieuwe onderzoekingen brachten aan het licht, dat ook hier de waarheid in het midden lag. Zoo vond von Rokitsky bij 20 van de 30 door hem onderzochte diabetici nierafwijkingen. Griesinger kon bij 30 van de 64 door hem geobduceerde gevallen afwijkingen aan de nieren in den vorm van nierabscessen, morbus Brighti, hyperaemia en intumescencia renum vinden. Dickinson trof bij slechts 2 van de 27 door hem onderzochte patiënten volkomen gezonde nieren aan; bij de 25 met ziekelijke nieren waren congestieve en subinflammatorische processen de voornaamste afwijkingen. Volgens Lépine worden bij suikerzieken zelden gezonde nieren aangetroffen.

Meer recente onderzoekingen geven getallen, die minder hoog zijn. Vermoedelijk ligt dit verschil in een betere interpretatie van de bevindingen en dientengevolge in een juistere diagnostiek. Hatlehol kon bij suikerzieken van jongeren leeftijd geen beschadiging van de nieren vaststellen, terwijl bij suikerzieken, die den middelbaren leeftijd bereikten het voorkomen van arteriosclerose, hypertensie en nierlijden gelijk aan dat bij niet-suikerzieken was. Ook Gräfe en Strausz meenden, dat men bij diabetici niet meer nierafwijkingen waarneemt dan bij niet-diabetici. Murphy en Moxon troffen bij 39 (4.7 %) van de 827 lijdërs aan suikerziekte, die van 1900 tot 1930 in het Milwaukee County Hospital onder behandeling waren

geweest, nieraandoeningen aan. Uit de sterftestatistieken van Joslin kan men opmaken, dat ongeveer 4 0/0 van de diabetici met nierverwickelingen overlijdt. Beek en Groen gaven in hun onderzoek: „De sterfte aan diabetes mellitus in Nederland“, het volgende overzicht: „Over de jaren 1926 tot 1938 schommelt het percentage suikerzieken, dat met nierverwickelingen is gestorven, tusschen de 3.9 en 9.3 0/0; onder deze verwickelingen neemt vooral de pyelitis een voorname plaats (ongeveer 25 0/0) in“. Pollack, Dolger en Ellenberg gingen bij 997 lijders aan diabetes mellitus, die in den loop van zeven jaren onder hun behandeling waren geweest, het verloop na. In deze periode overleden er 193 (17.5 0/0). Hierbij kon in 113 gevallen obductie worden verricht. Bij de 997 patiënten werden naast diabetes mellitus de volgende niercomplicaties gevonden: pyelonephritis in 22, acute glomerulonephritis in 15, uraemie in 16, niersteen in 13 gevallen, niertuberculose in 1 en amyloid eveneens in 1 geval. Bij de 193 overledenen was 7 maal van een pyelonephritis, 1 maal van een pyelonephrose, 3 maal van uraemie en 1 maal van niersteen sprake. Bij de 113 obducties waren de gevonden nierafwijkingen als volgt: in 12 gevallen nephrosclerose, in 15 gevallen pyelitis, in 1 geval nierabsces, in 3 gevallen niersteen, in 1 geval thrombose van de niervene, in 4 gevallen nierinfarcten, in 1 geval amyloid, in 1 geval de aandoening van Kimmelstiel en Wilson en in 1 geval een hypernephroom.

Bij een nadere beschouwing van den aard der nierafwijkingen, welke zich bij een lijder aan suikerziekte kunnen voordoen, kan men de volgende indeeling in twee groepen maken:

- a. Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermede in causaal verband staan:
  - I. Intumescencia renum.
  - II. Pathologisch voorkomen van glycogeen.
  - III. Pathologisch voorkomen van vet en lipoid.
  - IV. Intercapillaire glomerulosclerose (Kimmelstiel en Wilson).
  - V. Nierafwijkingen bij diabetisch praecoma en coma.
- b. Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermede niet in causaal verband staan, zooals:
  - I. Bacterieele nieraandoeningen.
  - II. Nierafwijkingen samengevat onder den naam morbus Brighti.



- III. Niersteen.
- IV. Niergezwellen.
- V. Congenitale nierafwijkingen.

De afwijkingen, waarvan het ontstaan niet direct aan diabetes mellitus is gebonden, worden in de groep *b* ondergebracht.

a. *Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermede in causaal verband staan:*

I. *Intumescencia renum.*

Reeds lang is het bekend, dat lijders aan diabetes mellitus abnormaal groote nieren bezitten. R a y e r wijst in zijn boek „*Maladies des reins*” op „*le plus grand développement des reins chez les diabetiques*”. Ook C l a u d e B e r n a r d vestigt de aandacht op het groote gewicht van de nieren bij een lijder aan diabetes, die aan longverwikkelingen overleden was. L é p i n e beschrijft van een patiënte, die aan coma diabeticum stierf, de nieren en verbaast zich over de afmetingen ervan („*ces organes étaient énormes*”). N a u n y n beschouwt deze vergroting als een hypertrophie ten gevolge van de verhoogde nierfunctie.

F a h r vestigt behalve op het groote gewicht ook op den buitengewonen bloedrijkdom van de nieren bij diabetici de aandacht. „*Dass es sich hier um eine durch die veränderten Stoffwechselverhältnisse bedingte aktive Hyperaemie handelt, unterliegt wohl keinen Zweifel*”. Ook R a y e r wijst hierop als hij zegt: „*The kidney is usually found to be bulky and more than naturally full of blood*”.

De vergroting van de cellen van het epitheel van het buitenste kapselblad van den glomerulus is volgens F a h r als een arbeids-hypertrophie te beschouwen. Deze hypertrophie van het kapsel-epitheel vindt men evenwel niet alleen bij diabetici. L ö h l e i n constateerde haar ook bij een geval van vetstapeling bij een vrouw van 40 jaar, lijdende aan chronische pemphigus en F a h r bij een lijder aan de ziekte van B a s e d o w. L ö h l e i n nam aan, dat deze cellen zich in een „*Mästungszustand*” bevonden. F a h r vraagt zich af, of deze celvergroting aan een verhooging of aan een verandering der functie van de cellen is te wijten. Deze veranderde celfunctie zou dan eventueel tot een albuminurie kunnen leiden.

De vergroting en de bloedrijkdom van de nieren bij diabetici hebben tot een apart begrip geleid, zoowel anatomen als clinici bezigen hiervoor den naam „*diabetesnier*”.

II. *Het pathologisch voorkomen van glycogeen in de nieren.*

In 1873 deelde *Armanni* als patholoog-anatoom de bevindingen mede van obducties, verricht op 5 lijdere aan suikerziekte, allen patiënten van *Cantani*. Macroscopisch werden aan de nieren geen bijzondere afwijkingen gevonden, op doorsnede was de schors iets donkerder dan normaal. Bij microscopisch onderzoek bleken de rechte kanaaltjes van de mergsubstantie belangrijk veranderd. In het meerendeel der tubuli hadden de meeste cellen hun vorm en hun protoplasmatisch karakter verloren en waren ze in doorzichtige groote ronde gezwollen blazen, met een dikken scherp geteekenden wand veranderd. De scherp begrensde chromatinerijke kernen waren kleiner dan normaal, lagen naar de peripherie van de cel verdrongen en kleurden zich goed met haematoxyline. Deze cellen werden afgewisseld door normaal gebouwde tubuluscellen. (*Armanni* spreekt hier van „hyaline-degeneratie“). *Cantani* weet deze celverandering aan een „hydropsie“ van het epitheel der tubuli tengevolge van een prikkelende werking van de suikerhoudende urine. *Ebstein* publiceerde in 1881 een mededeeling, waarin hij de bevindingen van *Armanni* bevestigde en er op wees, dat hij noch *Henle*, wien hij de praeparaten had laten zien, ooit deze afwijking in normale of pathologisch veranderde nieren had gevonden. *Ebstein* acht het een kunstproduct, dat zich bij diabetes mellitus voordoet als hij zegt: „Ich halte es für das Wahrscheinlichste, dass bei dem „Erhärten des Präparates in Alkohol das metamorphosierte, im „Alkohol nicht gerinnungsfähige Zellprotoplasma extrahiert worden „sei“. De metamorfose van het protoplasma zou dan op eenigerlei wijze met den diabetes mellitus samenhangen. *Armanni* localiseerde de „hyaline-degeneratie“ hooger in het tubulussysteem dan *Ebstein*, die ze in de dalende lissen van *Henle*, door *Henle* „Grenzschicht“ genoemd, waarnam.

In een zeer duidelijke uiteenzetting heeft *Ehrlich* als onderschrift bij een publicatie over het coma diabeticum door *Frerichs* zijn bevindingen bij obducties verricht op 14 diabetici medegedeeld. Hij kwam ten opzichte van de nieren tot de volgende bevindingen: „Schon bei gewöhnlichen Untersuchungsmethoden „nimmt man wahr, dass die Zellen im Isthmus der *Henle*'schen „Schleifen sich eine eigenthümliche, wohl zuerst von *Armanni* „beschriebene hyaline Verquellung zeigen. An diesen Stellen werden die etwas verbreiterten Harncanälchen von grossen hellen „und durch scharfe Countouren von einander getrennten Zellen

„eingenommen. Das Protoplasma dieser Gebilde war vollkommen „hyalin und ohne Verwandtschaft zu Farbstoffen, während sich „im Gegensatz die Kittsubstanz und die Zellmembran durch die „meisten Tinctionsmittel intensiv tingirte. Behandelt man die Zellen „mit Jod, so überzeugt man sich davon dass der, sozusagen, leere „Eindruck, den sie maken ein trügerischer ist indem sie auf das „Dichteste mit Glykogen durchsetzt sind, welches bald in der Form „grosser Schollen, bald groberer oder kleinerer Kugeln oder auch „Tröpfchen in ihnen abgelagert ist“. In deze mededeeling wijst Ehrlich er tevens op, dat hij deze bevindingen reeds gedaan had vóór het artikel van E b s t e i n verscheen. Ehrlich was dus de eerste, die het glycogeen in de nieren van diabetici waarnam. Het lijkt ons in dit verband juister, om aan de groote, ijle gezwollen blazige cellen van de tubuli, de eigennamen Armanni-Ehrlich dan Armanni-Ebstein te verbinden. Ehrlich beschrijft in de levers van deze patiënten cellen en kernen, die direct aan glycogeen doen denken. Terecht merkt H u e b s c h m a n n evenwel op, dat hij hier niet van leverglycogeen spreekt. Eerst 23 jaar later (1906) toonden M e i x n e r, korten tijd later gevolgd door B e s t, langs microscopischen weg het glycogeen in de lever aan.

Volgens Ehrlich is het voorkomen van glycogeen in de nieren specifiek voor diabetes. De juistheid zijner waarnemingen werd spoedig door Straus en Fichtner bevestigd. Marthen verrichtte in 1894 de toen nog nieuwe kleuring van van Gieson op vriescoupes van nieren van diabetici en zag, dat de cellen van Armanni-Ehrlich zich hiermede niet kleurden.

Men heeft glycogeen bij diabetici gevonden in de glomeruli — in de cellen van den glomerulus (Fahr) en in de cellen van het buitenste blad van de kapsel van Bowman (Loeschcke) —, in de tubuli contorti (Laas), in de tubuli recti (Bähr) en in de lissen van Henle (Ehrlich).

Loeschcke ging bij zes diabetici na, waar het glycogeen zich in de nier had afgezet. Zijn bevindingen waren de volgende:

Patiënt	glom.	tub. cont.	lissen van Henle
1	veel	veel	veel
2	matig	weinig	veel
3	weinig	weinig	veel
4	geen	gering	matig
5	geen	geen	weinig
6	geen	geen	gering

Men treft glycogeen in het protoplasma van het nierepitheel aan in den vorm van granula, die in kleine of groote korrels kunnen overgaan en tenslotte tot „Schollen“ samenvloeien.

Ook in de celkernen heeft men glycogeen kunnen aantoonen (Klestadt), terwijl het eveneens in den vorm van cylinders in de lumina van de urinebuisjes gevonden is.

Het vinden van glycogeen in de niercellen is geen bewijs voor diabetes mellitus, zooals bijvoorbeeld de hyperglycaemie dit is. Men vindt het behalve bij de glycogeenziekte ook bij:

- a. Experimenteele pancreasexstirpatie.
- b. Exstirpatie van den plexus coeliacus.
- c. Vergiftiging met phloridzine (hierover zijn de onderzoekers het niet eens, volgens Lichtwitz zou in alle gevallen van glycosurie glycogeen worden afgezet, volgens Best, Matthee en Overbeek is dit niet het geval).
- d. Anurie (hiervan werd een geval door Klestadt bij een vrouw van 28 jaar met sublimaatvergiftiging beschreven).

In de gevallen onder *a* en *b* is de bloedsuikerwaarde verhoogd, in die onder *c* verlaagd en onder *d* normaal.

Wat betreft het quantitative onderzoek van glycogeen in de nier wijzen wij op het werk van Warren. Deze bepaalde door vergelijking van de volgens Best gekleurde praeparaten het glycogeen-gehalte van de nieren van 19 suikerzieken, die geen insuline, van 10 suikerzieken, die dit wel toegediend gekregen hadden, van 22 suikerzieken, die aan een of ander infect hadden geleden en met insuline behandeld waren, en van een contrôlegroep van 16 personen. Hij kwam tot het volgende resultaat:

Behandeling	geen glycogeen	gering glycogeen- gehalte	matig glycogeen- gehalte	groot glyco- geengehalte
geen insuline	3	7	3	6
insuline	6	3	...	1
insuline en infectie	1	12	6	3
contrôlegroep	15	1	...	...

Gezien den glycogeenrijkdom van de nieren der niet behandelde patiënten, lijkt het alsof van de in de urine aanwezige glucose zooveel mogelijk in de nieren wordt achtergehouden en in glycogeen omgezet. Bij de toediening van insuline ziet men een toeneming van het leverglycogeen en een verdwijnen van het nierycogeen, terwijl er een

glycogeenverdeling in het lichaam plaats vindt, zooals deze bij normale individuen gevonden wordt.

Uit bovenstaand overzicht blijkt tevens, dat infectie de werking van insuline vermindert. Popper en Wozasek verrichtten chemische bepalingen van het glycogeen gehalte der nieren.

Bij 13 obducties op niet-diabetici, n.l. 6 patiënten, die acuut waren overleden en 7, die een langen doodsstrijd hadden, schommelden de glycogeen gehalten van de nieren tusschen 0.28 % en 0.69 %. Bij 12 diabetici schommelden deze waarden tusschen 0.38 % en 0.98 %; bij 1 diabeticus werd een waarde van 1.64 % bereikt. Bij diabetici was het glycogeen gehalte van de nier dus iets hoger dan bij niet-diabetici. Genoemde waarden geven de totale koolhydraat gehalten aan. Volgens Popper en Wozasek, die eveneens in alle gevallen glycogeen aantonden met de kleurmethode van Best, was deze kleuring bij een gehalte van 0.50 % en hoger positief, bij waarden kleiner dan 0.50 % negatief. Een samenhang van de glycogeen waarden met andere pathologische veranderingen zooals bijvoorbeeld met arteriosclerose en coma, bleek te ontbreken. Evenmin was er verband met een eventuele insulinetoediening te vinden. Zoo kreeg de patiënt, waarbij de waarde 1.64 % werd gevonden, slechts eenmaal kort voor den dood 30 eenheden insuline.

Over de physiologie van het nierycogeen is weinig exacts mede te deelen, hoewel het aan theorieën niet ontbreekt. Volgens Ehrlich zou het glycogeen in de nieren ontstaan door polymerisatie van glycose. Ehrmann ziet het proces als een „Glykogenneubildung“. Het aan glycose zeer rijke bloed zal zooveel mogelijk glycose via de nieren trachten uit te scheiden. Bij een dergelijk hoog glycoseaanbod bereiden de epitheelcellen van de tubuli met minimaal kleine hoeveelheden insuline, glycogeen voor eigen gebruik. Lichtwitz neemt aan, dat het glycogeen in de niertubuli wordt gevormd als tusschenproduct bij den overgang van glycose uit het bloed naar de urine. Bähr meent, dat het glycogeen in de tubuli wordt gestapeld en dan uitgescheiden. Deze glycogeenstapeling zou vooral in de onderste deelen van het hoofdstuk plaats vinden. Vanuit de tubuli wordt dan het glycogeen in de urine uitgescheiden, waar het evenwel door het in de urine aanwezige amylase wordt gesplitst („Ein bedeutender Teil der von den diabetischen Nieren ausgescheidenen Kohlehydrate entfällt jedenfalls auf das Glykogen“). Volgens Fahr en Loeschcke zou het in de glomeruli uitgescheiden glycogeen in de tubuli worden teruggeresorbeerd. Overbeek zegt

het volgende: „Het wordt algemeen aangenomen, dat normaliter „glycose via de glomeruli wordt uitgescheiden en in de tubuli weer „wordt geresorbeerd. De localisatie van het glycogeen in de nieren bij „diabetes mellitus doet veel meer denken aan polymerisatie in het „verloop van een gestoorde terugresorptie dan aan een tusschen- „proces bij de glycoseuitscheiding“. Aan *Matthee* ontleenen wij: „Die Glykogeninfiltration in den Nierenepithelien beim Diabetes mel- „litus ist weder ein einfaches Speicherphänomen durch Ueberangebot, „noch beruht sie auf einer Schädigung des Epithels durch Aceton- „körper oder andere toxisch-degenerative Einwirkungen, sie ist in der „Eigenart des Nierenstoffwechsels bei Diabetes begründet der noch „genauer Erforschung bedarf“.

### III. *Het pathologisch voorkomen van vet.*

Reeds *Frerichs* en *Ebstein* was het voorkomen van vet in de nieren van lijders aan diabetes mellitus opgevallen. Daarna werd het door vele onderzoekers o.a. *Von Gierke* als regel beschouwd. *Aschoff* voegt de verschijnselen van het voorkomen van vet en glycogeen in de nieren bij diabetici samen onder den naam „nephropathia diabetica“. Men treft dit vet aan in het epitheel van de hoofdstukken, — vooral aan de basis —, in den vorm van druppeltjes, die zich tot druppels kunnen vereenigen (*Fichtner, Hansemann, e. a.*). Juist bij diabetici zouden naast het neutrale vet ook cholesterineverbindingen in deze cellen voorkomen (*Fahr*). Dit wordt als een argument beschouwd voor een infiltratieven oorsprong van dit vet, daar bij de bij diabetici voorkomende lipaemie cholesterine in het bloed pleegt voor te komen (*Fischer, Ueber, e. a.*).

Er worden verschillende redenen voor de aanwezigheid van vet in de nieren aangegeven. Het kan van elders aangevoerd worden (vetinfiltratie), het kan in de cel zelf gevormd worden (vettige degeneratie), of het vet in de cel wordt door bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld door beschadiging van de cel, zichtbaar (vetphanerose).

De aanwezigheid van zeer kleine hoeveelheden vet in een normale cel van een niertubulus kan als normaal worden beschouwd. Is het in vrij groote hoeveelheden aanwezig, dan ziet men met de Soedan III-kleuring een groot aantal druppeltjes in de cel. Neemt de hoeveelheid nog meer toe, dan worden deze druppeltjes grooter en vereenigen zij zich tenslotte tot een vetbolletje, dat den kern van de cel tegen den wand dringt. Dezen gang van zaken ziet men zoowel bij

de normale als bij de pathologische vetinfiltratie. Het epitheel ondervindt hiervan geen schade en het bindweefsel blijft zelfs bij den hoogsten graad van vetinfiltratie onaangetast, albuminurie hierbij is zeldzaam. De vette degeneratie is haardvormig en zou vooral in de schors gelocaliseerd zijn. Bij de vette degeneratie zouden de epitheelcellen beschadigd worden, tevens zou het interstitieele weefsel vervet zijn, terwijl er in vrijwel alle gevallen albuminurie zou bestaan. De vraag of vette degeneratie wel bestaat en of elk vet, dat men in een cel aantreft, niet aan toevoer moet worden toegeschreven, is nog niet opgelost. Microscopisch meent men het voorkomen van vele kleine bolletjes vet aan vette degeneratie en het voorkomen van groote vetbollen aan vetinfiltratie te moeten toeschrijven.

Men vindt vet in de nier o.a. bij vergiftigingen (phosphor, arsenicum), chronische ontsteking, uitgebreide arteriosclerose en diabetes mellitus.

H a n s e m a n n beschouwt het voorkomen van vet in de nier bij diabetes mellitus als een physiologische infiltratie, F i s c h e r ziet het als een symptoom van de stofwisselingsanomalie bij diabetes mellitus. Het is algemeen bekend, dat in de lever glycogeen in vet kan overgaan. Ook voor de nieren wordt een dergelijke omzetting mogelijk geacht. Het ontstaan van vet in de cellen van het nierweefsel is dus mogelijk door opneming van buitenaf en vorming in de cel zelf (door degeneratie of omzetting uit glycogeen). De lijder aan suikerziekte heeft meer kans op het voorkomen van vet in de nier zoowel door de lipaemie als door het veelal verhoogde glycogeen gehalte van de nieren. Ook is de uitscheiding van aceton en diacetzuur wel als oorzaak van vervetting van de tubuli aangegeven (A l b e r t o n i en P i s e n t i).

Dat ook het mechanisme van het voorkomen van vet in de tubuluscellen in de nieren van lijdens aan diabetes mellitus nog niet geheel en al bekend is, moge blijken uit het boek van F i s h b e r g, waarin hij zegt: „The fatty change in the tubular cells is probably to regard „as a phenomenon of storage resulting from the increased fat and „lipoid content of the blood so common in diabetes“.

#### IV. *De intercapillaire glomerulosclerose.*

Moesten wij bij het hiervoorafgaande steeds opmerken, dat de afwijking, die aanvankelijk als specifiek voor diabetes werd beschouwd ook onafhankelijk hiervan voorkomt, anders is het waarschijnlijk te dien opzichte gesteld met de intercapillaire glomerulo-

sclerose van Kimmelstiel en Wilson, een klinisch symptom-complex met een scherp omschreven anatomisch-histologisch substraat. Dit complex wordt door de volgende symptomen gekenmerkt, welke voor het grootste deel door Kimmelstiel en Wilson aangegeven en door andere onderzoekers aangevuld werden:

- a. de patiënten zijn over het algemeen ouder dan veertig jaar.
- b. de patiënten lijden sinds jaren aan diabetes mellitus.
- c. de lijders hebben verhoogde bloeddruk.
- d. er is een uitgebreid oedeem van nephrotischen aard.
- e. er is een sterke albuminurie met veelal hypoproteïnaemie.
- f. de nierfunctie is gestoord (slechte urineconcentratie, gestoorde kleurstofuitscheiding, ureumretentie).
- g. symptomen van algemeene arteriosclerose, zoo ook vasculaire retinaafwijkingen.
- h. een hartgebrek.
- i. anaemie.

Omtrent deze symptomen is het volgende op te merken. Slechts twee van de in de literatuur vermelde patiënten waren jonger dan 40 jaar, een man van 35 jaar, waarover Anson schrijft, en een vrouw van 39 jaar, waarover Porter en Walker mededeelingen doen.

In 7 van de 8 door Kimmelstiel en Wilson beschreven gevallen was sprake van langdurigen diabetes. In één geval bestond hieromtrent geen zekerheid, daar de patiënt in coma werd opgenomen en overleed alvorens eenig onderzoek mogelijk was. De patiënten, die door andere onderzoekers (Anson, Newburger en Peters, Klein en Arends, Günther, Porter en Walker) beschreven werden, leden allen aan een reeds geruimen tijd bestaanden, lichten diabetes mellitus. Over het algemeen kregen deze patiënten weinig of geen insuline toegediend.

Slechts in 3 van de bijeengebrachte gevallen kon geen hypertensie worden vastgesteld, te weten bij den hierbovenvermelden in coma opgenomen patiënt van Kimmelstiel en Wilson, waarbij geen onderzoek werd verricht, bij een patiënt van Anson, die in een toestand van shock verkeerde en ten slotte in een geval van Porter en Walker, waarin de patiënte tevens leed aan een etterige peritonitis als gevolg van een geperforeerde appendix. Over



den aard van de hypertensie laten Kimmelstiel en Wilson zich niet uit. Newburger en Peters wezen erop, dat de lijders verschillende symptomen met de patiënten met een maligne hypertensie gemeen hebben, zoo ook de oogafwijkingen. Porter en Walker betwijfelen deze meening echter zeer. Zij zijn slechts in 1 van de 9 door hen bestudeerde gevallen geneigd om van een maligne hypertensie te spreken. In de andere gevallen was de tensie, die systolisch zelden de 200 mm. Hg overschrijdt, slechts matig verhoogd. De oogafwijkingen waren niet typisch voor maligne hypertensie en ook de nierafwijkingen zouden volgens deze onderzoekers niet in die richting wijzen, zoodat zij de hypertensie als goedaardig en mogelijk niet voor de intercapillaire glomerulosclerose van essentieel belang willen beschouwen. In één geval bestond de diabetes namelijk reeds vele jaren; hij werd gecompliceerd door albuminurie en hypoproteïnaemie vóór er van hypertensie sprake was.

Het oedeem dient als nephrogeen te worden beschouwd. Hoewel er in sommige gevallen een hartlijden bestaat, is volgens Kimmelstiel en Wilson het oedeem te sterk en de uitbreiding over onderlijf, armen en gezicht van dien aard, dat er van een nephrogeen en niet van een cardiaal oedeem dient te worden gesproken.

Ook de albuminurie is sterker dan men bij een hartlijder mag verwachten en het feit, dat zij evenmin als het uitgebreide oedeem gunstig op het toedienen van hartstimulantia reageert, pleit voor den nephrogenen aard van de albuminurie. Het sterker worden van de albuminurie wordt door Newburger en Peters als een terminaal verschijnsel gezien. In één van de door hen medegedeelde gevallen bestond er een jaar voor den dood slechts een lichte albuminurie, die daarna snel toenam en aan nephrose deed denken. In vele gevallen wordt door de onderzoekers (Newburger en Peters, Klein en Arends e.a.) een verandering in het eiwitspectrum van het bloed waargenomen, met dien verstande, dat het serumalbumine sterk, het globuline practisch niet verminderd is. Nierfunctiestoringen ontbreken zelden in die gevallen, welke door verschillende onderzoekers daarop onderzocht werden. Er werd een verhoogd reststikstofgehalte of een verhoogd ureumgehalte in het bloed vastgesteld, de uitscheiding van kleurstoffen in de urine was vertraagd en het soortelijke gewicht van de urine veelal beneden de 1020.

In alle gevallen werd een meer of minder uitgebreide arteriosclerose vastgesteld.

In vele gevallen waren er symptomen, die erop wezen, dat er een hartgebrek, speciaal van het linkerhart, met dilatatie en hypertrophie en een luiden tweeden aortatoon aanwezig was.

Tenslotte wezen Newburger en Peters nog op het voorkomen van een lastig te bestrijden anaemie, die niet te verbeteren was door ijzer toe te dienen. Zij schreven deze anaemie niet rechtstreeks toe aan de uraemie, die eveneens aanwezig was, maar wezen wel op de parallel tusschen de anaemie en uraemie.

Zoowel Newburger en Peters als Porter en Walker zijn van meening, dat het volledige syndroom een voor den patiënt terminaal stadium inluit. Een geval van Porter en Walker illustreert dit duidelijk. Het betreft een in 1938 opgenomen 39-jarige vrouw. In 1929 werd bij haar diabetes mellitus vastgesteld, 3 jaar later werden albuminurie, oedeem, arteriosclerose en een lichte hypoproteïnaemie bij haar gevonden, terwijl de tensie 98/65 bedroeg. Weer 5 jaar later, dus in 1937, was er een uitgebreid oedeem, de albuminurie en arteriosclerose waren toegenomen, terwijl de bloeddruk toen 160/180 bedroeg.

In 1938 overleed de patiënte; kort voor den dood had zij uitgebreide oedemen en een sterke albuminurie, de tensie schommelde tusschen de waarden 160—180 mmHg systolisch en 80—95 mmHg diastolisch.

Toen de tensie nog normaal was, was er reeds albuminurie, hypoproteïnaemie en oedeem. Tegen den dood werd de albuminurie sterker.

Komen wij nu tot het bij dit symptomencomplex gevonden anatomisch-histologisch substraat, dan zien wij dat ook in dit opzicht de meeningen van de verschillende onderzoekers (Anson, Newburger en Peters, Porter en Walker, Günther, Klein en Arends), waar het afwijkingen aan de nieren betreft, in groote trekken overeenkomen; aan de andere organen waren geen of geen gelijke afwijkingen te onderkennen.

Macroscopisch vonden Kimmelstiel en Wilson geen bijzondere afwijkingen. Er werd een fijne granuleering van het nieroppervlak geconstateerd, terwijl er tevens grovere arteriosclerotische putten waren. Günther wees daarbij nog op de gele kleur van de heuveltjes van het gegranuleerde oppervlak en de bleekgele kleur op doorsnede.

Microscopisch waren de volgende nierafwijkingen waar te nemen:

- a. In de glomeruli waren peervormige homogene massa's te onderscheiden. Volgens Kimmelstiel en Wilson is dit proces vrijwel diffuus, hoewel de ernst van de aandoening wisselt. Newburger en Peters beschreven gevallen, waarbij slechts een enkele glomerulus was aangetast. Günther zag in de nieren van het door hem medegedeelde geval naast volkomen veranderde glomeruli ook normale en weinig veranderde.
- b. Deze hierbovengenoemde peervormige homogene massa's kleurden zich niet met de reagentia op amyloid, wel met die op hyaline (met haematoxyline-eosine rose, volgens Masson blauw, volgens van Gieson rood).
- c. De peervormige homogene massa's bevonden zich in het centrum van den glomerulus of in het centrum van één harer lissen in het toegenomen intercapillaire bindweefsel, hetgeen vooral aan den hilus goed te zien was. Het hyaline weefsel scheen zich soms van het vas afferens in den glomerulus voort te zetten. Dit is evenwel geen regel. In de meeste gevallen treft men glomeruli met hyaline massa's en een normaal vas afferens en efferens aan.
- d. Het aantal capillairen van den getroffen glomerulus is sterk verminderd. De overgebleven capillairen omgeven ringvormig de hyaline massa en zijn veelal sterk verwijd. Günther beschrijft om deze hyaline massa's sterk gevulde aneurysmatisch verwijde capillairen. De basale membraan van de capillairen blijft lang normaal, kan op den duur evenwel homogeen verdikt worden. De naar het centrum van den glomerulus gerichte zijde van den wand van het capillair is steeds met de hyaline massa vergroeid. Het aantal capillairen is verminderd, doordat de centraal gelegen capillairen collabeeren door den druk van de hyaline massa. Hierdoor komen de kernen van het capillaire endotheel in de hyaline massa te liggen. De capillaire endotheelcellen raken in necrobiose, waarvan de verschillende stadia zijn te onderscheiden aan de peripherie van deze hyaline massa's, waaromheen ze als uien-schillen zijn gelegen. De capillairen kunnen ook naar de peripherie worden gedrongen en intact blijven. Men ziet daar, dat de basale membraan van de wijd geopende capillair zich van de hyaline massa schijnt te verheffen. De sterk ontwikkelde grootere hyaline massa's, die dikwijls de helft van den glomerulus beslaan, hebben meestal geen kernen in hun centrum, aan hun peripherie evenwel twee of drie lagen platte kernen.
- e. De basale membraan van het binnenste kapselblad is normaal of

- iets verdikt, maar nooit gespleten, zooals dat bij sommige ontstekingsachtige aandoeningen het geval is.
- f. Het buitenste kapselblad is op vele plaatsen verdikt. Tusschen de basale membraan van het buitenste kapselblad en het epitheel ervan treft men oogenschijnlijk dezelfde stof als in de hyaline massa's aan.
  - g. Bijzondere tubulusafwijkingen worden niet aangetroffen. In de meeste gevallen vindt men een afzetting van vet en dubbelbrekend lipoid in de tubuli en het interstitieele weefsel; doch nooit zoo sterk, dat er van lipoidnephrose kan worden gesproken. In het interstitieele bindweefsel ziet men naast vetdruppeltjes haardvormige lymphocytinfiltraten (G ünther, Klein en A re n d s).
  - b. In ongeveer alle gevallen is er sterke arteriosclerose met vervetting van de arteriolen.
  - i. In het nierweefsel worden ook talrijke totaal gehyaliniseerde glomeruli gevonden en tevens wordt hyaline degeneratie van de arteriolen waargenomen.

Kimmelstiel en Wilson wezen er in hun publicatie in 1936 met nadruk op, dat slechts een zeer klein aantal diabetici aan deze aandoening lijdt. A n s o n (1938) vond de aandoening op 900 obducties 6 maal, slechts in 2 van deze 6 gevallen was ook het symptomencomplex voorhanden. Newburger en Peters beschreven in 1939 negen patiënten met dit syndroom, in 4 gevallen was het mogelijk anatomisch de diagnose „intercapillaire glomerulosclerose“ te bevestigen, in de 5 overige gevallen vond geen obductie plaats. Deze onderzoekers troffen de genoemde microscopisch waarneembare nierafwijkingen op 170 obducties, o.a. verricht op lijdens aan diabetes met hypertensie, met arteriosclerose, met nephritis en tallooze andere afwijkingen, geen enkele maal aan.

Op de in 1940 te Haarlem gehouden vergadering van de „Nederlandsche patholoog-anatomen Vereeniging“ deelden van Beek, Deelman en Straub naar aanleiding van de door Arends gehouden voordracht mede, eveneens eenige gevallen met intercapillaire glomerulosclerose te hebben gezien. Porter en Walker beschreven in 1941 acht patiënten met het vermelde klinische symptomencomplex, in zes gevallen was het mogelijk ook histologisch de diagnose „intercapillaire glomerulosclerose“ te stellen. In de bespreking, die op de uiteenzetting van deze onderzoekers volgde, deelde

Kim melstiel mede de aandoening op een materiaal van 2000 obducties slechts 21 maal te hebben gezien; deze obducties werden o.m. verricht op een groote groep van lijders aan hypertensie en hartgebreken. Bij de groep zonder hypertensie was het aantal gevallen grooter dan bij de groep met verhoogden bloeddruk. Hieruit meende Kim melstiel de conclusie te mogen trekken, dat hypertensie niet van essentieel belang voor het ontstaan van de intercapillaire glomerulosclerose zou zijn.

Tijdens deze zelfde discussie deelde Sie gal mede, in 13 gevallen het volledige klinische syndroom te hebben kunnen vaststellen. In 5 gevallen kon de diagnose intercapillaire glomerulosclerose door de obductie worden geverifieerd. Sie gal heeft met Allen het voorkomen van intercapillaire glomerulosclerose bij 100 diabetici en 200 niet-diabetici nagegaan. Zij vonden bij de 100 diabetici in 33 gevallen microscopisch een intercapillaire glomerulosclerose, soms slechts in een enkelen glomerulus. In die gevallen was er geen enkel symptoom van het complex aanwezig. Bij de 200 niet-diabetici, waarbij 100 met en 100 zonder hypertensie, werd de aandoening geen enkele maal bij het histologisch onderzoek van de nier gevonden.

Eveneens in 1941 vermeldden Günther nog één, en Klein en Arends in het „Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde“ twee gevallen, waar tijdens het leven het syndroom aanwezig was en bij de obductie de diagnose werd vastgesteld.

De laatstgenoemden deden ook nog mededeeling van een patiënte, bij wie zij, op grond van de klinische verschijnselen, de aandoening voor zeer waarschijnlijk hielden.

Wat den aard van de intercapillaire glomerulosclerose betreft, zijn er verschillende argumenten om het proces als niet van ontstekingsachtigen aard op te vatten. Onrijpe kernen of mitosen zijn in de hyaline massa's niet te zien, de kernen zijn integendeel pycnotisch en in een phase van necrobiose. Er is geen kerntoeneming, doch een te gronde gaan van de cellen van de wanden der capillairen; evenmin zijn er ergens in den glomerulus ontstekingscellen waar te nemen. Ook de veranderingen in het buitenste blad van de kapsel van Bowman zijn als een degeneratief proces te beschouwen. Kim melstiel en Wilson zeggen hierover „A connective tissue „reaction appears in the outer layers in later stages only apparently „a resorptive or organizing process. Broadening of the connective „tissue occurs by the formation of concentric layers of fibrils

„and nuclei. The mode of development of this capsular change, „which frequently accompanies the glomerular lesion, definitely „indicates the primary degenerative character of the whole process.“

Het is zeker, dat we bij de intercapillaire glomerulosclerose met een tot dusverre nog niet beschreven wijze van hyaliniseering van een glomerulus te doen hebben.

F a h r en G r u b e r wijzen er op, dat de hyaliniseering van een glomerulus plaats vindt, doordat zich het hyaliniseeringsproces van de vasa afferentia in den glomerulus voortzet, doordat het proces van de kapsel op den glomerulus overgaat of doordat capillairlissen te gronde gaan en hyaliniseeren.

Hier hebben we een tot nu toe niet beschreven mogelijkheid, namelijk een hyaliniseering van het bindweefsel tusschen de capillairlissen, gecombineerd met de door F a h r en G r u b e r beschreven hyaliniseering van te gronde gegane capillairlissen.

Aangaande de aetiologie krijgt men in de intercapillaire glomerulosclerose uit de literatuur slechts een zeer vaag inzicht. K i m m e l s t i e l wijst in zijn artikel over „Glomerular changes in arteriosclerotic contraction of the kidney“ op het toenemen van het intercapillaire bindweefsel in glomeruli van oudere menschen. Wat de intercapillaire glomerulosclerose betreft is er volgens K i m m e l s t i e l en W i l s o n „only a difference in degree between the less marked „changes frequently observed in senile kidneys and the lesions here „described“. In hoeverre diabetes hier van essentieel belang voor het tot stand komen van hyaliniseering is, in hoeverre het mechanisme van de eiwitstofwisseling hierbij betrokken is e.d. wordt niet behandeld; wel wordt op het aetiologisch belang van arteriosclerose en diabetes gewezen.

N e w b u r g e r en P e t e r s geven slechts in algemeene lijnen een verklaring: „The pathogenesis of this condition appears to depend „on severe and extensive arterial and arteriolar degeneration, associated „with and perhaps resulting in diabetes mellitus, hypertension and „renal damage“. P o r t e r en W a l k e r zijn van meening, dat bij patiënten lijdende aan een langen tijd bestaanden lichten diabetes mellitus de glomerulus een praedilectieplaats is voor het (vroegtijdig?) ontstaan van ouderdomsveranderingen, welke culmineeren in de intercapillaire glomerulosclerose met het hierboven beschreven klinische syndroom. Een verklaring, die dus geheel in de lijn van K i m m e l s t i e l en W i l s o n ligt.

Ook K l e i n en A r e n d s achten arteriosclerose en diabetes

van causaal belang. Zij nemen aan, dat de hyalinisering van het intercapillaire bindweefsel met deze degeneratieve vaataandoening samenhangt. De albuminurie zien ze als een gevolg van het lijden in de glomeruli.

G ü n t h e r houdt zich nog het meest met deze kwesties bezig, doch zijn beschouwing gaat uit van het apriori, dat er hyaline in het intercapillaire bindweefsel van den glomerulus aanwezig is, terwijl hij geen aandacht schenkt aan de vraag, hoe dit hier kan zijn ontstaan. Hij wijst er op, dat het moeilijk is uit te maken of het hyaline alleen in het bindweefsel neerslaat of dat tegelijkertijd de cellen van het binnenste kapselblad in het proces zijn betrokken, hetgeen dikwijls het geval lijkt te zijn. Neemt het hyaline in het intercapillaire bindweefsel toe, dan zal de druk in het door de capillairen omgeven gebied steeds grooter worden, waardoor de capillairen naar alle zijden gelijkmatig zullen uitwijken. Dit is evenwel aan grenzen gebonden en zal mogelijk zijn totdat de capillairen als hoepels aan de oppervlakte op de hyaline massa komen te zitten. Wordt de druk nog grooter, dan kunnen er capillairen worden samengedrukt. Deze plat gedrukte capillairen worden dan in de hyaline massa's opgenomen. De endotheelcellen van deze capillairen zijn veelal duidelijk aan de periferie van de hyaline massa's waar te nemen. Tenslotte gaan ook deze endotheelcellen te gronde, waardoor bolletjes ontstaan zijn, die geheel uit hyaline zijn samengesteld. Verloopt deze hyalinisering om de een of andere reden niet gelijkmatig, dan is het denkbaar, dat de dalende tak van een capillairlis eerder wordt samengedrukt dan de stijgende. Hierdoor wordt de bloedafvoer in zoo'n lis geschaad, waardoor het mogelijk is dat de aanvoerende lis zich gaat verwijden (capillairlisaneurysma). G ü n t h e r meent dus, dat de vorming van zoo'n aneurysma iets secundairs is.

Dat er ook primair capillairlisaneurysmata kunnen ontstaan, waarbij dus de oorzaak in het capillair zelve is gelegen, is zeker. Dergelijke primaire aneurysmata zijn experimenteel door injectie van verschillende toxinen (diphtherietoxine, slangengif) verkregen. F. R o t h zag deze capillairlisaneurysmata zonder dat er van een opvallende hyalineafzetting in den glomerulus sprake was. Volgens hem ontstaan zij door het samenwerken van verschillende oorzaken, zooals toxinerwerking, antigeen-antilichaamreactie, bloedsomloopverhoudingen en chemische en physische momenten. In deze gevallen vormen de capillairlisaneurysmata zich dus anders dan bij de intercapillaire glomerulosclerose.

De albuminurie wordt volgens *Günther* veroorzaakt doordat er eiwit uit het bloed door den wand van het capillair wordt geperst en wel aan de van het centrum af gerichte zijde, daar hier het eiwit gemakkelijker doordringen kan.

V. *De nierafwijkingen bij het diabetisch praecoma en coma.*

Reeds *Griesinger* denkt bij het coma diabeticum aan de mogelijkheid van een nierlijden en beschrijft sterfgevallen van patiënten „unter uraemischen Erscheinungen“. *Nauyn* wijst op gevallen van atypisch coma, waarbij het moeilijk is het coma diabeticum van uraemie te onderscheiden. Hij geeft daarbij den raad bij een atypisch coma aan nierafwijkingen en uraemie te denken. *Nauyn* ziet het coma diabeticum als een zuurvergiftiging; het was hem opgevallen, dat menig geval van coma door het tijdig toedienen van alkali tot verbetering was te brengen.

Dat er bij het coma diabeticum nierafwijkingen voorkomen is zeker, deze zijn evenwel niet van morphologischen, doch van functioneelen aard (*Jungmann*, *Bulger* en *Peters*, van *Paassen*). Deze nierfunctiestoornis wordt door verschillende symptomen gekenmerkt. Het glycosegehalte van het bloed neemt toe, terwijl er minder glycose in de urine voorkomt; het ureumgehalte van het bloed is verhoogd; er is waterretentie met als gevolg oligurie; de uitscheiding van bepaalde kleurstoffen „phenolsulfophtaleine indigocarmijn) is vertraagd; er valt een stijging van ketonlichamen in het bloed waar te nemen en de alkalireserve daalt.

De stijging van het ureumgehalte van het bloed (*Jungmann*, *Bulger* en *Peters*, van *Paassen* e. a.) wordt o. a. door *Dinkin* aan een abnormale eiwitstofwisseling toegeschreven, daar ook bij de acute gele-leveratrofie ondanks intacte nieren een verhoogd ureumgehalte van het bloed gevonden wordt.

*Hijmans van den Bergh*, von *Noorden*, *Kjelland Mördre* en *Warburg* geven voorbeelden van patiënten, waarbij in het praecoma en het coma een vermindering van glycose en ketonlichamen in de urine viel te bespeuren, terwijl er in het bloed een vermeerdering van deze producten waarneembaar was.

*Hatlehol* kon bij 7 van de 11 door hem onderzochte gevallen van coma diabeticum een nierfunctiestoring waarnemen, terwijl hij die bij niet-comateuze diabetici in geen enkel geval zag.

*Payne* en *Poulton* noemen als oorzaken van deze nierfunctiestoring: de nierversgiftiging door ketonlichamen; de hyperglycaemie;



een insufficiënte circulatie, doordat het hart door de in het bloed circuleerende ketonlichamen wordt vergiftigd; een verhoogden aanmaak van ketonlichamen, welke niet snel genoeg worden uitgescheiden en de nier vergiftigen; en tenslotte een onvermogen van nieren om de ketonlichamen uit te scheiden, daar er door braken en polyurie niet voldoende water meer in het lichaam aanwezig is.

Zoolang er nog geen coma is ingetreden zullen in de nieren de schadelijke ketonlichamen uit het bloed verwijderd worden. Zoo zullen deze ketonlichamen of eventueel chemische aequivalenten hiervan worden uitgescheiden. Een andere mogelijkheid is, dat het bloed tracht deze producten te neutraliseeren, hetgeen met een verlies aan alkali gepaard zal gaan; tenslotte ligt het in het vermogen van de nier diaceetzuur en oxyboterzuur tot onschadelijke producten te oxydeeren (Snapper, Gruenbaum en Neuberger).

Het is dus zeker, dat er tijdens het coma diabeticum en in meerdere of mindere mate ook tijdens het praecoma, functioneele nierafwijkingen bestaan. Geheel anders staat het evenwel met de morphologische nierafwijkingen bij het coma. Aanvankelijk was men wel van meening, dat bij het coma speciale nieraandoeningen zouden zijn te vinden in den vorm van:

- a. Hyalinedegeneratie van het epitheel van de rechte kanaaltjes van het merg (Armanni, 1873). Ehrlich toonde in 1883 aan, dat in dit geval niet van hyalinedegeneratie, doch van glycogeenophooping in de tubuluscellen sprake is.
- b. De „diabetische Nierenepithelquellung“ (Ebstein, 1881).
- c. Vervetting van de tubuluscellen.

Geen van deze afwijkingen heeft zich echter als typisch voor diabetisch coma, zelfs niet voor diabetes mellitus kunnen handhaven.

Ehrmann wijst op een gele kleur van het nieroppervlak in sommige gevallen van diabetisch coma. Hij kon deze gele kleur ook verkrijgen door op stukjes nier aceton te laten druppelen, hetgeen wij kunnen bevestigen. De gele kleur van de nieren zou dus eventueel aan een te veel aan ketonlichamen in het nierparenchym kunnen worden geweten. Men diene evenwel te bedenken, dat het aceton hier wel in zeer intensieve mate met het nierweefsel in aanraking wordt gebracht en de wijze, waarop dit geschiedt verre van physio-logisch is.

Metzger was in de gelegenheid om bij 17 in coma overleden diabetici nieronderzoek te verrichten. In alle gevallen is „das Bild

der bekanten glycaemischen und lipaemischen Nephrose“ voorhanden. In één geval was er echter tevens een acute glomerulonephritis bij een patiënt met een tonsillair absces en in een ander geval waren er bij een patiënt met een etterige cholecystitis tevens abscessen in de nieren.

Van Paassen, die uitgebreid de nierfunctiestoringen bij 18 patiënten met diabetisch coma beschrijft, is in 6 van de 9 gevallen, waarbij de patiënt is overleden, in staat zijn bevindingen, voor zoover die de nieren betreffen, te vermelden. Deze bevindingen komen neer op intumescencia renum, hyperaemie van het parenchym, glycogeen- en vetafzetting in de tubuli.

Dit zijn dus alle afwijkingen, die men ook bij diabetici, die niet in coma zijn overleden, kan vinden. In alle gevallen was er een duidelijke nierfunctiestoring aanwezig.

b. *Nierafwijkingen bij diabetes mellitus, die hiermee niet in causaal verband staan.*

Het behoeft geen betoog, dat een lijder aan diabetes mellitus evenzeer als een individu, die niet hieraan lijdt, door een nierziekte kan worden getroffen. Men zou zich kunnen indenken, dat een lijder aan suikerziekte gevoeliger is voor een bepaalde categorie nierverwickelingen, zooals bijvoorbeeld infectie van de urinewegen en nierstenen, terwijl de kans op nephritiden of niertumoren voor een suikerzieke niet grooter is dan normaliter. In het nu volgende zullen de verschillende groepen nierziekten, waaraan zowel een normaal als een suikerziek individu kan lijden, aan een nadere beschouwing worden onderworpen en zal onder meer worden nagegaan in hoeverre diabetes mellitus voor deze aandoeningen een extra ongunstige factor vormt.

1. *De bacterieele nieraandoeningen.*

Vrij algemeen is men van oordeel, dat bacterieele urineweginfecties eerder bij suikerzieken dan bij niet-suikerzieken voorkomen. Lichtwitz schrijft dit feit toe aan het voorkomen van suiker in de urine, welke hierdoor een gunstige voedingsbodem voor bacteriën zou vormen, Warren aan de glycogeenarmoede van de weefsels, weer andere onderzoekers aan verminderde bacteriecide werking van het bloed.

Strausz is van meening, dat „entzündliche Veränderungen der „Harnorgane beim Diabetiker selten vermiszt werden“. Behalve deze drie zijn er nog vele onderzoekers (U m b e r, B a e r), die

de opvatting, dat urineweginfecties bij diabetes mellitus veelvuldig voorkomen, bevestigen.

Bowen en Witen sky onderzochten de urine van 84 willekeurige lijdsters aan suikerziekte in den leeftijd van 36 tot 79 jaar en vonden hierin bij 34 patiënten coli- en daaraan verwante bacteriën.

Sharkey en Root troffen bij 196 diabetici, waarop in de periode van 1919 tot 1935 obductie was verricht in 35 gevallen (18 0/0), — 20 vrouwen en 15 mannen —, een infectie van de urinewegen aan. Het viel hun hierbij op, dat deze patiënten eerst korten tijd aan diabetes leden. In 17 gevallen bestond de diabetes mellitus hoogstens 5 jaar en in 10 gevallen korter dan 3 jaar. Volgens Sharkey en Root trad de gevoeligheid voor infecties (zowel van de urinewegen als van de huid) spoedig na het optreden van de diabetes mellitus op.

De infectie van de urinewegen bij deze 35 diabetici kwam haematogeen of ascendeerend vanuit urethra of blaas tot stand; in eenige gevallen was de ontstaanswijze onbekend. Bij 25 (72 0/0) was de infectie langs haematogenen weg tot stand gekomen en leed de patiënt aan furunculose, phlegmone, een geïnfecteerd gangraen, appendicitis, pneumonie, etterige bronchiëctasiën, prostatitis of een periurethraal absces, eventueel gecompliceerd door sepsis. Als verwekkers werden genoemd strepto-, staphylococcon en colibacteriën. Bij 5 (14 0/0) was er van een ascendeerende infectie bij een nier- of een uretersteen, een urethrastrictuur of een prostaathypertrophie sprake. Bij 5 (14 0/0) was de oorzaak onbekend.

Sharkey en Root wijzen er tevens op, dat er een urineweginfectie kan ontstaan door een vrij veelvuldig bij diabetici optredende blaasparalyse. Deze suikerzieken hebben dan een verlaagden patellair- en Achillespeesreflex, sensibiliteitsstoringen en soms een polyneuritis met verminderde spierkracht, welke verschijnselen onder den naam van tabes peripherica diabetica of pseudotabes diabetica worden samengevat. Warren nam in deze gevallen degeneratieve veranderingen in het ruggemerg, waarschijnlijk ten gevolge van arteriosclerose, waar.

Sharkey en Root zijn er stellig van overtuigd, dat diabetes infecties van de urinewegen bevordert („The nature of the disease „and the inherent susceptibility of the tissues of infection in the „diabetic patient makes him an easy prey to urinary tract infections“). Zij wijzen er tevens op, dat de urineweginfecties vooral bij die diabetici ontstaan, welke niet werden behandeld of zich slecht aan

de behandelingsvoorschriften hielden. Ook wijzen zij erop, dat de subjectieve symptomen van de urineweginfectie op den achtergrond worden gedrongen; plotseling raakt de diabeticus in een slechteren toestand en slechts urineonderzoek brengt hiervan de juiste oorzaak aan het licht.

Bij de patiënten van Sharkey en Root was het optreden van nierabscessen frequent. Op het veelvuldig voorkomen hiervan bij diabetes mellitus had reeds Trousseau gewezen. Ook Claude Bernard vermeldt het optreden van nierabscessen bij konijnen, die intraveneus glycosse toegediend kregen. Strausz vindt vooral paranephritische abscessen bij diabetici. Hijmans van den Bergh wijst op het herhaaldelijk voorkomen van pyelitis bij deze patiënten.

Strausz behandelt zeer uitvoerig de moeilijkheden, welke zich voordoen bij diabetes mellitus, gecompliceerd door ascendeerende urineweginfectie of urinestuwning (tengevolge van prostaathypertrophie, nier- en uretersteen e.d.) waarbij eventueel een ascendeerende infectie is opgetreden. Prostaathypertrophie en steen kunnen aanleiding geven tot hydro-ureter en hydronephrose. De drukverhooging, die hierbij in de tubuli ontstaat, leidt tot degeneratie van de tubuli. Men ziet het epitheel van de tubuli platter worden en het lumen wijder. De functie van de tubuli, met name de terugresorptie van glycosse zou hieronder te leiden hebben, wat tot gevolg heeft een toeneming van de glycosurie. Ook de glomeruli zullen een nadeeligen invloed ondervinden van deze stuwning en volgens Strausz hierop reageren met een verminderde filtratie van glycosse, waardoor de periode van toeneming van de glycosse in de urine gevolgd wordt door een aglycosurie. De periode van de „hyperglycosurie“ is slechts zeer kort (Benedikt). Ascendeerende infecties zouden een soortgelijken toestand in het leven roepen. Bij de urinestuwning zoekt Strausz de oorzaak van het verdwijnen van de glycosse uit de urine van den diabeticus in een beschadiging van den glomerulus, bij de ascendeerende infectie komt daarbij volgens hem nog een toxisch-reflectorische factor. Hij voegt hieraan toe, dat men door het optreden van de aglycosurie tot de meening zou kunnen komen, dat de diabeticus een gunstige periode doormaakt. Men geeft den patiënt minder insuline of een ruimer dieet en wordt door een diabetisch coma verrast. Door opheffing van de stuwning of genezing van de infectie kan, zoolang het proces nog reversibel is, de suiker weer in de urine verschijnen, zijn de veranderingen irreparabel, dan zal een herstel

uitblijven. Ook Von Borsa en Deutsch geven evenals Strausz voorbeelden van den invloed van stuwing en infectie der urinewegen op de glycosurie bij diabetici.

Günther wijst op het veelvuldig optreden van necrose van de nierpapil bij diabetici. Hij was evenwel niet de eerste, die de aandacht hierop gevestigd had. Froboese deelde deze bevinding in 1935 mondeling aan Günther mee, terwijl Hüter, die obductie op overleden diabetici, patiënten van Ueber, verrichtte, vele jaren hiervóór op geïsoleerde necrosen van de nierpapillen bij twee diabetici, wees. In het eene geval lagen de nierpapillen als necrotische sequesters in het nierbekken, in het tweede was er een geïsoleerde necrose van de papil, terwijl de nierkanaaltjes vol bacteriën zaten. Men ziet de necrose van de nierpapil bij etterige ontsteking van de nier, onverschillig of deze langs haematogenen of ascendeerenden weg ontstaan is. In verreweg de meeste gevallen was de ontsteking ascendeerend ontstaan. Günther beschouwt de papilnecrose bij diabetici als een opstijgende etterige infectie. Er zijn in de literatuur geen getallen te vinden, die de frequentie van de papilnecrosen bij de ascendeerende pyelonephritis bij diabetici aangeven. Günther wijst erop, dat in de drie gevallen, waarbij Turner necrose van de nierpapil beschreven heeft, eenmaal van diabetes sprake was. In het geval van papilnecrose, dat door Friedreich beschreven is, zou volgens Günther naast prostaat-hypertrophie de diagnose „diabetes mellitus“ gesteld kunnen worden, met welke diagnose wij ons evenwel niet kunnen vereenigen, aangezien er geen symptomen zijn, die in deze richting wijzen. Bij de patiënten van Turner en Friedreich was in alle gevallen van een bacteriële nephritis of pyelitis sprake. Günther vond bij 58 patiënten met een ascendeerende etterige pyelonephritis, bij welke hij obductie verrichtte, in 7 gevallen een necrose van de nierpapil, bij 5 hiervan was er tevens van diabetes mellitus sprake. Bij 65 patiënten, waarbij een nier wegens pyelonephritis operatief verwijderd werd, werd 3 maal een uitgebreide papilnecrose gevonden. In deze 3 gevallen leed de patiënt tevens aan diabetes mellitus. De papillen zagen groengeel van kleur, histologisch werd bij de 8 patiënten, die behalve aan een nieraandoening aan diabetes mellitus leden, geen verschil in de papilnecrose gevonden met de 2 patiënten, die alleen met hun nieraandoening te kampen hadden. In de necrotische papillen waren nog vaak verzamelbuisjes zichtbaar, welke met hoop-

jes bacteriën gevuld waren. Ook in de schors waren veelal necrosehaardjes, met in het centrum bacteriën, te zien. De necrosen zijn volgens G ü n t h e r het gevolg van bacteriotoxische werking. De necrose van de papil zou volgens hem deels aan ophooping van bacteriën, deels aan de bloedarmoede daar ter plaatse te wijten zijn. Daar waar het merg rijker aan bloed wordt, houdt de necrose met een scherpe demarcatieline op, hier bevinden zich zeer vele leucocyten. Ook de ontsteking van de nissen van het pyelumslimvlies bij de nierpapillen en de interstitieele nephritis begunstigen het optreden van necrose van de nierpapil. Een vanuit een pyelum perivasculaire ascendeerende ontsteking kan tot in de schors doordringen en het nierparenchym beschadigen en tevens de urineproductie belemmeren en beperken. De bacteriën krijgen hierdoor de gelegenheid in de kanaaltjes van het merg te stijgen en necrosen te veroorzaken.

G ü n t h e r wijst erop, dat de necrose van de nierpapil voor den patholoog-anatoom evenals een wijde maag, leververvetting, een geel schedeldak en de vaste consistentie van de hersenen, als een indirecte aanwijzing voor diabetes mellitus dient te worden beschouwd. Eveneens is hem opgevallen, dat de papilnecrose bij diabetes bij een nog niet sterk uitgesproken ontsteking van de urinewegen optreedt, terwijl er bij niet aan suikerziekte lijdenden steeds een uitgebreide etterige necrotiseerende cysto-uretero-pyelitis dient te bestaan alvorens necrose van de nierpapil optreedt. („Für die Papillennekrose bei „Diabetes ist die Diskrepanz zwischen der verhältnismäßig leichten „Entzündung der tieferen Harnwege — Harnblase, Harnbecken — „und den schweren Veränderungen der Niere geradezu charakteristisch; den Papillennekrose der Nichtdiabetiker hingegen gehen „schwere Entzündungen der unteren Harnwege als Folge chronischer „Harnstauung lange Zeit voraus“).

Volgens G ü n t h e r kan alleen bij ontsteking necrose van de nierpapil ontstaan; dus nooit louter ten gevolge van urinestuwning, welke de bloedcirculatie in de nierpapillen in het gedrang brengt, waardoor deze papillen necrotisch kunnen worden en eventueel kunnen afvallen (S t o u d e n s k y).

Wat betreft de specifieke nierontstekingen wordt er door verschillende onderzoekers op gewezen, dat nierontsteking van tuberculeuzen aard bij den diabeticus geen zeldzaamheid is, vooral niet als er tevens van longtuberculose sprake is. Doch ook hier verschillen de meeningen. M e a k i n s vindt bij diabetes niet meer tuberculose dan nor-

maliter; heeft een lijder aan suikerziekte evenwel tuberculose, dan is het verloop ernstiger. Root zegt in het boek van Joslin, dat tuberculose van de urinewegen bij diabetes mellitus vrij zeldzaam is. Fitz, Joslin vinden bij lijders aan diabetes mellitus in ongeveer 2.5 % van het aantal gevallen een tuberculeuze verwickeling. Hiervan lijdt slechts een klein gedeelte aan tuberculose van de nier.

In het algemeen dient men erop bedacht te zijn, dat infecties den diabetes mellitus nadeelig beïnvloeden. Zoo komt het onder meer gemakkelijk tot acidose en coma. Of deze nadeelige invloed te wijten is aan een werking op het metabolisme of aan een werking direct op de eilanden van Langerhans blijft een vraag (Joslin).

II. *De niet-bacterieele nieraandoeningen, samengevat onder den naam „morbus Brighti“.*

Sinds 1915 worden op voorstel van Volhard en Fahr de dubbelzijdige, niet etterende haematogene nierziekten samengevat als morbus Brighti, welke door hen wordt onderscheiden in:

1. De ontstekingachtige nierziekten (de nephritiden).
2. De degeneratieve nierziekten (de nephrosen).
3. De nierziekten ten gevolge van vaatlijden (de nephrosclerosen).

Volgens Jacoud zou de diabetes een dispositie voor de morbus Brighti vormen. Ueberis van meening, dat de combinatie van diabetes mellitus en morbus Brighti niet zeldzaam is. In het algemeen wordt er in de handboeken weinig of niets over de combinatie morbus Brighti en diabetes mellitus geschreven, speciaal waar het de nephritiden geldt. Ten opzichte van de nephrosen en de nephrosclerosen zijn de gegevens wat grooter in aantal.

Müller stelde op een congres van patholoog-anatomen te Meran in Italië (1905) voor, de degeneratieve nierafwijkingen onder den naam „nephrosen“ samen te vatten. Onder nephrosen kan men dus zoowel degeneratieve nierafwijkingen van de glomeruli — de glomerulonephrose van Fahr — als van de tubuli verstaan.

Niet iedere degeneratieve nierafwijking is ook klinisch een nephrose. Bij het microscopisch onderzoek van sectiemateriaal ziet men vrijwel steeds een degeneratie van de tubuli — speciaal van de tubuli contorti —, terwijl er tijdens het leven klinisch geen sprake van nephrose is. Het is moeilijk uit te maken of men hier met een momentopname van de terugresorptie te maken heeft of met postmortaal veranderd weefsel (Frerichs, Fahr). Dat postmortale veranderingen aanzienlijk kunnen zijn is bijvoorbeeld bij punctie van

de lever voldoende duidelijk gebleken (van Beek en Haex). Misschien kunnen nierpuncties ons in de toekomst ook van deze vraag de oplossing geven.

Er zijn onderzoekers, die deze „tubulusdegeneratie“ juist bij diabetes mellitus dikwijls meenen te zien. Zoo zegt Fahr o. a.: „Die kadaveröse Autolyse an den Hauptstücken sieht man nach „meinem Befund gerade beim Diabetes ungemein häufig“.

Reeds Ebstein (1881) wees op deze „tubulusdegeneratie“ bij diabetes mellitus en wel bij twee in coma overleden patiënten. In het artikel, dat hierover door hem werd geschreven zegt hij daarvan het volgende: „Die genaue Untersuchung der Nieren zeigte kernlose „Herde in dem Nierenparenchym und zwar durch die ganze Niere „zerstreut. In frischem Zustande zeigten die Epithelien des Cortex „im Bereich dieser kernlosen Herde eine mässige Trübung und „Verfettung. An ihnen war auch an verschiedenen Stellen ein albumi- „nöser oder fettiger Zerfall des Protoplasmas zu constatieren. An „Präparaten welche aber in Alkohol erhärteten Nierenstücken ent- „nommen waren, und die nach der Färbung derselben mit Bismarck- „braun oder mit Hämatoxylin in absolutem Alkohol entwässert, in „Nelkenöl durchsichtig gemacht und in Canadabalsam aufbewahrt „wurden, liess sich das Fett nicht mehr nachweisen. An solchen „Präparaten erschien das Protoplasma mässig getrübt, dagegen fand „man dasselbe, was übrigens auch an frischen, besonders entfetteten „Präparaten in die Erscheinung trat, in grössere oder kleinere Ballen „zerklüftet und besonders deutlich liess sich auch in grosser Aus- „dehnung die feine lineare, den Stäbchen der Nierepithelien ent- „sprechende Zeichnung constatieren. Von Kernen gewahrte man bei „schwächerer Vergrösserung in solchen Präparaten an den veränderten „Partien fast nichts, bei stärkerer Vergrösserung konnte man hier und „da wohl einzelne blasse Kerne sehen, welche aber durch Anwendung „von Tinktionsmitteln sich nicht färbten, während an den unver- „änderten Stellen des Nierencortex die Epithelien auch der gewun- „denen Harnkanälchen sehr deutlich waren und auf Farbstoff prompt „reagierten. Die Abgrenzung der so veränderten Stellen war im All- „gemeinen eine ganz scharfe. Die mit verändertem Epithel ausgeklei- „deten Harnkanälchen zeigten in dem sehr kleinen Lumen, welches „diese zerklüftete Epithel umschloss eine spärliche körnige leicht „granulierte Masse. Die Glomeruli zeigten ein normales Verhalten. „Das interstitielle Gewebe der Niere erschien nicht vermehrt, eine „Vermehrung der Kerne liess sich in demselben nicht constatieren“.



E b s t e i n noemt deze nierverandering „diabetische Nierenepithel-quellung“. Volgens hem is deze afwijking niet voor diabetes specifiek, doch wel karakteristiek. Hij meent, dat de opvatting van J a c c o u d, dat het optreden van albuminurie bij diabetes mellitus aan beschadiging van het nierepitheel is toe te schrijven, door deze bevinding wordt gesteund. De „Nierenepithelquellung“ kan volgens E b s t e i n ook ontstaan door afsluiting van de arteria renalis, hetzij door een embolie, hetzij artificioos. Ook vergiftiging van de nier met carbolglycerine, kaliumchromaat, cantharidine e.d. kan zulk een proces veroorzaken. E b s t e i n vraagt zich in dit verband af, of bij den diabetes mellitus een vergiftiging van de nier tot de „Nierenepithel-quellung“ leidt.

Behalve deze veranderingen van het tubulusepitheel wordt in de literatuur op de veelvuldig bij diabetes mellitus voorkomende stapelingsnephrosen gewezen, dus op de lipaemische nephrose (D e e l m a n) en de glycogeen-nephrose. Clinisch zijn deze nephrosen van geenerlei belang. Het voorkomen van glycogeen en vet in het nierparenchym is in het hiervoorgaande reeds uitgebreider behandeld.

Komen wij nu tot de nephrosclerosen. De combinatie suikerziekte en niersclerose kan men zich op twee wijzen ontstaan denken en wel ten gevolge van een vaatproces in de nieren van reeds aan suikerziekte lijdenden of door een vaatproces, dat zoowel de aanleiding voor den diabetes mellitus als voor de nephrosclerose is. De combinatie wordt zelden bij personen onder den 40-jarigen leeftijd gevonden, zelfs niet bij diegenen, die reeds van hun jeugd af aan suikerziekte lijden (J o s l i n). Een van de eerste symptomen is het voorkomen van eiwit in de urine. Doch niet elke albuminurie bij diabetici duidt op een nephrosclerose. Vroeger beschouwde men de albuminurie bij deze patiënten als een gunstig symptoom, daar men haar veelal van een verminderen der glycosurie vergezeld zag gaan. F i c h t n e r e. a. wezen op albuminurie bij suikerzieken, zonder hiervoor evenwel een verklaring te geven. D i c k e n s o n spreekt van een schadelijken invloed van den diabetes op de nier: „The albuminuria of long-standing diabetes gives evidence during life of the morbid stimulation „which the disease brings to bear upon the kidney“. J a c c o u d schrijft de albuminurie toe aan beschadiging van het nierepitheel ten gevolge van de suikerhoudende urine. N a u n y n trof bij 32 van de 94 door hem hierop onderzochte diabetici albumen in de urine aan, in 17 gevallen was het slechts een spoor, in 10 gevallen waren het minstens eenige promillen (hier was dan tevens een sterke

glycosurie). Slechts in een klein aantal gevallen was hiervoor een verklaring in den vorm van een aanwezige niertuberculose of een zeer sterke vermagering te vinden. Voor de niet te verklaren gevallen maakt hij de gevolgtrekking, „dass unabhängig von allen anderen „Einflüssen lediglich als Äusserung des Diabetes, Albuminurie bei „den Diabetischen sehr häufig ist“. Von Noorden merkt hierover op: „Die bei Diabetikern oft gefundene Albuminurie ist keineswegs immer ein Zeichen für schwere Nierenerkrankung“. Hij trof bij 21.5 0/0 van 650 diabetici een albuminurie aan, het betrof hier vooral oudere mensen. Bij 10.5 0/0 was de oorzaak van de albuminurie in den bloedsomloop of de nieren gelegen. Voor de overige was geen oorzaak op te geven. Ook Hijmans van den Bergh wijst er op, dat het vinden van eiwit in de urine van diabetici niet alarmeerend behoeft te zijn. Bij oudere mensen is volgens hem de oorzaak hiervan in arteriosclerose van de niervaten gelegen, „verder ziet men het wel, zonder dat men weet hoe en waarom; „een gevolg van het vele vleesch eten?“

Deze albuminurie zal vrij gemakkelijk van de albuminurie bij de nephrosclerose te onderscheiden zijn. De bloeddruk, de toestand van het hart (luide tweede aortatoon, stompe hartpunt, hypertrophie en dilatatie van de linkerventrikel), afwijkingen aan den fundus oculi, bloedonderzoek (een hooger bloedsuikergehalte dan de glycosurie doet vermoeden) zullen de diagnose nephrosclerose kunnen steunen.

Onder anderen von Noorden en Hijmans van den Bergh wijzen erop, dat wanneer bij een lijder aan suikerziekte albuminurie en hypertensie ontstaan, men veelal een daling in het suikerpercentage van de urine kan waarnemen — soms verdwijnt de suiker geheel —, terwijl de bloedsuikerwaarde in dit geval bijna altijd sterk verhoogd is. Soms ziet men bij een lijder aan hypertensie met of zonder albuminurie op een gegeven moment een glycosurie ontstaan, doch ook dan is er gewoonlijk een wanverhouding tusschen de hooge bloedsuikerwaarde en de geringe glycosurie. Volgens Herrick is er in 10—30 0/0 van arterieele hypertensie sprake van een hyperglycaemie. De oorzaak hiervan is onbekend, doch zou gelegen kunnen zijn in een te groote activiteit van het chromaffinesysteem (von Noorden), arteriosclerose van de pancreasvaten of verminderde diastatische werking van het bloed. Neubaer heeft reeds in 1910 op de relatie tusschen hypertensie en hyperglycaemie gewezen. Hij is van meening, dat de bijnieren voor deze relatie verantwoordelijk zijn.

Wat betreft het verband tusschen diabetes mellitus en arteriosclerose in algemeenen en arteriosclerose van de niervaten in engeren zin zijn de opvattingen nog steeds zeer tegenstrijdig. N a u n y n zegt hierover „Ich halte diesen Zusammenhang zwischen Arterio- „sklerose und der Glycosurie für wenig entscheidend; sicher spielt „er nur eine untergeordnete Rolle“. H a t l e h o l is van meening, dat nierlijden, hypertonie en arteriosclerose bij diabetici niet eerder optreden dan bij niet-patiënten. Ook op de nieren van jonge personen oefent de diabetes geen nadeeligen invloed uit. F a h r zegt: „Nicht „der Diabetes erzeugt die Arteriosklerose, sondern die Lokalisation „des arteriosklerotischen Prozesses im Pankreas führt zum Diabetes“. U m b e r verklaart: „Men moet niet denken, dat de arteriosclerose een gevolg van den diabetes is; dan zou men bij jonge, veelal ernstige diabetici vroeger arteriosclerose zien“. Hiertegenover staan de meeningen van verschillende andere onderzoekers. H e r r i c k merkt op: „Even in juvenile diabetes arterial thickening is extremely „common“. V o n N o o r d e n, B o r s t e. a. zijn van meening, dat diabetes het optreden van arteriosclerose bevordert.

Ook wat betreft het verloop van nephrosclerose bij diabetici zijn de meeningen verschillend. S t r a u s z zegt bijvoorbeeld: „Die „Verlaufsart der Nephrosklerose wird durch den Diabetes kaum „beeinflusst“. Volgens L i c h t w i t z zijn de verschijnselen van nephrosclerose met diabetes mellitus ernstiger dan van nephrosclerose alleen.

### III. Niersteen.

De suikerziekte wordt onder meer met de steenvorming onder een diathese samengevat. In families van diabetici treft men ook lijders aan met niersteen. Dat patiënten met suikerziekte tevens aan niersteen lijden komt minder voor dan men zou verwachten. M o l n a r, die het voorkomen van steen bij lijders aan suikerziekte, die te K a r l s b a d onder zijn behandeling kwamen, naging, vond bij 7.7 % niersteen en bij 22.3 % galsteen. Hij schrijft de oorzaak hiervan toe aan constitutioneele en heredo-familiaire factoren en verder aan infectie en hypofunctie van de endocriene klieren. Verschillende onderzoekers wijzen op het voorkomen van de trias diabetes, niersteen en adipositas, zonder evenwel nader op het verband in te gaan. Evenzoo is het gesteld met de frequentie van de combinatie diabetes en niersteen, welke combinatie eveneens volgens vele schrijvers (v o n N o o r d e n) dikwijls wordt aangetroffen.

Strausz vond bij diabetici, die tevens aan niersteen en leden, steeds een infectie van de urinewegen.

#### IV. *Niergezwellen.*

Het aantal en de soort der gezwellen die men bij diabetici aan de nieren ziet optreden zijn gelijk aan die, welke men normaliter ziet optreden. Geen van de schrijvers over dit onderwerp wijst speciaal op een hoogere frequentie of het overheerschen van een bepaalde soort van tumoren bij lijders aan suikerziekte. Strausz beschrijft een eenzijdig hypernephroom bij een diabetica van 49 jaar; de diabetes ondervond hiervan geenerlei bijzondere invloeden. Zonder complicaties werd bij deze vrouw eenzijdige nephrectomie verricht. Ook Root en Pollack, Dolger en Ellenberg beschrijven hypernephromen bij lijders aan suikerziekte.

#### V. *Congenitale nierafwijkingen.*

Moest men bij de niertumoren reeds opmerken, dat over de combinatie met diabetes weinig of niets geschreven werd, hetzelfde kan gezegd worden van de congenitale nierafwijkingen, gecombineerd met diabetes mellitus. Root memoreert een geval van een hoefijzernier bij diabetes mellitus. Bij deze patiënt had zich een pyelitis ontwikkeld.

Tot zoover de belangrijkste uit de literatuur verzamelde gegevens aangaande nierafwijkingen bij diabetes mellitus.

## HOOFDSTUK III.

### EIGEN ONDERZOEK.

Ten einde een inzicht te verkrijgen in de vraag in hoeverre de nieren van patiënten met diabetes mellitus ziekelijk veranderd zijn, zijn deze organen bij 116 diabetici, vormende het obductiemateriaal van het Leidsch Academisch Ziekenhuis over de jaren 1921—1941, nader onderzocht. In dit onderzoek zijn ook de clinische gegevens omtrent deze patiënten betrokken.

Bovendien werden de nierafwijkingen bij 116 niet-suikerzieken bestudeerd. Deze groep bestaat uit patiënten, bij wie het bij de obductie noodzakelijk werd geacht de nieren aan een histologisch onderzoek te onderwerpen. De in deze groep gevonden nierafwijkingen geven dus geen uitsluitsel omtrent het gemiddelde aantal afwijkingen, dat men op een zeker aantal obducties mag verwachten. Het ligt dan ook niet in de bedoeling tusschen de groep „suikerzieken“ en de groep „niet-suikerzieken“ een parallel te trekken voor wat betreft de quantiteit, doch wel voor wat betreft de kwaliteit der nieraandoeningen.

Het histologisch onderzoek geschiedde op coupes, gesneden van reeds eerder of opnieuw in celloidine gesloten materiaal. Slechts in die gevallen, waar in het geheel geen nierweefsel meer aanwezig was, werd van de gegevens der sectieprotocollen gebruik gemaakt. Daar waar dit het geval is, zijn de bevindingen in de kolom „Afwijkingen gevonden aan de nieren“ van Tabel I van een sterretje voorzien.

Van ieder geval werd tenminste één haematoxyline-cosine- en één van Gieson-praeparaat gemaakt en werden, zoo noodig, de kleurreacties op glycogeen (volgens Best), op vet (met Soedan III en Scharlach), op amyloid (met jodium, jodium en zwavelzuur, methylviolet, gentiaanviolet, methyleenblauw, congorood), en op hyaline (van Gieson, congorood) verricht. Verder werden, indien dit wenschelijk werd geacht, vezelkleuringen (volgens Bielschowsky) verricht, en het gedrag bij doorvallend licht, de optische activiteit, het chemisch gedrag ten opzichte van zuren en basen enz., bepaald. Waar het voor het onderzoek gewenscht was van paraffinecoupes of ontcelloidineerde coupes gebruik te maken, werd zulks gedaan. Bij ons onderzoek volgden wij de methodiek, die Schmorl in zijn boek „Die pathologisch-histologischen Untersuchungsverfahren“ aangeeft.

De voornaamste resultaten van dit onderzoek zijn voor zoover ze de groep „suikerzieken“ betreffen, in de hier volgende tabel (Tabel I) samengevat.

TABEL I. *Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“.*

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arterio-sclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
1	♂	71	155/70	Onverwacht <sup>1)</sup> , coma	—	?	?	?	+	430 (272) <sup>2)</sup> , hyperaemie, nephrose	hyperaemie, pyelitis, hydro-	Prostaathypertrophie, cystitis
2	♀	46	159/61	10, coma	—	?	?	?	+++	560 (242), hyperaemie, lichte arteriosclerose (cellen v. Armanni—Ehrlich)	lichte arteriosclerose	Phlegmone onderarm
3	♀	48	160/?	?, coma	—	—	?	?	—	610 (242), hyperaemie, lichte nephrosclerose	lichte nephrosclerose	Phlegmone hand
4	♂	36	167/63	>1, zwaar	—	++	100/80	?	+++	410 (285), lichte arteriosclerose	lichte arteriosclerose	Chron. rheuma, hartklep-gebrek
5	♀	76	153/40	<4, zwaar	—	—	?	?	+	? (213), pyelitis, haardvormige tuberculeuze nephritis	pyelitis, haardvormige tuberculeuze nephritis	Long- en darm t.b.c., cystitis
6	♀	64	155/74	5, coma	—	?	?	?	+++**	525 (236), matige nephrosclerose (cellen v. Armanni—Ehrlich)	matige nephrosclerose (cellen v. Armanni—Ehrlich)	Phlegmone hand, cholelithiasis
7	♂	50	165/48	>1, matig	+	?	?	?	++	390 (273), hyperaemie, matige nephrosclerose	hyperaemie, matige nephrosclerose	Long t.b.c.
8	♂	73	170/76	4, coma?	+	—	155/90	?	+++	340 (272), sterke nephrosclerose (cellen v. Armanni—Ehrlich), sterke albumineuze ontaarding der tubuli contorti	sterke nephrosclerose (cellen v. Armanni—Ehrlich), sterke albumineuze ontaarding der tubuli contorti	Apoplexie, cholelithiasis
9	♀	75	155/51	2, matig	—	+	185/100	?	++	450 (211), hyperaemie, intercapillaire glomerulosclerose, nephrosclerose, glycogeen in de tubuli	hyperaemie, intercapillaire glomerulosclerose, nephrosclerose, glycogeen in de tubuli	Ulcus duodeni
10	♀	58	150/48	2, coma	+	—	100/75	?	+	460 (232), hyperaemie, matige nephrosclerose	hyperaemie, matige nephrosclerose	Croupenue pneumonie, pleuritis
11	♂	78	166/78	onverwacht, matig	+	?	?	?	++	385 (278), hyperaemie, sterke nephrosclerose, pyelitis	hyperaemie, sterke nephrosclerose, pyelitis	Prostaathypertrophie, cystitis, bronchopneumonie

\* = Gegevens uit sectieverslag, aangezien geen nierweefsel aanwezig was. \*\* = Tevens atheromatose.

<sup>1)</sup> Onverwacht wil zeggen, dat de diabetes mellitus eerst bij opneming werd vastgesteld.<sup>2)</sup> Gevonden niergewicht in grammen met tusschen haakjes het normale gewicht (volgens Rössle en Roulet).

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolg).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arterio-sclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
12	♂	54	160/56		5, zwaar	+	+++	?	±	++	hyperaemie, lichte nephrosclerose, (glycoseen in de tubuli)	bronchitis, multipole long-abscessen, thrombose beenvenen
13	♀	25	162/52		? ?	?	—	?	?	±	hyperaemie	M. Basedow, bronchopneumonie
14	♂	58	162/66		onverwacht, coma	+	?	?	?	++	hyperaemie, lichte arteriosclerose	Carbunkel hals
15	♀	63	? / ?		? ?	?	?	?	?	++	hyperaemie, pyelitis, hydronephrose, matige arteriosclerose	Long t.b.c., cystitis, hydro-ureter
16	♂	63	172/69		onverwacht, coma	+	—	130/80	+	+	hyperaemie, pyelitis, interstitieele nephritis, lichte nephrosclerose	Prostaathypertrophie, cystitis, epididymitis (L.), hernia ing. d. et s.
17	♂	75	160/56		onverwacht, licht	+	—	145/80	+	+	pyelitis, hydronephrose	Prostaathypertrophie, cystitis, hernia ing.
18	♂	16	165/46		onverwacht, coma	+	—	?	+	—	hyperaemie, sterke albumineuze onttaarding van de tub. cont. (Eenig glycoseen in de tub. recti)	—
19	♀	63	163/67		3, coma	+	—	?	±	++	Matige nephrosclerose	Pernicieuze anaemie
20	♂	67	181/79		? ?	?	—	?	?	++	hyperaemie, amyloïde verandering van de glomeruli, matige nephrosclerose, interstitieele nephritis	Long t.b.c.
21	♀	5	106/27		>3, coma	+	—	?	+	—	*? (105), normaal	Bronchitis
22	♂	37	178/72		>4, zwaar	+	—	155/100	—	±	420 (285), lichte nephrosclerose, (geen glycoseen)	Long t.b.c., larynx t.b.c., darm t.b.c.

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolgd).

Geval	Geslacht	Leetijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedem	Tensie	Albumen	Arteriosclerose	Abwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
23	♂	47	167/88	> 2, matig	+	—	?	?	—	++	375 (273), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Perforatie appendix, peritonitis, subphrenisch empyeem
24	♀	63	164/61	11, gangraen	+	—	125/55	?	+	++	370 (226), hyperaemie, intercapillaire glomerulosclerose, nephrosclerose, pyelonephritis, interstitieele nephritis, (geen glycoeën)	Bronchopneumonie, cholelithiasis, coecus
25	♀	48	158/63	18, coma	+	?	135/95	?	?	++	370 (242), lichte nephrosclerose, (geen glycoeën)	Phlegmone hand
26	♂	45	178/52	onverwacht, coma	+	—	?	?	?	—	390 (259), lichte nephrosclerose, (haardsgewijs glycoeën in de tubuli)	Bronchopneumonie, cystitis, proctitis
27	♂	53	175/79	?, licht	+	—	130/90	?	+	++	*1650 (261), pyelonephritis (met abscessen), paranephritis	Bronchopneumonie, cholelithiasis, proctitis
28	♀	59	166/58	onverwacht, coma	+	—	185/80	?	+	+	316 (232), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Bronchopneumonie, cholelithiasis, proctitis
29	♂	77	163/54	onverwacht, gangraen	+	—	150/65	?	+	+++**	330 (245), sterke nephrosclerose	Long t.b.c., prostaathypertrophie, cholelithiasis
30	♀	59	167/69	?, coma?	?	?	?	?	?	++	480 (232), haardvormige lipoidnephrose	Otitis media, meningitis
31	♂	66	173/51	onverwacht, licht	+	—	125/75	?	—	+++*	345 (273), hyperaemie, matige nephrosclerose, ischaemische necrose	M. Basedow, atrium fibrilleeren, bronchopneumonie
32	♀	57	167/69	8, coma?	+	—	165/60	?	+	+++**	260 (232), sterke nephrosclerose, pyelitis (r.), interstitieele nephritis	Phlegmone voet, iritis
33	♂	55	165/48	?, ?	?	?	?	?	?	++	*395 (261), normaal	Long t.b.c., hydropericard, ascites
34	♀	70	156/44	> 1, matig	+	?	?	?	±	+++	410 (246), hyperaemie, lichte nephrosclerose, (eenig glycoeën in de tubuli)	Furunculose, cystitis



TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolgd).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arteriosclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
35	♂	32	176/42	> 3, zwaar	+	—	110/80	?	—	—	620 (290), hyperaemie, multipele abscessen	Sepsis met multipele abscessen
36	♀	65	165/58	2, gangraen	+	±	180/90	+	+	+	515 (226), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Cystitis
37	♀	63	170/49	6, coma	+	?	155/65	+	+++**	+++	450 (226), hyperaemie, matige nephrosclerose, pyelitis	Cystitis
38	♀	63	152/67	10, matig	+	—	130/80	±	+++	+++	375 (226), hyperaemie, ischaemische necrose, lichte arteriosclerose	Arrio-ventriculair block, cholelithiasis, thrombose art. pulm., longinfarct
39	♂	84	163/55	8, matig	+	+	130/65	—	+++**	+++**	*315 (180), arteriolosclerose	Prostaathypertrophie, hydrocele, bronchopneumonie, pleuritis, pericarditis
40	♂	66	170/55	7, matig	+	—	140/80	—	++	++	*480 (273), normaal	Long t.b.c.
41	♂	74	177/55	?, gangraen	?	?	?	?	+++**	+++**	400 (272), matige nephrosclerose, pyelonephritis, hydronephrose, interstitieele nephritis (cellen v. Armanni—Ehrlich)	Prostaathypertrophie, cystitis
42	♀	49	155/50	5, coma	+	—	100/60	±	+	+	*390 (242), arteriolosclerose	Bronchitis
43	♀	84	150/47	> 1, gangraen	+	+	?	—	+++**	+++**	270 (196), matige nephrosclerose	Bronchopneumonie
44	♂	68	160/60	?, coma	+	?	145/100	+	+++	+++	*940 (273), pyelonephritis, hydronephrose	Prostaathypertrophie, cystitis, urethritis
45	♀	72	155/45	?, coma	?	?	?	?	++	++	*300 (211), hyperaemie, matige nephrosclerose, pyelitis	Cystitis
46	♀	65	153/76	?, coma	?	?	?	?	+	+	450 (226), lichte nephrosclerose, beginnende hydronephrose	Lichte cystitis

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolg).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arteriosclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
47	♀	81	162/50		> 4, gangraen	+	—	150/90	—	+++**	340 (196), lichte nephrosclerose, interstieele nephritis	Cholelithiasis
48	♀	61	161/33		> 1, licht	—	—	145/65	—	+++**	270 (226), lichte nephrosclerose	Insufficiëntia cordis, bronchopneumonie
49	♂	78	173/67		onverwacht, matig	+	+	135/80	—	+++	*? (245), nephrosclerose	Ulcus cruris, thrombose art. pulm., croupeuze pneumonie
50	♂	68	162/51		> 1, gangraen	+	—	140/65	—	+++**	410 (273), lichte nephrosclerose, (eenig glycoëen in de tubuli)	Sepsis
51	♂	70	178/80		6, gangraen	+	—	190/80	+	++**	440 (273), sterke nephrosclerose, interstieele nephritis	Insufficiëntia cordis
52	♂	62	160/64		?, coma	+	?	95/70	±	+	? (254), hydronephrose, lichte nephrosclerose	Prostaat ca.
53	♀	56	159/73		7, matig	+	—	170/95	—	++**	410 (232), matige nephrosclerose, (cellen van Armani—Ehrlich)	Embolie art. pulm. en thrombose beenvenen
54	♀	53	165/52		?, matig	+	?	?	?	+	*370 (234), multiple tuberkels	Long t.b.c. met miliaire uitzaaiingen
55	♀	77	147/51		2, gangraen	+	—	145/80	±	+++	340 (213), hyperaemie, sterke nephrosclerose	Apoplexie, cholelithiasis, pericarditis
56	♀	71	? /68		> 9, gangraen	+	+	180/85	+	+++	260 (211), sterke nephrosclerose, interstieele nephritis	—
57	♀	64	164/70		> 1, gangraen	?	—	170/100	?	++	400 (226), matige arteriosclerose	Long t.b.c., cholelithiasis
58	♀	59	157/49		> 1, licht	+	+	140/90	±	++	232 (232), matige nephrosclerose	Long t.b.c., cystitis, proctitis
59	♀	69	149/35		> 1, licht	+	±	145/80	—	++	410 (246), multiple tuberkels, hypernephroom links, matige arteriosclerose	Long t.b.c., miliaire uitzaaiingen

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolg).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedem	Tensie	Albumen	Arteriosclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
60	♀	77	140/33	?	?, coma	+	+	180/80	+	+++	300 (213), pyelonephritis met rechts abscessen, interstieele nephritis, sterke nephrosclerose	Bronchopneumonie, cystitis
61	♀	11	152/31	?	onverwacht, coma	+	—	?	+	—	215 (165), hyperaemie, (eenig glycoeen in de tubuli)	Angina follicularis
62	♀	83	157/52	?	onverwacht, gangraen	—	+	160/65	+	+++	320 (196), matige nephrosclerose, interstieele nephritis	Cystitis, uraemie
63	♀	53	154/65	?	?, gangraen	+	+	105/55	±	++	415 (234), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Cholelithiasis, cystitis
64	♀	63	162/61	5,	coma	+	—	?	+	++	*? (226), pyelitis	Uraemie, cholelithiasis, cystitis
65	♀	54	168/48	1,	matig	+	+	70/55	+	+	? (234), hyperaemie, pyelonephritis met abscessen, lichte nephrosclerose	Empyema pleurale links, cystitis
66	♂	65	180/92	onverwacht, zwaar	onverwacht, zwaar	+	?	185/120	+	+++	? (254), hyperaemie, lichte nephrosclerose, pyelitis, interstieele nephritis	Prostaathypertrophie, sepsis, multipole abscessen
67	♀	64	170/63	onverwacht, coma	onverwacht, coma	+	—	?	?	+	*300 (226), hyperaemie	Uterus ca met metastasen
68	♀	52	168/57	?, coma	?, coma	+	—	?	?	+++**	? (234), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Cholelithiasis, ulcus ventriculi, embolie art. pulm.
69	♀	70	160/52	?, zwaar	?, zwaar	+	—	185/85	?	++	350 (246), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Insufficiëntia cordis, thrombose beenvenen, embolie art. pulm., cystitis
70	♀	61	165/55	5,	gangraen	+	+	150/75	+	++	? (226), hyperaemie, intercapillaire glomerulosclerose, matige nephrosclerose, interstieele nephritis (cellen van Armanni—Ehrlich)	Bronchopneumonie

TABEL I. *Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolg).*

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arterio-sclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
71	♀	58	155/91	?	?, ?	?	?	?	?	+++	345 (232), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Uterus ca met metastasen, peritonitis, bronchopneumonie, thrombose beenvenen
72	♀	17	162/47	onverwacht, coma	+	+	?	?	?	—	275 (216), (cellen v. Armanni—Ehrlich)	
73	♀	51	145/56	5, licht	+	+	160/70	±	±	+++	335 (234), hyperaemie, sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis, carcinoommetastasen	Maag ca met metastasen, anaemie, pleuritis, cholelithiasis, cystitis
74	♀	66	151/61	4, licht	±	±	130/80	+	+	+++	340 (246), matige nephrosclerose, pyelonephritis l.	Bronchopneumonie, cholelithiasis
75	♀	71	148/54	?, gangraen	?	?	?	?	?	++	*340 (211), nephrosclerose	Longgangraen
76	♂	77	157/41	1, gangraen	+	—	?	?	+	+++	260 (245), sterke nephrosclerose	Bronchopneumonie, paracetaal absces met perforatie in rectum
77	♀	9	133/22	1, coma	+	+	?	±	—	—	225 (138), normaal (geen glycoeen)	Bronchopneumonie
78	♀	60	175/86	?, gangraen	?	+	verhoogd	?	?	+++**	290 (232), hyperaemie, chronische nephritis, interstitieele nephritis, arteriosclerose	Asthma cardiale, bronchopneumonie
79	♂	67	192/61	1, licht	+	±	?	±	±	++	? (273), pyelitis (l. en r.), paranephritis, hydronephrosis links en rechts, interstitieele nephritis	Prostaathypertrophie, bronchopneumonie, thrombose linker beenvenen, embolie art. pulmonalis, cystitis
80	♀	65	167/84	?, coma	?	+	?	?	?	++	*475 (226), nephrosclerose	Phlegmone hand, cholelithiasis
81	♀	60	150/52	?, coma	?	—	?	?	?	+++	370 (232), lichte nephrosclerose, interstitieele nephritis	Angina agranulocytotica, bronchopneumonie
82	♀	54	155/97	?, gangraen	+	?	?	—	—	+++**	430 (234), hyperaemie, matige nephrosclerose	Bovenlipfurunkel, bronchitis, sepsis, multiple abscessen

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolg).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arterio-sclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
83	♀	26	150/43	> 1, licht	+	±	115/80	—	±	*415 (264), hyperaemie	Long t.b.c., darm t.b.c., pancreatitis, thrombose beenvenen	
84	♂	42	165/44	onverwacht, matig	+	—	125/70	—	++**	235 (259), hyperaemie, sterke nephrosclerose	Levercirrhose (Laennec), varices in de oesophagus	
85	♀	55	155/44	?, ?	?	—	?	?	+	280 (234), hyperaemie, sterke nephrosclerose	Hartinfarct	
86	♀	71	167/76	?, zwaar	?	+	140/70	?	++	310 (211), hyperaemie, sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis	Insufficiëntia cordis, thrombose linker harttoof, bronchopneumonie	
87	♀	73	165/63	?, ?	?	?	verhoogd	?	+++	330 (211), hyperaemie, sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis	Insufficiëntia cordis, hydrothorax, ascities	
88	♀	71	145/59	> 3, gangraen	+	—	?	—	+++**	310 (211), matige nephrosclerose	—	
89	♂	64	174/66	> 2, coma	+	+	110/80	—	+++**	430 (254), hyperaemie, matige nephrosclerose	Apoplexie, long t.b.c., cystitis	
90	♂	84	165/56	?, gangraen	?	?	?	?	+++	? (180), sterke nephrosclerose	Hartinfarct	
91	♂	85	179/66	onverwacht, licht	—	+	160/90	±	+++**	315 (180), hyperaemie, sterke nephrosclerose	Prostaathypertrophie, col-lumifRACTuur, longembolie	
92	♀	60	? / ?	?, ?	?	—	?	?	++**	*180 (232), nephrosclerose	Psychisch lijden, bronchitis	
93	♀	70	160/63	onverwacht, licht	—	—	200/90	±	++	310 (246), hyperaemie, lichte arteriolo-sclerose	Uterus ca, cholelithiasis, thrombose linker beenvenen, longembolie	
94	♂	66	178/57	onverwacht, matig	+	—	100/60	±	+++**	365 (273), hyperaemie, lichte nephrosclerose, pyelitis	Leucaemie, cholelithiasis, hernia inguinalis	
95	♂	75	180/54	lang, gangraen	+	+	135/70	+	+++**	390 (272), hyperaemie, sterke nephrosclerose, hydronephrose (l. en r.)	Chronische endocarditis, prostaathypertrophie, cystitis, urethritis	

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolgd).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (CM)	Gewicht (kg)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedem	Tensie	Albumen	Arteriosclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
96	♀	75	145/53	3, licht	+	+	140/90	±	+++**	330 (211), matige nephrosclerose	Insufficiëntia cordis, apoplexie, ascites, cystitis	
97	♀	68	153/60	9, licht	+	+	140/75	+	+++**	285 (246), matige nephrosclerose, ischaemische necrose	Hartinfarct, cystitis	
98	♀	57	170/43	coma, gangraen	?	—	verhoogd	?	+++	285 (232), hyperaemie, intercapillaire glomerulosclerose, sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis, pyelitis l. (cellen v. Armani — Ehrlich in de tubuli en lipoid-nephrotische afwijkingen)	Coma uraemicum	
99	♀	72	163/103	10, licht	?	+	190/85	+	+++**	320 (211), sterke nephrosclerose, ischaemische necrose	Hartinfarct, cholelithiasis, bronchopneumonie, thrombose beenvenen	
100	♂	50	175/47	>1, licht	+	+	?	—	+	370 (273), hyperaemie, lichte nephrosclerose	Panaritium, sepsis, multiple abscessen, thrombose linker beenvene	
101	♀	53	165/69	?, coma	?	?	?	?	+	330 (234), lichte nephrosclerose	Cholelithiasis, inversio uteri	
102	♂	67	? / ?	onverwacht, licht	—	+	155/100	—	+++**	l. = 280 r. = ? (246), ischaemische necrose, rechter nier ontbreekt wegens steen	Colon ca, peritonitis, endometritis, cholelithiasis, cystitis	
103	♂	4	104/15	1, coma	+	+	?	+	—	130 (85), hyperaemie, (cellen v. Armani — Ehrlich in de tubuli)	Absces rechter dij	
104	♂	46	175/77	onverwacht, matig	—	—	?	—	+++	400 (273), hyperaemie	Long ca + metastasen	
105	♀	76	162/75	onverwacht, gangraen	+	—	215/90	±	++	420 (213), sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis	Thrombose linker beenvene	
106	♂	77	159/46	?, coma	?	—	?	?	+++**	475 (245), hyperaemie, matige nephrosclerose	Long t.b.c., cholelithiasis, prostaathypertrophie	

TABEL I. Clinische en Anatomische bevindingen bij de groep „diabetici“ (vervolgd).

Geval	Geslacht	Leeftijd	Lengte (cm.)	Gewicht (kg.)	Duur in jaren en ernst van den diabetes mellitus	Insuline	Oedeem	Tensie	Albumen	Arterio-sclerose	Afwijkingen gevonden aan de nieren	Andere afwijkingen
107	♂	46	169/56		?, licht	+	—	verhoogd	+	+	365 (273), hyperaemie, in sommige tubuli galkleurstof, interstitieele nephritis	Pancreas ca + metastasen, thrombose vena portae, ascites.
108	♀	77	156/50		16, gangraen	+	±	100/65	—	+++	230 (213), hyperaemie, sterke nephrosclerose, ischaemische necrose	Insuff. cordis, thrombose l. hart, cholelithiasis, hernia umbilicalis
109	♀	72	155/49		?, licht	—	±	210/80	±	+++**	250 (211), sterke nephrosclerose	art. scler. cerebri, insuff. cordis, cholelithiasis, oesophagusdivertikel
110	♀	72	155/69		onverwacht, matig	—	+	230/120	—	+++**	250 (211), sterke nephrosclerose	Coronairsclerose, chron. bronchitis
111	♂	75	160/50		onverwacht, licht	—	—	155/65	—	+++**	275 (272), hyperaemie, lichte nephrosclerose, pyelitis l.	Prostaat-ca, cystitis
112	♂	64	175/71		onverwacht, licht	+	—	?	—	+	290 (254), hyperaemie, lichte nephrosclerose, interstitieele nephritis	Maagulcus met perforatie, bronchopneumonie
113	♂	66	160/57		2, matig	+	—	170/90	?	+++**	320 (273), matige nephrosclerose, sterke albumineuze ontaarding van de tubuli	Long t.b.c.
114	♀	73	160/54		>10, licht	+	—	200/95	—	++**	310 (211), sterke nephrosclerose, (weinig glycoogen in de tubuli)	Apoplexie, bronchopneumonie
115	♂	64	169/40		>6, licht	+	—	145/75	—	+++**	285 (254), hyperaemie, matige nephrosclerose (geen glycoogen in de tubuli, wel vet en lipoiden in tubuli en glomeruli)	Levercirrhose, bronchopneumonie
116	♀	71	? /47		>4, gangraen	+	—	175/100	+	+++**	445 (211), hyperaemie, niersteenen l., pyelitis l., intercapillaire glomerulosclerose, matige nephrosclerose, interstitieele nephritis (geen glycoogen in de tubuli, wel vet en lipoiden in tubuli en glomeruli)	Postoperatieve shock (na amputatie wegens gangraen)







Fig. 1. ♀ 46 jaar (geval 2; 200 x, haem. eosine). Cellen van Armanni-Ehrlich in de tubuli. IJle blazige met glycogeen gevulde cellen.

Van de contrôlegroep worden alleen die gegevens benut, welke van direct belang zijn.

Tabel II geeft een overzicht van de leeftijds- en geslachtsverhoudingen in de groep „suikerzieken“.

TABEL II. Overzicht van de leeftijds- en geslachtsverhoudingen bij de groep „diabetici“.

Leeftijd	Vrouwen	Mannen
0— 5 jaar	0	1
5—12 "	3	0
12—20 "	1	1
20—30 "	2	0
30—40 "	0	3
40—50 "	4	5
50—60 "	16	6
60—70 "	21	14
70—80 "	21	12
80 "	3	3

Deze groep bestaat dus uit 71 vrouwen en 45 mannen, 11 personen zijn jonger, 105 ouder dan 40 jaar.

Tabel III geeft hetzelfde voor de contrôlegroep weer, doch daarenboven de gemiddelde niergewichten van de bepaalde leeftijdsgroepen, gescheiden naar geslacht.

TABEL III. Overzicht van de leeftijds-, geslachtsverhoudingen en gemiddelde niergewichten bij de groep „niet-diabetici“.

Leeftijd	Vrouwen	Niergewicht	Mannen	Niergewicht
0— 5 jaar	8	120 gram	9	100 gram
5—12 "	2	138 "	3	152 "
12—20 "	3	215 "	4	265 "
20—30 "	7	300 "	4	375 "
30—40 "	6	280 "	3	385 "
40—50 "	3	325 "	8	320 "
50—60 "	9	315 "	9	290 "
60—70 "	9	300 "	18	315 "
70—80 "	1	270 "	10	285 "
80 "	—	—	—	—

Deze groep bestaat dus uit 48 vrouwen en 68 mannen.

Bij de groep 116 willekeurige diabetici is het opvallend, hoeveel

meer vrouwen dan mannen aan diabetes mellitus lijdende waren. In de oudere publicaties wordt er vrij algemeen op gewezen, dat diabetes mellitus vooral bij mannen pleegt op te treden (Griesinger, Frerichs, Dickinson). Het is evenwel duidelijk geworden, dat de verhoudingen juist tegenovergesteld zijn. Zoo trof van Dalen bij een recent onderzoek „Betreffende aard en verbreiding van diabetes mellitus in Enschede” bijna tweemaal zooveel vrouwelijke als mannelijke patiënten aan. Deze bevinding komt vrijwel overeen met de door ons gevonden verhouding.

Mogelijk berust het verschil in de uitkomsten van de onderzoeken tusschen vroeger en nu op het algemeene onderzoek van tegenwoordig, dat dus een juister beeld geeft. Vroeger waren het voornamelijk mannen, die in verband met dienstplicht en bepaalde beroepen aan een medisch onderzoek werden onderworpen.

In Tabel I staan in de kolom „Afwijkingen gevonden aan de nieren” achter het gevonden niergewicht de normale gewichten zooals deze door Rössle en Roulet zijn gevonden. Hierbij dient evenwel opgemerkt te worden, dat genoemde onderzoekers de nierkapsels, het vet en de vaten van den hilus niet meewogen. Door ons is de nier echter met zijn kapsel, doch vrijwel zonder vet en vaten, gewogen. Niettemin is het verschil tusschen de niergewichten der diabetici eenerzijds, en de getallen van Rössle en Roulet en de gemiddelde waarden van ons contrôlemateriaal (zie Tabel III) anderzijds, opvallend.

Ook de hyperaemie in een zeer groot deel der gevallen is opmerkelijk.

Bij 23 diabetici werd kwalitatief onderzoek op glycogeen verricht, door celloidine coupes volgens Best te kleuren. Het viel hierbij op, dat weefsel waarvan niet meer bekend is of het in formaline 4 0/0 <sup>1)</sup> dan wel in alcohol 96 0/0 gefixeerd is geworden, na reeds 20 jaar in celloidine gesloten en in alcohol 50 0/0 te zijn bewaard nog een duidelijke positieve kleuring volgens Best gaf.

Bij 17 (74 0/0) van de 23 patiënten bleek duidelijk glycogeen in de nieren aanwezig te zijn. Dit glycogeen werd voornamelijk in de tubuli recti en de lissen van Henle gevonden. In de glomeruli werd het geen enkele maal aangetroffen. Bij 9 (53 0/0) van de 17

<sup>1)</sup> formaline 4 0/0 = een 10 maal verdunde oplossing van sol. formaldehydi (35—40 vol. 0/0).

werden cellen zooals *Armanni* die beschreef (zie fig. I) en welke volgens *Ehrlich* glycogeen bleken te bevatten in de tubuli gevonden. Een enkele maal (geval 103) werd een dergelijke soort cellen in de glomeruli aangetroffen. Zij kleurden zich niet met soetan III.

Bepaling van de hoeveelheid glycogeen in de nieren van deze 17 patiënten zou door schatting van het volgens *Best* gekleurde nierpraeparaat moeten geschieden. Daar evenwel steeds van oud materiaal gebruik gemaakt werd, zou bij een dergelijke schatting, doordat stellig glycogeen verloren is gegaan, het gehalte ongetwijfeld te laag zijn bepaald. 14 van de 17 patiënten, bij wie glycogeen in de nieren werd aangetroffen, hadden kort voor den dood veel suiker in de urine, bij de drie anderen was hierover geen zekerheid.

Teneinde eenig inzicht te verkrijgen in de hoeveelheid glycogeen, die bij een lijder aan suikerziekte in de nieren kan voorkomen, hebben wij bij geval 115 en 116 kort na den dood een quantitative glycogeenbepaling van het nierweefsel verricht. Voor deze bepalingen werd de methodiek van *Good, Kramer en Somogyi* gevolgd.

1. (Tabel 1 - geval 115). ♂ 64 jaar. Patiënt was bij opname zeer onrustig, in de war en incontinent. Reeds 6 jaar was hij lijdende aan een lichten diabetes mellitus, welke werd behandeld met dieet en toediening van 10—20 eenheden insuline per dag. De bloedsuikerwaarde was bij opname 0,7 ‰, het ureumgehalte van het bloed 0.577 gram per liter. De urine had een soortelijk gewicht van 1024, was suikervrij, bevatte geen eiwit en geen aceton. Er waren geen oedemen. De tensie bedroeg 145/75. Patiënt had een bronchopneumonie en was verder opvallend icterisch. Twee dagen na de opneming overleed hij.

Bij obductie bleek lipomatosis en fibrosis van het excretorisch pancreasparenchym te bestaan. De eilandjes van *Langerhans* waren atrophisch en bevatten amyloid. Er was een lichte arteriosclerose van de pancreasvaten. Verder werd er bronchopneumonie en cirrhose van de lever gevonden.

Zes en een half uur na den dood werd glycogeenbepaling van de nier (zie Tabel IV) en de lever verricht. De lever bevatte 0,05 ‰ en de nier 0.04 ‰ glycogeen (van de natte stof).

Zoowel van het lever- als van het nierpraeparaat was de kleuring volgens *Best* negatief.

2. (Tabel 1 - geval 116). ♀ 71 jaar. Voor ziekteverloop en bevindingen zie bij de intercapillaire glomerulosclerose patiënte 5 (bladzijde 76).

Zestien uur na den dood werd bij deze vrouw het glycogeengehalte van lever en nier bepaald (zie Tabel IV). De lever bevatte 0.03 en de nier 0,02 ‰ glycogeen (van de natte stof).

Naar aanleiding van een mededeeling van *Brian, Schechter*

en Persons, die glycogeenbepalingen verrichtten op materiaal, dat reeds 18 maanden in formaline 4 % bewaard was geweest en toch nog duidelijk verhoogde waarden van lever, hersenen en nieren (de waarden voor de nier waren: 0.22 % van de natte en 0.76 % van de droge stof) vonden, zijn wij ertoe overgegaan glycogeenbepalingen (methode van Good, Kramer en Somogyi) te verrichten op in formaline 4 % bewaard weefsel van die gevallen, waar de Best-kleuring op het in celloidine gesloten materiaal nog duidelijk positief was. Door gebrek aan weefsel waren wij niet in staat op het in formaline bewaarde weefsel nog de kleuring van Best te verrichten. Onze bevindingen worden in Tabel IV aangegeven.

TABEL IV. Glycogeengehalten van nierweefsel bij „diabetici“ en „niet-diabetici“.

A. Oud materiaal:

Geval	Geslacht Leeftijd	Aantal jaren, dat het nierweefsel in de formaline 4 % heeft gelegen	Glycogeen- gehalte van de nier t.o.v. de natte stof	Glycogeen- gehalte van de nier t.o.v. de droge stof	Glycosurie kort voor den dood
2	♀ 46	20	0.04 %	0.16 %	2 %
6	♀ 64	19	0.10 %	0.47 %	+++
8	♂ 73	18	0.06 %	0.25 %	3.6 %
26	♂ 45	13	0.05 %	0.09 %	+++
41	♂ 74	11	0.00 %	0.00 %	?
98	♀ 57	2	0.11 %	0.51 %	?
103	♂ 4	2	0.05 %	0.24 %	4.2 %
105	♀ 76	1.5	0.05 %	0.24 %	4 %

Contrôlegevallen zonder diabetes:

a	♀ 67	1.5	0.05 %	0.27 %	—
b	♀ 75	1.5	0.07 %	0.35 %	—

B. Versch materiaal:

Geval	Geslacht Leeftijd	Aantal uren na overlijden waarna de bepaling werd ingezet	Glycogeen- gehalte van de nier t.o.v. de natte stof	Glycogeen- gehalte van de nier t.o.v. de droge stof	Glycosurie kort voor den dood
115	♂ 64	6.5	0.04 %	?	—
116	♀ 71	16	0.02 %	?	—

Contrôlegevallen zonder diabetes:

c	♂ 73	14	0.04 %	0.20 %	—
d	♂ 56	5	0.01 %	0.06 %	—
e	♂ 56	4	0.04 %	0.20 %	—

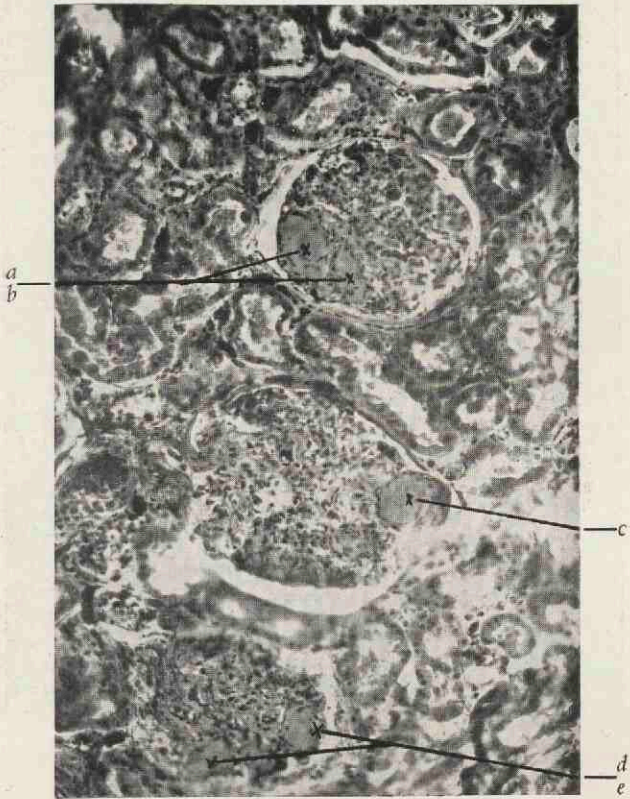


Fig. II. ♀ 75 jaar (geval 9; 100 x, haem. eosine).  
Intercapillaire glomerulosclerose. In verschillende  
glomeruli roseroode homogene massa's (*a*, *b*, *c*, *d*  
en *e*).

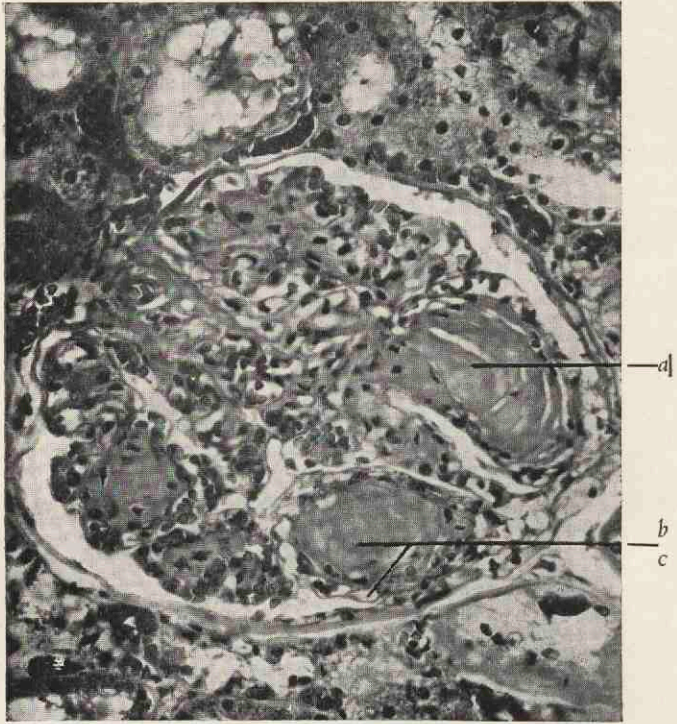


Fig. III. ♀ 75 jaar (geval 9; 200 x, haem. eosine). Intercapillaire glomerulosclerose. Aan de peripherie van den glomerulus verschillende homogene roseroode massa's (*a* en *b*) met aan de randen resten van endotheelcelkernen. Om deze homogene massa's vele, soms wijde, met erythrocyten gevulde capillairen (*c*).

Siegmund noemt als normaal gehalte van de natte niersubstantie 0.062 0/0. Slechts in de gevallen 6 en 98 kan dus nog van hooge waarden worden gesproken.

Vetten en lipoiden werden vrijwel steeds daar, waar hiernaar onderzoek werd verricht, aangetroffen. Zij werden in de lissen van Henle, in de tubuli contorti, in de glomeruli (vooral als deze hyalien waren veranderd), in de vaatwanden, soms in het bloedserum en soms in het interstitieele weefsel aangetroffen. Daar het aantoonen van vet vriescoupes van versch weefsel vereischt, is voor deze gegevens afgegaan op de sectieprotocollen; slechts in de laatste gevallen (van 102 af) waren wij zelf in de gelegenheid onderzoek op vet te verrichten. Wij deden hier de ervaring op, dat wanneer men bij diabetici onderzoek op vetten en lipoiden verricht, door niercoupes met soedan III of Scharlach te kleuren, zij in verreweg de meeste gevallen worden aangetroffen.

Bij 5 diabetici werd histologisch een intercapillaire glomerulosclerose gevonden.

1. (Tabel 1 - geval 9) ♀ 75 jaar. Patiënte werd van de Oogheelkundige kliniek, waarin zij was opgenomen wegens een dubbelzijdig cataract naar de Interne afdeling overgebracht, daar er glyose in haar urine was gevonden. Zij voelde zich de laatste jaren moe en lusteloos, was opvallend dorstig (dronk iederen dag minstens twaalf koppen thee en zeer veel water) en hongerig. Zoowel overdag als 's nachts moest ze opvallend veel en vaak urineeren. Ze had vroeger veel met „open beenen“ gesukkeld en drie jaar te voren was van haar linkervoet de groote teen verdwenen („verbloed“, zei ze): De laatste vijf dagen vóór haar opneming in de „interne“ kliniek had ze hevige pijn in de maagstreek, deze pijn stond in duidelijk verband met de maaltijden.

Bij onderzoek leerde men haar kennen als een actieve vrouw, die goed bij haar verstand was. Aan de ruime huid was te zien, dat patiënte sterk vermagerd was. Er was duidelijk oedeem van de tibiastreek en van de handruggen. De pols was regulair en aquaal, de arteriae radiales voelden aan als pijpestelen en hadden een geslingerd verloop. Aan de longen waren enkele rhonchiën te hooren en bij auscultatie van het hart bleken de tweede aorta- en de pulmonaaltoon geaccentueerd te zijn. De reflexen waren normaal. De bloeddruk bedroeg 185/100. De temperatuur was maximaal 37,2° C. De urine bevatte 2.8 0/0 glyose. De bij deze patiënte vastgestelde diabetes mellitus werd met dieet behandeld; insuline werd niet toegediend. Zij bleef over haar maag klagen. Een week na opneming loosde zij plotseling bloederig gekleurde ontlasting en verloor zij donkerrood bloed uit de anus. Tengevolge van dit ernstige bloedverlies collabeerde patiënte en overleed eenige uren later.

Bij obductie bleek het pancreas atrophisch te zijn, er was een fibrosis en een



lipomatosis van het secretorisch parenchym, terwijl de eilanden van *Langerhans* amyloid bevatten. Er was een duidelijke arteriosclerose van de kleinere pancreasvaten, eveneens was er een sclerose van het hart, de aorta en de coronairarteriën. Zoowel links als rechts bevatte de borstholte helder lichtgeel vocht (totaal 1050 cc.). In het duodenum werd een ulcus met een versche bloeding gevonden. De glandula thyreoida bevatte verscheidene cysten. Het hart was vervet en toonde atrophia fusca. De lever toonde behalve atrophia fusca lichte stuwung en periportaal een infiltratie van leucocyten.

Wat de nieren betreft, deze waren op doorsnede zeer bloedrijk en hun gewicht bedroeg 450 gram. Het nierparenchym puilde nauwelijks boven het sneevlak uit. De schors was grijswit van kleur met een zwak gele bijtint en het oppervlak was gekorrelt. Het pyelumslijmvlies was glad, glanzend en grijswit van kleur. Het decapsuleeren ging gemakkelijk. Het hierdoor zichtbaar geworden nieroppervlak was fijn en plaatselijk grof gegranuleerd. De linkernier was tot in bijzonderheden gelijk aan de rechter.

Het histologisch onderzoek leverde het volgende resultaat op: De ietwat verdikte kapsel bestond uit fibrillair bindweefsel. Zoowel in het merg als in de schors was het interstitieele bindweefsel sterk toegenomen (*van Gieson*-kleuring). In dit interstitieele bindweefsel trof men plaatselijk zoowel in de schors als in het merg opeenhooping van witte bloedlichaampjes (voornamelijk leucocyten) aan.

De glomeruli namen vrijwel de geheele kapselruimte in. In verschillende glomeruli ( $\pm 25\%$ ) waren één, soms verschillende rose-roode homogene massa's (haematoxyline-eosine kleuring) te onderscheiden (zie fig. II *a*, *b*, *c*, *d*, en *e*). Deze homogene massa's kleurden zich met de kleuring van *van Gieson* rood, met de kleuring aangegeven door *Kimmelstiel* en *Wilson* blauw. De verschillende kleuringen op amyloid, zooals met jodium, jodium en zwavelzuur, methyleenblauw, methylviolet, gentiaanviolet en congorood, waren negatief. De homogene massa's lagen meestal aan de peripherie van den glomerulus (fig. III *a* en *b*). Soms hadden vas afferens en vas efferens een hyalien verdikte wand (fig. IV *a*). Een duidelijke voortzetting van het hyaline-weefsel dezer vaten in de homogene massa's was evenwel nergens te zien. Om de ronde of peervormige massa's bevonden zich talrijke open capillairen (fig. III *c*), waarvan eenige opvallend wijd waren. De basale membranen van deze capillairen waren met de kleuringen van *van Gieson* en *Bielschowsky* zeer goed te onderscheiden. In de massa's waren

aan de peripherie lange dunne kernen met helder cytoplasma te zien; meer centraal werd de structuur van deze kernen vager en tenslotte trof men nog slechts kernresten aan. De centraal gelegen deelen der homogene massa's waren verder totaal structuurloos. De basale membranen van het binnenste kapselblad en de capillairlissen van den glomerulus waren gaaf en niet gespleten (kleuring van van Gieson en Bielschowsky). Bij sommige glomeruli met deze homogene formaties was dezelfde stof in het buitenste kapselblad te zien. Naast glomeruli met deze homogene massa's trof men vrijwel normale glomeruli met een veelal vezelig verdikt buitenste kapselblad en een duidelijke intercapillaire bindweefseltoeneming (van Gieson) aan. Verder waren er talrijke totaal gehyaliniseerde glomeruli.

Er was een duidelijke arterio- en arteriolosclerose. Plaatselijk zag men talrijke geheel met erythrocyten gevulde capillairen.

De tubuli contorti waren gedegeneerd. In de cellen van de tubuli recti en lissen van Henle waren verschillende vacuolen te zien. In de tubuli recti en de lissen van Henle waren cellen van Armanni-Ehrlich te zien. De tubuli in het merg waren normaal, soms was het epitheel eenigszins gedesquameerd. In de tubuli en in de kapselruimte van vele glomeruli trof men in het algemeen flardige massa's en enkele hyaline cylinders aan.

Conclusie: hyperaemie, nephrosclerose, intercapillaire glomerulosclerose, vet (?) en glycogeen in de tubuli recti en lissen van Henle, degeneratie (postmortaal?) van de tubuli contorti.

2. (Tabel 1 - geval 24). ♀ 63 jaar. Patiënte leed reeds 11 jaar aan diabetes mellitus en werd hiervoor met dieet en insuline behandeld (30—60 eenheden per dag). Zij voelde zich den laatsten tijd moe, hoestte veel en at weinig of niets. Het zien was sterk achteruit gegaan, zij zag tenslotte ongeveer niets meer.

Bij onderzoek bleek er gangraen van den voetrug te bestaan. De pols was regulair en aequaal. De ademhaling ging moeilijk. Bij auscultatie van de longen waren diffuus eenige rhonchi te hooren. De ademhaling was iets verscherpt. Bij percussie waren geen bijzonderheden op te merken. Het hart was naar links iets vergroot. De tensie bedroeg 120/55. De hoogste temperatuur was 39° C. Het bloedsuikergehalte was nuchter 3,50 ‰. Het soortelijk gewicht van de urine was 1008. De urine bevatte albumen, het sediment was stampvol leucocyten. Patiënte had een hypochrome anaemie, het witte bloedbeeld was naar links verschoven, terwijl de segmentkernige leucocyten toxische granula bevatten.

Geleidelijk werd de toestand van patiënte slechter. Het hoesten en de benauwdheid namen toe, zij werd suffer en twee weken na opneming overleed zij.

De klinische diagnose werd gesteld op bronchopneumonie en diabetes mellitus.

Bij obductie bleek het pancreas atrophisch te zijn, er was lipomatosis en fibrosis van het secretorisch parenchym. Ook in de eilanden van Langerhans

was een toeneming van bindweefsel te zien. De eilanden bevatten geen amyloid. Er werd een bronchopneumonie gevonden en verder had patiënte galsteenen. De aortakleppen waren licht sclerotisch, doch overigens was het hart normaal.

Wat de nieren betreft: het pyelum van de linkernier was wijd en zoowel het slijmvlies van de linker- als dat van de rechternier had een zeer sterke vaattekening. De papillen van de linkernier waren afgeplat. De organen waren op doorsnede bloedrijk. De grens tusschen de schors en het merg was scherp. De schors was licht gekorrelt, in het merg van de rechternier waren gele strepen te zien.

Histologisch bleek ongeveer 40 % van de glomeruli op soortgelijke wijze veranderd te zijn als bij de hiervoor besproken patiënte. Tevens was er een bindweefseltoeneming in de overige glomeruli. Hier was de conclusie: hyperaemie, matige nephrosclerose, intercapillaire glomerulosclerose, abscederende pyelonephritis, cellige proliferatieve interstitieele nephritis, zeer sterke fibrosis van het merg, degeneratie (postmortaal?) van de tubuli contorti en atrophie van de tubuli van het merg; in het lumen van vrijwel alle tubuli flardige massa's en een enkele hyaline cylinder, geen glycogeen in het nierweefsel.

3. (Tabel 1 - geval 70). ♀ 61 jaar. Patiënte leed 5 jaar aan diabetes mellitus. Reeds als meisje had ze een opvallend dikken hals, die geleidelijk nog in dikte was toegenomen. Klachten over de schildklier had ze evenwel niet. Sinds negen weken had zij een blaar aan den rechtervoet. Deze voet werd gaandeweg pijnlijker, de blaar kreeg een zwarte kleur. De eetlust was matig. Bij onderzoek vond men sterk oedeem van romp en onderlijf. De schildklier was sterk vergroot, speciaal de linkerkwab. De trachea was naar rechts verdrongen, er was evenwel geen stridor. De pols was regulair en aequaal. De urine bevatte albumen, glycose en urobiline. Het sediment had geen afwijkingen. Het bloed bevatte 2,53 % glycose, de reactie van Wassermann was negatief. De tensie bedroeg 150/75. De behandeling bestond uit dieet en toediening van insuline.

Het gangraen van den rechtervoet was snel progrediënt, er werd tot amputatie besloten. Onmiddellijk na de operatie kreeg patiënte hooge koorts, spoedig daarna overleed ze.

Bij obductie bleek er een lipomatosis en fibrosis van het excretorisch pancreasparenchym te bestaan. De eilanden van Langerhans bevatten geen amyloid. Het hart was hypertrophisch en verwijd. De borstholte bevatte links en rechts samen 2000 cc. heldergeel vocht, er was atelectase van beide longen. Het linkerbeen was zeer oedemateus. Het struma bleek een struma colloides te zijn. Er was een matige sclerose van aorta en kleinere vaten.

De nieren waren op sneevlak zeer hyperaemisch. De grens van schors en merg was scherp. De verhouding schors-merg was als 1 : 2.

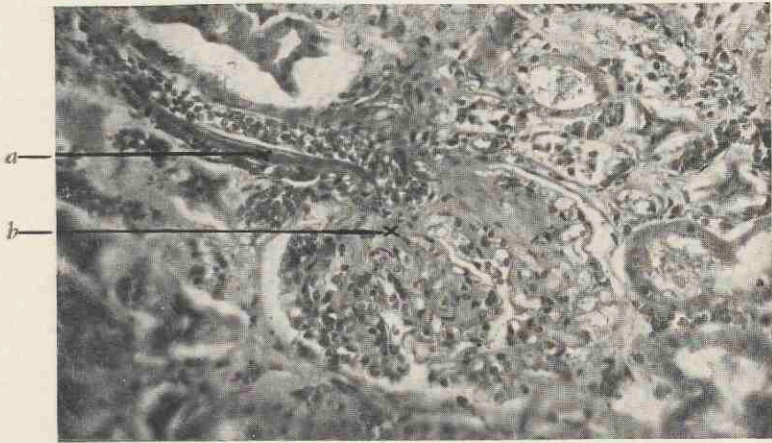


Fig. IV. ♀ 57 jaar (geval 98; 200 x, haem. eosine). Intercapillaire glomerulosclerose. De wand van het vas afferens (*a*) is hyalien verdikt. Er is een duidelijk uitstralen van homogeen weefsel van den hilus uit (*b*) en een toeneming van het intercapillaire bindweefsel.



Beide pyela hadden een grijswitte kleur met een zeer duidelijke vaattekening. Het decapsuleeren geschiedde vrij gemakkelijk; het daardoor zichtbaar geworden oppervlak was fijn gegranuleerd.

Histologisch werden ook hier homogene ronde tot peervormige massa's in ongeveer 10 0/0 van de glomeruli gevonden; er was een duidelijke bindweefseltoeneming in de overige glomeruli. Hier luidde de conclusie van het histologisch nieronderzoek: hyperaemie, matige nephrosclerose, lichte intercapillaire glomerulosclerose, haardsgewijze cellige interstitieele nephritis, albumineuze ontarding van de tubuli contorti, cellen van *Armani-Ehrlich* in de tubuli.

4. (Tabel 1 - geval 98). ♀ 57 jaar. Patiënte was langen tijd lijdende aan diabetes mellitus (gangraen van den linkervoet). Zij werd in coma opgenomen. De bloeddruk was verhoogd. De bloedsuikerwaarde bedroeg 7,15 0/00, ook het ureumgehalte van het bloed was sterk verhoogd.

Spoedig na opneming overleed patiënte, zoodat een uitgebreider onderzoek niet mogelijk was. Navraag bij den huisarts leverde geen verdere gegevens op. Daardoor is onder meer niet bekend of zij regelmatig insuline toegediend kreeg. De diagnose werd gesteld op coma uraemicum en diabeticum.

Obductie: het excretorisch parenchym van het atrophische pancreas toonde lipomatosis en fibrosis. De eilanden van *Langerhans* waren atrophisch, zij bevatten geen amyloid. De kleinere vaten van het pancreas waren licht arteriosclerotisch veranderd.

De lever was zeer glycogeenrijk (*Best*-praeparaat). Er was een algemeene arteriosclerose. De galblaas bevatte een steen.

De nieren (gewicht van linker- en rechternier was 395 gram) waren zeer onregelmatig van vorm. Op doorsnede waren deze organen bloedrijk. De grens van schors en merg was slechts plaatselijk duidelijk. In de schors zag men vele kleine en groote grauwe vlekjes, voor het overige was de schors opvallend geel. De nierkapsel was tamelijk adhaerent aan het parenchym. Na decapsulatie bleek het nieroppervlak fijn gegranuleerd, plaatselijk waren groote putten met blauwpaarsen bodem te zien.

Bij histologisch onderzoek bleek het nierparenchym hyperaemisch te zijn. In vele glomeruli (50 0/0) waren één of meer homogene roseroode massa's (fig. III *a* en *b*) te zien, omgeven door een krans wijd openstaande capillairen (fig. III *c*). Daarnaast trof men vele totaal gehyaliniseerde glomeruli aan. Er was een sterke arterio- en arteriolosclerose. Veelal was het vas afferens hyalien verdikt (fig. IV *a*). In sommige glomeruli was fraai het uitstralen van het homogene weefsel vanuit den hilus te zien, met een toeneming van het inter-

capillaire bindweefsel (fig. IV b). Het beeld voldeed ook verder geheel aan de beschrijving van de intercapillaire glomerulosclerose, zooals deze in Hoofdstuk II en bij patiënte 1 (bladzijde 72) is gegeven.

Plaatselijk vond men in het interstitieele weefsel een geringe lymphocytinfiltratie. Het pyelumepitheel was afgestooten en in de omgeving lagen vele lymphocyten.

In de lissen van Henle en de tubuli recti werden vele cellen van Armanni-Ehrlich gevonden.

Met de Soedan-kleuring werden lipoid-nephrotische veranderingen waargenomen. Sommige tubuli hadden zich zeer sterk oranjegeel gekleurd. Ook het bloedserum, de gehyaliniseerde glomeruli, de verdikte kapselbladen van de glomeruli en de vaatwanden toonden een positieve reactie. De kapselruimte van vele glomeruli en de lumina der tubuli bevatten flardige massa's.

De conclusie van het histologisch nieronderzoek luidde hier dus: hyperaemie, sterke nephrosclerose, intercapillaire glomerulosclerose, cellige interstitieele nephritis, pyelitis, lipoid-nephrotische afwijkingen, cellen van Armanni-Ehrlich.

5. (Tabel 1 - geval 116). ♀ 71 jaar. Patiënte was reeds geruimen tijd lijdende aan een milden diabetes mellitus, die met dieet en 20—60 eenheden insuline in het goede spoor werd gehouden. Ongeveer 4 jaar voor opnemng werd wegens gangraen tot amputatie van het rechterbeen overgegaan. Tenslotte kreeg patiënte ook last van het linkerbeen, dit werd pijnlijk en ze kreeg er een tintelend dof gevoel in. Op de wreef bevond zich een duidelijk necrotische plek.

Patiënte was een magere demente vrouw met thoracaal een scoliose naar rechts. Zij had oedeem van de handruggen. De pols was regulair en aequaal. Het hart was naar links vergroot, terwijl er een luide tweede aortatoon en een systolisch soufflé aan de hartpunt te hooren was. Er was een normochrome anaemie. Het bloedsuikergehalte was hoogstens 2,57 ‰ (nuchter) en het ureumgehalte van het bloed 0.314 gram per liter. Bij opnemng bevatte de urine 2 ‰ suiker, doch dit percentage was evenals de verhoogde bloedsuikerwaarde spoedig belangrijk lager. Het soortelijk gewicht van de urine bedroeg 1022, ze bevatte tot 4 ‰ eiwit, vrij veel urobiline, veel leucocyten, ettelijke erythrocyten. Het eiwit in de urine was slechts voor een zeer klein deel nucle- en voor het grootste gedeelte serumproteïne. De tensie bedroeg 175/100 en 165/70.

Aanvankelijk was de urine steriel, doch na eenigen tijd werden er colibacteriën in gevonden. De ureaclearance bedroeg 85 ‰.

Geleidelijk werd de voet pijnlijker, de necrotische plek ging abscederen, er ontstonden abscessen aan de knie en de temperatuur liep op onrustbarende wijze omhoog. Bacteriologisch bloedonderzoek was negatief. Nu volgde ook amputatie van het linkerbeen. Patiënte overleed evenwel spoedig hierna ten gevolge van postoperatieve shock.

Bij obductie werd een algemeene arteriosclerose en atheromatose gevonden. Het hart was vergroot en verwijd. Zoowel in de linker- als in de rechter thorax-helft werd heldergeel vocht (totaal 325 cc.) gevonden. De lever was gedegeneerd, bevatte weinig glycogeen, had periportaal leucocyteninfiltratie en onder de kapsel een galgangadenoom.

Het pancreasweefsel was hyperaemisch, er was een fibrosis en lipomatosis van het parenchym. De eilanden van Langerhans bevatten geen amyloid, wel was er een duidelijke fibrosis. Ook de kleinere vaten van het pancreas waren arteriosclerotisch veranderd.

De nieren wogen samen 445 gram en waren bloedrijk op sneevlak. De schors was grijspaars, het merg roodpaars. De grens van schors en merg was scherp. De verhouding van schors en merg was als 1 : 2. Decapsulatie was gemakkelijk, het nieroppervlak bleek fijn granuleerd te zijn. In het linkerpyelum bevonden zich enkele stee-  
nen, die zoo groot als een stuiterspier waren. Sommige papillen van de linkernier waren geelwit van kleur. Het slijmvlies van het linkerpyelum had een zeer duidelijke vaattekening. Het pyelum van de linkernier was verwijd.

Bij histologisch onderzoek bleken ook in dit geval 10—20 % van de glomeruli homogeen roseroode massa's te bevatten, welke zich met de kleurreactie van van Gieson rood kleurden, geen reacties gaven met voor amyloid specifieke kleuringen, bij „Dunkelfeldbeleuchtung“ oplichtten en geen optische activiteit bezaten. Dus ook hier was van een intercapillaire glomerulosclerose, zij het in een lichte mate, sprake. Verder was er nephrolithiasis, pyelitis, een acute cellige interstitieele nephritis, een matige nephrosclerose, fibrosis en hyalinisatie van het interstitieele weefsel van het merg, lipoid-nephrotische afwijkingen; de reactie van Best op glycogeen was negatief.

Bij 5 van de 116 diabetici werden dus de histologische nierafwijkingen, die overeenkomen met de aandoening van Kimmelstiel en Wilson, de intercapillaire glomerulosclerose, gevonden.

Merkwaardigerwijs waren alle vijf patiënten vrouwen. Zij leden allen aan een diabetes, die reeds verscheidene jaren bestond en van lichten aard was. Drie van de vijf kregen regelmatig insuline toegediend, één (patiënte 1, geval 9) was reeds overleden, voordat het insuline algemeen ingang had gevonden en van één patiënte (4, geval 98) is het niet bekend of zij insuline toegediend kreeg.

Drie patiënten (2, 3 en 5, gevallen 24, 70 en 116) hadden een



flinke albuminurie. Wat betreft de patiënten 1 (geval 9) en 4 (geval 98) is hieromtrent geen zekerheid. Wel maakt het vinden van flardige massa's in de kapselruimten en tubuli het bestaan van een albuminurie zoowel bij patiënte 1 als bij 4 hoogstwaarschijnlijk. Daarbij dient evenwel opgemerkt te worden, dat patiënte 2 (geval 24) ook lijdende was aan pyelonephritis, 4 (geval 98) aan pyelitis en 5 (geval 116) eveneens aan pyelitis, die voor de albuminurie verantwoordelijk zou kunnen worden gesteld. Daar staat evenwel tegenover, dat bij alle vijf patiënten flardige massa's in de glomeruli werden gevonden, die het dus waarschijnlijk maakten, dat hier een albuminurie van glomerulonaire aard bestond.

Behalve bij patiënte 2 (geval 24) werd verder bij alle patiënten een verhoogde tensie en meer of minder uitgebreid oedeem gevonden. Mogelijk is de sterke anaemie (3.500.000 erythrocyten en 40 % haemoglobine) de oorzaak van het ontbreken van deze symptomten bij deze patiënte.

Zoowel patiënten 4 (geval 98) als 5 (geval 116) hadden een ietwat te hoog bloed-ureumgehalte, bij de drie anderen werden, wat dit betreft, geen bepalingen verricht.

Slechts bij twee patiënten (gevallen 24 en 116) werden waarden van het soortelijk gewicht van de urine gegeven, deze waren respectievelijk 1008 en 1022. Bij patiënte 5 (geval 116) werd nog een ureaclearance van 85 % gevonden, een getal, dat op een goede nierfunctie wijst. Het bloedsuikergehalte was bij vier patiënten (bij patiënte 1, geval 9, waren hieromtrent geen gegevens) verhoogd.

Alle vijf patiënten hadden min of meer ernstige sclerotische afwijkingen van hart en vaten.

Zoowel patiënte 3 (geval 70) als 5 (geval 116) hadden een vergroot en gedilateerd hart. Patiënte 1 (geval 9) en patiënte 2 (geval 24) hadden een hypochrome anaemie, bij patiënte 1 tengevolge van een bloeding van een ulcus duodeni, bij patiënte 2 was de oorzaak van de anaemie onbekend; patiënte 5 (geval 116) had een normochrome anaemie.

Gegevens met betrekking tot het eiwitspectrum van het bloed waren evenmin aanwezig als die omtrent een oogonderzoek.

Het is opmerkelijk, dat alle vijf patiënten een min of meer uitgebreid gangraen hadden. Overigens waren er geen afwijkingen, met name geen chronisch sleepende kwalen, die deze patiënten gemeenschappelijk hadden.

Bij het histologisch onderzoek werd zooals vermeld een inter-

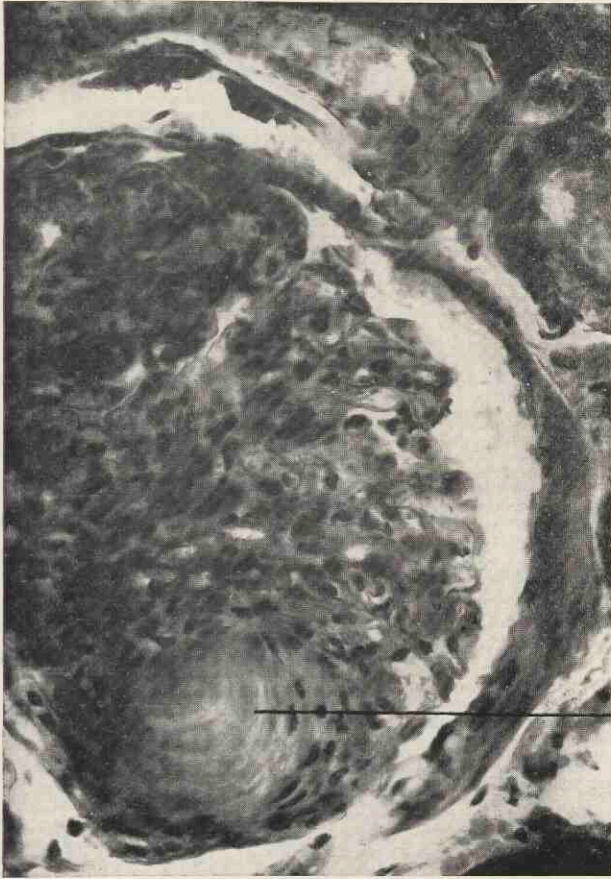


Fig. V. ♀ 57 jaar (geval 116, 400 x). Intercapillaire glomerulosclerose. In de met haem. eosine gekleurde coupes van nierweefsel, dat 4 uur bij 37° C. in de KOH 10 0/0 heeft gelegen, is een vezeltekening (a) in de aanvankelijk homogene massa's te zien.



capillaire glomerulosclerose gevonden. Verder viel het op, dat de glomeruli bijna de geheele kapselruimte besloegen, en er veelal flardige massa's in de kapselruimten en tubuli te zien waren. Niet zelden waren er synechiën tusschen den glomerulus en het buitenste kapselblad. Hiermee zijn de bevindingen den glomerulus betreffende in het kort samengevat.

Er werd getracht nadere gegevens omtrent de structuur van de homogene massa's te verkrijgen. De xanthoproteïne-reactie, verricht op versch materiaal van patiënte 5 was positief. Door de coupes met  $\text{AgNO}_3$  (volgens Bielschowsky) te behandelen, was er in de homogene massa's een meer of minder duidelijke vezelige structuur te ontwaren. Met behulp van kaliloog gelukte het de homogene massa's eenigermate op te lossen. Stukjes nierweefsel (bewaard in formaline 4 0/0) werden eenige uren met water gespoeld en vervolgens wisselend lang ( $1\frac{1}{2}$ , 3, 4, 6, 9, 12, 18 en 36 uur) bij verschillende temperaturen ( $37^\circ$  en  $60^\circ$  C) in kaliloog van verschillende sterkten (10,15 en 20 0/0) gelegd. De stukjes, die 4 uur bij  $37^\circ$  C in KOH 10 0/0 hadden gelegen bleken nog zeer goed hun structuur behouden te hebben, de homogene massa's hadden evenwel een duidelijk vezelige structuur verkregen (zie fig. V a).

Bij 33 van de 116 diabetici was de doodsoorzaak coma diabeticum. Van de 11 patiënten onder de 40 jaar stierven er 6 (55 0/0) ten gevolge van coma diabeticum (gevallen 18, 21, 61, 72, 77 en 103). De vijf overige patiënten, die op een leeftijd onder de 40 jaar overleden, waren: een vrouw van 25 jaar (geval 13), deze stierf aan een bronchopneumonie, een vrouw van 26 jaar (geval 83) aan longtuberculose, een man van 32 jaar (geval 35) aan sepsis, een man van 36 jaar (geval 4) aan een hartgebrek bij chronisch rheuma, en een man van 37 jaar (geval 22) aan longtuberculose.

Bij den man van 36 jaar (geval 4) was een matige arteriosclerose en atheromatose en bij den man van 37 jaar (geval 22) een zeer lichte arteriosclerose aanwezig. Bij de 105 patiënten boven de 40 jaar was bij 27 ( $\pm$  26 0/0) sprake van coma diabeticum. De gesteldheid van de nieren van deze 33 (28 0/0) aan coma overleden diabetici was de volgende:

TABEL V. Toestand van de nieren bij die diabetici, die in coma overleden.

Geval	Geslacht Leeftijd	Aard van de nieraandoening
1. 2	♀ 46	Arteriolsclerose, cellen van Armanni-Ehrlich.
2. 3	♀ 48	Lichte nephrosclerose.
3. 6	♀ 64	Matige nephrosclerose, cellen van Armanni-Ehrlich.
4. 10	♀ 58	Matige nephrosclerose.
5. 14	♂ 58	Lichte arteriolsclerose.
6. 16	♂ 63	Pyelitis, interstitieele nephritis, lichte nephrosclerose.
7. 18	♂ 16	Sterke albumineuze onttaarding van de tubuli contorti. Glycoeen in de tubuli.
8. 19	♀ 63	Matige nephrosclerose.
9. 1	♂ 71	Pyelitis, hydronephrose.
10. 21	♀ 5	Normaal.
11. 25	♀ 48	Lichte nephrosclerose.
12. 26	♂ 45	Lichte nephrosclerose, glycoeen in de tubuli.
13. 28	♀ 59	Lichte nephrosclerose.
14. 37	♀ 63	Pyelitis, matige nephrosclerose.
15. 42	♀ 49	Arteriolsclerose.
16. 44	♂ 68	Pyelonephritis, hydronephrose.
17. 45	♀ 72	Pyelitis, matige nephrosclerose.
18. 46	♀ 65	Lichte nephrosclerose, beginnende hydronephrose.
19. 52	♂ 62	Lichte nephrosclerose, hydronephrose.
20. 60	♀ 77	Sterke nephrosclerose, interstitieele nephritis, pyelonephritis met abscessen.
21. 61	♀ 11	Eenig glycoeen in de tubuli.
22. 64	♀ 63	Pyelitis.
23. 67	♀ 64	Normaal.
24. 68	♀ 52	Lichte nephrosclerose.
25. 72	♀ 17	Cellen van Armanni-Ehrlich.
26. 77	♀ 9	Normaal.
27. 80	♀ 65	Nephrosclerose.
28. 81	♀ 60	Lichte nephrosclerose, interstitieele nephritis.
29. 89	♂ 64	Matige nephrosclerose.
30. 98	♀ 57	Sterke nephrosclerose, intercapillaire glomerulosclerose, interstitieele nephritis, pyelitis, cellen van Armanni-Ehrlich.
31. 101	♀ 53	Lichte nephrosclerose.
32. 103	♂ 4	Cellen van Armanni-Ehrlich.
33. 106	♂ 77	Matige nephrosclerose.

Bij 23 ( $\pm 20$  %) patiënten (Tabel VI) werd een banale infectie van de urinewegen, bij 3 ( $\pm 3$  %) een of andere vorm van tuberculose gevonden.

TABEL VI. Diabetici met een aspecifieke bacterieele nieraandoening.

Geval	Geslacht Leeftijd	Aard van de infectie van den urineweg
1. 1	♂ 71	Prostaathypertrophie, hydronephrose, cystitis, pyelitis.
2. 11	♂ 78	Prostaathypertrophie, cystitis, pyelitis, sterke nephrosclerose.
3. 15	♀ 63	Cystitis, pyelitis, hydronephrose, matige arteriosclerose.
4. 16	♂ 63	Prostaathypertrophie, cystitis, epididymitis, pyelitis, interstitieele nephritis, lichte nephrosclerose.
5. 17	♂ 75	Prostaathypertrophie, cystitis, hydronephrose, pyelitis.
6. 24	♀ 63	Pyelonephritis, interstitieele nephritis, intercapillaire glomerulosclerose, nephrosclerose.
7. 27	♂ 53	Proctitis, cystitis, pyelonephritis met abscessen, paranephritis.
8. 32	♀ 57	Phlegmone van den voet, pyelitis, interstitieele nephritis sterke nephrosclerose.
9. 35	♂ 32	Sepsis, multipele nierabscessen.
10. 37	♀ 63	Cystitis, pyelitis, matige nephrosclerose.
11. 41	♂ 74	Prostaathypertrophie, hydronephrose, cystitis, pyelonephritis, interstitieele nephritis, matige nephrosclerose.
12. 44	♂ 68	Prostaathypertrophie, urethritis, cystitis, hydronephrose, pyelonephritis.
13. 45	♀ 72	Cystitis, pyelitis, matige nephrosclerose.
14. 60	♀ 77	Cystitis, pyelonephritis met abscessen, interstitieele nephritis, sterke nephrosclerose.
15. 64	♀ 63	Cystitis, pyelitis.
16. 65	♀ 54	Cystitis, pyelonephritis met abscessen, lichte nephrosclerose.
17. 66	♂ 65	Prostaathypertrophie, pyelitis, interstitieele nephritis, lichte nephrosclerose, sepsis.
18. 74	♀ 66	Pyelonephritis, matige nephrosclerose, bronchopneumonie, cholelithiasis.
19. 79	♂ 67	Prostaathypertrophie, cystitis, hydronephrose, pyelitis, interstitieele nephritis, paranephritis.
20. 94	♂ 66	Leucaemie, pyelitis, lichte nephrosclerose.
21. 98	♀ 57	Pyelitis, interstitieele nephritis, intercapillaire glomerulosclerose, sterke nephrosclerose.
22. 111	♂ 75	Prostaatacarcinoom, cystitis, pyelitis, lichte nephrosclerose.
23. 116	♀ 71	Niersteen, pyelitis, interstitieele nephritis, intercapillaire glomerulosclerose, matige nephrosclerose.

In 17 gevallen (74 0/0) is er dus een ascendeerende en in 2 gevallen (9 0/0) — de nummers 8 en 9 — een haematogene urineweg-infectie aanwezig. In 4 gevallen (17 0/0) — de nummers 6, 18, 20 en 21 —

is het niet zeker hoe de infectie ontstaan was. Achtmaal ontstond de ascendeerende infectie in aansluiting aan een prostaathypertrophie en eenmaal in aansluiting aan een prostaatcarcinoom. Zesmaal ontstond zij in aansluiting aan een cystitis. Deze 6 gevallen betroffen alle vrouwelijke patiënten.

Het voorkomen van necrosen der nierpapillen werd geen enkele maal in de protocollen vermeld. Van geval 102 (Tabel I) af, waren we zelf in de gelegenheid hier in het bijzonder op te letten.

Tabel VII laat zien, welke patiënten behalve hun diabetes een nierlijden van specifieke aard hadden.

TABEL VII. Diabetici met een specifieke bacterieele nieraandoening.

Geval	Geslacht Leeftijd	Aard van de nieraandoening
1. 5	♀ 76	Haardvormige tuberculeuze nephritis, pyelitis, cystitis, long- en darmtuberculose.
2. 54	♀ 53	Miliair tuberculose met uitzaaiing in de nier.
3. 59	♀ 69	Miliair tuberculose met uitzaaiing in de nier.

Gaan wij nu over tot de bespreking van de morbus Brighti. Acute nephritiden werden in de groep diabetici niet aangetroffen. Eenmaal kon met zekerheid de diagnose: chronische nephritis gemaakt worden. Het is niet meer na te gaan in hoeverre de nephrosclerose in bepaalde gevallen een resttoestand van een chronische nephritis is.

In vrijwel alle praeparaten werd degeneratie van de tubuli contorti gezien. Slechts waar deze degeneratie buitengemeen sterk was, werd zij in tabel I vermeld. Over de glycogeen- en lipaemische nephrosen werden hiervoor reeds eenige opmerkingen gemaakt. Behalve bij de vijf genoemde gevallen van intercapillaire glomerulosclerose, was er in geen enkel geval noch klinisch, noch histologisch van een nephrose sprake.

De nephrosclerosen daarentegen werden zeer vaak aangetroffen. De diagnose: nephrosclerose, werd gemaakt, indien het nieroppervlak na decapsulatie grover of fijner gegranuleerd bleek te zijn en bij histologisch onderzoek hyaliniseering van de glomeruli en sclerose van de arteriën viel waar te nemen. In 82 gevallen (inclusief de 5 gevallen met intercapillaire glomerulosclerose) was er nephrosclerose en in 11 gevallen enkel sclerose van de niervaten zonder hyaliniseering van

de glomeruli; dus in totaal waren bij 93 (80 %) patiënten arteriosclerotische veranderingen aan de nieren te vinden. Slechts tweemaal was een patiënt met arteriosclerotische nierafwijkingen jonger dan 40 jaar, namelijk een man van 36 jaar (geval 4), waar matige arteriosclerotische en een man van 37 jaar (geval 22), waar zeer geringe arteriosclerotische veranderingen aan de niervaten werden gezien.

Bij 37 (40 %) patiënten werden de arteriosclerose en de nephrosclerose vergezeld van een hypertensie (hooger dan 140 mm Hg systolisch). Bij 32 (34 %) was de tensie niet bekend en bij 24 (26 %) was zij niet verhoogd. Bij 21 patiënten (57 %) ging deze hypertensie vergezeld van albuminurie. In totaal werd bij 51 patiënten albumen in de urine aangetroffen, in 36 gevallen leed de patiënt tevens aan een nephrosclerose.

Slechts eenmaal — geval 116 — werden steenen in de nier gevonden.

Tweemaal troffen wij tumorweefsel in de nier aan en wel bij een vrouw van 69 jaar (geval 59) een hypernephroom en bij een vrouw van 51 jaar (geval 73) metastasen van een maagcarcinoom.

Congenitale nierafwijkingen waren in geen van de 116 gevallen aanwezig.



## HOOFDSTUK IV.

### BESCHOUWINGEN EN GEVOLGTREKKINGEN.

De beschouwingen en gevolgtrekkingen zullen in de volgorde van de in Hoofdstuk II (bladzijde 27) ontworpen indeeling worden gegeven.

De door de verschillende onderzoekers opgemerkte intumescentie en hyperaemie van de nieren bij een patiënt lijdende aan diabetes mellitus kunnen ook in de meeste gevallen bij de 116 door ons onderzochte diabetici duidelijk aangetoond worden.

Hoe zijn deze bevindingen te verklaren? Men zou het hooge gewicht eventueel aan hypertrophie van het orgaan kunnen toeschrijven. Inderdaad zijn ook door ons soms in het buitenste blad van de kapsel van *Bowman* opvallend groote cellen gezien. Het is evenwel de vraag of dit een uiting van hypertrophie dan wel van gestoorde stofwisseling is. Een hypertrophie, die alle onderdeelen van het nierparenchym betreft werd in het door ons bewerkte materiaal echter niet opgemerkt. Het is niet waarschijnlijk, dat het hooge gewicht aan hyperplasie is te wijten. Onder hyperplasie heeft men „een te veel in aanleg“ te verstaan. Steeds is de nier echter reeds geheel gevormd alvorens de suikerziekte zich bij de individu manifesteert. Een hyperplasie ten gevolge van diabetes mellitus is dus vrijwel buitengesloten. Zou men hierover absolute zekerheid willen hebben, dan zou men tot telling van de elementen van de nier moeten overgaan. *Fahr* is van meening, dat de hyperaemie en de vergroting van de cellen van het buitenste kapselblad als een uiting van arbeidshypertrophie tengevolge van de gestoorde stofwisseling moeten beschouwd worden.

De eenige conclusie, die wij hier kunnen trekken, is dat er bij obductie van lijders aan diabetes mellitus veelal groote bloedrijke

nieren worden aangetroffen. Over de oorzaak hiervan verkeert men nog in het onzekere.

Het ontstaan en voorkomen van glycogeen in de nieren van lijdens aan suikerziekte is, zooals *Siegmund* terecht zegt, een probleem.

„Es gehört die pathologische Anatomie der Kohlehydratstoffwech-  
„selstörungen zu den schwierigsten Aufgaben unseres Arbeitsberei-  
„ches, nicht nur, weil uns zuverlässige Methoden zur morphologischen  
„Darstellung der zuckerartigen Substanzen (einschliesslich des Gly-  
„kogens) überhaupt fehlen, sondern auch weil die Verhältnisse an  
„der Leiche durch die postmortal einsetzenden autolytischen Vor-  
„gänge schwere, meist nicht mehr rekonstruierbare Umwälzungen im  
„Kohlehydratbestand der zu untersuchenden Gewebe und Organe  
„schaffen, so dasz schon eine Beurteilung etwa des Normbereiches  
„von Glykogenablagerungen beim Gesunden oder der den Glykogen-  
„gehalt betreffenden Veränderungen bei dem doch so häufigen  
„Diabetes auf allergrösste Schwierigkeiten stöszt“.

Wij zijn dus nog verre van een synthese betreffende de plaats van het glycogeen in de physiologie van de koolhydraten en verkeeren voorloopig nog in het stadium van het verzamelen van feiten. Ook het door ons hier vastgestelde is niets anders dan het constateeren van feiten. Wij troffen het glycogeen bij de diabetici uitsluitend in het tubulair apparaat aan. Geen enkele maal werd het met zekerheid in de glomeruli waargenomen, zooals *Loeschcke* en *Fahrdit* hebben beschreven. Bij 9 (8 0/0) van de 116 diabetici werden de glycogeen bevattende cellen van *Armanni-Ehrlich* in de tubuli gevonden. Bij kwantitatief glycogeenonderzoek op nierweefsel, dat reeds verscheidene jaren in formaline 4 0/0 had gelegen werden in twee gevallen nog duidelijk verhoogde waarden gevonden. In geval 6 was het glycogeengehalte namelijk 0.10 0/0 van de natte en 0.47 0/0 van de droge niersubstantie, in geval 98 waren deze waarden respectievelijk 0.11 0/0 en 0.51 0/0. Bij niet-diabetici was het glycogeengehalte van nierweefsel, dat meer dan een jaar in formaline 4 0/0 had gelegen 0.05—0.07 0/0 van de natte en 0.27—0.35 0/0 van de droge niersubstantie. Het glycogeengehalte van versch nierweefsel van niet-diabetici bleek respectievelijk 0.01—0.04 0/0 van de natte en 0.06—0.20 0/0 van de droge stof te zijn.

Van de 17 diabetici, die meer glycogeen dan normaal in de nieren hadden (kleuring volgens *Best* was positief), hadden 14 kort voor

hun dood een sterke glycosurie, van de overige 3 is niet bekend of dat ook bij hen het geval was.

Bij diabetici, die geen glycosurie meer in de urine hebben, wordt vrijwel geen glycogeen in de nier aangetroffen. Zoowel in geval 115 als 116 hadden de patiënten kort voor hun dood een normale bloedsuikerwaarde en geen suiker in de urine. De bij hen gevonden glyco-geehalten van de nieren waren uiterst laag.

Wij krijgen sterk den indruk, dat het voorkomen van glycogeen in de nier zeer nauw verbonden is met het voorkomen van glycosurie in de urine, hetgeen ook door Fishberg en Bayer wordt aangenomen.

Is het voorkomen van glycogeen in de nieren inderdaad afhankelijk van een glycosurie, dan is het zeer waarschijnlijk, dat het voorkomen van glycogeen in het nierepitheel aan een storing in de normale functie van het tubulusepitheel is toe te schrijven. Men vindt het glycogeen steeds in die gebieden van het nephron, welke een functie bij de terugresorptie vervullen.

Bij diabetici, die geen glycosurie in de urine hebben, schijnt het glyco-geehalte van de nier ook niet verhoogd te zijn. Aangezien thans vrijwel alle diabetici behandeld worden en veelal „suikervrij“ zijn, zal het glycogeenonderzoek bij den mensch ons aangaande de physiologie van het glycogeen weinig verder brengen, zoodat wij genoodzaakt zijn voor nader onderzoek van dierexperimenten gebruik te maken.

Anders zijn de verhoudingen met betrekking tot het voorkomen van vetten en lipoiden in de nieren van diabetici. Zoowel bij de behandelde als de niet behandelde patiënten kon men in de lissen van Henle, in de tubuli contorti, in de glomeruli, in de vaatwanden, soms in het interstitieele weefsel en soms in bloedserum, aanwezig in de grootere en kleinere niervaten, door middel van soedan III en Scharlach vetten en lipoiden aantoonen. De storing in de niercelstofwisseling en de lipaemie, die hiervoor waarschijnlijk verantwoordelijk moeten gesteld worden, ondergaan blijkbaar onder invloed van de therapie of misschien ten gevolge van de behandeling (verhoogd vetgebruik) weinig verandering.

Het vinden van vetten en lipoiden in de nieren van lijdende aan suikerziekte is niet specifiek voor deze aandoening. Men vindt ze namelijk o.a. ook bij amyloidnephrose, nephritiden, nephrosclerose en infectieziekten. Zeer waarschijnlijk is hier de oorzaak in algemeene of locale stofwisselingsstoringen gelegen.

De intercapillaire glomerulosclerose, gekenmerkt door het voorkomen van homogene massa's in bepaalde deelen van de glomeruli en het hiervan afhankelijk gestelde symptomencomeplex werd bij 5 van de 116 diabetici gevonden. In de groep „niet-diabetici“ werd zij geen enkele maal waargenomen.

Bij de bespreking in Hoofdstuk II vermeldden wij, dat de homogene massa's, welke in de glomeruli werden aangetroffen door de diverse onderzoekers als hyaline worden beschouwd. Amyloid of paraamyloid (Strausz) is het niet. Geen van de reacties op amyloid is positief. Men dient evenwel te bedenken, dat onder hyaline geenszins een stof van bekenden aard en bekende structuur wordt verstaan. Tendolo definieert het als een verzamelnaam voor „sehr „verschiedenartige Stoffe, die homogen und mehr oder weniger durchsichtig, glasartig (= hyalin) sind“. Het zou mogelijk kunnen wezen, dat het hyaline in de glomeruli van patiënten met intercapillaire glomerulosclerose uit insuline bestaat, dat tusschen de glomeruli is blijven hangen. Men heeft hier namelijk met patiënten te maken, die langen tijd aan diabetes mellitus lijdende zijn. Indien deze patiënten met insuline worden behandeld, zou het denkbaar kunnen zijn, dat minimaal kleine hoeveelheden van het insuline niet verbruikt worden en ongebruikt worden uitgescheiden. Deze sporen insuline zouden in het intercapillaire weefsel van den glomerulus kunnen blijven hangen en het beeld van de intercapillaire glomerulosclerose veroorzaken.

Het insuline is een aan zwavel gebonden eiwit met een moleculair gewicht van  $\pm 35.000$ , dus van een orde, waarbij uitscheiding van moleculen door de glomerulusmembranen mogelijk is. Het positief zijn van de reactie van van Gieson zou met deze redeneering in overeenstemming zijn te brengen, aangezien ook hyaline uit aan zwavel gebonden eiwitmoleculen is opgebouwd, die eveneens dezelfde kleurreactie zouden kunnen geven. Daar wij echter de aandoening ook gevonden hebben bij patiënten, die in het geheel geen insuline toegediend kregen (geval 9) is deze hypothese onhoudbaar.

De homogene massa's, die in de glomeruli bij microscopisch onderzoek te zien waren, namen met de kleuring van van Gieson een roode, gekleurd volgens de methode, welke Kimmelstiel en Wilson aangaven, een donkerblauwe kleur aan. Met Congo-rood werden zij in het geheel niet gekleurd (deze reactie is volgens Bennhold specifiek voor amyloid, volgens Schmorl en Müll-

ler wordt ook hyaline er mee gekleurd). Met Soedan III werden de massa's roserood gekleurd. Werden ze behandeld met KOH 10 0/0 en gekleurd volgens Bielschowsky dan was een vezelteekening in de massa's te zien (glomeruli, die amyloid bevatten, toonden bij dezelfde behandeling geen vezelteekening). De massa's toonden geen dubbele breking, wel lichtte het weefsel, onder het donkerveld-microscop gezien, op. Op grond van deze eigenschappen kunnen wij de stof slechts als hyaline beschouwen en verkeeren verder in twijfel omtrent den eigenlijken aard van deze stof.

Overweegt men de gegevens betreffende de hyaline-verandering van weefsels, dan dient erkend te worden, dat de kennis hierover nog slechts gering is.

De belangstelling voor homogene egale structuurlooze massa's, die soms in bepaalde weefsels worden aangetroffen, dateert uit de laatste helft van de vorige eeuw. Reeds toen onderscheidde men deze homogene massa's in amyloid van hyaline. In 1883 gaf von Recklinghausen een goede en duidelijke beschrijving van het hyaline: „Seitdem aber die Bezeichnung Kolloid zu vage erschien, seitdem das „Amyloid davon abgesondert werden konnte, sind häufig in den verschiedensten Geweben Klumpen, Lamellen, Schläuche, Balken, Zellen als homogene und glänzende selbständige Körper gesehen worden und man empfand das Bedürfnis die so geartete Substanz als „eine besondere Art des Kolloids durch den Namen „Hyalin“ zu „bezeichnen oder von einer glasigen Verquellung, einer hyaloiden, „gallertigen Metamorphose zu sprechen.“ Hij wees erop, dat het hyaline zich door bepaalde kleurreacties van het amyloid onderscheidde.

Ernst trachtte tevergeefs met behulp van de kleuring van van Gieson verschillende soorten hyaline te onderscheiden. In tegenstelling met het amyloid bleek het hyaline niet gemakkelijk voor onderzoek toegankelijk. Hierdoor raakte het hyaline uit het centrum van de belangstelling en de aandacht werd meer en meer op het amyloid gericht. Over het ontstaan van het hyaline zijn in den loop der tijden verschillende theorieën naar voren gebracht.

Sinner meent op grond van een uitgebreid onderzoek op hyaline-substanties uit strumata en sereuze vliezen, dat het hyalineweefsel bij voorkeur ontstaat uit fibrine en erythrocyten, op plaatsen waar bloedingen hebben plaats gehad.

Loeschcke ziet het hyaliniseeringsproces als een gebeuren, gebonden aan factoren, die het geheele menschelijke organisme be-

treffen. Het hyaline vormt zich daar, waar antilichamen met antigenen samengesteld uit „arteigenes Organeiweiss“ een praecipitatie geven. Over de plaats waar deze reactie geschiedt zegt *Loeschcke* het volgende: „Die Präcipitatiebildung wird je nach dem Immunitätsgrad „und je nach dem quantitativen Verhalten von Antigenmenge zu „Antikörpermenge an verschiedenen Orten stattfinden,“ doch steeds daar waar van weefselverval kan worden gesproken en dus ontstaan van antigeen plaats vindt.

Deze wijze van hyaliniseeren wordt volgens *Loeschcke* vooral aangetroffen in gebieden waar periodiek van verval van weefsel sprake is, zooals in de ovaria, in de mammae en in gebieden, die tengevolge van arteriosclerotische vaatveranderingen slecht gevoed worden zooals in de glomeruli, in de grensgebieden van groote infarcten, in de randgebieden van tumoren (vooral als deze bestraald zijn). Ook het ontstaan van amyloid is volgens *Loeschcke* een praecipitatiereactie. Het antigeen zou hier evenwel leucocyteneiwit zijn. De praecipitatie zou speciaal daar tot stand komen waar het reticulo-endothelialesysteem tot het vormen van antilichamen tegen het antigeen, i.c. leucocyteneiwit, overgaat. Hij wees er hierbij op, dat een extract van leucocyteneiwit met serum van lijders aan chronisch etterende processen een praecipitatie geeft.

*Letterer*, die het wat betreft de vorming van amyloid wel met *Loeschcke* eens kan zijn, wijst er op, dat naast leucocyteneiwit ook lichaamseiwitten als antigeen kunnen optreden. Reeds in vrij jong hyaline komen vetten en lipoiden voor. Deze zouden volgens *Loeschcke* het ontstaan van hyaline bevorderen. Volgens *Loeschcke* zijn niet alleen amyloid en hyaline verschillende stoffen, doch hij onderscheidt ook verschillende soorten hyaline, daar men steeds met andere antigenen (eiwitten van tumoren, verkazende tuberculose e.d.) te maken heeft. Ook de arteriosclerose ziet *Loeschcke* als een antigeen-antilichaamproces. *Loeschcke* steunde zijn theorieën aangaande het ontstaan van amyloid en hyaline met proeven in vitro. Hij toonde serologisch specifieke praecipitinen tegen „soorteigen“ eiwitten en tegen leucocyteneiwit aan.

In het algemeen vinden de theorieën van *Loeschcke* weinig ahang. Slechts *Letterer* neemt ze, zij het ook eenigszins gewijzigd, over. *Müller* wijst de bevindingen van *Loeschcke* niet geheel van de hand, doch verlangt meer bewijskrachtige proefnemingen.

Verschiedende onderzoekers hebben erop gewezen, dat in de longen

van steenhouders veelal hyalineweefsel ontstaat (Siegmond). Bencke heeft bij konijnen en caviae, die zeer fijn siliciumstof aspireerden hyaline in de longen zien ontstaan. Het is hier de vraag of de oorzaak in een mechanischen dan wel een chemischen prikkel is gelegen. Müller heeft tevergeefs getracht bij proefdieren met kiezelzuur een „praecipitatiehyaline“ te doen ontstaan.

Ernst onderscheidde, naast epitheliaal- en bindweefselhyaline (Lubarsch), fibrinoid-hyaline, hetgeen in thrombi, fibrineuze exsudaten, sereuze vliezen, membranen van lijders aan diphtherie, placenta e.d. wordt aangetroffen. In de hier genoemde gevallen van intercapillaire glomerulosclerose hebben wij met bindweefselhyaline te doen.

De affiniteit van hyaline voor bepaalde zure anilinekleurstoffen is bekend. De kleurreacties op amyloid zijn op hyaline negatief, Müller vestigt er de aandacht op, dat hij een lichte metachromasie en een positieve kleuring met Congorood bij bepaalde hyalinemassa's heeft waargenomen. Hoewel er volgens Müller relatie tusschen amyloid en hyaline bestaat, is deze volgens hem alleen met zeer electieve kleurstoffen en chemische analyse aan te toonen.

Müller is een van de eersten, die getracht heeft door chemische analyse meer omtrent het hyaline te weten te komen. Hij onderscheidt twee soorten hyaline en wel hyaline, dat ontstaan is door een bijna uitsluitend toenemen van het collagene weefsel (tot 79 %) en hyaline, dat ontstaan is door een geringe toeneming van het collagene weefsel, waaraan plasmaeiwitten zijn geadsorbeerd. Het praecipitatiehyaline van Loeschcke beschouwt Müller als adsorptiehyaline. Müller wil, zooals vermeld, de antigeen-antilichaamtheorie van Loeschcke niet geheel wegcijferen, hij staat er evenwel eenigermate sceptisch tegenover. Müller ziet het hyaliniseeringsproces ook als een algemeen gebeuren, doch hij wil locale factoren niet uitsluiten. Het onderzoek omtrent de chemische samenstelling van het hyaline is ook na het onderzoek van Müller nog slechts in het beginstadium.

De vraag of het hyaliniseeren evenals de amyloidose een reversibel proces is (Waldenström) wordt door Müller noch ontkenkend noch bevestigend beantwoord. Het progrediente ziekteverloop maakt het zeer waarschijnlijk, dat de intercapillaire hyalinisatie bij de aandoening van Kimmelstiel en Wilson een irreparabel proces is.

Het hyaline is niet aan een bepaald orgaan gebonden, doch kan

overal in het lichaam voorkomen. Daar waar het in bindweefsel gevonden wordt, gaat de bindweefselstructuur grootendeels verloren, de vezelstructuur wordt minder duidelijk en het aantal bindweefselcellen neemt af.

Uit dit korte overzicht moge blijken, dat over ontstaan en chemie van hyaline weinig essentieels bekend en op dit punt uitgebreider onderzoek wenschelijk is.

In hoeverre is nu met deze beperkte gegevens het hyaliniseeren van het intercapillaire bindweefsel, zooals wij dit bij de intercapillaire glomerulosclerose aantreffen, te verklaren?

Zooals in de Hoofdstukken II en III is vermeld, zijn vele diabetici, die den 40-jarigen leeftijd zijn gepasseerd, lijdende aan nephrosclerose. Het wordt hier in het midden gelaten of de diabetes de nephrosclerose veroorzaakt, of dat de arteriosclerose zoowel de oorzaak van den diabetes als van de nephrosclerose is.

Zooals tevens uit de gegevens van Hoofdstuk III is gebleken gaat de nephrosclerose bij diabetici veelal met albuminurie vergezeld. Op hooger leeftijd is het intercapillaire bindweefsel toegenomen. Deze bevinding van Kimmelstiel hebben wij in de volgens van Gieson gekleurde praeparaten eveneens kunnen waarnemen. Het is denkbaar, dat in bepaalde gevallen bij diabetici met albuminurie, welke aan nephrosclerose te wijten is, eiwit in het toegenomen intercapillaire bindweefsel blijft hangen. Hier is een gebied, dat in een gunstige omstandigheid verkeert om te hyaliniseeren, want tengevolge van de arteriosclerose is er een slechte voedingstoestand, verder is er toeneming van bindweefsel en uitscheiding van plasma-eiwit, dat door het bindweefsel moet heendringen. Het is zeer waarschijnlijk, dat hier adsorptiehyaline ontstaat, hiervoor pleit ook de omstandigheid, dat kaliloog (10 %) het albumen verdrijft en de ietwat gezwollen collagene bindweefselvezels zichtbaar doet worden (zie fig. V, a). Is er een begin van hyaliniseering van het intercapillaire weefsel, dan zal dit proces als het toeneemt de capillairen ter zijde drukken en tenslotte gedeeltelijk vernielen. De intact gebleven capillairen aan het oppervlak van de hyalinemassa's komen onder een zekere spanning en zitten ten slotte hier omheen als een ijzeren band om een ton. Door vaatbeschadiging en toenemende spanning worden de capillairen nog meer doorlaatbaar, waardoor zij nog rijkelijker albumen gaan doorlaten. Het bloed verliest hierdoor veel eiwit, de albuminurie wordt sterker en de weg naar een hypoproteïnemisch symptomencomplex is gebaad.



Dit alles zou ook denkbaar kunnen zijn bij patiënten, die alleen uitgebreide arteriosclerose van de nieren en toeneming van het intercapillaire weefsel toonen, zonder dat er van diabetes mellitus sprake is, zooals er bij voorbeeld bij onze contrôlegevallen werden aangetroffen.

Alle in de literatuur vermelde patiënten met intercapillaire glomerulosclerose leden aan diabetes mellitus. In deze stofwisselingsziekte is misschien de factor gelegen, die het mogelijk maakt, dat bij niet-diabetici met arteriosclerotische nierveranderingen en toeneming van intercapillair bindweefsel in de glomeruli geen intercapillaire hyaliniseering en bij diabetici met arteriosclerotische nierveranderingen en toeneming van intercapillair bindweefsel in de glomeruli wel intercapillaire hyaliniseering wordt waargenomen. Of de oorzaak moet worden gezocht in de stofwisseling, in de voeding (Letterer), in allergische momenten (Loeschcke), of in de constitutie (Ostertag) dient vooralsnog in het midden te worden gelaten.

Geslacht, ras, beroep, gebruik van tabak of alcohol en venerische infecties zijn voor de aandoening van Kimmelstiel en Wilson niet van overwegend aetiologisch belang, daar geen dezer factoren bij de patiënten een belangrijke rol speelde.

Wat betreft de klinische symptomen het volgende. Tabel VIII is de door ons uitgebreide tabel, die Newsburger en Peters in hun artikel over de symptomen van de intercapillaire glomerulosclerose hebben gegeven.

In alle gevallen van intercapillaire glomerulosclerose was dus diabetes mellitus aanwezig. In geen van de gevallen werd de indruk gewekt, dat de intercapillaire glomerulosclerose het verloop van den diabetes mellitus nadeelig beïnvloedde.

Albuminurie werd in alle gevallen, waar hiernaar onderzoek werd gedaan, aangetroffen. Steeds was het in de urine gevonden albumen serumalbumen.

Bij nephrosclerose bereikt de albuminurie volgens Geill hoogstens waarden van 2 ‰. Hierbij treden echter nog geen aantoonbare veranderingen in het eiwitspectrum van het bloed op. Normaliter bevat het plasma 6.5—8 ‰ eiwit en wel 4.4—5.3 ‰ albumine en 2.1—2.7 ‰ globuline.

De afwijking in het eiwitspectrum van het bloed bij de intercapillaire glomerulosclerose is, de bovenstaande bevinding in aanmerking genomen, zeer waarschijnlijk niet aan de tevens aanwezige nephrosclerose te wijten. Geill heeft nagegaan, welke nieraandoe-

TABEL VIII. Overzicht van de symptomen gevonden bij de intercapillaire glomerulosclerose.

Symptomen	Kimmelstiel en Wilson		Anson		Newburger en Peters		Klein en Arends		Porter en Walker		Günther		Brandtsma		Totaal	
	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden	onderzocht	gevonden
1. Diabetes . . . . .	7	7	6	6	4	4	2	2	6	6	1	1	5	5	31	31
2. Albuminurie . . . . .	7	7	6	6	4	4	2	2	6	6	1	1	3	3	29	29
3. Hypoalbuminaemie . . . . .	—	—	2	1	4	3	2	1	6	6	—	—	—	—	14	11
4. Oedeem . . . . .	8	7	6	4	4	3	2	1	6	5	1	1	5	4	32	25
5. Hypertensie . . . . .	7	6	6	5	4	4	2	2	6	5	1	1	5	4	31	27
6. Verhoogd stikstofgehalte . . . . .	6	5	4	3	4	3	2	2	6	6	—	—	2	2	24	21
7. Hypostenurie . . . . .	5	3	3	2	3	2	2	2	—	—	—	—	2	1	15	10
8. Hartgebrek . . . . .	8	4	6	1	4	1	2	1	6	3	1	1	5	2	32	13
9. Retinaafwijkingen . . . . .	1	1	3	3	4	4	—	—	5	5	—	—	—	—	13	13
10. Anaemie . . . . .	—	—	—	—	4	1	2	1	6	1	—	—	5	3	17	6

ningen de sterkste afwijking in het eiwitspectrum van het bloed tweebrengen. Dit bleken die nieraandoeningen te zijn, waarbij een nephrotisch symptomencomplex kon worden vastgesteld. Het is beter om met o.a. Borst van een „hypoproteinaemisch symptomencomplex“ te spreken, daar men het „nephrotisch symptomencomplex“ niet alleen bij nephrosen, doch ook bij aandoeningen van ontstekingsachtigen aard aantreft.

Geill vond bij de nierafwijkingen met een hypoproteinaemisch symptomencomplex soms slechts in totaal 3—4 0/0 eiwit in het bloed, hierbij bleek het serumalbumine het sterkst, het serumglobuline nauwelijks of niet afgenomen te zijn.

Het is bekend, dat bij de amyloidnephrose de uitscheiding van globuline de laatste maanden vóór den dood sterk toeneemt, zelfs zoo, dat de albuminefractie in de urine door de globulinefractie wordt overtroffen, hetgeen anders nooit het geval is.

Of ook bij de intercapillaire glomerulosclerose in het eindstadium meer globuline dan albumine wordt uitgescheiden is niet bekend, doch dit is wel waarschijnlijk, daar ook bij de aandoening van Kimmelstiel en Wilson evenals bij de amyloidnephrose in het eindstadium relatief meer globuline dan albumine (Newburger en Peters) in het bloed circuleert.

De bij de intercapillaire glomerulosclerose waar te nemen hypoalbuminaemie met relatieve hyperglobulinaemie is geheel als een gevolg van het met de urine uitscheiden van groote doses albumine te zien. Het is waarschijnlijk, dat de storing in het eiwitspectrum van het bloed de hyaliniseering in de hand werkt, zoals Letterer dit ook voor de amyloidose aanneemt („Die Hyperglobulinose ist die „primäre Grundlage für die Amyloidose“). Is dit juist, dan moeten de albuminurie en de hypoalbuminaemie aan de hyaliniseering van het intercapillaire glomerulaire weefsel voorafgaan.

Het oedeem bij deze patiënten is te wijten aan het verlies van bloedeiwitten. De colloid-osmotische druk in de vaten neemt af, terwijl de orthostatische druk gelijk blijft met het gevolg, dat er vocht uit de vaten kan treden. Bij diabetes mellitus is het evenwel denkbaar, dat er door de polyurie ondanks ernstige afwijkingen in het eiwitspectrum van het bloed geen oedemen ontstaan.

De tensie is bij 4 van de 5 gevallen verhoogd, in het vijfde geval (24) is zij niet verhoogd. Is misschien de ernstige anaemie de oorzaak van deze uitzondering? De tensie was in onze gevallen slechts matig verhoogd en lijkt ook hier van een benignen aard. De

hypertensie hoort niet thuis in het klinische beeld van de nephrose, mogelijk is zij als het gevolg van de arteriosclerose te beschouwen.

De storingen in de nierfunctie zijn misschien toe te schrijven aan het groote aantal glomeruli, dat aan de intercapillaire glomerulosclerose of aan de nephrosclerose ten offer valt.

De hartgebreken, die men bij lijders aan intercapillaire glomerulosclerose opmerkt, zijn als een secundair verschijnsel te beschouwen. De patiënten zijn oudere menschen met arteriosclerose, afwijkingen aan het hart zijn hier dus wel te verwachten. Meestal zijn het hartafwijkingen, die men ook bij de nephrosclerose pleegt aan te treffen, zooals sclerose van de kleppen en kransvaten, hypertrophie en dilatatie.

De anaemie is aan uraemie òf aan een aandoening, die niets met de intercapillaire glomerulosclerose heeft uit te staan (b.v. bloedverlies ten gevolge van een ulcus duodeni — geval 9 —) toe te schrijven.

Naar analogie met de amyloidnephrose zou men bij de aandoening van Kimmelstiel en Wilson van „hyalinenephrose“ kunnen spreken. Wil men den naam „hyalinenephrose“ aanvaarden, dan houdt dat in, dat men de verschijnselen (zie tabel VIII), die hier klinisch een nephrose doen vermoeden (uitgezonderd de hypertensie) als een gevolg van de hyalinemassa's in de glomeruli beschouwt, hetgeen niet geheel zeker is. Is het echter zoo, dan heeft men hier met een glomerulaire nephrose te doen, als men de nephrosen althans wil definiëren „as diseases characterized anatomically by primarily „degenerative lesions of the renal parenchyma“ (F i s h e r g). Het aantal vermelde gevallen van intercapillaire glomerulosclerose is te gering en in vele van deze gevallen zijn de gegevens te onvolledig, om een uiteindelijke oordeel uit te spreken. Het is immers ook niet buitengesloten, dat de stofwisselingsziekte i.c. de diabetes mellitus en de bij deze gevallen voorkomende arteriosclerose, veranderingen in het chemisme van het bloed veroorzaken, waardoor de niermembranen hetzij veranderde eiwitmoleculen doorlaten dan wel zelve meer voor bloedeiwitten doorlaatbaar worden, met als gevolg verlies van bloedeiwitten, hetgeen weer tot oedemen kan leiden. Tevens is het denkbaar, dat bovendien de afzetting van hyaline in de glomeruli eveneens een gevolg van diabetes en arteriosclerose is.

Dat de vorming van hyalinemassa's in de glomeruli niet aan het hypoproteinaemisch symptomencomplex behoeft vooraf te gaan, zou een aanwijzing kunnen vinden in de mededeeling van J u n g m a n n. Deze kon door middel van biopsie uit de nier van een patiënt met

een nephrose (sterke albuminurie en oedeem) histologisch geen nierafwijkingen aantoonen. Later werden bij de obductie evenwel duidelijke nephrotische nierafwijkingen vastgesteld. De gegevens van dit eenige geval geven echter niet voldoende aanwijzingen om een parallel ten aanzien van het ontstaan van hyaline in de glomeruli bij lijdens aan diabetes te trekken.

Dat anderzijds het ontstaan van hyalinemassa's in de glomeruli evenmin tot het ontstaan van een „hyalinene nephrose“ behoeft te leiden, zou een aanwijzing kunnen vinden in het voorkomen van amyloid in glomeruli, zonder dat dit steeds aanleiding is tot het ontstaan van symptomen eener nephrose.

Men betreedt hier het moeilijke gebied van de aetiologie van nephrosen, waarvoor althans hier morphologisch geen zekerheid is te krijgen. Hoewel Fishberg de oorzaak van nephrosen aan renale factoren toeschrijft, zijn extrarenale momenten toch niet buiten beschouwing te laten.

Wij zijn van meening, dat de intercapillaire glomerulosclerose of de „hyalinene nephrose“ (?) een voor diabetes kenmerkende en zeer waarschijnlijk specifieke nieraandoening is. De aandoening schijnt een voor den patiënt terminaal stadium in te luiden. Voor een doelbewuste prophylaxe en therapie biedt de pathogenese nog te weinig gegevens.

De aandoening van Kimmelstiel en Wilson dient zowel klinisch als histologisch van verschillende aandoeningen te worden gedifferentieerd, en wel in de eerste plaats van de amyloidnephrose. Ook Newburger en Peters wijzen op deze noodzakelijkheid: „Differential diagnosis requires the exclusion of amyloid „disease, coincident with diabetes and hypertension, which rare „combination might conceivably reproduce this syndrome“.

De nier is een van de organen, waar het amyloid zich vroegtijdig afzet. Men ziet amyloid optreden bij chronische ontstekingen (tuberculose, osteomyelitis), chronische malaria, bij sommige gezwellen (lymphogranuloom, myeloom en leucaemie). In het begin ziet men dat het amyloid zich vooral in de glomeruluslissen afzet, later vindt men het ook in de wanden van de capillairen en in de kleinere en grootere vaten van schors en merg. Men treft de stof onder het endotheel van de capillairen en tusschen de mediavezels van de

vaten aan. Naast deze amyloidafzetting vindt men vettige verandering van het tubulair apparaat. Het komt voor, dat de amyloidnier een klein en verschrompeld uiterlijk heeft, in dit geval spreekt men van amyloidschrompelnier. Bij de amyloidnier zijn vrijwel alle glomeruli aangedaan en de tubuli toonen kenteekenen van degeneratieve ont-aarding. Clinisch vindt men een hypoproteinaemisch symptomen-complex evenwel zonder hypertensie, ook het oedeem wordt nu en dan gemist.

Wij troffen slechts éénmaal bij de 116 door ons onderzochte diabetici (geval 20) amyloid in de nieren aan. Het geval betrof een man van 67 jaar, die behalve aan diabetes aan longtuberculose leed. Clinische gegevens ontbreken verder, bij de obductie werden geen oedemen gezien. Bij histologisch onderzoek van het haematoxylinepraeparaat verkeerden wij aanvankelijk in de meening met een intercapillaire glomerulosclerose te doen te hebben. Het positief zijn van de kleuring op amyloid en het negatief zijn van de kleurreactie van van Gieson toonden evenwel het foutieve van deze meening aan.

Behalve van de amyloidnier dient men de intercapillaire glomerulosclerose van de subchronische of intracapillaire glomerulonephritis van Volhard en Fahr te onderscheiden.

De intracapillaire glomerulonephritis verschilt van de extracapillaire of subacute glomerulonephritis door het op den achtergrond raken van de meer acute ontstekingsverschijnselen en het optreden van proliferatieve veranderingen, een proliferatie van het buitenste blad van de kapsel van Bowman en adhaesies van den glomerulus met het buitenste kapselblad. De overgang van de extracapillaire in de intracapillaire glomerulonephritis verloopt zeer geleidelijk. Tengevolge van beschadiging van de capillairwanden ontstaat ook bij de intracapillaire glomerulonephritis een albuminurie. Bij de intracapillaire glomerulonephritis leidt „die verlangsamte Durchblutung, „die Saft und Säurestauung zu Eiweissdurchtränkung und zur Hyalinisierung der Schlingen“. In dit stadium levert de differentiatie van de intercapillaire glomerulosclerose moeilijkheden op. Wij zien namelijk, dat ook bij de intracapillaire glomerulonephritis de capillaire lissen ten gevolge van hyaliniseering meer geaccentueerd worden. Bij de intracapillaire glomerulonephritis hyaliniseert de capillairwand en niet het bindweefsel tusschen de capillairlissen, zooals men dit ziet bij de intercapillaire glomerulosclerose. Clinisch vindt men bij de intracapillaire glomerulonephritis albuminurie, oedemen en hypertensie.

Het onderscheid tusschen intercapillaire glomerulosclerose en intracapillaire glomerulonephritis is uiterst moeilijk vast te stellen. Kimmelstiel en Wilson zien in het flardige uiterlijk van de basale membraan der capillairlissen een argument, dat voor de intracapillaire glomerulonephritis pleit: „Intercapillary glomerulosclerosis, in fact, so „resembles intracapillary glomerulonephritis that a distinction is im- „possible. Blurring and splitting of the basement membrane are regarded „as indicative of the inflammatory nature of the process even in the „late stages when cellular infiltration and proliferation are absent, „and this capillary lesion differentiates the condition from inter- „capillary glomerulosclerosis“.

Anamnesticch zal men evenwel in de meeste gevallen wel onderscheid kunnen maken tusschen de diabetici, die aan een intercapillaire glomerulosclerose en die, welke aan een vervolgstadium van een glomerulonephritis lijden.

Zuiver clinicch beschouwd, dient de intercapillaire glomerulosclerose van hartgebreken te worden onderscheiden. Diabetici met een hartgebrek kunnen zoowel aan albuminurie, oedeem als hypertensie lijden. Men dient dan na te gaan of de albuminurie en het oedeem cardiaal ten gevolge van nierstuwing dan wel nephrogeen is, een onderscheid, dat door het toedienen van bepaalde therapeutica aan den dag kan treden.

Uit Tabel V blijkt, dat de in coma overleden suikerzieken geen morphologische nierafwijking gemeen hadden. Hieruit mogen wij dus besluiten, dat het diabetisch coma noch door bepaalde nierafwijkingen is gekenmerkt, noch tot bepaalde nierafwijkingen aanleiding geeft. De functioneele nierafwijkingen (van Paassen) zijn evenwel van dien aard, dat men er terdege rekening mee dient te houden. Het is begrijpelijk, dat de toestand van de nieren, voordat het coma intreedt, voor den patiënt van prognostisch belang is. Zoo zeggen Murphy en Moxon: „From clinical experience with coma „one is led to believe, that, when the injurious effect of acidosis „is added to a kidney already damaged by arteriosclerosis, the out- „come of the disease often is fatal“.

Bij suikerzieken, die tevens nierlijders zijn, is het dus noodzaak te waken voor een goede nierfunctie en de taak van de nieren eventueel diëtetisch te verlichten, want al is het dan niet zeker, dat een slechte nierfunctie tot coma leidt, wel is het zeker, dat een patiënt met een slechte nierfunctie, die in coma geraakt door het nu nog

slechter worden van de nierfunctie, in een hachelijken toestand komt te verkeeren.

Het aantal bacterieele nieraandoeningen bij de 116 door ons onderzochte diabetici was aanzienlijk en bedroeg 20 %, een percentage, dat ongeveer ook door Sharkey en Root op 196 diabetici werd aangetroffen. Zij komen hierbij tot de volgende conclusie: „Urinary tract infection commonly occurs as a complication of diabetes. This is especially true in cases of uncontrolled or inadequately controlled diabetes“. De oorzaak van deze gevoeligheid voor infecties is voorloopig nog een raadsel. De meening van Warren, die haar aan de glycogeenarmoede van de weefsels toeschrijft is voor de infecties van de nieren niet houdbaar, aangezien de nieren bij diabetici veelal meer glycogeen bevatten dan normaal.

In Tabel VI is te zien, dat vooral vrouwen, die aan diabetes lijden, via een cystitis gemakkelijk het slachtoffer van een ascendeerende infectie der nier kunnen worden. Bij de mannelijke suikerzieken zijn het vooral die met een prostaataandoening, bij welke wij spoedig een infectie van de urinewegen zien optreden. De leering, die hieruit te trekken is, is dat men vooral bij vrouwen en prostaatlijders op zijn hoede dient te zijn voor urineweginfecties. De urineweginfectie verloopt bij diabetici veelal symptoomloos (Sharkey en Root: „Symptoms referable to the urinary tract are frequently absent in these cases“). Slechts doordat de diabeticus in een minder goede conditie, b.v. in coma raakt, kan eventueel een infectie van de urinewegen worden vermoed (Bowen en Whitebsky). Het verdient dan ook aanbeveling om het contrôleeren van de urine niet tot het onderzoek op suiker te beperken, vooral niet indien het de urine van oudere vrouwen en prostaatlijders betreft.

De drie patiënten, waarbij een bepaalde vorm van tuberculose van de nier aanwezig was, betroffen gevallen, waarbij van een algemeene tuberculose sprake was. Of de diabetes de nier meer toegankelijk maakt voor een tuberculeus proces kan uit deze enkele bevindingen niet worden opgemaakt.

Acute nephritiden werden bij de 116 door ons onderzochte lijdens aan suikerziekte geen enkele maal waargenomen. In het algemeen treft men bij obductie acute nephritiden vrij zeldzaam aan. Meestal krijgt men de latere stadia van de nephritiden ter obductie. Wij troffen in één geval (78) naast diabetes mellitus chronische nephritis



aan. Of wij bij de diabetici, bij wie de diagnose „nephrosclerose“ gesteld is, ook nog met eindstadia van nephritiden te maken hebben, is niet te zeggen. Slechts in geval 78 was uit het ziekteverloop duidelijk op te maken, dat wij met chronische nephritis te maken hadden.

Wat betreft de nephrosen zij hier verwezen naar hetgeen is opgemerkt bij de intercapillaire glomerulosclerose. Voor die afwijkingen die in het leerboek van Deelman als stapelingsnephrosen zijn beschreven, zie men naar hetgeen is vermeld over het pathologisch voorkomen van vet en glycogeen, waarbij histologisch inderdaad aan nephrose kon worden gedacht, klinisch is er evenwel geen sprake van nephrose. In geval 20 werd amyloid in de glomeruli gevonden. De klinische gegevens zijn hier evenwel te schaarsch om de diagnose amyloidnephrose te stellen.

Nephrosclerosen waren bij de 116 diabetici uitermate frequent, namelijk in 71 % van de gevallen.

Het aantal gevallen van nephrosclerose, dat met albuminurie gepaard gaat, is bij de groep „diabetici“ opmerkelijk hoog.

De nephrosclerose is een progressief proces, waarin therapeutisch weinig te bereiken is. De nephrosclerose wordt kenbaar door albuminurie. Bij diabetici met nephrosclerose zou de albuminurie eerder optreden dan bij niet-diabetici. De albuminurie bij diabetici wordt door sommige onderzoekers als een ernstig symptoom beschouwd, anderen onderschatten haar. Zoo zegt Dieulafoy: „L'albuminurie peut certainement compliquer le diabète et assombrir le pronostic“. Het vinden van albuminurie bij diabetici dient men in het algemeen als een ernstige bijkomstigheid te beschouwen. Algeheel onderzoek is geboden en het gaat niet aan „die Albuminurie lediglich als Äusserung des Diabetes“ (Nauyn) te beschouwen.

Slechts bij één patiënte (geval 116) werden niersteen aange troffen. Zooals hierboven werd opgemerkt, zijn diabetici gepraedispo neerd voor infecties van de urinewegen. Het is van belang om hieraan te denken bij lijdens aan suikerziekte, die tevens aan nier steenen lijden. Ook in ons geval was er naast nephrolithiasis een uit gebreide infectie van de urinewegen.

Congenitale nierafwijkingen staan in geenerlei verband met diabetes mellitus. In de literatuur vindt men geen gevallen vermeld, waar

een congenitale nieraandoening vergezeld ging van een dusdanige congenitale pancreasaandoening, dat hierbij diabetes mellitus optrad. Het vinden van een congenitale nieraandoening bij een lijder aan suikerziekte moet dus als een toevallige omstandigheid worden beschouwd. Of congenitale nierafwijkingen voor den aard van den diabetes van belang zijn, hangt van den toestand af, waarin de nieren zich bevinden. Zijn er namelijk storingen in de nierfunctie, dan zijn complicaties in het verloop van den diabetes mellitus te verwachten. Ook dient men bedacht te zijn op infectie van de urinewegen bij die diabetici, die een congenitale nierafwijking hebben. R o o t beschrijft een diabeticus met hoefijzernier, waarbij een pyelitis is opgetreden. Is de functie van de nier normaal en blijft infectie uit, dan zal een congenitale nieraandoening den diabeticus weinig nadeel berokkenen.

Uit het hier verrichte onderzoek is niet op te maken, dat nier-tumoren meer bij diabetici dan niet-diabetici voorkomen, hetgeen ook niet te verwachten is. Merkwaardigerwijs vermelden P o l l a c k, D o l g e r en E l l e n b u r g, S t r a u s z en R o o t ieder een geval van hypernephroom bij lijders aan suikerziekte. Ook wij troffen bij een patiënte (geval 73) een hypernephroom aan. Zooals bekend, worden bij histochemisch onderzoek in hypernephromen dezelfde producten gevonden, n.l. vetten, lipoiden en glycogeen, als bij het histochemisch onderzoek van nierweefsel van patiënten, die aan suikerziekte lijden (L u b a r s c h). Is deze overeenkomst misschien iets meer dan een toevallige bevinding?

Zooals ook elders werd opgemerkt, zal het bezwaar van nier-tumoren voor den diabeticus actueel worden, zoodra de nierfunctie hieronder gaat lijden.

Ten slotte moge er, in aanmerking genomen het frequent voorkomen van nierafwijkingen bij lijders aan suikerziekte, zooals bij de hier besproken diabetici kon worden vastgesteld, op gewezen worden, dat het van belang is de urine van lijders aan suikerziekte op gezette tijden uitgebreid te onderzoeken en indien er nierafwijkingen worden vastgesteld aan een mogelijk nadeeligen invloed van het nierlijden op den diabetes te denken.

Overzien wij nu dit geheel en komen wij tot het beantwoorden van de in de inleiding opgeworpen vraag, dan blijkt, dat men zeer

waarschijnlijk slechts bij de aandoening van Kimmelstiel en Wilson te doen heeft met een nierlijden met een scherp omschreven klinisch ziektebeeld en duidelijk anatomisch substraat, dat uitsluitend bij diabetes mellitus wordt aangetroffen. Het klinische beeld is gekenmerkt door een hypoproteïnaemisch symptomencomplex met arteriosclerose en hypertensie, het anatomisch substraat is in de hyaliniseering van intercapillair bindweefsel in den glomerulus gelegen.

Het vinden van hyperaemische groote nieren, waarin bij histochemisch onderzoek vetten, lipoiden en glycogeen worden aangetroffen, is geen bewijs voor diabetes mellitus; men dient evenwel de mogelijkheid te overwegen. Alle verder genoemde nierafwijkingen treft men zoowel bij diabetici als niet-diabetici aan.

Men moet bij de beoordeeling van het beschrevene steeds bedenken, dat het hier obductiemateriaal van 116 willekeurig gekozen diabetici betreft. De nierafwijkingen, die deze patiënten durante vita doormaakten en die mogelijk zonder sporen na te laten genezen zijn, zijn aan de beoordeeling onttrokken. Over de moeilijkheden hierbij doorgemaakt zullen wij wel steeds in onwetendheid blijven verkeerden. Het voordeel gelegen in het bestudeeren van obductiemateriaal aan de hand van klinische gegevens is, dat men zich kan overtuigen van de gestelde diagnose en eventueel op het spoor kan komen van niet vermoede aandoeningen. „Quod non vita loquax mors taciturna docet“.

## SAMENVATTING.

Doel van voorgaand onderzoek was na te gaan, welke nierafwijkingen bij lijdens aan diabetes mellitus voorkomen en te zien of er nierafwijkingen bestaan met een duidelijk klinisch ziektebeeld en een omschreven pathologisch-anatomisch substraat, welke uitsluitend bij diabetes mellitus worden aangetroffen. Hiertoe werden de nieren, aan de hand van klinische en pathologisch-anatomische gegevens, bij 116 diabetici nader bestudeerd en onderzocht. Daarnaast werden als contrôle de nierafwijkingen bij 116 niet-diabetici onderzocht.

In de eerste plaats vielen het hooge gewicht en de bloedrijkdom van de nieren bij de groep „diabetici“ op.

Bij 23 diabetici werd kwalitatief onderzoek op glycogeen verricht (kleuring volgens B e s t). In 17 gevallen werd glycogeen in de tubuli gevonden. Bij 8 diabetici werd het glycogeen gehalte van nierweefsel, dat reeds jaren in formaline 4 0/0 had gelegen, bepaald. De uitkomsten van deze bepalingen werden vergeleken met contrôlebepalingen, verricht op nierweefsel van diabetici kort na den dood, op nierweefsel van niet-diabetici kort na den dood en op nierweefsel van niet-diabetici, dat geruimen tijd in formaline 4 0/0 had gelegen.

Uit deze onderzoekingen bleek, dat men vele jaren na den dood een te hoog glycogeen gehalte van de nieren kon aantoonen. Een negatieve uitkomst houdt evenwel niet in, dat het nierweefsel niet een te hoog glycogeen gehalte gehad zou hebben. Er wordt verondersteld, dat een verhoogd glycogeen gehalte van de nier afhankelijk is van een eenigen tijd geduurd hebbende glycosurie.

Vetten en lipoiden werden, wanneer hier onderzoek op werd verricht evenwel steeds aangetroffen.

Noch het hooge gewicht, noch de hyperaemie, noch het voorkomen van glycogeen of vet, zijn kenmerkend voor diabetes mellitus, wel dient men bij het aantreffen van deze pathologische kenmerken aan de mogelijkheid van diabetes te denken. Het voorstel van

A s c h o f f, om dezen afwijkingen tezamen den naam „nephropathia diabetica“ te geven, is dan ook alleszins gerechtvaardigd.

De patiënten, die in diabetisch coma overleden, hadden geen morphologische nierafwijkingen gemeen, waaruit is op te maken, dat het coma diabeticum geen gevolg is van een bepaalde morphologische nieraandoening en evenmin de aanleiding vormt tot een morphologisch nierlijden. Het is zeker, dat het coma diabeticum van physiologische nierfunctiestoringen vergezeld gaat. Men dient dus bij die nieraandoeningen, die met een slechte nierfunctie gepaard gaan, op zijn hoede te zijn voor coma diabeticum.

Bij 5 patiënten werd de aandoening van Kimmelstiel en Wilson aangetroffen. Dit ziektebeeld, het eerst door Kimmelstiel en Wilson in 1936 beschreven, is klinisch door een hypoproteinaemisch symptomencomplex gekenmerkt en pathologisch-anatomisch door hyaliniseering van het toegenomen intercapillaire bindweefsel van den glomerulus. De aandoening van Kimmelstiel en Wilson is zeer waarschijnlijk een voor diabetes specifiek nierlijden. Bij de 116 niet-diabetici werd deze aandoening geen enkele maal gezien. Arteriosclerose en diabetes mellitus zijn factoren, die in het toegenomen intercapillaire bindweefsel van den glomerulus tot de vorming van hyaline schijnen te kunnen leiden.

Er wordt verondersteld, dat het hypoproteinaemisch symptomencomplex zou zijn toe te schrijven aan ernstig eiwitverlies, ontstaan door veranderde mechanische verhoudingen in de glomeruluscapillairen ten gevolge van het hyaliniseeren van intercapillair bindweefsel. Is dit juist, dan zou de aandoening van Kimmelstiel en Wilson als „hyalinenephrose“ zijn te beschouwen.

De frequentie van de bacterieele nieraandoeningen, die bij de diabetici werd gevonden, was aanzienlijk (20 %). Vooral mannen, lijdende aan prostaathypertrophie en vrouwen bleken gevoelig voor infectie van de urinewegen. De symptomen van de infectie der urinewegen kunnen lang uitblijven; komt de diabeticus in een minder goede conditie, dan dient men met de mogelijkheid van een infectie der urinewegen rekening te houden.

Van de morbus Brighti (nephritiden, nephrosen en nephrosclerosen) treft men bij diabetici vooral de nephrosclerose zeer veel aan.

Slechts bij één patiënte (geval 116) werd de diagnose „nephrolithiasis“ gesteld.

Ook niergezwollen werden weinig aangetroffen; hierbij was het voornamelijk het hypernephroom, dat zoowel in de literatuur als bij

de door ons onderzochte patiënten naast den diabetes mellitus voorkwam.

Congenitale nierafwijkingen werden door ons in het geheel niet gevonden.

R o o t deelt een geval mede van een diabeticus met een hoefijzernier. De congenitale nieraandoening ging hier vergezeld van een pyelitis. Dit voorbeeld wijst erop, dat men ook bij diabetici met congenitale nierafwijkingen op infectie van de urinewegen bedacht dient te zijn.

## SUMMARY.

This thesis deals with the occurrence of renal changes in patients suffering from diabetes mellitus. Moreover, attention is drawn to renal changes occurring exclusively in diabetes mellitus, and distinctly characterized by their clinical and anatomical picture. In 116 diabetical cases the kidneys were examined in view of clinical and pathological anatomical data. The renal changes in 116 non-diabetics served for controlling purposes.

The increased weight of the diabetical kidneys and their hyperaemia were striking.

Glycogen was detected qualitatively (staining according to Best) in 23 diabetical cases. In 17 of these cases glycogen could be detected in the tubuli. Moreover, the glycogen content of 8 diabetical kidneys was determined chemically. The tissues had been preserved in 4% formaline solution for years. The results were compared with determinations carried out with renal tissues obtained from diabetics shortly after death, and with kidneys preserved for a long time in formaline solution and obtained from non-diabetics.

It was apparent that an increased glycogen content of the kidney can be detected many years after death. A negative result, however, does by no means prove that the glycogen content was not increased at the time. It is assumed that the renal glycogen content depends on a glycosuria of some importance.

In some cases fat and lipid staining was carried out; in all of these cases these substances were present.

Neither the increased renal weight, nor the hyperaemia, nor the occurrence of glycogen, fat and lipids are characteristic of diabetes mellitus, but the occurrence of these pathological features is to be borne in mind for the diagnosis of diabetes. Consequently, Aschoff's idea to summarize these findings as "nephropathia diabetica" is justified in every respect.

The patients, died in a diabetical coma had no morphological renal changes in common. It may be concluded from this fact that a diabetical coma is no after-effect of a distinct morphological renal disease, nor can be the cause of any morphological renal disease. It has definitely been proved that a coma diabeticum is coupled with physiological disorders of renal functions. Therefore, one must guard against a coma diabeticum in cases of renal affections coupled with a poor renal function.

Five patients were found to have an intercapillary glomerulosclerosis. This affection, described for the first time by Kimmelsiel and Wilson in 1936, is characterized clinically by a hypoproteinaemical complex of symptoms and pathologically anatomically by a hyalinization of the gathered intercapillary connective tissues of the glomerulus. These changes, observed by Kimmelsiel and Wilson, are very probably characteristic of a diabetical renal affection. The renal changes, mentioned above, were not found in the 116 non-diabetical cases.

Arteriosclerosis, a gathering of the intercapillary connective tissues in the glomeruli, and diabetes mellitus, are to be considered as conditions for the appearance of the affection. It is supposed that the origin of the hypoproteinaemical complex of symptoms lies in a severe loss of proteins, due to changed mechanical circumstances in the capillars of the glomeruli, caused by the hyalinization of the intercapillary connective tissue.

If this supposition is right, we should be entitled to look upon this affection as "hyalinic-nephrosis".

The frequency of the bacterial renal affections, observed with diabetics, was considerable (20 %). Especially males suffering from a hypertrophia of the prostata and females turned out to be sensitive to infections of the urinary tract. The symptoms of these urinary infections can hold off for a long time; if the condition of the diabetic becomes worse, one must bear in mind the possibility of such an infection.

As to Bright's disease (nephritis, nephrosis and nephrosclerosis), diabetics are frequently especially found to have nephrosclerosis.

In only one case nephrolithiasis was diagnosed (case number 116).

In a few cases, renal tumors were also encountered. In addition to the diabetes, especially the hypernephroma was found, in agreement with data mentioned in the literature.



Congenital renal changes were not found at all.

R o o t describes a case of a diabetic with a horseshoe-kidney, the congenital affection occurring in combination with a pyelitis. This case demonstrates that one has to guard against urinary infections in diabetics with congenital renal changes.

## RÉSUMÉ.

L'intention de la recherche précédente était d'examiner quelles anomalies rénales se présentent chez des patients souffrant du diabète sucré et d'étudier s'il y a des anomalies rénales avec un aspect distinctement clinique et avec un substratum anatomiquement bien défini, qu'on trouve exclusivement en cas de diabète sucré.

Dans ce but on étudia et examina exactement les reins de 116 diabétiques à l'aide des données de la recherche clinique et de l'anatomie pathologique. Pour contrôler ces recherches on examina en outre les anomalies des reins de 116 personnes qui ne souffraient pas du diabète sucré.

En premier c'étaient le poids élevé et l'abondance de sang dans les reins chez le groupe des diabétiques, qui frappaient.

Chez 23 de ces diabétiques on examina qualitativement le glycogène (coloration selon Best). 17 fois on trouva du glycogène dans les tubes urinaires. Chez 8 diabétiques on fixa la teneur en glycogène du tissu des reins, qui avait été conservé dans de la formaline 4 0/0 durant plusieurs années. Les résultats de ces expériences furent comparés aux fixations de contrôle, faites sur du tissu des reins de personnes qui souffraient du diabète sucré peu de temps après la mort, de personnes qui ne souffraient pas du diabète sucré aussi peu de temps après la mort et du tissu des reins du dernier groupe, qui avait été conservé dans de la formaline 4 0/0 beaucoup de temps.

Comme il résultait de ces recherches on peut prouver une teneur en glycogène trop élevée beaucoup d'années après la mort. Cependant un résultat négatif ne prouve pas que le tissu rénal n'avait pas eu une teneur en glycogène trop élevée. On suppose qu'une teneur trop élevée dépend d'une glycosurie, qui a existé quelque temps.

On trouva presque toujours de la matière adipeuse et des lipoides, quand on faisait des recherches sur ces deux. Ni le poids élevé, ni l'hyperaemie, ni l'existence du glycogène ou des lipoides, sont

caractéristiques pour le diabète sucré; (cependant il faut considérer l'existence du diabète sucré quand on trouve ces caractères pathologiques).

Aussi la proposition d'Aschoff de résumer ces expériences sous le nom de „nephropathia diabetica“ est entièrement justifiée. Les patients qui sont morts par suite de coma diabetica n'avaient pas d'anomalies morphologiques des reins en commun. Il résulte de là que le coma diabetica n'est pas la conséquence d'une anomalie morphologique des reins spéciale, et que non plus elle est la cause des anomalies morphologiques des reins. Sans doute le coma diabetica est accompagné d'anomalies physiologiques des reins. Par conséquence il faut être attentif à coma diabetica en cas d'anomalies rénales, qui sont accompagnées d'une fonction mauvaise des reins.

Chez 5 patients on trouva l'affection de Kimmelstiel et Wilson. Ce syndrome, qui a été décrit par Kimmelstiel et Wilson pour la première fois en 1936, est caractérisé cliniquement par un groupe de symptômes hypoproteinaémiques et dans le sens pathologique-anatomique par une hyalinisation du tissu conjonctif intercapillaire augmenté du glomérule. Très probablement l'affection de Kimmelstiel et Wilson est une affection spécifique pour le diabète sucré. L'artériosclérose et le diabète sucré peuvent causer la formation d'hyaline dans le tissu conjonctif intercapillaire augmenté du glomérule.

On suppose que la cause du syndrome hypoproteinaémique est une perte grave d'albumen provenant d'une situation mécanique altérée dans les vaisseaux capillaires du glomérule par suite de l'hyalinisation du tissu conjonctif intercapillaire.

Si cette supposition est juste on peut considérer l'affection décrite par Kimmelstiel et Wilson comme „néphrose-hyalinaire“.

La fréquence des anomalies rénales bactériologiques qu'on constata chez les diabétiques, était considérable (20 %). Surtout des hommes souffrant d'une hypertrophie prostate et des femmes étaient sensibles aux infections des voies urinaires. Les symptômes de ces infections peuvent manquer longtemps; si le diabétique se trouve dans des conditions peu favorables, il faut tenir compte de la possibilité d'une infection des voies urinaires.

De la maladie de Bright (néphrite, néphrose et néphrosclérose) on rencontre souvent le néphrosclérose chez les patients diabétiques.

Seulement dans un cas (116) la diagnose fut néphrolithiasis.

On trouva très peu des tumeurs rénales; dans ces cas c'était presque toujours l'hypernéphrome, qui fut constaté à côté du diabète sucré, dans la littérature ainsi que chez les patients que nous examinions.

Nous n'avons pas trouvé un seul cas d'anomalie congénitale des reins.

R o o t a communiqué un cas d'un diabétique avec un rein en fer à cheval. Dans ce cas un pyélite accompagna l'affection congénitale.

Cet exemple montre qu'aussi chez des diabétiques avec des anomalies rénales il faut avoir attention à une infection des voies urinaires.

## ZUSAMMENFASSUNG.

Der Zweck der Untersuchung war zu ermitteln, welche Nierenabweichungen bei an Diabetes mellitus Erkrankten vorkommen, weiterhin, festzustellen ob es Nierenabweichungen gibt, die ein scharf umrissenes klinisch-anatomisches Krankheitsbild zeigen, das ausschliesslich bei Diabetes mellitus angetroffen wird. Dazu wurden die Nieren von 116 Diabetikern, mit Hilfe von klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnissen näher untersucht. Ausserdem wurden die Nierenabweichungen bei 116 Nicht-Diabetikern zur Kontrolle herangezogen und untersucht.

Vor allem fielen das hohe Gewicht und der Blutreichtum der Nieren bei der Gruppe „Diabetikern“ auf.

Bei 23 Diabetikern wurde eine qualitative Glykogenuntersuchung vorgenommen (Färbung nach Best). In 17 Fällen wurde Glykogen im Tubulärapparat nachgewiesen. Bei 8 Diabetikern wurde der Glykogengehalt bestimmt von Nierengewebe, das schon seit Jahren in 4 % Formalinlösung gelegen hatte. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden mit Kontrollebestimmungen verglichen. Diese Bestimmungen wurden gemacht mit:

- 1) Nierengewebe von Nicht-Diabetikern, das längere Zeit in 4 % Formalinlösung gelegen hatte.
- 2) Nierengewebe, das Diabetikern kurz nach dem Tode entnommen wurde.
- 3) Nierengewebe, das Nicht-Diabetikern kurz nach dem Tode entnommen wurde.

Aus diesen Untersuchungen ergab sich unter mehr, dass man viele Jahre nach dem Tode einen zu hohen Glykogengehalt in den Nieren nachweisen kann. Ein negatives Resultat würde jedoch nicht beweisen, dass das Nierengewebe, als er dem Körper entnommen wurde, nicht einen zu hohen Glykogengehalt hatte.

Man nimmt an, dass der zu hohe Glykogengehalt abhängig ist von einer Glykosurie, welche längere Zeit gedauert hat.

Fette und Lipotide wurden wenn darauf untersucht wurde, so gut wie immer angetroffen.

Weder das hohe Gewicht, noch die Hyperaemie oder das Vorkommen von Glykogen oder Fett sind spezifisch für Diabetes mellitus. Allerdings muss man bei Anwesenheit dieser pathologischen Merkmale an die Möglichkeit von Diabetes mellitus denken. A s c h o f f s Vorschlag, diese Ergebnisse unter den Namen „Nephropathia Diabetica“ zusammenzufassen, ist daher in jeder Hinsicht gerechtfertigt.

Die Patienten, die im diabetischen Koma starben, hatten keine übereinstimmenden morphologischen Nierenabweichungen. Hieraus ist zu schliessen, dass das Koma diabeticum keine Folge einer bestimmten morphologischen Nierenerkrankung ist und ebensowenig der Anlass einer morphologischen Nierenerkrankung sein kann.

Es steht fest, dass das Koma diabeticum von physiologischen Funktionsstörungen der Nieren begleitet wird. Es empfiehlt sich darum, bei Nierenerkrankungen, die von einer schlechten Nierenfunktion begleitet werden, das Koma diabeticum zu berücksichtigen.

Bei 5 Patienten wurde die Erkrankung Kimmelstiel und Wilson's gefunden. Bei den 116 Nicht-Diabetikern wurde diese Anomalie kein einziges Mal festgestellt. Dieses Krankheitsbild, welches zuerst von Kimmelstiel und Wilson in 1936 beschrieben wurde, ist klinisch gekennzeichnet durch einen hypoproteinaemischen Symptomenkomplex und pathologisch-anatomisch durch eine Hyalinisation des schwerer gewordenen interkapillären Bindegewebes des Glomerulus. Die von Kimmelstiel und Wilson beschriebene Erkrankung ist höchstwahrscheinlich ein für die Zuckerkrankheit spezifisches Nierenleiden. Arteriosklerose, die Zunahme von interkapillärem Bindegewebe im Glomerulus und Diabetes mellitus müssen als Grundlage für das Entstehen der Krankheit angesehen werden.

Es wird angenommen, dass der hypoproteinaemische Symptomenkomplex einem schweren Eiweisverlust zuzuschreiben ist, entstanden infolge geänderter mechanischer Verhältnisse in den Glomeruluskapillären, durch Hyalinisierung von interkapillärem Bindegewebe.

Ist diese Voraussetzung richtig, so wäre die Kimmelstiel-Wilson'sche Krankheit als „Hyalinenephrose“ zu betrachten.

Die Häufigkeit bakterieller Nierenerkrankungen bei Zuckerkranken war beträchtlich (20 0/0). Ganz besonders bei an Prostathypertrophie

leidenden Männern und bei Frauen schien Infektionsgefahr der Urinleiter zu bestehen. Die Symptome dieser Entzündung der Urinleiter können lange ausbleiben; kommt der Zuckerkranke in einen weniger günstigen Zustand, so muss man mit der Möglichkeit einer Entzündung der Urinleiter rechnen.

Von der Brightschen Krankheit (Nephritiden, Nephrosen und Nephrosklerosen) findet man bei Zuckerkranken hauptsächlich Nephrosklerose sehr viel. Nur bei einer Patientin (116) wurde die Diagnose „Nephrolithiasis“ gestellt.

Auch Nierentumoren wurden selten gefunden; hier war es hauptsächlich das Hypernephrom, welches in der Literatur und auch bei den von uns untersuchten Patienten öfters neben Diabetes mellitus angetroffen wurde.

Nierenabweichungen congenitaler Art wurden von uns überhaupt nicht festgestellt.

Root teilt einen Fall mit von einem Diabetiker mit einer Hufeisenniere. Die congenitale Nierenerkrankung wurde dabei begleitet von Pyelitis. Dieses Beispiel weist darauf hin, dass man auch bei Diabetikern mit congenitalen Nierenabweichungen auf Entzündung der Harnwege bedacht sein muss.

## LITERATUUR.

- ALBERTONI, P. en PISENTI, G.: Das Aceton in Bezug auf die Nierenveränderungen beim Diabetes mellitus; Zentr.bl. für die medicin. Wissensch., **23**, 32, 1885.
- ALLEN: zie PORTER and WALKER; J. of the Amer. med. ass., **116**, 459, 1941.
- AMBARD, L.: Physiologie des reins, Paris, 1931.
- ANSON, L. J.: Intercapillary glomerulosclerosis. Geciteerd naar NEWBURGER and PETERS; Arch. of internal medicine, **64**, 1252, 1939.
- ARMANNI: zie CANTANI, A.: Specielle Pathologie und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, 1880.
- ASCHOFF, L.: Pathologische Anatomie, Jena, 1936.
- BAER, J.: Diabetes mellitus. Handbuch der inneren Medizin, MOHR und STAEHELIN, Berlin, 1912.
- BAEHR, G.: Über die Sekretion von Glykogen in Diabetikernieren; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **56**, 1, 1913.
- BEEK, C. VAN en HAEX, A. J. Ch.: Mededeeling vergadering Ned. path. anat. vereeniging, Juli, 1942.
- BEEK, E. S. en GROEN, J.: De sterfte aan diabetes mellitus in Nederland; Geneeskundige bladen, 37e reeks, No. VI, 1940.
- BENECKE, E.: Über die Reaktion des Unterhaut- und Bauchfellbindegewebes auf die Zufuhr siliziumhaltigen Gesteinstaubes; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **91**, 503, 1933.
- BENEDIKT, J.: geciteerd naar STRAUSZ; Z. für urologische Chirurgie, **34**, 190, 1932.
- BENNHOLD, H.: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot; Münchener medizinische Wochenschrift **69**, 1537, 1922.
- BERNARD, C.: Leçons de physiologie expérimentale, Paris, 1855.
- BERNARD, C.: Leçons sur la diabète et la glycogénèse animale, Paris, 1877.
- BEST, F.: Die Bedeutung pathologischen Glykogengehaltes; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **18**, 465, 1907.
- BEST, F.: Ueber Phloridzindiabetes; Verh. der Deutschen pathologischen Gesellschaft, **10**, 181, 1906.
- BORSA, E. VON: geciteerd naar STRAUSZ; Z. für urologische Chirurgie, **34**, 190, 1932.
- BORST, J. G. G.: De behandeling van den nierlijder in verband met de nieuwere opvatting over de aetiologie der nierziekten en de genese der ziekteverschijnselen; Geneeskundige bladen, 31e reeks, No. V en VI, 2de druk.



- BORST, J. G. G.: Diabetes mellitus; Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied, **7**, 36, 1935.
- BORST, J. G. G.: Over experimenteele diffuse glomerulo-nephritis; Academisch Proefschrift, — Amsterdam —, Amsterdam, 1929.
- BOWEN, B. D. and WITEBSKY, E.: Fulminating bacillus coli septicemia in women with diabetes; Arch. of internal medicine, **67**, 1099, 1941.
- BOWMAN, W.: On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney with observations on the circulation through that gland; Philosophical transactions of the Royal society of London, **1**, 57, 1842.
- BRIAN, E. W., SCHECHTER, A. J. and PERSONS, E. L.: Unusual glycogen storage in a case of diabetes mellitus; Arch. of internal medicine, **59**, 685, 1937.
- BULGER, H. A. and PETERS, J. P.: The concentration of the blood and of the urine in diabetic toxemia; Arch. of internal medicine, **36**, 875, 1925.
- CANTANI, A.: Specielle Pathologie und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, 1880.
- CUSHNY, A. R.: The secretion of the urine, London, 1926.
- DALEN, J. H. VAN: Eenige gegevens betreffende verbreiding en aard van diabetes mellitus te Enschede; Ned. t. voor geneeskunde, **86**, 1501, 1942.
- DEELMAN, H. T.: Leerboek der pathologische anatomie, Haarlem, 1940.
- DEUTSCH: geciteerd naar STRAUSS; Z. für urologische Chirurgie, **34**, 190, 1932.
- DICKINSON, L.: Diseases of the kidney; I, Diabetes, London, 1875.
- DIEULAFOY, G.: Manuel de pathologie interne, Paris, 1908.
- DINKIN, L.: Cardiovasculäre Schädigungen und Uraemie beim Coma diabeticum; Klin. Wochenschrift, **6**, 1330, 1927.
- EBSTEIN, W.: Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma; Deutsch. Arch. für klinische Medicin, **28**, 143, 1881.
- EHRlich, P.: Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus; Z. für klinische Medicin, **6**, 33, 1883.
- EHRMANN, R.: Diabetes und Nieren; Z. für Urologie, **25**, 19, 1931.
- ERNST, P.: Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Colloid; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **130**, 377, 1892.
- FAHR, T.: Kreislaufstörungen in der Niere; Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, HENKE-LUBARSCH, VI/1, 121, Berlin, 1925.
- FAHR, T.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii; Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, HENKE-LUBARSCH, VI/1, 156, Berlin, 1925.
- FAHR, T.: Ueber der Herkunft des Glykogens in der Diabetikerniere; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **22**, 945, 1911.
- FALTA, W.: Renaler und insulärer Diabetes, Wien, 1930.
- FICHTNER, R.: Zur pathologischen Anatomie der Nieren beim Diabetes mellitus; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **114**, 400, 1888.
- FISCHER, W.: Histologische Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **49**, 34, 1910.

- FISHBERG, A. M.: Hypertension and nephritis, New-York, 1939.
- FITZ, R.: The problem of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes; Amer. J. of the medical sciences, **180**, 192, 1930.
- FRERICHS, F. F.: Ueber den plötzlichen Tod und über das Koma bei Diabetes; Z. für klinische Medizin, **6**, 3, 1883.
- FRIEDREICH, N.: Ueber Nekrose der Nierenpapillen bei Hydronephrose; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **69**, 308, 1877.
- FROBOESE: zie GÜNTHER, G. W.; Münchener medizinische Wochenschrift, **84**, 1695, 1937.
- GEILL, T.: Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin im Blut und im Harn bei Nierkrankheiten; Z. für klinische Medizin, **110**, 334, 1929.
- GÉRARD, P. et CORDIER, R.: Études histophysiologiques sur le rein des anoures; Archiv de biologie, **41**, 367, 1931.
- GIERKE, E. VON: Störungen des Stoffwechsels; Pathologische Anatomie, ASCHOFF, Jena 1936.
- GIESON, J. VAN: Laboratory notes of technical methods for the nervous system; The New York medical journal, 20 Juli, 1889.
- GOOD, C. A., KRAMER, H. en SOMOGYI, M.: The determination of glycogen; J. of biol. chemistry, **100**, 485, 1933.
- GOORMAGHTIGH, N.: Contracted kidney in hypertension; Acta neerlandica morphologiae normalis et pathologicae, **4**, 378, 1942.
- GOORMAGHTIGH, N.: Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles; Proc. of the society for experimental biol. and medicine, **42**, 688, 1939.
- GRÄFE, E.: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung, Berlin, 1931.
- GROOT, A. DE: Leerboek der algemeene en bijzondere weefselleer; BOEKE, J., GROOT, A. DE en HERINGA, G. C., Utrecht, 1939.
- GRIESINGER, W.: Studien über Diabetes; Arch. für physiologische Heilkunde, **3**, 1, 1859.
- GRUBER, G. B.: Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter; Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, HENKE-LUBARSCH VI/1, 1, Berlin, 1925.
- GÜNTHER, G. W.: Die Papillennekrosen der Niere bei Diabetes; Münchener medizinische Wochenschrift, **84**, 1695, 1937.
- GÜNTHER, W. H.: Intercapilläre Glomerulusklerose bei Diabetes mellitus; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **307**, 380, 1941.
- HAAN, J. DE: De nierfunctie; Ned. leerboek der physiologie, IV, Amsterdam, 1940.
- HANSEMANN, D.: Ueber die Fettinfiltration der Nierenepithelien; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **148**, 355, 1897.
- HATLEHOL: Nierfunktion beim Diabetes mellitus; Norsk mag. f. laegev, **7**, 1926. Uit referaat in Med. Klinik, **27**, 1041, 1927.
- HEIDENHAIN, R.: Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung; Pfluegers Archiv für die ges. Physiol. des Menschen und der Tiere, **9**, 1, 1874.
- HENLE, F. G. J.: zie EBSTEIN, W.; Deutsch. Arch. für klinische Medizin, **28**, 143, 1881.

- HERRICK, W. W.: Hypertension and hyperglycemia; J. of the Amer. med. ass., **81**, 1942, 1923.
- HUEBSCHMANN, P.: Ueber Glykogenablagerung in den Leberzellkernen, besonders bei Diabetes; Verh. der Deutschen pathologischen Gesellschaft, **11**, 35, 1907.
- HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A.: Voordrachten over suikerziekte, Utrecht, 1930.
- HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A., DE LANGEN, C. D. en SNAPPER, I.: Leerboek der inwendige Geneeskunde, Amsterdam, 1940.
- HÜTER, C.: Zie UMBER: F.; Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, 1925.
- JACCOUD, S.: Leçons de clinique médicale faites à l'Hôpital de la Charité, Paris, 1874.
- JOSLIN, E. P.: Treatment of diabetes mellitus, London, 1937.
- JUNGMANN, H.: Ueber Veränderungen des Blutbildes und des Reststickstoffes im Coma diabeticum; Med. Klinik, **53**, 2032, 1926.
- JUNGMANN, H.: Verslag „Medizinische Gesellschaft, Berlin“; Deutsche med. Wochenschrift, **54**, 41, 1928.
- KAHLDEN, C. VON: Ueber die van Gieson'sche Färbung; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **4**, 456, 1893.
- KEIBEL, F. en MALL, F. P.: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, II, Leipzig, 1911.
- KIMMELSTIEL, P.: Glomerular changes in arteriosclerotic contraction of the kidney; Amer. J. of pathology, **11**, 483, 1935.
- KIMMELSTIEL, P.: zie PORTER, W. P. and WALKER, H.; J. of the Amer. med. ass., **116**, 459, 1941.
- KIMMELSTIEL, P. and WILSON, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney; Amer. j. of pathology, **12**, 83, 1936.
- KITS VAN WAVEREN, E.: Over de anatomie en histologische diagnostiek van glomerulonephritis; Academisch Proefschrift, — Amsterdam —, Assen, 1935.
- KJELLAND MÖRDRE, S.: A case of diabetic coma with renal insufficiency; Acta med. Scandinavica, **61**, 301, 1925.
- KLEIN, F. en ARENDS, A.: Intercapillaire glomerulosclerose; Ned. t. voor geneeskunde, **85**, 3229, 1941.
- KLESTADT, W.: Beiträge zur Kenntnis des Kernglykogens; Frankf. Z. für Pathologie, **4**, 444, 1910.
- LAAS, E.: Glykogen in gewundenen Hauptstückteilen; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **60**, 369, 1934.
- LÉPINE, R.: Hyperglycémie extraordinaire chez une femme diabétique avec lésions rénales; Rev. de médecine, **17**, 832, 1897.
- LETTERER, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **75**, 486, 1926.
- LETTERER, E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **293**, 34, 1934.
- LICHTWITZ, L.: BERGMANN-STAEHELIN; Handbuch der inneren Medizin, IV, Berlin, 1926.
- LICHTWITZ, L.: Pathologie der Funktionen und Regulationen, Leiden, 1936.
- LOESCHCKE, H.: Histologische Beiträge zur Frage des Glykogenstoffwechsels

- in der Diabetikerniere; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **21**, 945, 1910.
- LOESCHCKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serologischen Versuchen; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **77**, 231, 1927.
- LOHLEIN, M.: Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **180**, 1, 1905.
- LUBARSCH, O.: Die destruierende Nierengewächse; Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, HENKE-LUBARSCH, VI/1, 607, Berlin, 1925.
- LUBARSCH, O.: Hyaline und amyloide Degeneration; Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, **4**, 449, 1897.
- LUDWIG, C.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Leipzig, 1856.
- LUNDSGAARD, E.: Die Wirkung von Phlorrhizin auf die Glykoseresorption; Biochemische Zeitschrift, **264**, 221, 1933.
- LUNDSGAARD, E.: Hemmung von Esterifizierungsvorgängen als Ursache der Phlorrhizinwirkung; Biochemische Zeitschrift, **264**, 209, 1933.
- MARTHEN, G.: Ueber die van Gieson'sche Färbung bei Diabetesnieren; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **138**, 556, 1894.
- MATTHÉE, B.: Glykogenspeicherung der Niere und Phlorhizindiabetes; Frankfurter Z. für Pathologie, **53**, 559, 1939.
- MEAKINS, J. C.: The practice of medicine, London, 1938.
- MEIXNER, K.: Mikroskopischer Glykogennachweis; Münchener med. Wochenschrift **53**, 2175, 1906.
- MERING, S. VON: Ueber Diabetes mellitus; Z. für klinische Medicin, **14**, 405, 1888.
- METZGER, H.: Ueber Nierenbefunde beim Coma diabeticum; Med. Klinik, **16**, 598, 1927.
- MÖLLENDORF, W. VON: Die Dispersität der Farbstoffe, ihre Beziehungen zur Ausscheidung und Speicherung in der Niere; ein Beitrag zur Histophysiologie der Niere; Anatomische Hefte, **53**, 87, 1915.
- MÖLLENDORF, W. VON: Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nierenglomerulus; Z. für Zellforschung und mikroskopische Anatomie, **6**, H. 3, 1927.
- MÖLLENDORF, W. VON: Lehrbuch der Histologie, Berlin, 1933.
- MOLNAR, B.: Uebersichtsreferat über die Ungarische urologische Literatur des Jahres 1929; Z. für Urologie, **20**, 120, 1929.
- MÜLLER, E.: Untersuchungen über Wesen und Entstehungsbedingungen des bindegewebigen Hyalins; Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie, **97**, 41, 1936.
- MÜLLER, F.: Morbus Brightii; Verh. der Deutschen pathologischen Gesellschaft, **9**, 64, 1905.
- MURPHY, F. D. and MOXON, G. F.: Diabetes mellitus and its complications; an analysis of 827 cases; Amer. j. of the medical sciences, **182**, 301, 1931.
- NAUNYN, B.: Die Diabetes mellitus, Wien, 1898.
- NEUBAUER, E.: Ueber Hyperglykämie bei Hochdrucknephritis und die Beziehungen zwischen Glykämie und Glykosurie beim Diabetes mellitus; Biochemische Zeitschr., **25**, 284, 1910.
- NEWBURGER, R. A. and PETERS, J. P.: Intercapillary glomerulosclerosis; A

- syndrome of diabetes, hypertension and albuminuria; Arch. internal medicine, **64**, 1252, 1939.
- NOORDEN, C. VON: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin, 1917.
- NUSSBAUM, M.: Ueber die Sekretion der Niere; Pflueger's Archiv für die ges. Physiol. des Menschen und der Tiere, **16**, 139, 1878.
- NUSSBAUM, M.: Fortgesetzte Untersuchungen über die Sekretion der Niere; Pflueger's Archiv für die ges. Physiol. des Menschen und der Tiere; **17**, 580, 1878.
- OVERBEEK, G. A.: Glycosurie and renal glycogen; Acta brevia Neerlandica de physiol. pharmac. et microbiol., **10**, 90, 1940.
- OSTERTAG, B.: Demonstration einer eigenartigen familiären „Paraamyloidose“; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **56**, 253, 1933.
- PAASSEN, P. VAN: Over stoornis in de nierfunctie bij coma diabeticum; Acad. proefschrift, — Groningen —, Haarlem, 1928.
- PAYNE, W. W. and POULTON, E. P.: A clinical study of diabetic coma; Lancet, **208**, 638, 1925.
- POLLACK, H., DOLGER, H. and ELLENBERG, M.: An analysis of the diabetic morbidity and mortality in a general hospital; Amer. j. of the medical sciences, **202**, 246, 1941.
- POPPER, H. und WOZASEK, O.: Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **279**, 819, 1931.
- PORTER, W. P. and WALKER, H.: The clinical syndrome associated with intercapillary glomerulosclerosis; J. of the Amer. med. ass., **116**, 459, 1941.
- POULSON, L. T.: On the mechanism of sugar elimination in phlorrhizin glycosuria. A contribution to the filtration reabsorption theory on kidney function; J. of physiology, **69**, 411, 1930.
- RANDERATH, E.: Zur Frage des Glomerulothels; Beitr. zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol., **85**, 85, 1930.
- RAYER, P.: Traité des maladies des reins, Paris, 1839—1841.
- RECKLINGHAUSEN, F. VON: Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung, Stuttgart, 1883.
- REHBERG, P. B.: Studies on kidney function; Biochemical journal, **20**, 441 en 461, 1926.
- RICHARDS, A. N.: Physiology of the kidney; Bull. of the New York academy of medicine, **14**, 5, 1938.
- ROKITANSKI, C. VON: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Wien, 1855—1861.
- ROOT, H. F.: zie JOSLIN, E. P.; Treatment of diabetes mellitus, London, 1937.
- ROSSLE, R. und ROULET, F.: Mass und Zahl in der Pathologie, Berlin, 1932.
- ROTH, F.: Glomeruläre Aneurysmen bei der benignen Nephrosklerose; Frankfurter Z. für Pathologie, **53**, 532, 1939.
- SCHMORL, G.: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden, Berlin, 1934.
- SHARKEY, T. P. and ROOT, H. F.: Infection of the urinary tract in diabetes; J. of the Amer. med. ass., **104**, 2231, 1935.
- SIEGAL, S.: zie PORTER, W. P. and WALKER, H.: J. of the Amer. med. ass., **116**, 459, 1941.

- SIEGMUND, H.: Experimentelle Erzeugung von silikotischen Granulomen; Zentr.-bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **60**, 308, 1934.
- SIEGMUND, H.: Glykogenspeicherungskrankheiten; Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, **14**, 150, 1939.
- SIEGMUND, H.: Ueber die Entstehungsbedingungen der silikotischen Schwielen; Zentr.bl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie, **60**, 348, 1934.
- SINNER, M. VON: Ueber kautschukartiges Hyalin in Strumen und in serösen Höhlen; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **219**, 279, 1915.
- SNAPPER, I.: Der Hippursäure. Stoffwechsel beim Menschen; Klin. Wochenschrift, **3**, 55, 1924.
- SNAPPER, I., GRUENBAUM, A. und NEUBERG, J.: Ueber die Rolle der Niere bei dem Abbau der  $\beta$ -Oxybuttersäure; Biochemische Zeitschr. **167**, 100, 1926.
- SNAPPER, I. und GRUENBAUM, A.: Ueber den Abbau der Diacetsäure in der Niere; Biochemische Zeitschr. **185**, 223, 1927.
- SPANNER, R.: Der Abkürzungskreislauf der menschlichen Niere; Beitrag zur Kenntnis der Leistungen zweiteilung ihres gefässsystems; Klin. Wochenschrift **16**, 1421, 1937.
- STARLING, E. H. and VERNEY, E. B.: The secretion of urine as studied on the isolated kidney; Proceedings of the Royal society of London, **97**, 321, 1925.
- STILLING, H.: Ueber den Zusammenhang von hyaliner und amyloider Degeneration in der Milz; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **103**, 21, 1886.
- STOCH, A. W. VON: Versuch einer Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus, 1828.
- STOUDENSKY, A.: Ueber die Nierenpapillennekrose bei Hydronephrose; Zeitschrift für Heilkunde, **20**, 259, 1899.
- STRAUS, L.: Contribution à l'étude des lésions histologiques du rein dans le diabète sucré; Arch. de physiologie normale et pathol., 342, 2e semestre, 1885.
- STRAUSZ, A.: Ueber Paramyloidose; Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie, **291**, 219, 1933.
- STRAUSZ, L.: Der Einfluss des Diabetes auf die Erkrankungen der Niere; Zeitschrift für urologische Chirurgie; **34**, 190, 1932.
- TENDELOO, N. PH.: Allgemeine pathologie, Berlin, 1919.
- TROUSSEAU, A.: Recherches sur les accidents diabétiques, Paris, 1864.
- UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, 1925.
- WALDENSTRÖM, H.: Ueber das Entstehen und Verschwinden des Amyloids beim Menschen; Klin. Wochenschrift, **6**, 2235, 1925.
- WARBURG, E.: Some cases of diabetic coma, complication with uraemia and some remarks on the previous history of the diabetic coma; Acta med. Scandinavica, **51**, 301, 1925.
- WARREN, S.: The effect of insulin on pathologic glycogen deposits in diabetes
- WARREN, S.: The effect of insulin on pathologic glycogen deposits in diabetes mellitus; Amer. j. of the medical sciences, **179**, 482, 1930.
- WEARN, J. R. and RICHARDS, A. N.: Observation on the composition of glomerular urine with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubulus; Amer. j. of physiology, **71**, 209, 1924.
- WILBRANDT, W. und LASZT, L.: Untersuchungen über die Ursachen der selek-

- tiven Resorption der Zucker aus dem Darm; Biochemische Zeitschrift, **259**, 398, 1933.
- ZIMMERMANN, K. W.: Ueber den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere; Z. für mikroskopisch-anatomische Forschung; **18**, 520, 1929.
- ZUNTZ, N.: Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes; Arch. für Physiologie, 570, 1895.







## STELLINGEN.

1

Wordt bij de operatie van een aan paroxysmale hypoglycaemie lijdenden patiënt geen gezwel in de staart van het pancreas gezien of gevoeld, dan is men alvorens tot partieele pancreasresectie over te gaan verplicht, het duodenum te mobiliseeren om den kop van het pancreas aan een nauwkeurig onderzoek te onderwerpen.

2

Het is juister de ijle, blazige, met glycogeen gevulde cellen, die men in het tubulair apparaat van aan diabetes mellitus lijdende personen aantreft, als de cellen van Armanni-Ehrlich dan als die van Armanni-Ebstein te betitelen.

3

Bij het opgeven van de doodsoorzaak bij neonati wordt te weinig gedacht aan het congenitaal vitium cordis.

4

Leverpunctie is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel en brengt, mits door deskundigen uitgevoerd, vrijwel geen gevaren met zich mede.

5

Het onderscheid tusschen amyloid en hyaline verdient herziening.

6

De therapie van de loslating der placenta dient conservatief te zijn.



7

Het verdient aanbeveling in die gevallen, waarin bij personen onder de 40 jaar partieele uterusamputatie noodzakelijk is, uteruslijmvlies in de stomp te implanteeren.

8

De hyperpigmentatie van huid en slijmvliesen bij de ziekte van Addison is een gevolg van onvoldoende functie van de bijnierschors.

9

Het voorkomen van diabetes mellitus na acute pancreasnecrose is niet als een gevolg van deze necrose op te vatten.

10

Wanneer een pneumonie ondanks behandeling met sulfapyridine een doodelijk verloop heeft, moet aan de mogelijkheid van anaphylaxie onder invloed van het sulfapyridine worden gedacht.

11

Het nicotinezuur is te beschouwen als het provitamine van het nicotinezuuramide (de "pellagra preventive factor"), doch geeft in dien vorm toegediend verschijnselen, die bij het gebruik van het nicotinezuuramide achterwege blijven.

12

Het cavum septi pellucidi ontstaat waarschijnlijk door een verweeking in de embryonale lamina terminalis.











