



Over de pathogenese van de bacteriële endocarditis

<https://hdl.handle.net/1874/364188>

A. qu. 192, 1943

OVER DE PATHOGENESE VAN DE
BACTERIËLE ENDOCARDITIS

J. I. TERPSTRA

OVER DE PATHOGENESE VAN DE
BACTERIËLE ENDOCARDITIS

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0486 6475

Diss. Utrecht 1943

OVER DE PATHOGENESE VAN DE BACTERIËLE ENDOCARDITIS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE VEEARTSENIJKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG
VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS L. VAN VUUR-
REN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER
LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSI-
TEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER VEEARTSENIJKUNDE TE
VERDEDIGEN OP DONDERDAG 29 JULI 1943
DES NAMIDDAGS TE 3 UUR

door

JAN IDO TERPSTRA

geboren te Finkum

KEMINK EN ZOON N.V. — OVER DEN DOM — UTRECHT



AAN MIJN VADER

Het verschijnen van dit proefschrift verschafft mij de gelegenheid, U, Hoogleraaren en Docenten in de Faculteit der Veeartsenijkunde te danken voor het van U genoten onderwijs.

U, Hooggeleerde Schornagel, Hooggeachte Promotor, zeg ik in het bijzonder hartelijk dank voor al de steun, die U mij in de jaren, nadat ik Utrecht verlaten heb, bij mijn werk hebt verleend. De vele malen dat ik in Uw Instituut gastvrijheid heb mogen genieten zal ik mij steeds dankbaar weten te herinneren.

Hooggeleerde Krediet, ook U ben ik veel dank verschuldigd. Een belangrijk deel van dit proefschrift toch werd in Uw Instituut bewerkt. De wijze, waarop U steeds aan mijn wensen tegemoet kwam, waardeer ik in hoge mate.

Hooggeachte Schultze, de hartelijke wijze, waarop Gij mij met Uw veelzijdige kennis bij het bewerken van sommige delen van dit onderzoek tegemoet zijt gekomen, was voor mij van grote waarde.

Zeergeleerde Meyling, bij de richting, waarin dit onderzoek verliep, is Uw steun onmisbaar gebleken. Gij hebt deze steeds volop en op de meest prettige wijze verleend en hebt mij daardoor ten zeerste verplicht.

Zeergeleerde Houthuis, dit onderzoek is aangevangen en beëindigd in het laboratorium van het Openbaar Slachthuis te Rotterdam. Zonder overdrijving mag ik zeggen, dat dit werk niet tot stand zou zijn gekomen, indien Gij mij niet in velerlei opzicht tegemoet was gekomen. U hebt hiervoor mijn oprechte dank.

Geachte Collegae van het Openbaar Slachthuis te Rotterdam, ik betuig U mijn hartelijke dank voor het verzamelen van materiaal, waarbij U mij behulpzaam zijt geweest. Een bijzonder woord van dank aan collega Dr. Diemont, die mij in meer dan één opzicht bij dit onderzoek steunde.

Hartelijke dank ben ik ook verschuldigd aan de Heer van der Zweep, die de tekeningen met grote toewijding heeft verzorgd en de Heren van Smalen, Dik, van Vliet en

v a n d e r W a a r d, die de vele technische werkzaamheden met vaardigheid hebben verricht.

Tenslotte betuig ik allen in mijn vroegere en tegenwoordige werkring, die een snelle voltooiing van dit proefschrift hebben bevorderd mijn grote erkentelijkheid.

INHOUD

INLEIDING	1
HOOFDSTUK I	
De Histologie der hartkleppen	3
HOOFDSTUK II	
De bloedvatenvoorziening der hartkleppen	10
HOOFDSTUK III	
De uitbreiding van het autonome zenuwstelsel in de hartkleppen.	26
HOOFDSTUK IV	
De beginstadia der bacteriële endocarditis	51
HOOFDSTUK V	
De Pathogenese der bacteriële endocarditis in verband met gegevens uit de literatuur en de in de vorige hoofdstukken beschreven bevindingen	63
SAMENVATTING EN CONCLUSIES	87
LITERATUURLIJST	91

INLEIDING

Zowel van medische als van veterinaire zijde geniet de aetiologie en in verband daarmee de pathogenese der bacteriële endocarditis nog steeds een warme belangstelling.

Voor de humane pathologie verklaart Perry (1936) dit in zijn monographie „Bacterial Endocarditis” als volgt:

In het begin slechts als een curiositeit beschouwd zonder klinisch belang, werd de bacteriële endocarditis later, door verbeterde onderzoekingsmethoden, als een betrekkelijk gemakkelijk te diagnostiseren ziektebeeld herkend. Met de opkomst der bacteriologie was de hoop hierop gevestigd in verband met de therapie. Al de pogingen in deze richting ondernomen faalden echter, zodat men nu de sleutel van het probleem tracht te zoeken in een afdoende prophylaxe door de studie van de aetiologische factoren.

Bepaalt zodoende bij de mens de aetiologie uit een oogpunt van ziektebestrijding de heersende richting van onderzoek, van veterinaire zijde trekt deze aetiologie vooral de aandacht in verband met de vraag, hoe men van algemeen pathologisch standpunt het feit zal moeten verklaren, dat in het ene geval tijdens een infectie zich wel een ontsteking van het endocard ontwikkelt en in het andere geval niet.

Zo mogelijk iets bij te dragen tot een beter begrip van het ontstaan van dit ziektebeeld in het algemeen, is het doel van het volgende onderzoek.

Hierbij zal dus geen aandacht worden besteed aan de vraag, waarom de endocardlaesies zich bij een gegeven situatie meer op de ene plaats ontwikkelen dan op de andere, maar zal in het bijzonder nagegaan worden, welke voorwaarden voor de totstandkoming van een bacteriële endocarditis in het algemeen belangrijk moeten worden geacht.

Getracht zal worden door de studie van het histologisch preparaat en een kritische beschouwing van de literatuur op dit gebied tot een duidelijker inzicht te komen.

Doordat de endocardlaesies zich in verreweg de meeste gevallen ontwikkelen aan de hartkleppen, zijn uitsluitend hartkleppen in het onderzoek betrokken. Hiervoor werden hartkleppen onderzocht die afkomstig waren van dieren, waarvan soms enkele, soms ook alle kleppen macroscopisch de bekende vegetaties vertoonden en werd vooral aandacht besteed aan afwijkingen, die als beginstadia der bacteriële endocarditis mochten worden opgevat.

Om tot beter begrip van deze afwijkingen te geraken, scheen het niet onmogelijk, dat een histologisch onderzoek van het normale klepweefsel verhelderend zou kunnen werken, omdat van verschillende zijden het voorkomen van een bacteriële endocarditis in verband is gebracht met bijzondere voorwaarden, die door dit klepweefsel zouden worden geschapen.

Bij het nalezen van de literatuur op dit gebied, blijken in het verleden vooral endotheel- en bindweefselcellen in het centrum der belangstelling te hebben gestaan, terwijl ook aan het aantonen van bloedvaten aandacht is besteed in verband met de vraag of bacteriën de kleppen infecteren via de coronairvaten, dan wel vanaf het hartlumen.

Daarnaast heeft men zich echter, voor zover bekend, nooit de vraag voorgelegd of lokaal aanwezige nerveuze elementen de ontwikkeling van een bacteriële endocarditis zouden kunnen beïnvloeden, hoewel de belangrijke rol van het autonome zenuwstelsel in de peripherie voor tal van physiologische en pathologische processen elders in het lichaam, duidelijk is gebleken.

Uit al deze overwegingen ontwikkelde zich het beoogde onderzoek, waarbij het rund als object werd gekozen tot de studie van:

1. de histologie der hartkleppen.
2. de bloedvatenvoorziening der hartkleppen.
3. de uitbreiding van het autonome zenuwstelsel in de hartkleppen.
4. de beginstadia der bacteriële endocarditis, terwijl vervolgens

de pathogenese der bacteriële endocarditis in verband met gegevens uit de literatuur en de in de vorige hoofdstukken opgedane bevindingen, aan een uitvoerige beschouwing werd onderworpen.

HOOFDSTUK I

DE HISTOLOGIE DER HARTKLEPPEN

Voor het histologisch onderzoek der hartkleppen van het rund diende materiaal van dieren, waarvan de leeftijd varieerde van 1—10 jaar. Kort na de dood van het dier werden de kleppen gefixeerd in 10 procent formaline, waarna van verschillende delen dunne paraffinecoupes werden vervaardigd. Deze coupes werden op de gebruikelijke wijze met haemaluin-eosine en volgens van Gieson gekleurd, terwijl zij door middel van resorcine-fuchsine op het voorkomen van elastische vezels werden onderzocht.

Uit de literatuur (Benninghoff (1930), Gröss en Kugel (1931), Tandler (1913), Mönckeberg (1904), waarin men bijna uitsluitend gegevens vindt over de hartkleppen van de mens, en uit een oppervlakkige beschouwing van het histologisch preparaat der kleppen bij het rund blijkt al spoedig, dat men in de atrio-ventriculaire en semilunaire kleppen van mens en rund verschillende weefsellagen kan onderkennen en dat er bij beide grote overeenkomst is in de bouw der kleppen.

Niet altijd verhouden de weefsellagen zich bij de verschillende individuen op precies dezelfde wijze, ook zijn zij niet steeds even duidelijk te onderkennen. Individuele en leeftijdsverschillen spelen hierbij zeker een rol. Zo kan b.v. gezegd worden, dat in het algemeen de laagsgewijze bouw bij oudere dieren meer uitgesproken is dan bij jongere. Bovendien bestaan er histologische verschillen tussen de atrio-ventriculaire en semilunaire kleppen van de linker en van de rechter harthelft, welke voornamelijk hierin hun oorzaak vinden, dat de mitralis en de aortakleppen meer omvangrijk zijn dan de tricuspidalis en de pulmonale kleppen, doordat verschillende lagen der linkszijdige kleppen dikker zijn, dan die der rechtszijdige.

Deze beperkingen in acht genomen, blijft het echter mogelijk een vrij algemeen geldende onderverdeling in bepaalde weef-

sellagen der klep te maken, die van nut zal blijken te zijn bij de bespreking van processen, die zich in bijzondere klepgebieden afspelen.

In het algemeen kan men dan zeggen, dat zowel de atrio-ventriculaire als de semilunaire klep van het rund voor een belangrijk deel opgebouwd wordt door een z.g. fibreus skelet, aan weerszijden waarvan zich elastische weefsellagen bevinden, terwijl het geheel omsloten wordt door een enkelvoudige endotheellaag. Aan de zijde, waar het bloed bij verslachte klep voorbijstroomt, dus bij de atrio-ventriculaire klep aan de boezemzijde, bij de semilunaire klep aan de kamerzijde is deze elastische laag het duidelijkst ontwikkeld; tussen deze en de fibrillaire bindweefsellaag bevindt zich een meer of minder los bindweefsel.

De atrio-ventriculaire klep.

Vlak onder het endotheellaagje, dat de klep aan de boezemzijde bekleedt en dat een voortzetting is van het boezemendocard en evenals dit opgebouwd is uit een enkelvoudige laag vrij platte cellen met een geringe hoeveelheid protoplasma, bevindt zich een uiterst dunne weefsellaag, die niet altijd als zodanig is te herkennen, maar over het algemeen gekarakteriseerd wordt door het voorkomen van zeer fijne vezeltjes. Vele van deze vezeltjes kleuren in het van Gieson-preparaat zwak rood, terwijl andere kleurloos blijven. Bovendien komen dunne elastische vezeltjes voor. De vrij spaarzaam aanwezige kernen zijn meest spoelvormig. Dit weefsellaagje is een voortzetting van een dergelijk subendotheliaal weefsel, dat zich onder het boezemendotheel bevindt. Naar de vrije rand toe is het steeds minder goed als afzonderlijk laagje te herkennen, totdat het tenslotte niet meer te onderscheiden is van het hier algemeen aanwezige weefsel.

Naar het inwendige der klep wordt het subendotheliale laagje begrensd door een bredere weefselstrook, die in het bijzonder gekarakteriseerd is door het voorkomen van elastische vezels, die geleidelijk op een bepaalde afstand van het

oppervlak een maximum van dichtheid bereiken. Verscheidene vrij zware elastische vezels verlopen van de basis in de richting van de vrije rand. Tussen de elastische vezels bevinden zich zware collagene vezelbundels. Een bijzonderheid van deze weefsellaag is verder het voorkomen van spierelementen, die aan de aanhechtingsrand verschijnen in de vorm van aaneengesloten bundels, maar langzamerhand als afzonderlijk liggende vezels optreden, die door elastische netten omgeven zijn, totdat zij tenslotte geheel verdwijnen.

Deze weefsellaag, die terecht een elastisch-musculeuze laag genoemd mag worden, is daar het breedst, waar de chordae tendineae zich aan de tegenovergestelde zijde der klep, dus aan de kamerzijde hechten. Verscheidene collagene vezels, die van deze chordae uitstralen, helpen de elastisch-musculeuze laag meevormen. Soms ziet men, dat afzonderlijk verlopende spiervezels van deze laag met de collagene vezels tot in het begin der chordae lopen.

De kernrijkdom is evenals in de vorige laag matig, de kernen hebben alle een zelfde aspect.

Dicht bij de vrije rand gaat deze weefsellaag vervagen en lossen de meer krachtige in de lengte verlopende elastische vezels zich op in vele fijnere, die in allerlei richtingen uitstralen.

Onder de elastisch-musculeuze laag bevindt zich een meer of minder brede, enigszins losse bindweefsellaag, die basaal de in de klep uitstralende boezemmusculatuur omvat. Hierin treft men vrij krachtige collagene en elastische vezels aan. De kernrijkdom ten opzichte van de vorige laag is ongeveer dezelfde, maar naast vrij donkere spoelvormige, liggen hier ook meer ronde, verschillend grote kernen, welke vaak lichter getint zijn. Aan de basis krijgt het losse bindweefsel plaatselijk meermalen het karakter van vetweefsel. Een typisch kenmerk van deze laag is het voorkomen van bloedvaten, zowel arteriën als venen, die aan de basis het grootste lumen en de dikste wanden bezitten en tot dicht bij de vrije rand verlopen. Doorsneden van bloedvaten ziet men opvallend veel op die plaatsen, waar het losse bindweefsel in het begin der chordae uitstraalt, waarbij

zij het hier algemene vezelverloop volgen. Naar de vrije rand verandert het karakter dezer laag, doordat de kernrijkdom groter en de vezels fijner worden.

Onder de losse bindweefsellaag bevindt zich het z.g. klepskelet — de lamina fibrosa — de laag waaraan de klep voor een groot gedeelte haar dikte dankt. De lamina fibrosa bestaat uit dicht fibrillair bindweefsel, dat kernarm is. Zij ontspringt uit de annulus fibrosus en wordt door de uitstralende collagene vezels van de chordae versterkt. Elastische vezels werden in deze laag niet opgemerkt. Naar de vrije rand vermindert deze laag in omvang, totdat zij geleidelijk in het algemeen hier voorkomende weefsel overgaat.

Deze centrale lamina fibrosa wordt aan de onderzijde begrensd door een dun elastisch weefsellaagje, waarvan de meeste vezels overdwars lopen. Deze elastische vezels zijn hier minder krachtig dan in de elastische laag aan de boezemzijde, terwijl het weefsel ook een veel geringere dikte heeft. In meerdere preparaten ziet men dit elastische laagje onmiddellijk door de enkelvoudige endotheellaag overtrokken. Dikwijls evenwel is tussen dit endotheel en het elastische weefsel een duidelijk definieerbaar laagje zichtbaar, dat subendotheliaal in de chordae tendineae te vervolgen is. In dit laagje bevinden zich uiterst fijne vezeltjes, waarvan verscheidene in het van Gieson preparaat zwak kleuren. Fijne elastische vezels komen hier ook voor. Evenals in het subendotheliale laagje aan de boezemzijde, treft men ook hier spoelvormige meest donkere kernen aan.

De laagsgewijze bouw vervaagt in de buurt van de vrije rand meer en meer, doordat de verschillende lagen geleidelijk overgaan in een weefsel, dat gekenmerkt is door een ijlvezelige structuur, waardoor de talrijke kernen sterk op de voorgrond treden.

In dit weefsel is de kernrijkdom n.l. groter dan in elke andere weefsellaag der klep. De kernen zijn meestal spoelvormig, maar meer onregelmatig en hebben daarbij een enigszins opgeblazen aspect. Het protoplasma schijnt vaak aan één kernpool in een punt uitgetrokken en is als een fijn draadje te vervolgen, dat dan met een andere dergelijke kern kan samenhangen. Behalve

zeer dunne elastische vezeltjes treft men hier ook vezeltjes aan, die zich in het van Gieson-preparaat niet of zeer zwak kleuren. Een enkele maal werd hier tevens een doorsnee van een fijn capillairtje waargenomen.

Dit weefsel, dat door Tretjakoff (1928) als „basophiles Gallertgewebe” wordt betiteld, toont van de verschillende kleplagen de meeste overeenkomst met het ijle subendotheliale weefsel, dat in een belangrijk deel der klep als een afzonderlijk laagje was te herkennen.

De semilunaire klep.

Reeds bij een zwakke vergroting kan men in een groot deel der klep drie vrij scherp begrensde weefsellagen onderscheiden en wel één aan de ventrikelzijde, één aan de kant, die de sinus Valsalvae begrenst en een centraal gelegen laag.

Aan de ventriculaire weefsellaag ziet men vaak onder het endotheel, dat de klep aan deze zijde bekleedt en dat evenals het ventriculaire endocard bestaat uit een enkelvoudige laag vrij platte cellen met matig veel protoplasma, een dunne zône, waarin naast zwakke collagene, uiterst dunne elastische vezeltjes voorkomen en die hierdoor een ijl aspect heeft. In deze zône bevinden zich matig veel, voor het merendeel spoelvormige kernen.

Meermalen ziet men echter de ventriculaire laag in het van Gieson-preparaat als een vrij uniform weefsel, waarin zware collagene vezels voor het grootste deel in de lengterichting, d.w.z. van de basis naar de vrije rand, dicht op elkaar gepakt verlopen. In de meest inwendige zône dezer laag komen in een belangrijke, doch variabele uitbreiding van de basis naar de vrije rand spierelementen voor, die basaal als aaneengesloten bundels, peripheer meer afzonderlijk tussen de collagene bundels verlopen. Door uit elkaar gaan der collagene vezels wordt deze laag in het midden der klep in de omgeving van de vrije rand, dus in de buurt der noduli Arantii minder duidelijk definieerbaar en gaat geleidelijk in het hier aanwezige weefsel over. De kernrijkdom dezer laag is matig, de kernen zijn meest ovaal tot spoelvormig en donker getint.

In het elastica-preparaat ziet men, even van het endotheel verwijderd, krachtige voor het grootste deel in de lengterichting verlopende vezels, die een dichte elastische laag vormen. Bij nadering van de nodulus, stralen deze elastische vezels in vele fijnere uiteen, zodat in het weefsel van deze nodulus vrij veel uiterst fijne elastische vezels aanwezig zijn.

Deze elastisch-musculeuze laag aan de ventrikelzijde van de semilunaire klep is dus geheel te vergelijken met een overeenkomstige laag van de atrio-ventriculaire klep aan de boezemzijde.

Het weefsel, dat hierop volgt is een losse bindweefsellaag, die van de basis naar de vrije rand tamelijk sterk in breedte kan variëren. In het van Gieson-preparaat treft men hier matig fijne collagene vezels aan, die in hoofdzaak in de lengterichting verlopen. Aan de basis bevindt zich af en toe plaatselijk vetweefsel. Zowel bij de aorta- als bij de pulmonale klep ziet men aan de basis in deze laag doorsneden van bloedvaten, maar terwijl deze in de aortaklep tot de basis beperkt blijven, verlopen de bloedvaatjes in de pulmonale klep tot over de helft der klephoogte. Regelmatig kan men ongeveer in het midden dezer laag een strookje spierelementen waarnemen, die aan de basis meer als aaneengesloten laag, naar de vrije rand als afzonderlijke bundels en cellen verlopen, totdat zij ongeveer op de helft der klephoogte geleidelijk verdwijnen. De spierelementen zijn omgeven door dicht op elkaar gepakte collagene vezels, die hierdoor en doordat zij zwaarder zijn dan de overige collagene vezels der losse bindweefsellaag, duidelijk in het oog vallen.

In de losse bindweefsellaag treft men matig veel kernen aan, die meestal intensief gekleurd en spoelvormig zijn. In het middelste klepdeel, maar ook meer of minder zijdelings hiervan, verandert het karakter dezer laag in de richting van de vrije rand. De vezeltjes worden fijner en zijn in het van Gieson-preparaat kleurloos of zwak gekleurd. De kernen, die meer bleek en opgeblazen worden en vaak onregelmatig spoelvormig zijn, treden meer op de voorgrond. Het meest typisch en van de grootste uitbreiding is dit weefsel in de nodulus Arantii,

waar het bijna de gehele weefselmassa uitmaakt. Het is dit weefsel, waarin de verschillende zônes naar de vrije rand toe voor een groot deel geleidelijk overgaan en dat evenals het in het periphere deel der atrio-ventriculaire klep aanwezige weefsel door T r e t j a k o f f als „basophiles Gallertgewebe” wordt aangeduid.

In het elastica-preparaat vindt men tamelijk veel vrij sterke en zwakkere vezels, die in verschillende richtingen door het losse bindweefsel lopen, maar waarbij de lengterichting overheerst.

Vrij zware elastische vezels omgeven de spierelementen. In de richting van de vrije rand en in de nodulus bevinden zich talrijke fijne tot zeer fijne elastische vezeltjes. Door een ijl dwarsverlopend vezelnetwerk vormen de elastische draden een afsluiting naar de begrenzende arteriële laag.

Deze derde aan de arteriezijde gelegen laag, die soms zo omvangrijk kan zijn, als de beide vorige tezamen, bestaat uit een dichtvezelig weinig celrijk weefsel, waarvan de afzonderlijke vezels vaak niet meer als zodanig te herkennen zijn. In de meeste preparaten is te zien, dat dit pezige weefsel van de enkelvoudige endotheellaag, die de klep aan deze zijde bekleedt, gescheiden is door een fijn subendotheliaal weefsellaagje, dat zich op dergelijke wijze verhoudt als de aan de ventrikelzijde gelegen subendotheliale zône en dat door een fijne doch duidelijke lamina elastica van het peesweefsel gescheiden is. In bepaalde krommingen van het oppervlak, die veroorzaakt worden, doordat het peesweefsel meer of minder ver naar het lumen van de sinus uitsteekt, kan het subendotheliale laagje een behoorlijke dikte vertonen. De zware collagene vezels, die de derde laag in hoofdzaak vormen, zijn verenigd tot bundels, die ongeveer evenwijdig aan de vrije rand verlopen. In de meer periphere en meer zijdelingse klepdelen vormen zij het grootste deel der klep. Van het losse bindweefsel stralen dunnere collagene vezels, veelal ook tot bundeltjes verenigd, hierin uit. In de buurt van de vrije rand in het midden der klep wordt de peeslaag minder regelmatig en wordt grotendeels met het subendotheliale laagje opgenomen in het hier aanwezige kernrijke ijle weefsel.

HOOFDSTUK II

DE BLOEDVATEN DER HARTKLEPPEN

De schijnbaar zo eenvoudige vraag, of hartkleppen gevasculariseerd zijn, is in de loop der jaren zeer verschillend beantwoord en nog steeds schijnt hieromtrent het laatste woord niet gesproken.

De levendige interesse voor dit onderwerp is ontstaan, doordat van bepaalde zijde gepropageerd werd, dat de aetiologische factor van de bacteriële endocarditis, via de coronairvaten de hartkleppen zou bereiken. Vooral van deze zijde is dus getracht bloedvaten in de kleppen aan te tonen. In hoofdzaak is hierbij de belangstelling geconcentreerd geweest op de hartkleppen van de mens, terwijl aan die der dieren, in het bijzonder van varken en rund, voornamelijk aandacht is besteed als het er om ging de te volgen techniek voor het aantonen van bloedvaten in de hartkleppen van de mens te onderzoeken.

Alvorens tot de beschrijving van de resultaten van eigen onderzoek bij het rund over te gaan is een korte beschouwing over werkwijze en resultaten, bij mens en dier in dit opzicht bereikt, op zijn plaats. *L u s c h k a* (1851) was een der eersten, die in de atrio-ventriculaire en semilunaire kleppen van de mens bloedvaten beschreef. Hij injecteerde hiertoe de coronairvaten met een soort lak en zag dat enkele bloedvaatjes zich in het klepweefsel vertakten en onder meer anastomoseerden met bloedvaten, die van de papillairspieren uit door de chordae tendineae trokken. Over het algemeen werden deze bevindingen in de eerste jaren, die hierop volgden, niet bevestigd (zie *J o s e p h*; 1858).

In 1886 onderzocht *C o e n* de kleppen van honden en van menselijke foetus en kinderen tot 1 jaar. Hij injecteerde de coronairvaten bij een temperatuur van 40—50° C met Berlijns blauw. Zijn conclusie was, dat semilunaire kleppen van mens en hond geen bloedvaten bevatten, maar dat bloedvaten aan de basis der atrio-ventriculaire kleppen een dicht netwerk vormen,

waarvan 3-4 hoofdtakken lopen naar de aanhechtingsplaats der chordae tendineae. Anastomosen van deze vaten met bloedvaten, welke in de chordae tendineae lopen zag hij echter nooit.

Von Langer (1887), die bij harten van mensen van verschillende leeftijd, op ongeveer dezelfde wijze werkte als Coen, vestigde de aandacht op de aanwezigheid van vaten in verband met het voorkomen van spiervezels.

In de jaren, die hierop volgden, werd hierdoor in brede kring [Nussbaum (1912), Tandler (1913)] het volgende aanvaard:

Tijdens het ontwikkelingsproces van het foetus bevatten de atrio-ventriculaire kleppen spiervezels en dienovereenkomstig ook bloedvaten. Met het verdwijnen der spiervezels verdwijnen echter de bloedvaten in de kleppen zowel als in de chordae tendineae. Zij oblitereren langzamerhand. De semilunaire kleppen bevatten geen bloedvaten. De atrio-ventriculaire kleppen van rund en varken zijn meer uitgebreid gevasculariseerd dan die van de mens.

In de periode, die hierop volgt, worden door toepassing van een betere techniek nieuwe resultaten gemeld. Stoffen als carmijn-gelatine en inkt worden nu na de rigor mortis bij bepaalde temperatuur en onder een bepaalde druk gedurende zekere tijd door de coronairvaten gespoten, waarna tenslotte de al of niet gefixeerde klep, soms na door ophelderende agentia gevoerd te zijn, wordt bestudeerd.

Deze experimenten, waarvan vooral die van Bayne-Jones (1917) en Kerr en Mettier (1928) sterk de aandacht trekken, werden bij varken, rund en mens verricht. Zij geven aanleiding tot de volgende conclusies:

De verdeling van de bloedvaten in de hartkleppen van mens, rund en varken is in hoofdzaak dezelfde. De kleppen van het varken zijn verreweg het sterkst, die van de mens het minst gevasculariseerd. Lang niet elke hartklep van de mens bevat bloedvaten. De individuele verschillen zijn groot. Aortakleppen schijnen moeilijker te injiciëren dan de pulmonale kleppen. De bloedvatenverdeling in de atrio-ventriculaire kleppen is ongeveer gelijk aan die, welke reeds door Coen werd aan-

gegeven. De bloedvaten der semilunaire kleppen verlopen vanaf de aanhechtingsranden tot ongeveer halverhoogte der klep.

Gross (1931) daarentegen, staat aan de hand van de resultaten bij 700 door hem geïnjecteerde mensenharten met bariumsulfaat-gelatine zeer sceptisch tegenover de aanwezigheid van bloedvaten in de normale hartklep van de mens. In minstens 18% der door hem onderzochte gevallen zag hij n.l. wel een of meer kleppen bloedvathoudend, maar bij histologisch onderzoek bleek slechts 2% dezer kleppen normaal te zijn.

In 1936 en 1937 volgen nu de publicaties van Wearn, Bromer en Zschiesche. Alvorens te injecteren, masseren zij de harten om er zoveel mogelijk bloed uit te drukken. Daarna worden deze 24—48 uur in de ijskast bewaard en vlak voor de injectie op een temperatuur van 38° C gebracht. Door canules in de coronairarteriën te brengen, wordt eerst zoveel mogelijk lucht uitgezogen, waarna inkt met gelijke delen water verdund in de arteriën wordt gespoten. Daarna worden de kleppen gefixeerd in formaline, doorzichtig gemaakt volgens de Spalteholz-methode, waarna van verschillende delen coupes worden gemaakt. Zij merken op, dat het lang niet eenvoudig is een klep als normaal te definiëren, omdat men hierbij rekening moet houden met het voorkomen van verschillende structurele, niet-ontstekingsachtige variaties, welke aan het individu of de leeftijd gebonden kunnen zijn. Het is vaak moeilijk deze veranderingen te scheiden van ontstekingen. Als criteria voor een abnormale klep beschouwen zij: het voorkomen van actieve of georganiseerde ontstekingen, fibroplastische proliferaties, re-duplicaties van elastische draden en de aanwezigheid van dikwandige bloedvaten met of zonder exsudaat. In het geheel werden 333 mensenharten geïnjecteerd. Hiervan waren 255 normaal. De resultaten waren de volgende:

	percent. voorkomen van klepvascularisatie				totaal
	mitralis	tricus- pidalis	semilun. aortae	semilun. pulmon.	
78 met ac. of genezen ontst.)	82	51	27	37	88
255 normale	50	31	5	14	66

Hoewel dus een belangrijk hoger percentage der ontstoken kleppen vaathoudend was, blijkt toch ook uit deze tabel, dat een belangrijk deel der normale kleppen gevasculariseerd is. Met betrekking tot de leeftijd komen zij tot de volgende conclusie: de vascularisatie der kleppen neemt met de leeftijd toe en wel meer in die zin, dat in reeds gevasculariseerde kleppen het capillairnet zich langzamerhand uitbreidt, dan wel dat voorheen niet gevasculariseerde kleppen bloedvathoudend zouden worden. Deze bevindingen mogen volgens hen niet aldus uitgelegd worden, dat in deze gevallen de klep zetel van genezen of occulte ontstekingsprocessen was.

Winternitz, Thomas en Le Compte (1938) volgen in hoofdzaak de door Wearn en zijn medewerkers gebezigde techniek en doen zeer uitvoerige onderzoekingen over de bloedvatenvoorziening van de vaatwand in het algemeen.

Zij onderzochten normale en afwijkende vaten van mens, rund, varken, geit en andere dieren en tevens, maar in mindere mate, de hartkleppen dezer dieren. De injectievloeistof („Higgins engrossing ink”) werd hiertoe in de bloedvaten geperst, waarna de vaatwand opengesneden, opgehelderd en soms, nadat de adventitia verwijderd was, onderzocht werd. In één geval zagen zij juist beneden het intima-oppervlak bij druk een luchtbel op en neer lopen. Een micropipet met inkt gevuld, welke in de buurt van deze luchtbel op het oppervlak van de intima werd geplaatst, deed een groot capillairnetwerk zichtbaar worden. Uit deze bevinding ontwikkelden zij een techniek, waardoor zij in de normale runder-aorta tal van intimale stomata konden aantonen, die de uitmonding van zeer fijne vaatjes voorstelden, welke zich in de inwendige vaatlagen vertakten. Deze vaatjes anastomoserden met vertakkingen van de adventitiële vaten, welke tot in de media doordringen. Tevens zagen zij, dat het aantal vaatjes, dat direct van het lumen van het oudervat komt, sterk afhankelijk is van de leeftijd van het individu, en eventueel van de ziekte van de vaatwand. Vaten van seniele individuen, die de gebruikelijke verdikkingen vertoonden, maar geen proliferatieve veranderingen der intima, bleken sterk gevasculariseerd.

Bij het onderzoek van de hartkleppen van de mens werd af en toe een zeer simpele verdeling van de bloedvaten gevonden, zoals regelmatig in de kleppen van het rund werd aangetroffen. In andere gevallen werden daarentegen in het geheel geen bloedvaten gezien. Zij achten het zeker, dat afwijkende kleppen een sterkere vascularisatie vertonen dan normale, maar dat er daarnaast een correlatie is tussen het voorkomen van algemene vaatziekten en verhoogde vascularisatie van de overigens normale hartkleppen.

Een tot nu toe onbeschreven bron van vaten, waarbij deze het lichaam der klep binnentreden direct van het endocardoppervlak af, toonden zij soms aan zowel in de atrio-ventriculaire als in de semulinaire kleppen.

Deze laatste bevinding doet de vraag rijzen of deze aan het oppervlak van het endocard ontspringende vaatjes met de coronairstroom verbonden zijn, analoog aan de verhoudingen in de vaatwand.

In dit verband zijn de gegevens van belang, die J. S. de Windt (1942) verstrekt in zijn proefschrift, dat gewijd is aan de vasa cordis minima. Hieraan zij het volgende ontleend:

De arteriae en venae coronariae staan in directe verbinding met de holten van het hart. Zij zijn onderling behalve door capillairen ook door wijdere arterio-veneuze anastomosen verbonden.

Alle kleine vaatjes van het hart, die niet tot de coronairvaten behoren, worden vasa minima genoemd. Hiervan worden drie soorten onderscheiden:

- 1° de vasa Vieusenii, kleine terminale takjes van de art. coronariae, waardoor deze met de holten van het hart direct in verbinding staan. Zij zijn prae-capillair.
- 2° de venae Thebesii, kleine vaatjes, waardoor de venae coronariae direct met de holten van het hart in verbinding staan (voornamelijk met het rechter hart) buiten de sinus coronarius om. Deze vaatjes zijn post-capillair.
- 3° de vasa minima subendocardialia, kleine boomvormig vertakte vaatjes in de eerste lagen onder het endocard gelegen.

Er zijn overgangen van deze vaatjes met de venae Thebesii, die als zodanig met coronairvenen samenhangen.

Naar de bloedvatenverdeling der klep heeft de Windt echter geen onderzoek ingesteld.

Uit dit literatuuroverzicht is dus het volgende op te maken:

- 1° sommigen zijn er overtuigend in geslaagd in hartkleppen van mens, rund en varken bloedvaten aan te tonen.
- 2° bloedvaten in de atrio-ventriculaire kleppen van rund en varken zijn meer regelmatig en in grotere hoeveelheid aan te tonen dan in de hartkleppen van de mens. Voor zover men mag spreken van een bloedvatenschema, is dit bij mens en dier vrijwel gelijk.
- 3° ontstekingen der klep en waarschijnlijk ook leeftijd van het individu zijn factoren, die naast andere onbekende redenen de vascularisatie der klep gunstig beïnvloeden.
- 4° in de vaatwand, b.v. van de aorta van het rund, werd een communicatie tussen vaatjes geconstateerd, welke vaatjes eenerzijds van de vasa vasorum uit, anderzijds vanaf het intima-oppervlak het weefsel van de vaatwand verzorgen.
- 5° er is een directe communicatie tussen de coronairvaten en de holten van het hart.
- 6° in enkele gevallen werden ook in de atrio-ventriculaire en semilunaire kleppen vaatjes geconstateerd, welke van het hartlumen, respectievelijk van de boezem- en ventrikelzijde, door het endocard het klepweefsel bereiken.

Eigen onderzoek.

Ter nadere bevestiging van enkele dezer conclusies en zo mogelijk tot waarneming van enkele bijzonderheden in de vaatverhoudingen der kleppen van het rund werd nu door eigen experimenten de vascularisatie der kleppen van het rund bestudeerd.

Techniek:

Het onderzoek werd uitgevoerd:

- a. zonder opspuiting der coronairarteriën met kleurstoffen.
- b. met opspuiting der coronairarteriën met kleurstoffen.

De hartkleppen, waarvan de bloedvaten niet met kleurstoffen waren opgespoten, werden ongefixeerd onderzocht na opheldering in glycerine of na formaline-fixatie en opheldering in cederolie.

De injecties met kleurstoffen werden in 10 gevallen verricht. De leeftijden der dieren waarvan deze harten afkomstig waren, varieerden van 1—10 jaar. De techniek, welke hierbij gevolgd werd, was in hoofdzaak die, welke door *Wearn* en zijn medewerkers is aangegeven. Het door hen aangewende instrumentarium — een tank, van waaruit de injectievloeistof onder regelbare druk met behulp van glazen buisjes vanaf de oorsprongplaatsen in de coronairarteriën kon worden geperst — werd met behulp van de technische aanwijzigingen van *Dr. Diemont* zoveel mogelijk nagebootst. De druk, welke verschillend lange tijd (5—15 min.) werd aangewend, varieerde van 200—600 mm kwik. Als injectievloeistof werd copieerinkt gebruikt, die met 8 delen physiologische keukenzoutoplossing werd verdund.

Hierna werden de kleppen uitgesneden, gefixeerd in formaline en via alcoholen in cederolie overgebracht. De aldus doorzichtig gemaakte preparaten werden nu met behulp van het prepareermicroscop bij een 20—40-malige vergroting onderzocht.

Ter contrôle werden van vele kleppen paraffinecoupes gesneden welke met haemaluin-eosine of volgens *van Gieson* werden gekleurd.

De resultaten van dit onderzoek waren de volgende:

Atrio-ventriculaire kleppen.

Reeds uit de waarneming van een eenvoudige coupe van een hartklep is het direct duidelijk, dat een atrio-ventriculaire klep van het rund bloedvaten bevat, welke zich in een groot deel der klep uitstrekken. In een coupe, welke loodrecht op het oppervlak in de richting van basis naar vrije rand wordt gesneden, ziet men in de losse bindweefsellaag tal van met endotheel beklede ruimten, welke meer of minder sterk met bloedcellen

gevuld, zich voordoen als doorsneden van arteriën, venen en capillairen. Deze bloedvaten vindt men het talrijkst in het losse bindweefsel aan de basis van de klep en in dit bindweefsel waar de chordae tendineae zich aan de klep hechten. Maar ook door het eenvoudig bekijken van in glycerine opgehelderde preparaten onder het prepareermicroscop kan men in vele gevallen bloedvaten en hun vertakkingen zien, doordat het bloed in dit medium zijn kleur behoudt tegenover de kleurloze achtergrond der klep.

De beste methode echter, welke de uitbreiding der bloedvaten in de verschillende delen van de klep laat zien is die, waarbij na injectie der coronairvaten, de opgehelderde klep bij zwakke vergroting wordt onderzocht. Men ziet hierbij de bloedvaten, doordat de kleurstof zich aan de inwendige wandbekleding hecht, als grijze lijnvormig omschreven ruimten van verschillende kaliber in het doorzichtige klepweefsel verlopen en zich op verschillende wijzen en in verschillende richtingen vertakken. Toch blijkt meermalen uit het feit, dat sommige vaatjes in het doorzichtige preparaat abrupt kunnen eindigen, dat lang niet alle vaten der klep geïnjectieerd worden. Op grond van deze waarnemingen, waarop ook *Wearn* en zijn medewerkers wijzen, en door de herhaaldelijk aangevoerde zienswijze van hen, die bloedvaten in kleppen wisten aan te tonen, dat zich bij de vascularisatie der klép individuele verschillen voordoen, was het onmogelijk te bepalen of de eene atrio-ventriculaire klep als regel meer bloedvaten bevat dan de andere. Het aantal onderzochte gevallen was hiervoor trouwens ook te klein. Veeleer kon worden gezegd, de boven geuite beperking in acht genomen, dat van een verschil in rijkdom aan bloedvaten der verschillende atrio-ventriculaire kleppen niets bleek. Over het algemeen liet zich de verdeling der bloedvaten in de klep als volgt aanzien:

Verscheidene vrij wijde bloedvaten treden aan de basis het klepweefsel binnen. Zij vertakken zich bijna onmiddellijk sterk, verliezen hierbij vlug aan kaliber en geven zodoende aanleiding tot de vorming van een dicht capillairnetwerk aan de basis der klep.

Enkele, meest 2—4, der wijdere stammen dringen de klep binnen vanaf het midden van de aanhechtingsrand om vervolgens in de meer centrale gedeelten van de klep te verlopen.

Vaak ziet men ook een betrekkelijk wijd vat de klep binnendringen aan het periphere gedeelte van de aanhechtingsrand (d.w.z. bij de hoek gevormd door aanhechtingsrand en vrije kleprand) en even van de vrije rand verwijderd, kronkelend verder lopen.

Al deze wijdere vaten geven in hun verloop fijnere takjes af, die onderling en met die van naburige vaten kunnen anastomosereren.

Het verdere verloop der zwaardere vaatstammen is duidelijk gericht naar de aanhechtingsplaatsen der chordae tendineae, waar zij zich snel oplossen in een dicht capillairnetwerk, aan welker vorming ook meewerken enkele bloedvaatjes, die van de papillairspieren door het centrum der chordae tendineae klepwaarts verlopen. Deze capillairnetwerken, gelegen op de plaatsen waar de verschillende chordae zich aan de klep hechten, zijn onderling verbonden, meestal door een enkel vaatstammetje, dat ongeveer evenwijdig aan de vrije rand verloopt. Nooit werd in normale gevallen gezien, dat de vrije rand zelf bloedvaten bevatte.

Uit dergelijke regelmatig verkregen resultaten bij vrij willekeurig gekozen dieren en ook door de resultaten van andere onderzoekers mag men aannemen, dat een verdeling der bloedvaten in de atrio-ventriculaire klep van het rund, die gekenmerkt is door dichte capillairnetwerken aan de basis van de klep en op de aanhechtingsplaatsen der chordae tendineae, onderling verbonden door wijdere vaten, als normaal moet worden beschouwd.

In vele coupes van verschillende kleppen, gekleurd met haemaluin-eosine of volgens van Gieson, werden geen ontstekingsverschijnselen waargenomen.

In afb. 1 vindt men een gedeelte van een normale tricuspidalis, van de kamerzijde gezien, afgebeeld. Duidelijk komt hier tot uiting, dat op de meeste plaatsen waar chordae zich aan de klep hechten capillairnetwerken in bijzondere uitge-

breidheid voorkomen en dat deze onderling met elkaar verbonden zijn.

De buitengewone dichtheid van het capillairnetwerk van deze klep is in afb. 2 zichtbaar, waarbij het met A. gemerkte deel van afb. 1 bij sterkere vergroting vanaf de boezemzijde is gefotografeerd.

Dat overigens in sommige gevallen willekeurige centrale delen van de klep plaatselijk vrij sterk gevasculariseerd kunnen zijn, komt in afb. 3 tot uiting, waar het met B. aangeduide deel van afb. 1 van de boezemzijde gezien, vergroot is afgebeeld. De aandacht wordt in deze laatste afbeelding ook gevestigd op de klepdelen C. en D., welke geheel vaatloos schijnen, maar die aan de andere kant een dergelijk vermoeden niet volkomen wettigen, omdat men hier in de omgeving vrij sterke vaatstammetjes plotseling ziet eindigen, zodat met een onvolkomen vaatinjectie rekening gehouden moet worden.

In het algemeen is de verdeling van de bloedvaten der atrio-ventriculaire klep in het opgehelderde preparaat het eenvoudigst vanaf de boezemzijde waar te nemen, vanwaar men de meeste vaten vrij dicht onder het oppervlak van de klep in verschillende richtingen ziet verlopen en welke zich, zoals uit de weefselcoupe blijkt, voor het grootste deel in de losse bindweefsellaag der klep bevinden.

Ook vindt men meermalen in bepaalde gebieden der klep zeer dicht onder het endotheel in het opgehelderde preparaat dunwandige en zeer fijne vaatjes, dicht opeengehoopt en onderling anastomoserend. Soms waren deze klepgebieden zitplaats van chronische en licht verlopende ontstekingstoestanden, soms ook werd van enig spoor van afwijkingen in de klep niets waargenomen.

In geen enkel geval werd echter gezien, dat deze prachtig met inkt geïnjecteerde ijle vaatjes door het endotheel van de klep heen in het hartlumen uitmondde. Herhaaldelijk werd nu geprobeerd op de wijze zoals door Winternitz en zijn medewerkers is aangegeven, door micro-injecties in de buurt van deze zeer oppervlakkige vaatnetten vanaf het oppervlak van het endocard vaatjes te injecteren, maar ook dit gelukte

niet. Wel werden daarentegen in meerdere dunne coupes vanuit het boezem-endocard ontspruitende vaatjes, in het bijzonder in verband met bepaalde klepafwijkingen, aangetoond.

Bij paard en rund komen n.l. op de kleppen afwijkingen voor, welke zich macroscopisch meestal als in rijen gerangschikte korreltjes op een overigens glad endocard voordoen en welke rijen veelal evenwijdig aan en even van de vrije rand verwijderd, verlopen. Aan de atrio-ventriculaire kleppen vindt men deze afwijkingen aan de boezemzijde, aan de semilunaire kleppen aan de kamerzijde en wel veelvuldiger en meer uitgesproken in de linker harthelft dan in de rechter. Deze veranderingen zijn te beschouwen als meer of minder fibreuze verdikkingen van het subendotheliale weefsel. In de vorming van deze afwijkingen hebben subendotheliaal gelegen stervormig vertakte cellen een belangrijk aandeel. Het endotheel, dat deze verdikkingen bekleedt, is veel onregelmatig, kubisch en opgezwollen. Door deze veranderingen vertoont het oppervlak van de klep zich microscopisch soms als bezet met vinger- tot bladvormige uitsteeksels.

In verschillende gevallen nu werd, op de plaats waar deze veranderingen voorkwamen, opgemerkt, dat vrij veel, meest zeer dunne bloedvaten zich vlak onder het endotheel bevonden en in het hartlumen uitmondde, terwijl bovendien soms geconstateerd kon worden, dat zich bloedvaten van het endocard uit als vaatspruiten in het klepweefsel vormden (afb. 4).

Doordat het niet gelukte deze uiterst nauwe vaatjes door microinjectie aan te tonen, gezien ook de door Winternitz gepubliceerde resultaten, vrees ik, dat de gebezigde techniek door een of andere oorzaak niet de juiste is geweest. Waarschijnlijk wordt de opspuiting ook bemoeilijkt, doordat deze vaatjes direct na hun ontstaan vanuit het endocard vaak een sterke vernauwing tonen. Het lijkt dan ook niet onwaarschijnlijk, dat hier door aanwending van andere injectievloeistoffen en langduriger en hoger druk betere resultaten verkregen zouden zijn. Echter, het in de tegenwoordige tijden vrij kostbare materiaal liet niet toe, dat hier vrijuit geëxperimenteerd kon worden.

Toch bleek uit de verkregen resultaten wel, dat in bepaalde gevallen en deze gevallen zijn zeker niet zeldzaam, door injectie der coronairarteriën uitgebreide capillairnetwerken vlak onder het endotheel aan de boezemzijde waren aan te tonen enerzijds, terwijl aan de andere kant bij veelvuldig aangetroffen plaatselijke afwijkingen subendotheliale uiterst dunne vaatjes onder het endotheel voorkwamen, die in open verbinding met het hartlumen stonden.

Als men nu verder bedenkt, dat een open verbinding van de coronairstroom met de boezems en kamers elders in het hart niet twijfelachtig is, in de bloedvaten eveneens een vaatsysteem werd aangetoond, dat zowel met de door de adventitia binnenkomende vaatjes communiceerde als met het lumen van het vat zelf, dan dringt ook hier ondanks de in dit opzicht verkregen negatieve proefresultaten sterk de gedachte van een communicatie van de coronairstroom met de hartholten op, vooral ook, omdat deze bloedvaatjes van verschillende origine zich in dezelfde weefselgebieden der klep kunnen vertonen.

Een bijzonder sterke aanwijzing voor een dergelijke communicatie in de hartkleppen vindt men bovendien ook in het volgende:

In de hartkleppen van het rund treft men af en toe wijde, grillig gevormde en dunwandige, met endotheel beklede ruimten aan, die meestal voor een groot gedeelte met bloedcellen of residuen hiervan gevuld zijn. Deze z.g. bloedcysten komen voornamelijk in de atrio-ventriculaire kleppen voor en wel vooral bij jongere individuen. Volgens Nieberle (1925) zouden deze zelfs in 75% van de gevallen bloedcysten tonen. Toch zijn zij ook bij oudere dieren lang geen zeldzaamheid. In de loop van dit onderzoek waren wij soms geïnteresseerd te weten, of een macroscopisch roodachtig gekleurd vlekje in een klep het gevolg was van een bloeding, dan wel of dit uitdrukking was van een z.g. bloedcyste. Het bleek dan meermalen, dat dit laatste het geval was. Herhaaldelijk werden deze bloedcysten nauwkeurig in seriecoupes onderzocht.

Degenen, die over bloedcysten in het verleden publiceerden (Nieberle (1925), Meinhardt (1908), Wegelin

(1909), Fahr (1906)), vermelden vrijwel eenparig, dat zij door een vaak uiterst dun, eveneens met endotheel bekleed kanaaltje in verbinding staan met de ventrikelholte. Niet altijd kon men zulk een open verbinding met de ventrikel aantonen, maar in dergelijke gevallen gaven uitlopers van de bloedcyste, welke naar de ventrikel waren gericht of dunne endotheel-strenges aan, dat een verbinding had bestaan.

Vrij algemeen worden deze bloedcysten ook opgevat als cysteuze verwijdingen van embryonaal gepreformeerde ruimten (Nieberle (1925)), waarvan de een aanneemt, dat zij ectasiën van normaal gevormde vaten zijn, die tot voeding van de atrio-ventriculaire klep bij het foetus en in de eerste levensmaanden dienen (Giuseppe (1935), Ackerknecht (1923)), terwijl anderen betogen dat zij ontstaan zijn, doordat bloed in de oneffenheden van het ventriculaire oppervlak wordt geperst en dat zij niet met de coronairvaten in verbinding staan.

In de door mij onderzochte gevallen kon af en toe in seriecoupes een open verbinding van de bloedcyste met de ventrikelholte worden aangetoond. Dat dit niet steeds het geval was, zal wel niet vreemd zijn aan het feit, dat slechts hartkleppen van volwassen en oudere dieren werden onderzocht.

Aan de andere kant kon meermalen worden opgemerkt, dat deze bloedcysten veelvuldig voorkwamen ter plaatse, waar de chordae tendineae zich aan de klep hechtten, dus daar waar coronairvaten uitgebreide netwerken vormen.

In het opgehelderde preparaat in toto van een dergelijke klep konden dan ook in de omgeving der bloedcyste veelvuldig vaatstammetjes en capillairen worden opgemerkt. Uit seriecoupes van zulke delen van kleppen bleek dan meer dan eens, dat een sterk met bloedcellen of plasmatische substantie gevuld bloedvat geleidelijk in een met bloed of residuen hiervan gevulde en met endotheel beklede ruimte overging, waarvan dunnere vaatstammetjes kunnen uitgaan en welke ruimte tenslotte in niets verschilde van een z.g. bloedcyste.

Soms zijn de veranderingen van het bloed tengevolge van stase in de vaten en bloedcysten van zo recente datum, dat

men de leeftijd van het dier in acht genomen, moet besluiten tot een post-embryonaal ontstaan. In een enkel geval gelukte het zelfs, door injecties der coronairarteriën met kleurstof ook een bloedcyste, welke met een zeer uitgebreid capillairnet verbonden was, te injectiëren. Afb. 5 geeft een en ander van dit geval duidelijk weer. Ook in oudere gevallen, waarbij reeds secundaire veranderingen zijn opgetreden, krijgt men meerdere malen aanwijzingen, die een vermoeden van het verband met de coronairvaten zeer waarschijnlijk maken. In één geval werd o.a. in de reeds vervallen inhoud van een grote bloedcyste een totaal geoblitereerd bloedvat (waarschijnlijk arterie) gevonden, waarvan de aanwezigheid moeilijk anders te verklaren was dan dat deze cyste zich door een dilatatie van de wand van dit vat had gevormd.

Uit dit alles blijkt dus wel, dat men niet behoeft te twijfelen aan een communicatie van bloedcyste en hartlumen enerzijds en van bloedcyste en coronairvaten anderzijds, waardoor een open verband van coronairstroom met hartlumen in de klep wel tot zekerheid wordt in die gevallen, waarbij secundaire veranderingen dit verband niet hebben opgeheven.

Deze overweging gevoegd bij de hierboven vermelde waarneming der subendotheliale vaatnetten en de daaraan vastgeknoopte beschouwingen, geeft zelfs aanleiding te vermoeden, dat een dergelijke communicatie van de coronairstroom met de hartholten door de atrio-ventriculaire kleppen zelfs veelvuldig voorkomt.

In de aanvang van dit onderzoek werd opgemerkt, dat de bloedvaten der hartkleppen vooral daardoor de belangstelling hadden getrokken, omdat verschillende onderzoekers vermoedden, dat bacteriën, die bij een ontstekingsproces in of op de klep werden aangetroffen deze klep zouden hebben bereikt door de coronairvaten, eerder dan dat zij de klep vanaf de hartholten zouden infecteren.

Het pro en contra van deze of gene infectiemodus der kleppen zal hier niet nader worden belicht, hoewel het nalezen der literatuur op dit punt en de waarnemingen in het verdere verloop van dit onderzoek er m.i. niet aan doen twijfelen, dat

de gebruikelijke infectieweg die is, welke vanaf het klependocard dus van het hartlumen uit plaats heeft.

Maar hoe dit ook zij, verscheidene van die onderzoekers, die een infectie der hartkleppen door de coronairvaten voor waarschijnlijk houden, zien in de vascularisatie der klep een vaste basis voor deze infectie, omdat hierdoor een anatomische mogelijkheid voor zulk een infectie gegeven is.

Echter, het aantonen van de verdeling der bloedvaten in de vaatwand en in het hart, die haar oorsprong niet alleen vindt in van buiten komende vaten (coronairvaten voor zover het het hart betreft) maar ook in vaatjes, welke van het lumen uit ontstaan, waarbij in de regel een uitgebreide communicatie ontstaat en hierbij gevoegd de waarschijnlijkheid, dat dergelijke verhoudingen zich ook in de atrio-ventriculaire kleppen kunnen voordoen, ontnemt m.i. hierdoor aan deze theorie althans voor een deel deze vaste grondslag. Want als men op grond van de histologische verhoudingen in een bepaald geval van bacteriële endocarditis vroeger meende, dat hieraan een vaatembolie ten grondslag en daardoor een infectie via de coronairstroom voor bewezen kon worden geacht, dan zal men nu tevens rekening moeten houden met de mogelijkheid, dat de infectie ook tot stand kan zijn gekomen, via vaatjes, welke hun oorsprong hebben genomen vanuit het klependocard, dus van het hartlumen uit.

Zo ziet men dus, dat de vascularisatie der klep, waarin in eerste instantie (Coombs (1909), Rosenow (1912), Kerr en Mettier (1926)) een vaste anatomische basis werd gezien voor een eventuele klepinfectie door coronair-embolie, tenslotte door de nieuwere bevindingen bij deze vascularisatie in meerdere gevallen om dezelfde reden als argument voor de infectie vanuit het hartlumen kan worden aangevoerd.

Semilunaire kleppen.

De resultaten van het onderzoek naar de bloedvatenvoorziening der semilunaire kleppen reiken niet uit boven die, welke reeds door anderen in grotere proefreeksen zijn gepubliceerd

en leiden ook niet tot beschouwingen als die, waartoe de bespreking der atrio-ventriculaire klep aanleiding gaf. Reeds bij de bespreking der histologische verhoudingen der kleppen werd gezegd, dat zich in het losse bindweefsel der semilunaire kleppen doorsneden van bloedvaten bevonden en dat deze zich bij de pulmonale kleppen tot over de helft der klephoogte uitstrekken, bij de aortakleppen echter tot de basis beperkt blijven. Door injectie der coronairvaten en bestudering van de opgehelderde klep, werd eveneens de indruk verkregen, dat de pulmonale kleppen sterker gevasculariseerd zijn dan de aortakleppen. Als regel konden op deze wijze in de pulmonale kleppen bloedvaten worden aangetoond, in de aortakleppen echter in slechts enkele gevallen. Ook *Bayne Jones* en *Wearn* vonden de aortakleppen van de mens veel minder sterk gevasculariseerd dan de pulmonale kleppen. *Jones* wijt dit aan het feit, dat de aangebrachte canules in de sinus Valsalvae de bloedvaten der aortakleppen zouden dichtdrukken, maar toch wijst m.i. ook het minder veelvuldig voorkomen van bloedvaten in deze kleppen in het gewone histologische preparaat wel degelijk ook op een minder sterke vascularisatie der klep.

Mijn bevindingen hierbij komen in wezen volledig overeen met die van de genoemde onderzoekers.

De vaten dringen vanaf de aanhechtingsranden de klep binnen. De vaatjes, welke van de zijde van de vaatwand binnentreden lopen evenwijdig aan de rand van de klep, die, welke vanaf de aanhechtingsrand binnendringen, lossen zich vlug in een capillairnetwerk op, dat zich voornamelijk in de basale delen van de klep bevindt. De nodulus Arantii, die algemeen als avasculair geldt werd ook tijdens dit onderzoek in geen enkel geval gevasculariseerd gevonden.

HOOFDSTUK III

HET ZENUWWEEFSEL DER HARTKLEPPEN

Bij een studie van de normale hartklep, die tot uiteindelijk doel heeft éen beter inzicht te krijgen in bepaalde ziekelijke veranderingen die hier plaats kunnen grijpen, is tegenwoordig een onderzoek naar de zenuwelementen van dit gebied volkomen op zijn plaats.

Bij de onderzoeken naar de periphere uitbreiding van het autonome zenuwstelsel is n.l. gebleken, dat een belangrijk gedeelte van het cellig materiaal in sommige weefsels tot dit zenuwstelsel behoort. Vooral thans is een dergelijk onderzoek van belang, omdat door de onderzoeken van de laatste jaren gebleken is, dat men aan cellige elementen in de periferie van het autonome zenuwstelsel een belangrijke zelfstandige functie mag toekennen.

Het lijkt daarom dienstig, alvorens tot de bespreking van de innervatie van de hartkleppen over te gaan, een kort overzicht te geven van ons tegenwoordig inzicht in de:

Bouw en uitbreiding van het autonome zenuwstelsel in zijn meest peripheer gelegen gedeelten.

In de laatste 20 jaar is onze kennis van de histologische verhoudingen in het periphere deel van het autonome zenuwstelsel sterk vooruitgegaan, dank zij het feit dat velen, hierbij geleid en voorafgegaan door onderzoekers als Schabadasch (1934), Boeke (1933, 1934, 1942) en Stöhr (1941) al hun energie aan dit onderwerp hebben besteed. Het is vooral ook aan de nieuwere inzichten, die ten gevolge van deze onderzoeken ontstonden, te danken geweest, dat tal van verschijnselen, die reeds lang uit fysiologisch experiment, kliniek en pathologie bekend waren, op een morphologische basis gezet konden worden en daardoor begrijpelijker werden.

Echter hoe verhelderend in menig opzicht, toch is er zelfs bij de histologen nog zeer veel verschil in opvatting, niet zozeer over de wijze waarop de uitbreiding plaats heeft, maar meer over de betekenis die daarbij aan verschillende elementen moet worden toegekend.

Voor ons doel is een uitvoerige uiteenzetting van de oorzaken en gevolgen van de verschillende meningen niet op zijn plaats, hoe belangrijk dit ook moge zijn voor de zuivere histologie. Voor ons komt het er in de eerste plaats op aan zeer in het kort weer te geven, hoe de einduitbreiding van het autonome zenuwstelsel dient te worden opgevat en op welke punten, voor het volgend onderzoek van principieel belang, nog steeds verschillen van mening bestaan.

Het blijkt dan, dat de einduitbreiding van het autonome zenuwstelsel, in een orgaan of een bepaald weefseldeel, zich niet zo voltrekt, dat een zenuw zich splitst in steeds fijner wordende vertakkingen, die tenslotte in verbinding treden met de te innerveren elementen, maar wel aldus, dat de intredende zenuwen zich oplossen in fijnere vertakkingen, welke vertakkingen bestaan uit bundels neurofibrillen. Deze neurofibrillenbundels zijn ingebed in een protoplasmatische substantie waarin verschillend gevormde kernen zijn ingesloten. De aldus gevormde banden waar de neurofibrillen ingebed zijn, hangen onderling samen en vormen zodoende een gesloten netwerk. In vele preparaten ziet men niets van dit protoplasma en komen ook de kernen niet goed voor den dag, maar aan meerdere goed gelukte preparaten zijn kernen, neurofibrillen en protoplasma duidelijk naast elkaar aangetoond. Nooit heeft men waargenomen, dat de kernen, die in de recht verlopende delen der plasmastrengen, maar vooral ook in de knooppunten hiervan gelegen zijn, met het hun omgevende protoplasma van de rest der zenuwbaan gescheiden zijn. Aldus is men tot de opvatting gekomen, dat de peripherie van het autonome zenuwstelsel gezien moet worden als een syncytiale, protoplasmatische leidingsbaan voor neurofibrillen („Sympathischer Grundplexus”-B o e k e, „Schwannsches Leitgewebe”-S t ö h r).

Voordat de neurofibrillen nu hun einddoel bereiken, splitsen

ze zich weer in fijnere bundels, welke daarbij weer netwerken vormen. Binnen de plasmastrengen, die ook als zij smaller worden nog steeds kernen bevatten, is vaak te zien, dat de meestal variceuze neurofibrillen niet eenvoudig naast elkaar liggen, maar ook onderling netachtig samenhangen, zodoende een fijn reticulum vormend („Terminalreticulum”-Stöhr).

De netvorming schrijdt voort tot aan, ja vaak zelfs tot in het te innervieren protoplasma, waar de neurofibrillen zich soms met een fijn reticulum dicht tegen de kernen aanleggen („periterminale netwerk”-Boeke).

Door velen, o.a. door Stöhr, wordt nu aangenomen, dat binnen deze uitgebreide netvormingen vagus- en sympathicus-vezels gemeenschappelijk lopen en een intramuraal onontwaaarbaar geheel vormen.

Aldus hebben vele onderzoekers (Schabadasch (1934-1935), Boeke (1933—1942), Stöhr (1932—1941), van Esveld (1928), Akkeringa (1929), Leeuwe (1937) en anderen) geconstateerd, dat het autonome zenuwstelsel bij zijn innervatie van bindweefsel, dwarsgestreept en glad spierweefsel en klierweefsel een uitgebreidheid toont, waaraan tot voor kort niet werd gedacht. Over dit feit zijn vrijwel allen het eens.

De eigenlijke verschillen in opvatting komen echter, zodra de in de leidingsbanen besloten kernen in het geding komen. Niet alleen worden aan deze kernen vaak verschillende namen gegeven, maar ook wordt door sommigen aan dezelfde naam een verschillende betekenis toegekend. Dat hiermede tenslotte een verwarring in opvatting over de aard en functie gepaard gaat, behoeft niet nader te worden toegelicht.

Maar in wezen gaat het voor velen steeds om de vraag, of men deze kernen moet opvatten als lemnoblast-(Schwansche) kernen, of dat het kernen zijn behorende tot het neuroplasma. In dit laatste geval kan men in deze kernen met het hen omgevende protoplasma een nerveus centrum zien, waar opgenomen prikkels worden verwerkt en langs zenuwbanen tenslotte worden voortgeleid („Umwertungsstellen der Erregung”-Boeke).

Anderen daarentegen gaan aan deze vraag geheel voorbij, omdat zij om nog nader te noemen beweegredenen menen, dat het histologisch preparaat zich niet leent tot een dergelijke scherpe scheiding, een scheiding waarbij op de achtergrond staat een verschil in waardebeplating met betrekking tot de functie. Hoe logisch dit laatste standpunt ook lijkt, toch zal men onmiddellijk inzien, dat het voor vele vraagstukken van groot principieel belang kan zijn, als inderdaad aan te tonen is, dat het in de leidingsbanen vlak om de kernen gelegen protoplasma al of niet overeenkomt met dat van een ganglioncel.

Daarom worden zeer in het kort enkele opvattingen weergegeven, die in het kader van het beoogde onderzoek tenslotte bepaalde conclusies zouden kunnen wettigen.

Leeuwe is het geweest, die in 1937 het wezen van het bovengenoemde zenuwnet nader heeft belicht. Zijn resultaten zijn daarbij zodanig geweest, dat zij in velerlei opzicht van beslissende invloed schijnen in de reeds 40 jaar durende strijd, die aanving met de beschrijving door Cajal van de „neurones sympathiques interstitiels” in de digestietractus. Deze „neurones interstitiels” of interstitiële cellen zoals zij later meestal worden genoemd, welke zich voordoen als ronde, ovale of stervormige kleine cellen, blijken tenslotte niets anders te zijn dan de in de einduitbreiding van het autonome zenuwstelsel besloten kernen met hun onmiddellijke protoplasmatische omgeving. Leeuwe vergelijkt nu met behulp van de vitale methyleenblauwkleuring, de morphologie van de interstitiële cel met die van de lemno-blast en die van de sympathische ganglioncel en gaat na van welke cellen de interstitiële cellen genetisch afkomstig zijn.

Hierbij toont hij in het protoplasma van de interstitiële cel verschillende eigenschappen van de gewone ganglioncel aan, zoals het voorkomen van Nissl-substantie en een positieve oxydase- en peroxydase-reactie. Tevens merkt hij niet alleen een syncytieel samenhangen met ganglioncellen op, maar ook dat er tussen ganglioncellen en interstitiële cellen tal van overgangen zijn en dat deze laatste cellen zich uit sympathische cellen ontwikkelen. Leeuwe komt tot de conclusie, dat de peripherie van het autonome zenuwstelsel uit een syncytium

van ganglioncellen en interstitiële cellen bestaat, welke laatste alle morphologische eigenschappen van ganglioncellen bezitten.

Meyling (1938), die de interstitiële cellen in de sinus caroticus en het glomus caroticum onderzocht, komt eveneens tot dezelfde opvatting. Beide onderzoekers concluderen dus, dat interstitiële cellen elementen met nerveuze functie zijn.

Boeke deelt de opvatting van de beide vorige onderzoekers niet geheel. Volgens hem is de „sympathische Grundplexus” voorzien van Schwannsche kernen, terwijl meer peripheer zich hierbij het netwerk van interstitiële cellen aansluit. Van dit netwerk gaan uitlopers naar de te innervieren cellen en eindigen hierin met een periterminaal netwerk. Bloom (cit. Boeke) zegt, dat interstitiële cellen van nerveuze aard, maar waarschijnlijk van het gliaweefsel afkomstig zijn.

In scherpe tegenstelling met dit alles zijn de opvattingen van een vooraanstaand neurohistoloog als Stöhr. Voor hem is de betekenis van de interstitiële cel bij de bespreking van zijn „Schwannsches Leitplasmodium” eerder iets bijkomstigs, in tegenstelling met de andere onderzoekers. Hij komt hiertoe, doordat hij uit de onscheidbare samenhang van het plasmodium en de ingesloten neurofibrillen, met betrekking tot de functie besluit tot een uniform geheel van plasmodium, interstitiële cellen en neurofibrillen.

„Die Anatomie darf hier nicht zergliedern, sondern muss die Glieder wieder zusammenfassen”, zo zegt hij.

Volgens hem biedt het histologisch preparaat geen voldoende waarborg in het gebied van het „Terminalreticulum” een „Umwertungsstelle der Erregung” te localiseren. Men kan slechts aannemen, dat in het syncytiële systeem van het „Terminalreticulum” met zijn Schwannsche en interstitiële elementen zich chemische en electrophysische processen van buitengewone omvang afspelen, waarbij een secretorische functie van de interstitiële cellen denkbaar is. Als Stöhr dan tenslotte toch tot de definitie van interstitiële cel komt, dan doet hij zulks „aus Gründen einer gegenseitigen Verständigung” en koppelt hieraan niet een bepaald begrip vast. Onder de interstitiële cel verstaat hij dan een om een ronde of rond-ovale kern gelegen

hoeveelheid protoplasma, dat continu in het met langere kernen voorziene Schwanische plasmodium overgaat en in het einduitbreidingsgebied met fijnste neurofibrillen doortrokken is, evenals het Schwanische plasmodium zelf. Deze interstitiële cellen komen voornamelijk aan de knooppunten van de plasmastrengen voor. De meer smalle, langwerpige-ovale kernen worden Schwanische kernen genoemd. Van de begrenzing ten opzichte der ganglioncellen zegt hij, dat er een geleidelijke overgang is tussen deze, de interstitiële cellen en de zeer kleine cellen, waarvan de nerveuze structuur tenslotte niet meer is vast te stellen.

Zonder in deze ingewikkelde onderwerpen stelling te kiezen blijkt toch wel, dat de peripherie van het autonome zenuwstelsel van buitengewoon belang wordt geacht voor de functie der verschillende organen en weefsels.

De meer consequente opvatting van Tinel, Leeuwe en Meyling, dat bij de beschouwing van de peripherie van het autonome zenuwstelsel een belangrijke plaats moet worden ingeruimd aan de interstitiële cellen, die in hun functie als ganglioncellen dienen te worden opgevat, biedt echter veel aantrekkelijks, omdat daarmee de uitkomsten van het physiologisch experiment beter en minder verwrongen verklaarbaar gemaakt kunnen worden.

Gegevens over de innervatie van het endocardium.

Over de innervatie van de hartkleppen is niet veel geschreven en dan nog maar zeer terloops in die gevallen, waar de zenuwvoorziening van het endocard in het algemeen wordt besproken. Uit deze publicaties krijgt men tevens niet de indruk, dat het endocard voor de principiële kwesties, die de peripherie van het autonome zenuwstelsel betreffen en die de gemoederen de laatste 20 jaar zozeer hebben bezig gehouden, tot voorbeeld heeft gediend.

De meeste gegevens, veelal verkregen met verschillend toegepaste methyleenblauwkleuringen, dateren van vóór die tijd.

Wij zullen dus goed doen bij de beoordeling van deze publicaties hiermee rekening te houden.

Reeds *Luschka* (1851), die met een voor zenuwweefsel niet specifieke kleuring werkte, bericht over het voorkomen van dunne zenuwen in het bindweefsel onder het endocard.

Smirnow (1895) is echter de eerste, die door te werken met de methyleenblauwmethode uitvoerige gegevens verschaft bij zijn studie van het endocard van cavia, konijn, muis, rat, hond en kat. Hij beschrijft dit aldus:

Merghoudende en mergloze zenuwstammen vormen onder het endocard een subendocardiaal zenuwvlechtwerk. Hiervan gaan fijne mergloze en merghoudende zenuwvezelbundeltjes uit, die al naar gelang der dikte van het endocard meerdere endocardiale zenuwvlechtwerken vormen, waarvan steeds fijner wordende meestal variceuze zenuwvezeltjes uitgaan, die direct onder het endotheel een fijnmazig subendotheliaal zenuwvlechtwerk vormen. Uit dit vlechtwerk zag *Smirnow* herhaaldelijk allerfijnste variceuze draden voortkomen, die tussen de endotheelcellen kwamen te liggen, z.g. intraendotheliale zenuwen. De dikke merghoudende zenuwvezels uit het subendocardiale vlechtwerk vormen met hun vertakkingen een vrij zelfstandig, breedmazig vlechtwerk. Deze merghoudende vezels met hun vertakkingen eindigen verschillend diep in het endocard met sensibele eindformaties. Ook ontstaan eindformaties uit mergloze vezels. Deze eindformaties die uit fijne variceuze vezeltjes bestaan, liggen in hoofdzaak in het endocard van de boezem. Enkele van deze allerfijnste vezeltjes lopen op een korrelige onderlaag, de z.g. „sensible Unterlage”, die uit een homogene grondsubstantie bestaat, waarin kleine zich intensief kleurende korreltjes liggen.

De atrio-ventriculaire kleppen bezitten een grote hoeveelheid zenuwen en vlechtwerken uit zenuwvezels bestaande, evenals het overige endocard. Hier komen echter geen dikke merghoudende zenuwvezels voor. In de semilunaire kleppen bevinden zich slechts enkele bundeltjes mergloze zenuwvezels en enkele vezeltjes, die zich tot vlechtwerken verenigen. Vrije uiteinden worden hier niet gezien. In de kleppen van de hond

zag Smirnow twee maal, deels alleen, deels liggende in bundels, verspreide cellen, die naar vorm en kern op gladde spiercellen geleken.

Dogiel (1898) kleurt ook volgens Ehrlich en komt tot de volgende conclusie:

De dunnere zenuwvezeltjes waarin zich geleidelijk de grovere vezels oplossen, liggen in verschillend niveau, waardoor de eindvlechtwerken in verschillende etages schijnen te liggen, o.a. vlak onder het endotheel, maar nooit er in. De korrelige onderlaag, de z.g. „sensible Unterlage”, waarover Smirnow schrijft en waarin de zenuwvezeltjes van de sensibele apparaten eindigen, moet worden opgevat als het protoplasma van kleine stervormige cellen. Deze cellen, die zich in sommige preparaten zeer goed kleuren, bezitten een geringe hoeveelheid protoplasma, dat fijne granula bevat en enkele fijne uitlopers uitzendt. Deze uitlopers splitsen zich in fijne variceuze vezeltjes, die zich herhaaldelijk delen en in het gebied van het betreffende eindapparaat een steunweefsel vormen voor de vezels van het zenuwnetwerk. Dogiel gelooft, dat deze cellen identiek zijn met de door Sala in Golgi-preparaten aangetoonde cellen, die de merghoudende en mergloze vezels begeleiden.

Mikhailow (1912) onderzoekt o.a. het endocard met een door hem gewijzigde Ehrlich-methode. „Das Endocardium stellt diejenige Schicht der Herzwand dar, welche bei den Säugetieren niemals Nervenzellen enthält. In dieser Schicht des Herzens ist nur ein ziemlich dichtes Nervennetz vorhanden und eine Masse sensible Nervenapparate”, aldus Mikhailow.

Meer dan bij de vorige schrijvers treffen we hier gegevens aan over het zenuwweefsel der kleppen. Zo citeert hij o.a. Jacques (1896), die schrijft, dat zenuwvezels aan de bevestigde rand der klep binnentreden, waar zij met elkaar een netwerk vormen waarvan zenuwvezels uitgaan, die naar de vrije rand lopen. Op hun weg naar de periferie anastomoserende deze vezels zeer zelden. In de bindweefsellaag der atrio-ventriculaire klep bevinden zich slechts variceuze vezels. Volgens Heymans en Demmer (1895) vormen de zenuwvezels een netwerk, dat zich onder het endocard van de kleppen be-

vindt, waarbij zich fijne takjes afsplitsen, die of naar de endotheelcellen gaan of direct hieronder eindigen. Uit Michailow's eigen onderzoek komt dan het volgende naar voren:

Het zenuwnetwerk in het subendocard ligt hier in meerdere etages. Doordat het endocard der boezems iets dikker is dan dat der kamers is de etagebouw in de boezems meer uitgesproken dan in de kamers. Het netwerk is zeer losjes. In de omgeving der papillairspieren wordt het dichter. Hiervan gaan dunne bundeltjes zenuwvezels uit, om in de chordae tendineae te verlopen, evenwijdig aan de lengteas, dezer chordae. Bij de vrije rand der atrio-ventriculaire klep is hun richting radiair; iets verder naar de aanhechtingsrand wordt het netwerk door z.g. „Schlingen” gevormd in een richting, die ongeveer evenwijdig aan de vrije rand der klep loopt. Aan de semulinaire kleppen is het netwerk bij de vrije rand zeer losjes, maar wordt in de richting van de bevestigingsrand dichter en meer ingewikkeld. Verder wijdt Michailow de nodige aandacht aan de sensibele eindapparaten, waarbij echter, vergeleken met de gegevens van de vorige schrijvers, niets nieuws naar voren komt.

Okamura (1929) werkt met Golgi-preparaten en een vitale methyleenblauwkleuring waarbij hij gebruik maakt van 1 proc. methyleenblauwoplossing. Volgens hem vormen de motorische sympatische zenuwen in het hart een gecompliceerde plexus, die vele grote en kleine ganglioncellen bevat. Hij onderscheidt drie plexus: de eerste wordt gevormd door anastomose van de grotere zenuwstammen, de tweede door fijnere, die de verspreide ganglioncellen onderling verbinden en de derde door de vertakkingen en anastomoserings der fijnere zenuwvezels en voortzettingen der ganglioncellen. De eerste plexus is de grootste en bevindt zich o.a. subendocardiaal, de tweede bevindt zich in de mazen van de eerste en de derde dringt in alle lagen van het hart binnen. De eerste plexus verbindt alle gangliën, de tweede afzonderlijke ganglioncellen en de derde bevat in plaats van ganglioncellen varicositeiten aan de anastomoseringsplaatsen.

De sensibele zenuwen bevatten veel ganglioncellen. De dendrieten hiervan verenigen zich met die van de omgevende ganglioncellen, de neurieten verenigen zich tot de zenuwstammen in het subendocard. De sensibele ganglioncellen liggen in endocard en subendocard in meerdere groepen van tien tot meer cellen in verschillende lagen.

In zijn „Studien zur Methylenblaufarbung” merkt Schabadasch (1935) op, dat hij met zijn methode van kleuring, subendocardiale zenuwnetwerken kon aantonen, die tot nu toe niet beschreven waren.

EIGEN ONDERZOEK

Techniek.

De microscopie van het perifere autonome zenuwstelsel berust in hoofdzaak op twee electieve kleurmethode, n.l. met methyleenblauw en met zilverzouten. Met beide methoden van onderzoek heeft men in de loop der jaren een schat van gegevens weten te verzamelen. De reden waarom hier in het navolgende onderzoek de methyleenblauwmethode tot werkwijze werd gekozen, is wel deze, dat men hiermee in staat is het zenuwweefsel in grote uitgebreidheid te kleuren, waardoor de betrekkingen der verschillende elementen onderling het best kunnen worden waargenomen. Bovendien is deze kleuring, welke aan het levende of pas gedode dier wordt uitgevoerd, betrekkelijk gemakkelijk toe te passen en wordt zij door sommigen warm aanbevolen voor het aantonen van het autonome zenuwweefsel in de peripherie.

Bij de uitvoering van deze z.g. vitale methyleenblauwkleuring werd gebruik gemaakt van de oude door Ehrlich aangegeven werkwijze en de principes zoals deze later door Schabadasch zijn ontwikkeld.

Bij juiste proefvoorwaarden is Schabadasch (1934—1935) in staat het kleurtempo, de amplitude en de electiviteit der kleuring buitengewoon sterk te verbeteren en kan hij zelfs door trapsgewijze dosering van bepaalde toegevoegde stoffen de kleuring op uiterst fijne wijze regelen. Na duizenden experimenten bij zijn onderzoek naar de factoren die het kleurings-

proces beheersen, kon hij bepaalde principes aangeven, waardoor het kleuringsproces positief wordt beïnvloed. Voor slechts een aantal morphologische objecten geeft hij nauwkeurige recepten want, zo zegt hij, het is veel belangrijker dat men de methode beheerst, dan dat men slaafs aan alle voorschriften kleeft.

Van al de door Schabadasch aangegeven kleurbevorderende factoren werd bij het aantonen van het zenuwweefsel der hartkleppen gezocht naar de meest geschikte zuurgraad van het milieu en werden de optimumconcentraties van kleurbevorderende stoffen als thymolresorcine, glucose en magnesiumbromide onderzocht, bij een concentratie van 0,01 proc. methyleenblauw in een keukenzoutoplossing van 8 per mille, bij een temperatuur van 37° C.

Hierbij bleek nu dat, als men maar eenmaal op empirische wijze de meest geschikte proefvoorwaarden had bepaald, het resultaat ver uitreikte boven de oude door Ehrlich aangegeven methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van veel sterkere concentraties methyleenblauwoplossing. Ook het aantal gevallen waarin de kleuring mislukt, is hierbij veel minder groot dan bij de oude methode. Dit wil niet zeggen, dat men op een bepaalde wijze werkend steeds precies hetzelfde resultaat bereikt, want wel degelijk blijkt, dat het weefsel van het ene individu gemakkelijker kleurt dan dat van het andere (in het algemeen van jongere dieren gemakkelijker dan van oudere). Vergeleken bij de oude methode van Ehrlich is echter de volgens Schabadasch uitgevoerde techniek veel beter en tevens veel meer uniform in zijn resultaten.

Om deze redenen verdient de laatste methode dan ook verre de voorkeur. Het zwakke moment hierbij is echter de fixatie der kleuring. Na een bepaalde kleurtijd n.l. wordt een optimum der kleuring verkregen en het is op dat oogenblik, hetwelk door microscopische contrôle moet worden bepaald, dat men onmiddellijk moet fixeren, omdat anders de meest schitterende resultaten zonder ogenblikkelijke fixatie verloren gaan.

Door fixatie in een mengsel van ammoniumpicraat en ammoniumrhodanaat en insluiting in glycerine-ammoniumpicraat-

gelatine, wist Schabadasch zijn preparaten jaren lang onveranderd te bewaren. Dit nu gelukte vele andere onderzoekers en ook ons niet. Reeds na enkele maanden waren de schitterendst gelukte preparaten sterk in kleur achteruitgegaan en voor microscopisch onderzoek totaal ongeschikt geworden. Bovendien bleek de kleuring bijzonder lichtgevoelig te zijn en na bestudering met een sterke lichtbron dusdanig in intensiteit te zijn achteruitgegaan, dat vervaardiging van een tekening van bepaalde beelden, die uren in beslag nam, niet mogelijk bleek. Gebruik van een geel lichtfilter bracht hierin wel verbetering, maar vaak niet voldoende. Een groot bezwaar was ook, dat, wanneer een preparaat in toto niet met de sterkste vergroting kon worden onderzocht en men ten behoeve hiervan, hetzij bevries- of paraffinecoupes moest snijden, een groot gedeelte ontkleurd was. Het was dan ook om deze redenen, dat in meerdere gevallen de oude methode van Ehrlich moest worden toegepast, waarbij zich deze bezwaren in veel mindere mate deden gelden.

Bij de uitvoering der kleuring van de hartkleppen van het rund werden tenslotte na vele oriënterende proefnemingen de bovengenoemde methoden als volgt uitgevoerd:

Methode volgens Ehrlich: De onmiddellijk na de dood van het dier uitgenomen hartkleppen werden na kort spoelen in physiologische keukenzoutoplossing bij een temperatuur van 37°C ter verwijdering van aanklevende bloedresten, gelegd in een doos van glas, waarvan de bodem bedekt was met een dun laagje watten, dat gedrenkt was in een methyleenblauwoplossing van $\frac{1}{2}$ tot $\frac{1}{3}$ proc. in physiologische keukenzoutoplossing eveneens bij een temperatuur van 37°C . Af en toe werd de klep bevochtigd met een methyleenblauwoplossing van $\frac{1}{16}$ proc. of eenvoudig met physiologische keukenzoutoplossing om indroging van het oppervlak te vermijden. Werd na 30—50 min. een goede kleuring bereikt (microscopische contrôle), dan werd na kort afspoelen in physiologisch keukenzout het preparaat 2 uur gedompeld in een 7 proc. ammoniummolybdanaatoplossing, waarbij op elke 100 cc, 10 druppels 12,5 proc. zoutzuur en 5 druppels van een 1 proc. osmiumzuur-

oplossing werden toegevoegd. Daarna werd het preparaat gedurende de nacht in een 7 proc. ammoniummolybdaatoplossing zonder toevoegingen gebracht. De volgende dag werd enige uren in gedestilleerd water gespoeld om via alcoholen in cederolie te worden overgebracht. Nu werden deze preparaten bij verschillende vergroting onderzocht, terwijl verschillende delen van de klep in paraffine werden ingesloten. Hiervan werden 40—60 μ dikke coupes gesneden.

De resultaten bij deze wijze van kleuring zijn vrij wisselvallig. Een groot bezwaar is hierbij ook het feit, dat meermalen naast het zenuwweefsel ook andere weefseldelen, zij het in mindere mate, zich diffuus kleuren, waardoor de beoordeling der preparaten wordt bemoeilijkt.

Methode Schabadasch: De levenswarme kleppen werden na kort spoelen in de differentiatievloeistof (zie beneden) bij een temperatuur van 37°C gekleurd in 0,01 proc. methyleenblauwoplossing waaraan verschillende hoeveelheden glucose en magnesiumbromide waren toegevoegd. Resorcine, dat ongetwijfeld de kleuring sterk bevordert, werd minder vaak gebruikt, omdat de indruk was verkregen, dat aan de fixatie van de op deze wijze verkregen kleuring nog zwaardere eisen werden gesteld. Een recept, dat veel gebruikt werd en regelmatig goede resultaten gaf, is het volgende:

1. Kleuring in:	aqua dest.	1000.
	meth. bl.	0,1
	NaCl.	8,0
	glucose.	2,0
	MgBr ₂	0,5

Door de opvoering van de hoeveelheid MgBr₂ tot 2 gr. per mille werden vooral de allerfijnste vezels en de kernen in de periferie der zenuwbanen zeer electief en uitgebreid gekleurd. In plaats van glucose en MgBr₂ werd ook vaak thymol in een concentratie van 0,1 per mille toegevoegd. De zuurgraad van het milieu waarin gekleurd werd, was d.m.v. mono- en bina-triumphosphaat gebracht op 6,0. De kleppen werden gedurende 10—15 minuten bij 37°C in de oplossing gebracht.

2. Differentiatie. Hierna werden de kleppen in dezelfde vloeistof waarin zij gekleurd waren, echter zonder methyleenblauw, zolang gedifferentieerd, tot het optimum der kleuring was bereikt.

3. Fixatie der kleuring geschiedde in een verzadigde oplossing van ammoniumpicraat, waaraan een druppel 1 proc. osmiumzuur was toegevoegd.

4. Na 1 uur werd het preparaat overgebracht in gelijke delen glycerine en ammoniumpicraat, in welk milieu het weefsel kon worden onderzocht.

De innervatie der hartkleppen.

Bekijkt men een atrio-ventriculaire klep, welke gekleurd is volgens de door Schabadasch aangegeven principes, bij een zwakke of middensterke vergroting vanaf de boezemzijde, dan ziet men reeds bij oppervlakkig instellen een verbazingwekkende hoeveelheid dunnere en dikkere vezels te voorschijn komen, welke een zeer grillige en onregelmatige loop schijnen te hebben.

Tevens merkt men reeds spoedig op, dat van dikkere vezels zich dunnere afsplitsen en dat in veler verloop, op onregelmatige afstanden van elkaar, verschillend gevormde kernen gelegen zijn. Terwijl deze vezels en kernen scherp geaccentueerd en intensief gekleurd zijn, komen de andere weefsel-elementen óf in het geheel niet óf zeer zwak en dan nog slechts plaatselijk te voorschijn.

Draait men aan de micrometerschroef, zodat het beeld iets dieper wordt ingesteld, dan blijkt, dat men meerdere van de oppervlakkig gelegen vezeltjes kan vervolgen. Maar ook hier treft men weer een wirwar van dunnere, doch vooral ook dikkere vezels aan, in welker verloop eveneens kernen gelegen zijn.

Stelt men nu bij goed doorzichtige preparaten in op een nog lager niveau, dan komen dikkere dradenbundels, die echter geringer in aantal zijn, meer of minder duidelijk te voorschijn. Een samenhangen met de boven gelegen vezels is af en toe te con-

stateren. De bundels van het zwaarste kaliber vindt men in de buurt van de aanhechtingsrand der klep.

Bekijkt men nu op dergelijke wijze de klep vanaf de kamerzijde, dan ziet men ook hier weer een komen en gaan van dunnere en dikkere vezeltjes, waarin kernen gelegen zijn. Het onderzoek vanaf deze zijde is echter iets lastiger, door de onregelmatige oppervlakte van de kamerzijde der klep.

Tracht men de samenhang van vezels en vezeltjes nader te bepalen, daarbij ook gebruik makend van een sterkere vergroting bij bezichtiging vanaf de boezemzijde, dan blijkt het volgende:

Van de aanhechtingsrand af lopen in de diepte der klep meerdere vrij dikke, scherp gecontoureerde vezelbundels, die peripheerwaarts in de middelste lagen van de klep ver te volgen zijn. In vele gevallen worden deze bundels reeds spoedig dunner, doordat zij zich in afzonderlijke takjes gaan splitsen, welke voor een deel de bloedvaten in hun loop volgen. Soms geschiedt dit zich oplossen in vertakkingen van dunner kaliber meer waaievormig. Veelal kan men deze vezelbundeltjes tot in de buurt van de vrije rand op dezelfde hoogte van het oppervlak van de klep blijven vervolgen. Doordat zij inmiddels onderling vezels uitwisselen, vormen de vezelbundels een onregelmatig vlechtwerk, dat, zoals hierboven werd beschreven, zich in de middelste laag van de klep bevindt (afb. 6).

Vlak bij de vrije rand echter ziet men in vrij grote gebieden niets van dit vlechtwerk, terwijl het op andere plaatsen, die ongeveer even ver van de vrije rand verwijderd zijn, zeer duidelijk voor den dag komt. Het wordt allengs duidelijk, dat deze laatste gebieden overgangen van het klepweefsel naar de chordae tendineae zijn en dat verschillende vezelbundels onderling steeds met elkaar verbonden, zich in de meer centrale delen der chordae voortzetten.

Duidelijk valt nu waar te nemen, dat zich van de samenhangende vezelbundels fijnere vezelbundeltjes aftakken, waarvan sommige de bloedvaten in hun loop volgen en deze daarbij gedeeltelijk circulair kunnen omspinnen. De meeste hiervan echter richten zich meer naar de oppervlakkige lagen van de

klep, anastomoseran daarbij onderling en met dergelijke van andere vrij zware vezelbundels afkomstige vezeltjes en vormen zodoende wijdmattige, vrij oppervlakkig gelegen netwerken (afb. 7).

De mazen van deze aldus gevormde netwerken liggen vrijwel evenwijdig aan het oppervlak der klep in meerdere lagen boven elkaar. Van de vezeltjes, die deze netwerken vormen, takken zich nog fijnere vezeltjes af, die op hun beurt ook weer anastomoseran, zodoende dat ook zij weer aanleiding geven tot de vorming van netwerken, waarvan de mazen nauwer zijn dan de voorafgaande en die de omsloten ruimten van de vorige netwerken gedeeltelijk opvullen. In het verloop der vezeltjes, die al deze netwerken vormen, zijn kernen aanwezig; dit valt duidelijk bij hun meer oppervlakkige ligging waar te nemen. Deze kernen liggen op onregelmatige afstanden. Zij liggen in de recht verloopende delen der vezelbundels, maar vooral ook in de knooppunten. Zij zijn verschillend van vorm, ovaal, rond of driehoekig en zijn intensief gekleurd.

Dit proces van vertakking, waarbij steeds dunnere vezeltjes ontstaan, herhaalt zich, zodat tenslotte netwerkjes ontstaan, waarvan de vezeltjes uiterst dun zijn. In het verloop van deze uiterst dunne vezeltjes, die tal van varicositeiten en ringetjes tonen, liggen ook weer kernen. Vlak onder het endotheel is de kernrijkdom van deze vezeltjes vooral groot.

Al deze aldus gevormde oppervlakkig gelegen netwerken onderscheiden zich dus onderling, doordat de mazen wijder of nauwer en de vezeltjes dikker of dunner zijn; zij hebben met elkaar gemeen, dat in het verloop der vezeltjes specifiek gekleurde kernen aanwezig zijn. De mazen der grotere oppervlakkige netwerken hebben een langwerpige vorm en zijn met hun langste as ongeveer evenwijdig aan de vrije rand van de klep gericht. Gaande van de aanhechtingsrand naar de periferie, verdwijnen de grovere netwerken langzamerhand, zodat in de dunnere delen van de klep alleen de fijnere en fijnste netwerkjes voor den dag treden. Men krijgt de indruk, dat de aan de boezemzijde oppervlakkig gelegen netwerken zich over een grotere diepte in de klep uitstrekken dan die aan de kamerzijde.

In de semilunaire klep vindt men in principe hetzelfde als in de atrio-ventriculaire klep. Ook hier weer specifiek gekleurd weefsel, dat zich uitbreidt van de aanhechtingsrand tot de vrije rand der klep en zich toont in de vorm van betrekkelijk zware, anastomoserende vezelbundels in de diepte. Langzamerhand lossen zij zich tijdens hun loop naar de peripherie in dunnere op en vormen vele verschillend grote en vrij oppervlakkig gelegen netwerken, in welker vezelverloop de verschillend gevormde kernen een karakteristiek beeld geven. De grotere der laatste netwerken liggen weer met hun lengteassen ongeveer evenwijdig aan de vrije rand en verdwijnen in de richting van de peripherie, waar men alleen de fijnste netwerken aantreft. Ook hier is het onderzoek vanaf de zijde waar het oppervlak glad is, dus vanaf de kamerzijde, het eenvoudigst.

Uit een vergelijking van deze beelden van de atrio-ventriculaire klep en de semilunaire klep, zowel ten opzichte van elkaar als onderling, krijgt men niet de indruk, dat deze zich specifiek kleurende weefseldelen in de ene klep in een grotere dichtheid voorkomen dan in de andere. Ook de wijze van verdeling en opbouw blijkt in alle gevallen principieel dezelfde te zijn:

Aldus is in eerste instantie het vertakken, kruisen en anastomosereren van de vele dikkere en dunnere draden, die in het met methyleenblauw gekleurde preparaat zo duidelijk te voorschijn komen, te interpreteren. Dit alles werd alleen waargenomen als de erkende principes der vitale zenuwkleuring in acht werden genomen en andere weefselementen, zoals b.v. endotheelcellen, zo goed als geheel onzichtbaar bleven. Bovendien is het verloop en de structuur der vezeltjes waarin fibrillen vaak duidelijk opvallen en die gekenmerkt worden, doordat zij in hun verloop tal van ringetjes en varicositeiten vertonen, typisch gelijk aan die, welke aan zenuwweefsel worden toegeschreven zodat wij er niet aan behoeven te twijfelen aldus op een bij uitstek electieve wijze zenuwweefsel te hebben aangetoond.

Uit een goed gelukte vitale methyleenblauwkleuring van de verschillende hartkleppen blijkt dus, dat het zenuwweefsel hier

een sterke uitbreiding toont, die de verwachting overtreft, welke men op grond van vroegere publicaties mocht koesteren. Bovendien valt op, dat hier de wijze van uitbreiding van het zenuwstelsel dezelfde is als overal elders in de peripherie van het autonome zenuwstelsel, n.l. door de vorming van typische netwerken.

Een nauwkeurige indruk van de fijnere bouw van deze zenuwnetten verkrijgt men alleen door de bezichtiging van vele preparaten. Voor dit doel kan men n.l. niet volstaan met de bezichtiging van één enkel goed gelukt preparaat, omdat de verschillende componenten, waaruit het autonome zenuwstelsel in de peripherie is opgebouwd — protoplasma, neurofibrillen en kernen — zich in één zelfde preparaat meestal niet duidelijk naast elkaar laten onderscheiden.

Wat dit betreft gaan wij volledig accoord met de opmerking van Leeuwe (1937), die zegt:

„De concentratie van het methyleenblauw en van de daaraan toegevoegde stoffen, de physiologische toestand van het proefdier, dit alles heeft invloed op het resultaat der kleuring.”

Toch konden in de preparaten der hartkleppen bij de gevolgde techniek de karakteristieke beelden, welke voor het vegetatieve zenuwstelsel in de peripherie als kenmerkend zijn beschreven, duidelijk worden aangetoond.

Algemeen worden de netvormingen, welke zich in de peripherie van het autonome zenuwstelsel vertonen, opgevat als protoplasmatische banden, welke op meerdere plaatsen samenhangen en die naast specifiek gekleurde kernen neurofibrillenbundels, welke onderling vaak netvormig verbonden zijn, bevatten.

In meerdere preparaten nu is het protoplasmatische karakter van deze zenuwnetten duidelijk, doordat de vezeltjes waaruit deze netten worden gevormd meer homogeen blauw gekleurd zijn en de fibrillen als zodanig in dit protoplasma niet aan den dag treden.

Vaak ziet men ook in dit protoplasma in de omgeving van een ingesloten specifiek gekleurde kern een geringe korreling optreden.

In andere preparaten, waarin de fibrillen in het protoplasma duidelijk te voorschijn komen, ziet men dat deze fibrillenbundels een verschillend aspect tonen. Soms merkt men tussen dunnere variceuze fibrillen een enkele draad op, die iets dikker is en volkomen glad en die op onregelmatige afstanden spits-ovale intensief gekleurde zwellingen toont. Meestal worden echter slechts neurofibrillen waargenomen, die zich voordoen als uiterst dunne, eigenaardig golvend verlopende draadjes, die tevens gekarakteriseerd zijn door het voorkomen van tal van varicositeiten in de vorm van kleine ronde verdichtingen en ringetjes, waardoor zij de indruk van een rozenkrans geven (afb. 8 en 9).

Lang niet altijd liggen deze neurofibrillen als afzonderlijke draadjes naast elkaar, maar meerdere malen zijn ze onderling netachtig met elkaar verbonden, op een wijze zoals door vele anderen reeds herhaaldelijk is beschreven. Vooral in de buurt der in de leidingsbanen besloten kernen (de interstitiële cellen) ziet men deze netvormingen, die uiterst fijn kunnen zijn, vaak zeer duidelijk verschijnen (afb. 10).

In het begin van het onderzoek werden vele preparaten verkregen, waarbij de fijnste zenuwnetwerken niet als zodanig aan den dag treden, maar meer als afzonderlijke cellen met betrekkelijk grote kernen en talrijke min of meer fijne uitlopers, in vorm en structuur gelijk aan de door C a j a l het eerst beschreven „neurones sympathiques interstitiels”.

Later bij meer volledig gelukte kleuring werd gezien, dat de uitlopers van deze cellen alle onderling anastomoserèn, zodoende de reeds beschreven fijne netwerken vormend, netwerken, die dus bestaan uit een syncytium van interstitiële cellen. Met de methyleenblauwkleuring vindt men zelfs in zeer goed gelukte preparaten naast syncytiel samenhangende interstitiële cellen vaak meer onvolledig gekleurde gedeelten, waarbij de samenhang der cellen niet duidelijk aan den dag getreden is (zie afb. 11).

De fijnere structuur van de ijle zenuwnetjes en het veelvuldig voorkomen van deze netwerken in de subendotheliale weefsellaag is een duidelijk bewijs van de sterke innervatie

van dit gebied, waardoor o.a. ook de eigenschappen van dit weefsel zullen worden bepaald. Het lijkt daarom niet van belang ontbloeit, na te gaan, hoe dit zenuwweefsel zich verhoudt tegenover de verschillende weefselementen in dit gebied en in het bijzonder hoe de verhouding is ten opzichte van de subendotheliale cellen en de dekcellen, welke zulk een belangrijke rol spelen bij bepaalde ontstekingsstoestanden der klep.

Alvorens hiertoe over te gaan zijn enkele opmerkingen over deze subendotheliale laag, zoals deze in de literatuur naar voren zijn gebracht, op hun plaats.

Bij de beschrijving der hartkleppen van de mens is Ribbert (gecit. naar P f u h l) een der eersten, die aan het subendotheliale weefsel als afzonderlijke laag bijzondere aandacht schenkt. Volgens hem treedt deze laag het sterkst in de buurt van de vrije rand naar voren. Op jeugdige leeftijd heeft zij haar grootste uitbreiding. Het weefsel wordt als een los bindweefsel gezien, dat sterk aan slijmweefsel herinnert.

Tretjakoff (1928) onderzoekt dit weefsel uitvoerig en vindt het sterk vertegenwoordigd in de wanden van het bloedvaatstelsel der verschillende diersoorten o.a. ook in de atrio-ventriculaire en semilunaire klep. Ook hij beschouwt het als een bijzonder soort bindweefsel en noemt het „basophiles Gallertgewebe”. Het onderscheidt zich van het embryonale bindweefsel door de sterk uitgesproken basophilie van de gelatineuze grondsubstantie, het voorkomen van volkomen gedifferentieerde collageen vezels en het somtijds aanwezig zijn van vetcellen. Na behandeling met zwak zure oplossingen blijft op de plaats der opgeloste grondsubstantie een vlechtwerk van zeer fijne fibrillen over, de z.g. „Gallertfibrillen”. Zonder basophile grondsubstantie naderen de „Gallertfibrillen” in hun kleureigenschappen de collageen en laten zich rood door fuchsine en blauw volgens Mallory kleuren, hoewel niet zo specifiek als bij echte collageen vezels.

Binnen de niet opgeloste grondsubstantie treedt het verschil met de collageen vezels op bij kleuring met B ö h m e r'se haematoxyline na beitsing met phosphor-molybdeen-zuur ge-

durende 24 uur. De collagevezen worden hierbij donkerlila, de „Gallertfibrillen” zwakjes gekleurd. Gewoonlijk zijn de „Gallertfibrillen” gelijkmatig binnen de grondsubstantie verdeeld.

De cellen, die binnen de grondsubstantie liggen, tonen in de verschillende gebieden waar dit weefsel voorkomt verschillende bijzonderheden. In vele gevallen zijn ze door uitlopers onderling tot een netwerk verbonden. De cellen moeten als fibroblasten worden beschouwd. Onder hun invloed kunnen behalve de collagevezen en elastische ook „Gallertfibrillen” worden gevormd. Zij kunnen in vetcellen veranderen.

Schulz (1922) en Solowjeff (1923—1926) onderzochten het „basophiles Gallertgewebe” onder physiologische en pathologische omstandigheden vooral in de bloedvaatwanden en gaven er de naam van mucoid of chromotroop weefsel aan.

In zijn onderzoek naar de histiocyten der hartklep stelt ook P f u h l (1929—1931) het „basophiles Gallertgewebe” in een duidelijk licht. Daar waar het bindweefselskelet der hartklep bij het konijn zich oplost in de chordae tendineae, bestaat de klep in hoofdzaak uit een gelatineus los bindweefsel. Basaal bedekt het dit skelet als een meer of minder dikke laag. Het is vloeistofrijk en bevat vooral in de dunnere randdelen vele dunne golvende fibrillenbundels. De in de grondsubstantie liggende cellen zijn vrij dun, als regel spoelvormig, bezitten een heldere ovale kern en tonen meerdere dunne uitlopers, die met die van soortgelijke cellen samenhangen, waardoor een wijd uitgespreid celnet wordt gevormd, dat tot vlak onder het endotheel reikt. De lengteas dezer cellen is vrijwel evenwijdig aan het oppervlak van de klep en de vrije rand gericht.

Deze en soortgelijke cellen, die ook in de intima van vaatwanden werden aangetroffen, hadden reeds lang de aandacht getrokken omdat ze vaak een belangrijk bestanddeel uitmaakten van plaatselijke ontstekingsstoelstanden.

In 1866 beschreef L a n g h a n s ze reeds in de intima van de aorta als een netwerk van spoel- tot stervormige cellen. Naar aanleiding hiervan worden deze cellen later dan ook vaak als cellen van L a n g h a n s betiteld.

Vooral bij de latere onderzoeken echter, die betrekking hadden op de studie van die cellen van het bindweefsel, die uitmunten door hun bijzonder fagocytair vermogen ten opzichte van zure colloïdale kleurstoffen, de histiocyten, trokken deze cellen in de hartkleppen de bijzondere aandacht.

Zo zag T e p l o f f (1925) bij het konijn dat, als een geringe hoeveelheid lithionkarmijn intraveneus werd toegediend, het protoplasma van deze cellen reeds spoedig met kleurstoffen beladen werd.

P f u h l onderzocht deze cellen in dit opzicht zeer uitvoerig na behandeling van konijnen met lithionkarmijn en (of) trypaanblauw. Hij kwam hierbij tot de volgende conclusie:

De hartkleppen bevatten veel histiocyten. Zij liggen bij voorkeur vlak onder het endotheel te midden van het z.g. „Gallertgewebe”. Het lijkt er op, of zij in het algemene fibrocytennet ingevoegd zijn. De vlak onder het endotheel gelegen histiocyten beladen zich eerder met kleurstoffen dan de dieper gelegen histiocyten.

Ook door anderen als S e m s r o t h en K o c h (1929), S i l b e r b e r g (1928), S i e g m u n d (1923), A. en W. D i e t r i c h is de sterk fagocytair activiteit van deze cellen tegenover verschillende stoffen herhaaldelijk betoogd, niet alleen bij het konijn, maar ook bij andere diersoorten en bij de mens. Ook tijdens dit onderzoek, zag ik bij het rund subendotheliaal een duidelijk definieerbaar laagje, dat vooral naar de peripherie der klep duidelijker wordt en dat het uiterlijk heeft van een los bindweefsel, waarin een celnet is uitgespannen. Als b.v. een hartklep van een rund gekleurd werd met een vrij sterke methyleenblauwoplossing (niet vitaal) en daarna door ophelderende agentia werd gevoerd, kon dit celnet, dat uit onderling door meerdere uitlopers samenhangende langwerpige vrij grote cellen bestond, duidelijk zichtbaar worden gemaakt.

Tenslotte werden in het subendotheliale weefsel, zoals later zal blijken, deze cellen bij ontstekingsstoestanden sterk vergroot aangetroffen, terwijl ze soms bacteriën in hun protoplasma vertoonden, zodat men er niet aan behoeft te twijfelen, dat in

principe bij het rund dezelfde verhoudingen heersen als bij de andere diersoorten.

Van verschillende zijden hebben dus de subendotheliaal gelegen cellen der hartkleppen als fibrocyten of histiocyten de aandacht getrokken. Dat hiernaast nog andere, b.v. zenuwcellen, zouden voorkomen, daarover wordt in de literatuur niet gerept.

Het feit, dat *Langhans* (1886) in de uitlopers dezer bindweefselcellen met zilverbepaling een fijne overlangse streping zag, is in vergetelheid geraakt.

Ook aan het idee van *Smirnow* (1895), die in het subendocard een z.g. „sensible Unterlage” meende te kunnen onderkennen, die als een homogene substantie met sterk gekleurde korreltjes moest worden opgevat, is door patholoog-anatomen geen aandacht geschonken.

Meyling (1938) is voor zover mij bekend de enige, die de cellen van *Langhans* vergelijkt met de interstitiële cellen in de intima van de sinus caroticus. Hij krijgt hierbij de indruk, dat deze celsoorten identiek zijn.

Inderdaad dringt zich een vergelijking van de interstitiële cellen met de subendotheliaal gelegen bindweefselcellen der hartklep ook in vele vitaal gekleurde preparaten sterk aan ons op.

Als men b.v. afb. 12 beschouwt, waar enkele zeer electief gekleurde zenuwnetten met ingesloten kernen in het subendocard der hartkleppen zijn afgebeeld, dan zou men hier kunnen denken met een complex van cellen van *Langhans* te doen te hebben. Toch is in dit preparaat het zenuwstelsel op overtuigender wijze te voorschijn getreden, dan ooit in photo of tekening tot uitdrukking zou kunnen worden gebracht. Zonder twijfel heeft men hier met een netwerk van interstitiële cellen te doen. De kernen zijn electief gekleurd en zijn in de ijle zenuwbaantjes opgenomen en zodoende door uiterst fijne fibrillaire netwerkjes omsponnen.

In meerdere preparaten echter werden naast de zenuwnetwerkjes met hun interstitiële cellen ook cellen min of meer gekleurd waarvan het karakter in het vitaal gekleurde preparaat direct niet duidelijk was. Ook deze cellen toonden vertak-

kingen en hingen hierdoor onderling samen. Ten opzichte van de interstitiële cellen waren ze echter groter en meer protoplasmatisch. Naar de vorm geleken interstitiële cellen op gecontraheerde vormen van deze cellen. Het was duidelijk, dat deze cellen tot het net der cellen van *Langhans* moesten worden gerekend.

Behalve in vorm waren er ook verschillen met de interstitiële cel in de structuur van het plasma. Want hoewel het spoedig duidelijk werd, dat de cellen van *Langhans* in innig verband stonden met het zenuwweefsel, beheersen de neurofibrillen de structuur van het protoplasma hier lang niet zo sterk als bij de interstitiële cel.

Veelvuldig zijn de beelden, waarin de neurofibrillen met uitlopers van cellen van *Langhans* samenhangen, zodat deze tenslotte niet meer van elkaar te onderscheiden zijn en de celuitloper een met een neurofibrillaire structuur overeenkomend karakter krijgt (afb. 13, onderste cel).

Daarnaast werd ook vaak vastgesteld, dat tal van uiterst fijne fibrillennetwerkjes zich in de omgeving van de kernen dezer cellen voordoen (afb. 13, links boven).

Meestal echter was het moeilijk uitslag te verkrijgen over de vraag, of deze netwerkjes zich in het protoplasma dezer cellen bevonden dan wel of er slechts sprake was van een innig contact. Want hoewel in meerdere gevallen duidelijk waar te nemen was, dat neurofibrillen door het plasma van een dergelijke cel liepen, waren de beelden, waarin men duidelijke netvormingen in deze cellen zag, toch niet veelvuldig (afb. 13, rechts boven).

Om al deze redenen lijkt het dan ook niet verantwoord de cellen van *Langhans* zonder meer identiek te beschouwen aan interstitiële cellen.

Uit datgene echter, wat in de loop der jaren bekend is geworden over de betrekkingen van het autonome zenuwstelsel tot het te innerveren plasma, meer in het bijzonder ook van het bindweefsel, blijkt dat men goed zal doen, deze beelden te interpreteren als het innig contact dat ook hier ter plaatse bestaat tussen zenuwbaan en bindweefsel.

Wat hier echter bijzonder opvalt is wel dit, dat men naast een vrij dicht celnet van interstitiële cellen een net van andere cellen aantreft. Dit laatste net vertoont vaak verrassende gelijkenis met het interstitiële celnetwerk, vooral ten opzichte van de vorm en in mindere mate ook door de verhouding tot de zenuwbaan en het gedrag in het vitaal gekleurde preparaat. Men krijgt de indruk, dat hier een geleidelijke overgang van innerverend in te innerveren plasma plaats heeft, d.w.z. een geleidelijke overgang van een zenuwcel naar een bijzonder soort bindweefselcel, die zoals reeds opgemerkt werd, bijzonder sterke phagocytair eigenschappen bezit.

Af en toe kan men constateren dat, als in bepaalde gebieden de endotheelcellen flauwtjes zijn meegekleurd, zeer fijne neurofibrillen welke uit het netwerk van interstitiële cellen afkomstig zijn in het vlak dezer endotheelcellen liggen en met hun varicositeiten de endotheelkernen dicht naderen (afb. 14).

In al deze laatste beelden mag m.i. het morphologische substraat worden gezien van een sterke vegetatieve beïnvloeding van het klepweefsel, welke vooral subendotheliaal bijzonder sterk moet worden geacht.

HOOFDSTUK IV

BEGINSTADIA DER BACTERIËLE ENDOCARDITIS

De literatuur over de bacteriële endocarditis is zeer uitgebreid. Naast de vraag of deze ontsteking van het endocard ontstaat, doordat de infecterende bacteriën het endocard bereiken via de coronairvaten dan wel van het hartlumen uit, is vooral de vraag, waarom dit ziektebeeld tijdens een infectie in het ene geval wel in het andere niet optreedt, een probleem, dat de gemoederen nog steeds volop bezig houdt.

Talrijk zijn de onderzoekers, die ter beantwoording van deze laatste vraag onder meer de hulp van het histologisch preparaat hebben ingeroepen. Zoals meestal bij het onderzoek naar de genese van een ziekelijk gebeuren, richtte zich hierbij de belangstelling voornamelijk naar die veranderingen van het endocard, die men als de begin- of zelfs als de voorstadia der bacteriële endocarditis meende te mogen beschouwen.

Bij kleine proefdieren en bij de mens zijn deze veranderingen dan ook herhaaldelijk beschreven. Als zodanig worden algemeen de volgende beelden opgevat:

Het verband van de endotheelcellen met de onderliggende weefsellaag wordt losser. De endotheelcellen richten zich op, ze worden vaak kubisch van vorm, zwellen op en steken zodoende enigszins in het lumen uit. Vaak tonen zij degeneratieve veranderingen en sterven af. De onderlaag is hierbij duidelijk verbreed en sterk oedemateus. Hierin treden vrij grote langwerpige tot eivormige cellen, die loodrecht met hun lengteas op het oppervlak van de klep gericht zijn, vaak sterk op de voorgrond. Zij kunnen aanleiding geven tot de vorming van z.g. celpalisaden. Tevens kunnen hier exsudaatcellen (leucocyten, lymphocyten) en soms enkele rode bloedcellen opgemerkt worden.

Naast deze diffuse veranderingen komt het tot de vorming van knobbeltjes, waardoor het oppervlak van de klep plaatselijk

meer in het lumen gaat uitsteken. Op het al of niet necrotische endocard ontwikkelen zich thrombi, doordat eerst bloedplaatjes, daarna ook leucocyten en rode bloedlichaampjes, meer of minder samengeklonterd in een homogene of draderige massa, waarin ook vaak bacteriën zijn aan te tonen, zich tegen dit oppervlak aanleggen.

Volgens A. en W. Dietrich speelt de afscheiding van een homogene op fibrine gelijkende massa tussen en onder de endotheelcellen bij de vorming dezer thrombi een belangrijke rol.

Deze beelden aan te tonen aan de hartkleppen van het rund was het doel van een volgend onderzoek, omdat juist deze veranderingen, zoals later zal blijken, althans in een deel der gevallen steun geven aan een opvatting over de genese der bacteriële endocarditis, waarover tot heden vrijwel niet werd gerept en waarbij aan de invloed van het lokaal aanwezige zenuwweefsel in dit opzicht grote waarde wordt toegekend.

Uit deze overweging werd daarom het onderzoek als volgt uitgevoerd:

Onderzocht werden de hartkleppen van 15 runderen, waarvan soms enkele, soms ook alle kleppen macroscopisch de bekende endocardvegetaties toonden en die na histologisch onderzoek ook inderdaad uitdrukking bleken te zijn van een bacteriële endocarditis. In het bijzonder werd hierbij aandacht geschonken aan die delen der ontstoken kleppen, welke macroscopisch geen of slechts geringe veranderingen toonden, terwijl daarnaast ook macroscopisch geheel onveranderde kleppen van deze gevallen histologisch werden onderzocht.

Van het in formaline gefixeerde materiaal werden parafinecoupes vervaardigd, welke als regel met haemaluin-eosine, of volgens van Gieson werden gekleurd, terwijl in uitgezochte gevallen gebruik werd gemaakt van de Gram-kleuring.

Op deze wijze werkend, konden in vele kleppen naast grotere, oudere, meer of minder sterk georganiseerde, haardvormige ontstekingen in verschillende delen, waarin bacteriën aanwezig waren, ook plaatselijke ontstekingsprocessen worden

aangetoond van geringere omvang, waarbij van een uitgesproken organisatie nog geen sprake was.

Veelal gelukte het ook deze haardvormige veranderingen in verband te brengen met lokaal aanwezige bacteriën, welke vaak óf in een structuurloze massa aan het oppervlak van de klep waren gehecht dan wel in endotheel- of subendothelcellen aanwezig waren, maar ook in het intercellulaire weefsel der subendotheliale laag voorkwamen.

Duidelijk viel hierbij steeds waar te nemen, dat de primaire veranderingen van alteratieve aard endotheliaal of subendotheliaal waren gelegen.

Met deze jonge, zich endotheliaal en subendotheliaal afspeelende, locale ontstekingsprocessen gingen veelal duidelijk waar te nemen diffuse veranderingen van endotheel en het subendotheliaal gelegen weefsel gepaard, welke veranderingen zich over vrij grote afstanden van het klepweefsel konden voordoen.

Het meest opvallende dezer veranderingen was een sterk oedemateuze toestand van het subendotheliale weefsel, waardoor deze laag sterk verbreed was; verder een zich oprichten der endotheelcellen, hetwelk meestal met regressieve veranderingen aan deze laag gepaard ging.

Ook in deze aldus veranderde delen der klep werden soms wel, maar vaak ook geen microörganismen waargenomen.

Het was duidelijk, dat deze beelden niet als een gevolg, doch veeleer als een voorstadium der bacteriële endocarditis moesten worden opgevat. Meer dan eens werd opgemerkt, dat een lokaal proces zich in deze aldus veranderde weefsellaag begon te ontwikkelen. Door de bezichtiging dezer beelden kan men zich voorstellen, hoe sommigen er toe gekomen zijn deze toestand als een noodzakelijke voorwaarde, in elk geval als een sterk praedisponerende omstandigheid te moeten zien voor het ontstaan van een bacteriële endocarditis, welke zich ontwikkelt als bacteriën met het aldus veranderde weefsel in contact komen.

Ter staving van de bovenvermelde bevindingen aan de kleppen van het rund, lijkt het onnodig een uitvoerig verslag te geven van al de verrichte waarnemingen in elke onderzochte klep. Daarom zal worden volstaan met het geven van enkele voor-

endocarditis en die der diffuse veranderingen van de kleppen, die vaak aan een zodanige ontsteking voorafgaan, duidelijk blijkt

Voorbeeld I.

Een 6-jarig rund wordt in slechte voedingstoestand ter slachting aangevoerd. Temp. 38.8. De hartslag is bonzend. De gewrichten zijn te sterk gevuld. Het dier wordt verdacht lijden te te zijn aan een endocarditis valvularis.

Sectie: Zwelling en degeneratie der parenchymateuze organen. Longen, milt, nieren en hartspier tonen meerdere kleinere en grotere abscesjes. De longtoppen zijn zitplaats van een uitgebreide, chronische, induratieve ontsteking.

De mitralis- en de tricuspidalis tonen aan de boezemzijde ongeveer een halve centimeter van de vrije rand verwijderd enkele knobbelige vegetaties, plus minus een centimeter in omvang, welke gedeeltelijk met fibrine zijn bedekt.

De aortakleppen bezitten meest aan de ventriculaire zijde enkele kleine excrescenties in de omgeving waarvan het oppervlak vaak ruw is. Deze afwijkingen zijn het sterkst uitgesproken in de centrale delen der klep.

De sinus Valsalvae van een der pulmonale kleppen is gedeeltelijk opgevuld met een thrombotische massa. De kleppen tonen in de buurt van de rand geringe onregelmatigheden.

Histologisch onderzoek. Een coupe van een aortaklep, welke van de basis naar de vrije rand ter zijde van de nodulus Arantii en loodrecht op het oppervlak wordt gesneden, laat het volgende zien:

Aan de kamerzijde, dicht bij de vrije rand, is het oppervlak van de klep onregelmatig. Aan de arteriezijde, meer basiswaarts, bevindt zich een oudere vegetatie in welker centrum zich coccenkoloniën bevinden en waaromheen zich reeds granulatieweefsel heeft gevormd. Hier tegenover, aan de kamerzijde dus, werkt men over vrij grote afstand veranderingen op aan het endotheel en de subendotheliale laag.

In afb. 15 ziet men, dat de oppervlakkige delen van de klep,

welke een opgezwollen indruk maken, ongeveer halvemaanvormig in het lumen prominieren. Sommige endotheelcellen steken enigszins in het lumen uit, zijn duidelijk opgezwollen en kubisch van vorm, zij zijn min of meer loodrecht op het oppervlak van de klep gericht (bij 1). Het verband met de onderliggende laag schijnt hier lossier geworden. Bij sterke vergroting blijkt, dat de meeste endotheelcellen in een toestand van verval verkeren. Het chromatine der kern balt zich samen, het protoplasma neemt een egaal grauwe kleur aan. Soms ook zijn de endotheelcellen nog slechts als een wazig begrensd vlek zichtbaar, terwijl ze plaatselijk geheel kunnen ontbreken (bij 2).

De begrenzing van klepweefsel en lumen kan dan zeer vaag zijn. Het subendotheliale weefsel, dat duidelijk verbreed is en een sterk oedemateuze indruk maakt, bevat grote, veelal grillig gevormde cellen (bij a), waarvan sommige degeneratieve veranderingen tonen. Daarnaast merkt men vooral vlak onder het endotheel vrij veel monocytair celvormen op, die veel kleiner zijn dan de voorgaande.

Het bindweefsel is hier en daar, maar vooral ook weer voornamelijk vlak onder het endotheel, in een egaal gekleurde structuurloze massa veranderd. Dit is ook zeer duidelijk te zien op plaatsen waar zich echte knobbeltjes op het klepweefsel gevormd hebben (in afb. 15 zijn deze plaatsen niet te zien).

Het is onwaarschijnlijk, dat de veranderingen tussen a en b van afb. 15, welke zich tegenover de reeds gedeeltelijk georganiseerde, aan de ventriculaire zijde gelegen vegetatie bevinden, door voortgeleiding uit dit proces zijn ontstaan, omdat tussen dit en het subendotheliale arteriële weefsel een brede laag vrij rustig bindweefsel is gelegen en tevens de veranderingen vlak onder het endotheel het meest uitgesproken zijn.

Door bacteriekleuringen, welke aan deze preparaten werden uitgevoerd, konden ter plaatse geen bacteriën worden aangetoond, waarvan aangenomen moest worden, dat deze oorzaak waren van de bedoelde veranderingen. Wel treft men deze bacteriën aan in verband met identieke beelden, zoals deze zich aan een der pulmonale kleppen voordoen.

In dit laatste geval was de subendotheliale laag behalve op-

gezwollen en sterk oedemateus, over grote afstanden vlak onder het endotheel min of meer structuurloos en egaal verkleurd. In afb. 16 heeft men hiervan een voorbeeld. In dit preparaat valt bij sterke vergroting op, dat de endotheelcellen aan de ventriculaire zijde ernstige verschijnselen van verval tonen. Opgezwollen endotheelcellen, die loodrecht op het oppervlak staan, geven aanleiding tot een uitstulping van dit oppervlak (bij a). Vaag is te zien hoe soms het endotheel niet scherp begrensd in het lumen overgaat. Plaatselijk ontbreken de endotheelcellen zelfs geheel.

Over grote afstanden bevonden zich op dit oppervlak van de klep coccen, soms in endotheelcellen, soms ingebed in een fijnvezelige massa, aan het oppervlak van de klep gehecht.

Voorbeeld II.

Herhaaldelijk is bij de beschrijving van het macroscopisch en microscopisch beeld der bacteriële endocarditis de aandacht gevestigd op het voorkomen van grotere en kleinere bloedinkjes en is tevens meer dan eens de veronderstelling geopperd, dat dit het gevolg zou zijn van embolie der coronairvaten, langs welke weg de bacteriën het klepweefsel zouden bereiken (Rosenow). Toch is, voor zover mij bekend, een duidelijk geval van een dergelijke bacterie-embolie nooit beschreven. Ook tijdens dit onderzoek werden bij het rund bloedingen in het klepweefsel meer dan eens opgemerkt.

Uittreden van rode bloedlichaampjes in de weefselspletten der klep treft men herhaaldelijk aan, ook in die kleppen, waarin generlei ontstekingsverschijnselen vallen op te merken. Een bijzonder met de pathogenese van de bacteriële endocarditis samenhangend verband mag men dus aan bloedingen in het klepweefsel zonder meer niet toekennen.

Toch werd in de onderzochte gevallen meer dan eens opgemerkt, dat in de kleppen, die slechts voor- of beginstadia der bacteriële endocarditis toonden, uitgetreden bloedcellen alleen voorkwamen in die weefsellaag, waar zich deze stadia ontwikkelden, n.l. in de oedemateuze en sterk verbrede subendotheliale

weefsellaag. Welke in deze gevallen de initiale factor is voor het uittreden van bloedcellen in de weefselspleten, is niet met zekerheid aan te geven. Hiervoor zou men elke oorzaak, die de permeabiliteit van de vaatwand verhoogt — en dat zijn er zeer vele — aan een nader onderzoek moeten onderwerpen.

Dat er overigens vaak in de gevallen van beginnende endocarditis sprake is van een verhoogde doorlaatbaarheid van het endocard is duidelijk. Het sterk oedemateuze karakter van de subendotheliale weefsellaag wijst n.l. sterk in deze richting.

Voegt men naast deze overweging het feit, dat in gevallen van beginnende endocarditis de sterkste veranderingen zich gewoonlijk subendotheliaal afspelen en dat microörganismen slechts in de oppervlakkige delen van de hartklep of op het endocard zichtbaar zijn, dan blijkt duidelijk hoe onlogisch het is, bij het voorkomen van subendotheliaal aanwezige bloedcellen aan een coronairembolie te denken. Duidelijk komt dit ook tot uiting in het volgende geval, waar de waargenomen veranderingen aan een aortaklep — een klep, die als regel het slechtst gevasculariseerd is — worden beschreven.

Rund 5 jaar. Panaritium en bilabsces. Temp. 38.9.

Sectie: Uitgebreide chronische longtuberculose. De nieren zijn gezwollen en tonen meerdere infarcten en abscesjes. Uit de organen worden Gram-positieve occen gekweekt.

De linker craniale en de septale klep van de tricuspidalis tonen ongeveer één centimeter grote thrombi aan de boezemzijde. De mitralis bezit even van de vrije rand verwijderd, ter plaatse van een insertie van een chorda een blauw doorschijnend vlekje van onregelmatige vorm. Op twee der aortakleppen bevinden zich aan de ventriculaire zijde platte bloemkoolachtige woekeringen met ruw oppervlak. De derde aortaklep toont slechts enkele excrescenties ter grootte van een speldeknop aan de arteriezijde, dicht bij de nodulus Arantii.

Histologisch onderzoek: Hierbij bespeurt men aan deze laatste klep slechts veranderingen van recente datum.

Aan de arteriezijde dicht bij de vrije rand, vlak onder het oppervlak, waarvan het endotheel grotendeels is verloren ge-

gaan, bevindt zich een haardje, dat bijna geen weefselstructuur meer laat herkennen en waarin zich naast bacteriekoloniën resten van subendotheliaal weefsel en exsudaatcellen bevinden. Van organisatie in de omgeving valt niets te zien. De meest uitgebreide en naar het schijnt tevens jongste veranderingen bevinden zich echter aan de ventrikelzijde, even van de vrije rand verwijderd. Over grote afstanden is hier het subendotheliale weefsel afgestorven en als een structuurloos laagje, waarin zich geen cellen, maar wel vele bacteriekoloniën bevinden, te zien.

Ten opzichte van het lumen is dit weefsel begrensd door een gedeeltelijk nog duidelijk definieerbaar lijntje, waaraan zich lumenwaarts af en toe een geringe hoeveelheid van een fijnwolkige massa hecht. Endotheelcellen of sporen hiervan ziet men niet. Vervolgt men de subendotheliale laag in de richting van de aanhechtingsrand der klep, dan wijzigt zich het beeld als volgt:

Naast algemene veranderingen, die een oedemateuze toestand doen vermoeden, ziet men hoe op een bepaalde plaats het klepweefsel geleidelijk in het lumen gaat uitsteken. De subendotheliale laag is hier breed, er is veel ruimte tussen de fijne collage-bindweefselvezeltjes. Grote bizarre celvormen, die vaak in groepjes bij elkaar liggen en onderling door uitlopers met elkaar in verbinding kunnen staan, tonen meer of minder opvallende verschijnselen van verval. Brokstukken van kernen, die van exsudaatcellen maar ook van kleinere normaal subendotheliaal aanwezige cellen afkomstig zouden kunnen zijn alsmede vlak onder het endotheel gelegen, meest intacte, rode bloedlichaampjes vormen verder de cellige bestanddelen van dit klepdeel. Vrijwel direct onder het oppervlak bevindt zich hier een bacteriekolonie. De endotheelcellen zijn slechts gedeeltelijk en meest sterk degeneratief veranderd, aanwezig.

Verder basiswaarts vindt men dergelijke veranderde klepdelen. In afb. 17 ziet men een groepje vrijwel intacte rode bloedlichaampjes. Hier valt ook duidelijk waar te nemen, hoe zich aan het oppervlak van de klep, dat geen endotheelcellen laat zien, een fijnvezelige massa hecht, welke enkele cocen bevat.

Hoewel aan de coupes van deze klep niet te beoordelen valt of andere weefsellagen dan het endotheel en het subendotheel mogelijk subtiele veranderingen vertonen, is het niet twijfelachtig, dat de meest uitgesproken veranderingen zich in de oppervlakkige kleplagen bevinden.

Voorbeeld III.

Ten slotte wordt nog een voorbeeld gegeven van een geval, waarbij macroscopisch aan een klep geen veranderingen werden waargenomen, die de aanwezigheid van een bacteriële endocarditis deden vermoeden.

Sectie: Rund 6 jaar. Sterk vermagerd. De parenchymateuze organen zijn iets gezwollen en tonen geringe verschijnselen van degeneratie. Op twee der tricuspidaliskleppen tonen zich aan de boezemzijde vegetaties, die een groot gedeelte van de klep in beslag nemen. De overige kleppen tonen geen bijzonderheden. Op de mitraliskleppen ziet men alleen aan de boezemzijde, even van de vrije rand verwijderd enkele korrelingen met glad oppervlak, die ongeveer evenwijdig aan de vrije rand gerangschikt zijn. Over het voorkomen van deze afwijkingen bij paard en rund werd reeds in hoofdstuk twee gerept.

Histologisch onderzoek: Hierbij blijken in dit geval de endotheelcellen en de subendotheliale laag aan de boezemzijde de veranderingen te tonen, welke reeds in voorbeeld I uitvoerig werden besproken en welke in hoofdzaak bestonden uit degeneratieve veranderingen van het endotheel en een verbrede sterk oedemateuze subendotheliale laag. Men merkt deze veranderingen op zowel aan die klepdelen, waar zich woekeringetjes voordoen als waar deze niet aanwezig zijn. Het dieper gelegen klepweefsel vertoont ook hier geen opmerkelijke veranderingen. Bij bacteriekleuring ziet men af en toe, dat fijne slanke Gram-positieve bacteriën dicht tegen de endotheelcellen aan liggen. In het hierop betrekking hebbende van Gieson-preparaat, waarvan een gedeelte in afb. 18 is weergegeven, komt de sterk verbrede subendotheliale laag duidelijk naar voren. De endotheelcellen zijn verloren gegaan. De kernrijkdom vlak onder

het endotheel is vrij groot. Bij bacteriekleuring was het necrotische weefselpropje omgeven door bacteriën.

Uit deze drie voorbeelden komt dus wel duidelijk tot uiting, dat de beelden, die bij andere diersoorten en de mens als begin- of voorstadia der bacteriële endocarditis worden beschouwd en welke vooral subendotheliaal en endotheliaal sterk naar voren komen, ook bij het rund onder omstandigheden optreden, waardoor ze eveneens als beginstadia der bacteriële endocarditis moeten worden opgevat.

In het kader van dit onderzoek zou het nu logisch schijnen bij het aantonen dezer veranderingen van endotheel en subendotheel, in het bijzonder aandacht te schenken aan het gedrag van het zenuwweefsel ter plaatse, door middel van een specifieke zenuwkleuring. Hiertoe bestond echter niet de gelegenheid.

Toch werd dit niet als een overwegend bezwaar gevoeld, omdat ook op andere en misschien wel op meer overtuigende wijze dan door het histologisch preparaat de betekenis van het zenuwstelsel voor de totstandkoming dezer veranderingen aannemelijk zou kunnen worden gemaakt.

Deze mogelijke betekenis toch, zal ten nauwste samenhangen met de functie en daardoor ook met de functietoestand van het lokaal aanwezige zenuwweefsel, en juist voor de beoordeling der functie van het zenuwweefsel is de morfologie allerminst toereikend.

Enerzijds is de meer of minder sterke gevoeligheid van het zenuwweefsel bij de stand der hedendaagse techniek morfologisch niet aan te tonen. Anderzijds zal een sterk op de voorgrond treden van veranderingen van het lokaal aanwezige zenuwweefsel in het histologisch preparaat, naast het complex der veranderingen van de overige weefselementen, steeds de vraag open laten, of de veranderingen van het zenuwweefsel primair of secundair geacht moeten worden, m.a.w. of deze de oorzaak zijn van ziekelijke veranderingen in de omgeving dan wel het gevolg.

Overigens behoeft men er in het geheel niet aan te twijfelen,

dat in gevallen, waarbij endotheel en subendotheel veranderingen vertonen als die, welke in het beginstadium der bacteriële endocarditis voorkomen, ook het ter plaatse aanwezige zenuwweefsel veranderingen zal vertonen.

Een sterke aanwijzing hiervan werd ook gezien in het volgende: Als men bij een konijn lithionkarmijn intraveneus injecteert, ziet men met kleurstof beladen cellen, de z.g. bindweefselhistiocyten in de kleppen verschijnen, welke vooral subendotheliaal duidelijk naar voren treden. Voordat echter deze kleurstofophoping in de cellen plaats heeft, is het weefsel diffuus met kleurstof doordrenkt. De macroscopisch reeds sterk opvallende rode verkleuring spoedig na de kleurinjectie, is hiervan het gevolg.

Tijdens dit onderzoek werden ook enkele konijnen, op drie achtereenvolgende dagen met 5 cc van een 5 proc. lithionkarmijnoplossing intraveneus geïnjecteerd, waarna de dieren op de vierde dag werden afgemaakt. Hierna werden nu de hartkleppen in formaline of formol-alcohol gefixeerd en ter oriëntatie onderzocht op de aanwezigheid van bindweefselhistiocyten.

In enkele dezer gevallen werd echter, nadat het dier was afgemaakt, onmiddellijk een vitale methyleenblauwkleuring toegepast, om het verband van zenuwvezels met de histiocyten na te gaan. Omdat bij deze wijze van werken geen resultaten verkregen werden, die uitgingen boven die welke in hoofdstuk 3 werden vermeld, zijn deze vrij kostbare experimenten tenslotte niet verder vervolgd. Toch was ook op deze wijze een verband van zenuwweefsels met subendotheliaal gelegen cellen duidelijk aan te tonen.

Het viel hierbij echter tevens op, dat sommige zenuwvezeltjes in hun verloop verschillende kleurtinten te zien gaven, terwijl ook varicositeiten zichtbaar waren, die duidelijk egaal rood waren verkleurd.

In een ander geval van deze proefreeks, werden tevens in een weefselgebied, waar de kleuring zeer goed gelukt was, verschijnselen waargenomen, die niet anders konden worden geïnterpreteerd, dan als een verval van fibrillenbundeltjes. Afb. 19 spreekt in dit opzicht voor zich zelf.

Uit deze gevallen, waarbij dus na intraveneuze injectie van lithionkarmijn aan het zenuwweefsel zowel kleurstofimbibitie als degeneratieverschijnselen konden worden vastgesteld, mag dus geconcludeerd worden, dat met een zeer grote mate van waarschijnlijkheid de functie van het lokaal aanwezige zenuwweefsel zal zijn beïnvloed.

Als men nu verder bedenkt, dat deze intraveneuze injecties van lithionkarmijn, zoals later zal blijken, een belangrijke praedispositie betekenen voor de totstandkoming van een bacteriële endocarditis, dan mag, mede gezien ook de sterke veranderingen, welke endotheliaal en subendotheliaal bij beginnende bacteriële endocarditis aan de overige weefselementen worden waargenomen, alleszins worden verondersteld, dat zich ook hierbij aan het zenuwstelsel veranderingen zullen voordoen, en dat hierdoor zijn functie ook zeer waarschijnlijk gewijzigd zal zijn.

In dit verband dient ook gewezen te worden op de verschillende kleinere celvormen, die bij beginnende bacteriële endocarditis in de sterk verbrede subendotheliale laag vaak zo duidelijk te voorschijn komen en die over het algemeen, vaak zonder nader onderzoek als exsudaatcellen worden opgevat (zie hiervoor b.v. afb. 15 b).

De veelheid van interstitiële cellen, die men subendotheliaal in het vitaal met methyleenblauw gekleurde preparaat van een normale hartklep kan aantonen, maakt het m.i. duidelijk, dat men althans in een deel dezer z.g. exsudaatcellen, eventueel gedegenereerde interstitiële cellen heeft te zien.

Toch zal, zoals reeds gezegd werd, het histologisch preparaat op zich zelf nooit de aangewezen methode kunnen zijn, om een oordeel te vellen over het primaire belang van het lokaal aanwezige zenuwweefsel voor de ontwikkeling der bacteriële endocarditis.

In het volgende hoofdstuk zal daarom de vermoedelijke rol van dit zenuwstelsel in dit opzicht van andere zijde nader worden besproken.

HOOFDSTUK V

DE PATHOGENESE DER BACTERIËLE ENDOCARDITIS IN VERBAND MET GEGEVENS UIT DE LITERATUUR EN DE IN DE VORIGE HOOFDSTUKKEN BESCHREVEN BEVINDINGEN

Toen men eenmaal tot de erkenning was gekomen, dat bacteriën meehelpen tot de ontwikkeling van het typische ziektebeeld en men dit dan ook o.a. aanduidde met de naam „bacteriële endocarditis”, bleek al spoedig:

1° dat lang niet elke circulatie van ziektekiemen tijdens het verloop van een infectieziekte aanleiding geeft tot de ontwikkeling van een endocarditis.

2° dat lang niet elke intraveneuze injectie van bacteriën, hoe massaal ook uitgevoerd, een endocarditis oplevert.

Rosenow (1912) meende nu, dat het ontstaan van een bacteriële endocarditis in hoge mate afhankelijk was van bijzondere kwaliteiten der bacteriën, welke zich o.a. zouden uiten in een grotere vatbaarheid voor phagocytose, een gemakkelijker kleefbaarheid aan vaste delen en een klompjesachtige groei in bouillon.

Dit standpunt, aannahme dus van een zekere hoedanigheid of specificiteit van de bacteriën, is later vrijwel door niemand aanvaard.

Integendeel is in de loop der jaren wel gebleken, dat vrijwel elk microörganisme, dat een bacteriaemie veroorzaakt, ook een endocarditis kan geven, al wordt aan de andere kant het klinisch verloop en het type der ziekte wel in hoge mate door de aard van het microörganisme beïnvloed.

Uit de waarnemingen van de ziektebeelden, waarbij een bacteriële endocarditis aanwezig was, maar vooral ook uit het experiment, bleek echter al spoedig, dat voor de totstandkoming van het ziektebeeld behalve een circulatie van bacteriën, bijzondere praedisponerende momenten aanwezig moesten zijn,

die verankerd lagen in een bijzondere toestand van het individu in zijn geheel, of van het endocard en klepweefsel in het bijzonder.

Zoo heeft men dan ook reeds bijna vanaf het moment, dat men trachtte de ziekte experimenteel op te wekken, grote aandacht geschonken aan de toestand van het endocard of meer nog aan die der kleppen, omdat het ziekteproces zich in verreweg de meeste gevallen aan de kleppen afspeelt.

Door beschadiging der kleppen en aansluitende bacteriële infecties gelukte het n.l. met veel groter regelmaat een endocarditis op te wekken, dan door het in circulatie brengen der bacteriën alleen.

Deze gedachte ligt dan ook aan talloze experimenten, in meerdere variaties herhaald, ten grondslag, waarvan de volgende voorbeelden, gedeeltelijk uit de publicaties van Schornagel (1936), Allen (1939), Bland, Frank en Saphir (1939) geciteerd, getuigen.

Aan Rosenbach gelukte het in 1878 bij een hond endocarditis op te wekken door beschadiging der hartkleppen met een sonde, welke door de vena jugularis was ingebracht.

Wyssokowitsch was de eerste, die in 1885 na mechanische laesie van de mitralis en de aortakleppen met aansluitende infectie door intraveneuze injectie van staphylococcen en streptococcen regelmatig endocarditis wist op te wekken.

Ook Kinsella en Sherburne (1923) wisten op deze manier bacteriële vegetaties op te wekken, die identiek waren met die van de bacteriële endocarditis van de mens.

Later verwonden Kinsella en Muether (1938) eveneens kleppen van honden en infecteerden deze dieren per os met niet-haemolytische streptococcen. Ook op deze wijze gelukte het in een groot percentage der gevallen vegetaties op te wekken, waarin dezelfde microorganismen voorkwamen als die welke waren toegediend.

Hoewel al dergelijke experimenten dus wel duidelijk aantoonde dat een mechanische beschadiging der klep de vatbaarheid voor het optreden van een bacteriële endocarditis verhoogt, waren deze proefnemingen toch te onnatuurlijk, om op

grond van de hierbij verkregen resultaten het tot stand komen der aandoening onder natuurlijke omstandigheden te kunnen verklaren.

Er was echter meer. In de loop der jaren was in de humane pathologie een uitgebreid statistisch materiaal verzameld, waaruit bleek, dat er een verband moest bestaan tussen door rheuma veranderde kleppen en bacteriële endocarditis.

Dit verband is zeer treffend in de meer chronische gevallen van bacteriële endocarditis, waarbij de *Streptococcus viridans* wordt aangetroffen en welk ziektebeeld door de Duitsers veelal als endocarditis lenta, door Engelsen en Amerikanen als „sub-acute endocarditis” wordt betiteld.

Zowel uit een overzicht der Europese literatuur van *V a q u e s* als uit de publicaties van *G r o s s*, *K e r r e n M e t t i e r* (1926), *C l a w s o n* (1934), *G r a n t*, *W o o d* en *J o n e s* (1927) en van *G l a h n* en *P a p p e n h e i m e r* (1935), krijgt men de indruk, dat deze vorm van endocarditis zich in de meeste gevallen ontwikkelt op een door rheuma beschadigde klep. Volgens *G r o s s* zelfs in 75 procent der gevallen.

Bij onze grote huisdieren daarentegen komen rheumatische aandoeningen niet voor, zijn althans als zodanig niet beschreven en dienovereenkomstig is van door rheuma veranderde kleppen ook niets bekend. Wel komen bij deze dieren bacteriële endocarditiden voor. Eveneens kan men vaak genoeg chronische ontstekingsstoestanden aan de kleppen waarnemen, zoals in hoofdstuk II nader is uiteengezet. Maar dat deze klepafwijkingen voorwaarden vormen voor de ontwikkeling van de bacteriële endocarditis werd nooit geconstateerd. Weliswaar werden beide aandoeningen soms tegelijkertijd naast elkaar waargenomen, maar van een bijzondere voorliefde voor het samengaan kon niet worden gesproken, zulks in tegenstelling met de bij de rheuma bij de mens opgedane ervaringen.

Trouwens ook bij de mens waren het slechts in hoofdzaak de door rheuma veranderde kleppen, die in dit opzicht de aandacht trokken, waar soms zoals reeds vermeld 75 procent van de bacteriële endocarditiden zich ontwikkelt op een door rheuma veranderde klep.

Het blote feit van een ontsteking bij beschadiging van de klep is dus blijkbaar niet voldoende en er moet naar een meer bijzondere reden worden gezocht.

Hoewel men zich niet altijd uitliet, waarom een beschadigde hartklep zo bijzonder vatbaar was voor een volgende infectie met bacteriën, zat hierbij toch vaak de gedachte voor, dat de oneffenheid van het oppervlak op een of andere wijze een bijzonder geschikte omstandigheid betekende voor bacteriën om zich hieraan vast te hechten, waardoor zij zodoende hun pathogene werkzaamheid gemakkelijker op het klepweefsel zouden kunnen uitoefenen.

Grant, Wood en Jones (1927) onderzochten nu het oppervlak van normale kleppen en van kleppen waarvan sommige veranderingen ten gevolge van rheuma vertoonden, andere de zitplaats van niet specifieke ontstekingstoestanden waren.

Het trof hen, dat aan het ventriculaire oppervlak van de mitralisklep — een plaats, die zelden door bacteriële endocarditis wordt aangetast, tenzij door verbreiding van andere klepdelen uit — oppervlakkige indeukingen aanwezig waren, z.g. recessus, die geheel te vergelijken waren met die welke op het auriculaire oppervlak tengevolge van een rheumatische infectie werden veroorzaakt.

Daarnaast werden woekeringen onderzocht, welke meer of minder ver in het lumen uitstaken en die gewoonlijk aan het auriculaire deel der atrio-ventriculaire klep en aan het ventriculaire deel der semilunaire klep voorkomen. Deze projecties deden zich voor als haarachtige, soms vertakte vormsels en bestonden voornamelijk uit bindweefsel met een wisselende hoeveelheid elastisch weefsel. Zij waren met endotheel bekleed en bevonden zich meest in de buurt van de vrije rand en de noduli der klep. Ook werd aandacht geschonken aan onregelmatigheden in de vorm van nauwelijks zichtbare tot speldeknop-grote knobbeltjes die vaak in rijen gegroepeerd waren, ongeveer evenwijdig aan de vrije rand en een weinig hiervan verwijderd. Zij bestonden voornamelijk uit fibrillair bindweefsel.

Afgezien van de vraag echter, hoe te verklaren, dat bacteriën zich beter aan al deze onregelmatigheden zouden kunnen hech-

ten dan aan het normale oppervlak van de klep, kwamen zij tot de conclusie, dat hun voorkomen geen verband hield met de geneigdheid tot bacteriële endocarditis.

Grote waarde hechtten zij daarentegen aan die veranderingen van het endocard, welke gepaard gingen met de vorming van thrombi. Zij herinneren hierbij aan de gedachte van K ö n i g e r, volgens wien een bacteriële endocarditis niet zelden zou ontstaan tengevolge van een secundaire infectie van thrombi op het oppervlak van de klep.

Bovendien wezen zij er op, dat de zekerste weg om een endocarditis op te wekken die is, waarbij na verwonding der kleppen zo spoedig mogelijk bacteriën intraveneus worden toegediend. W y s s o k o w i t s c h kon b.v. als hij na meer dan twee dagen na verwonding van de klep bacteriën injecteerde, de endocarditis niet meer regelmatig opwekken.

Verschillende schrijvers constateerden nu, dat een mechanisch veroorzaakte laesie van de klep de vorming van thrombi op het oppervlak ten gevolge had en dat deze vorming van thrombi na twee dagen veel minder sterk werd. Ook op door rheuma aangetaste kleppen zagen zij vaak, zij het meestal slechts na microscopisch onderzoek, dergelijke thrombi.

Zij geloven dan ook, dat als bacteriën in circulatie zijn ten tijde dat thrombi zich op de klep bevinden, de bacteriën zich hieraan kunnen hechten. Zij vinden hier een geschikt groeimedium en zijn beschermd tegen bactericide werkingen en kunnen zich onder deze voorwaarden gemakkelijk ontwikkelen.

G r a n t, W o o d en J o n e s (1927) vermoeden op grond van hun algemene ervaring dat, waar zulke abacteriële thrombi op de klep gevormd worden, deze kleppen op een of andere wijze abnormaal zijn. Zij denken daarom, dat het veelvuldig voorkomen van thrombi in gevallen van rheuma het gevolg is van secundaire veranderingen in de klep zelf.

Natuurlijk is het zeer wel mogelijk aan te nemen, dat dergelijke secundaire veranderingen morphologisch niet zijn waar te nemen, althans niet bij macroscopisch of oppervlakkig microscopisch onderzoek, maar dat niettemin het optreden der thrombi toch berust op veranderde humorale, cellulaire of ner-

veuze toestanden in de kleppen zelve, of met een veranderd reactievermogen of veranderde doorlaatbaarheid van de vaatwanden enz. samenhangt.

Het probleem van de pathogenese van de bacteriële endocarditis komt dan hiermede meer op het plan van de thrombusvorming of zoals zal blijken nog meer op het plan der mesenchymreacties in het algemeen. Het ligt dus voor de hand deze reacties van het klepweefsel, m.a.w. van het zich ter plaatse bevindende bindweefsel met de daarin aanwezige bloedvaten en zenuwen, nader te beschouwen.

Wat deze mesenchymreacties betreft, was men reeds tot het inzicht gekomen, dat plaatselijke processen niet de eigenlijke en enige zetel van een ziekte of aandoening behoeven te zijn, maar dat zij de plaatselijke uitdrukking kunnen zijn van een veranderd algemeen reactievermogen.

Men denkt dan hierbij vooral aan hetgeen in de loop der jaren bekend is geworden over het z.g. reticulo-endotheliale systeem, dat zulk een belangrijke rol speelt bij de afweer van het lichaam tegen infectieuze of toxische invloeden en bij de vorming van antilichamen enz.

Tot dit reticulo-endotheliale systeem (R.E.S.) behoren de reticulaire bindweefselementen in milt, beenmerg en lymphklieren met de daarmee samenhangende endotheelcellen van de in die organen aanwezige bloedsinus, voorts de stercellen van Kupffer in de lever en de overal in het bindweefsel voorkomende histiocyten of macrophagen. Deze cellen kenmerken zich alle door hun sterk phagocyterend vermogen en door de eigenschap om zich tijdens het leven te beladen met toegediende zure colloïdale kleurstoffen zoals trypaanblauw, lithionkarmijn en pyrrholblauw of in het algemeen met electronegatief geladen colloïdale partikeltjes in suspensie, zoals ijzersuiker, colloïdaal zilver, O.-I. inkt enz.

Door deze z.g. vitale kleuring kan men de localisatie en de werking van de reticulo-endotheliale elementen, vooral van de histiocyten gemakkelijk nagaan.

Het R.E.S. is overigens geen star systeem en er bestaan geen scherpe grenzen ten opzichte van het gewone bindweefsel,

immers dit laatste kan in bijzondere omstandigheden dezelfde eigenschappen verkrijgen door toename en versterkte functie van de histiocyten, reden waarom men dan ook spreekt van een geactiveerd bindweefsel of actief mesenchym.

Maar ook tal van normale stofwisselingsproducten, vooral eiwitten en afbraakproducten daarvan, cel- en kernresten van weefselverval en vele giften worden door de cellen van de reticulo-endotheliale organen en de histiocyten opgenomen, resp. onschadelijk gemaakt. Bij ontsteking spelen deze histiocyten een grote rol en vertonen daarbij een verhoogde functie.

Reeds in normale omstandigheden bleek, dat de reticulo-endotheliën en de histiocyten van de verschillende lichaamsgebieden niet alle even snel en intensief kleurstof opnemen, zoals men kan constateren wanneer men éénmaal een geringe hoeveelheid kleurstof intraveneus toedient.

Vermelding verdient hoe Teploff (1925), die dergelijke experimenten met lithionkarmijn uitvoerde, tot de conclusie kwam, dat in het algemeen de elementen van de reticulo-endotheliale organen het snelst en het vlugst de kleurstof opnemen en dat pas daarna de histiocyten zichtbaar worden, maar dat daarbij de histiocyten van het hart echter in zoverre een bijzondere plaats innemen, dat deze in verhouding tot de overige histiocyten zich snel en intensief met kleurstof beladen.

Ook Ichtermann (1933), die deze histiocyten met trypaanblauw onderzocht, merkt op, dat onder de cellen, die vitaal kleurstof „speichern”, de histiocyten van het hart op de eerste plaats staan en in dit opzicht niet onderdoen voor de organen met sterk ontwikkeld reticulo-endotheel zoals milt en lymphklieren. Volgens hem zouden het epicard en delen van het endocard de het best kleurstof opnemende delen van het hart zijn.

Over de belangrijke onderzoeken van Pfuhl (1929, 1931), Semsroth en Koch (1929, 1930), Silberberg (1928), Siegmund (1923) en A. en W. Dietrich (1925—1941, 1937), die in dit opzicht geheel overeenstemmen met de voorgaande werd reeds in hoofdstuk III bericht.

De mate, waarin de kleurstoffen opgenomen worden bleek voorts sterk afhankelijk te zijn van de functietoestand, waarin

de phagocytaire cellen verkeren. Wanneer men n.l. in plaats van éénmaal en weinig, meerdere malen en veel vitale kleurstoffen toedient, of wel aan de vitale kleuring een parenterale toediening van eiwitten of afbraakproducten daarvan — zoals caseïne of yatrencaseïne of bacterie-eiwitten — of zelfs van gedode of levende bacteriën laat voorafgaan, waardoor de elementen van het R.E.S. geprikkeld worden, dan blijkt de vitale kleurbaarheid sterk toegenomen.

P f u h l (1929, 1931), S e m s r o t h en K o c h (1929, 1930) e.a. hebben de veranderingen, die hierdoor in het klepweefsel optreden uitvoerig nagegaan.

Ook in eigen experimenten bij konijnen, die meerdere malen met lithionkarmijn werden behandeld, werd opgemerkt, dat onder invloed van een dergelijke prikkel het aantal kleurstof opnemende cellen van het klepweefsel sterk toeneemt.

Op deze wijze is de vitale kleuring niet alleen een middel om te komen tot de onderkenning en de localisatie van de reticulo-endotheliale elementen, maar tevens een graadmeter van de functietoestand van het actieve mesenchym en daardoor van het reactievermogen van het gehele individu.

Zodoende leerde men ook algemene of plaatselijke bacteriële infecties niet alleen als uiting van ziekte, maar tevens als toestand van reactie zien, waaruit de gevoeligheid van individu of weefsel werd afgelezen.

Bij de beoordeling dezer reactiebeelden spelen naast de histiocyten ook de uitgescheiden bloedcellen als lympho-, mono- en leucocyten een grote rol en onderscheidt men al naar het celbeeld verschillende reactietypen.

Bij verminderde weerstand of bij letaal verloop ener ziekte ziet men vaak weinig veranderingen.

Een verhoogde hoeveelheid uitgetreden vloeistof en cellige elementen uit de bloedsbaan na een bepaalde prikkel wijst op een verhoogde gevoeligheid van het weefsel.

Zo ziet men b.v. een sterke toename van granulocyten in het anaphylactische stadium als verschijnsel van sensibilisatie, terwijl het op de voorgrond treden van lymphocyten, gepaard gaande vooral met vermeerdering van histiocyten als een beeld

van verhoogde resistentie wordt opgevat, zoals men dit kan waarnemen bij chronische, bacteriële ziekten en ook op het hoogtepunt der immuniteit.

Siegmund (1923) en Dietrich (1925—1941) beschrijven als uiting van een verhoogde reactie niet alleen verhoogde activiteit van de endotheliën van de reticulo-endotheliale organen, zoals in het begin vooral in lever en milt, maar in het verdere verloop ook veranderingen aan de intima der vaatwanden in het algemeen en in het bijzonder van het endocard. Vooral het endocard van de kleppen zou daarbij duidelijk reactieve veranderingen tonen.

Zo beschrijft Siegmund een levendige vermeerdering en loslating van sterzellen van Kupffer in de lever, oedeem in de vaatwanden en het voorkomen van homogene afscheidingen, hyaline fibrineknobbeltjes, op de intima der grotere venen.

Na voorbehandeling met vaccins of vreemd eiwit en navolgende bacterie-infectie zagen Dietrich en Schröder (1930) in gestuwde delen aan de hals van het konijn een opzwellling van de inwendige lagen van de vaatwand, samenklontering van kernen en celophoppingen onder het endotheel, waarbij het kwam tot uitvlokking van een homogene massa op, tussen en onder de endotheelcellen. Wanneer zich aan deze massa's bloedplaatjes, leucocyten en rode bloedcellen hechtten, vormden zich daaruit thrombi.

Zij gingen nu na of deze reactie specifiek was. Hiertoe werden de dieren voorbehandeld met colivaccins waarop zij staphylococceninfecties lieten volgen. In een andere proefreeks werd het resultaat nagegaan van een caseosan-voorbehandeling met volgende caseosan- of coli-injecties. In alle gevallen was het resultaat hetzelfde. De reactie was dus niet specifiek.

Geheel vergelijkbaar met deze observaties aan vaatwanden zijn die aan het endocard.

W. Dietrich (1937) behandelde konijnen intraveneus met vreemde eiwitten of histamine en liet daarop bacterie-injecties volgen. Als gevolg van de voorbehandeling zag hij een los oedemateus klepweefsel vaak vergezeld van in het lumen uit-springende kleine knobbeltjes. De cellen van het endotheel der

klep waren vaak opgericht en vertoonden een los celverband, soms ontbrak het geheel. Subendotheliaal werden vaak zich snel vermeerderende histiocytaire cellen gezien. Kortom er ontstonden dezelfde beelden, die reeds in het vorige hoofdstuk als voorstadia der bacteriële endocarditis werden beschreven. Wanneer de dieren van deze proefreeks nu met colibacteriën intraveneus werden geïnfecteerd, ontstond het typische beeld van een thrombo-endocarditis met fibrinevorming, coccenop-hoping en uittreden van leucocyten. Een homogene fibrine-massa werd echter ook gevonden op plaatsen waar nog duidelijk endotheel aanwezig was, zonder uitgesproken macroscopisch zichtbare endocardbelegels.

Dit soort reacties aan R.E.S., vaatwand en endocard kwam dus in het experiment voor in gevallen, waar men verschillende vreemde eiwitten en verschillende bacterietypen na elkaar inspoot, maar ook wanneer meerdere malen eenzelfde vreemd eiwit of eenzelfde type van bacterie werd geïnjecteerd.

In deze laatste gevallen voltrekken zich in het lichaam ook reacties, die streng specifiek zijn en zich uiten in een grotere weerstand (immunitet) of verhoogde gevoeligheid (anaphylaxie), juist tegenover de ingespoten stof en welke worden toegeschreven aan de vorming van verschillende antilichamen.

Zeer uitgesproken zijn mesenchymale veranderingen tijdens het verloop van anaphylactische reacties.

Als men een dier bij herhaling eenzelfde vreemd eiwit in de bloedsbaan inspuit, sterft het vaak onder een symptomenc-plex, hetwelk men noemt de anaphylactische shock.

Als men een ten opzichte van een bepaald eiwit gesensibi-liseerd dier hetzelfde eiwit subcutaan toedient (of ook als men bij herhaling hetzelfde vreemde eiwit subcutaan appliceert) dan ontwikkelt zich op de plaats van de laatste injectie een ont-steking, die zich kenmerkt door grote snelheid van optreden en een buitengewone heftigheid, zijnde de uitdrukking van de anaphylactische toestand waarin het dier is geraakt. Deze ontstekingsreactie, die zeer specifiek is, noemt met het Arthus'se phenomeen.

Gerlach (1923), Bauer (1929), Klinge (1927)

e.a. onderzochten hierbij de veranderingen aan vaatwanden en bindweefsel.

Als histologisch kenmerkende eigenschappen noemt Gerlach daarbij stase, oedeem in de omgeving met sterke verandering aan het endotheel, zwelling van bindweefselfibrillen, fibrineuitscheiding en massale emigratie van leucocyten, waarop necrose van het centraal gelegen weefsel volgt met snelle nieuwvorming van de peripherie uit.

Dus in velerlei opzicht overeenkomend met de bovenbeschreven niet-specifieke reacties aan vaatwanden en endocard, zodat W. en A. Dietrich deze reacties dan ook als identiek met het Arthus'se phenomeen beschouwen.

Over het algemeen kan men zeggen dat de beschreven veranderingen aan het R.E.S., vaatwanden en endocard onder natuurlijke omstandigheden voorkomen bij die soort aandoeningen die men wel aanduidt met de naam van „eiwitvervalvergiftiging”, welke o.a. zo duidelijk aan den dag treden bij verbrandingen van een uitgebreid gedeelte van het huidoppervlak.

Zinck (1940) beschrijft bij huidverbranding een overeenkomstig symptomencomplex aan capillairen en vaatwanden en ook aan het endocard. Met betrekking tot dit laatste schrijft hij:

In het begin (reeds 14 uur na de verbranding) pleksgewijze oprichting der endotheelcellen, geringe histiocytenwoekering en matig oedeem onder het endotheel. Daarna vermeerdering en duidelijke palissadestelling der endotheliën, waaraan zich rode bloedlichaampjes kunnen hechten. Aan de vrije rand der pulmonalisklep zag hij een fibrineachtig knobbeltje, dat overeenkwam met de door Dietrich waargenomen fibrineuze veranderingen van vaatwand en endocard. Het inwendige deel van de klep was tevens sterk oedemateus.

Zinck (1940) acht het zeer waarschijnlijk, dat deze veranderingen het gevolg zijn van bij de verbranding gevormde en in circulatie gebrachte stoffen (o.a. splitsingsproducten van eiwitten), welke in innige betrekking staan tot de endotheelcellen, en dat met verandering van de aard dezer endotheelcellen ook veranderingen in de doorlaatbaarheid van de vaatwand optreden.

Blijkbaar, zo zegt hij, deze veranderingen vergelijkend met anaphylactische reacties, zonder deze overigens hiermee te veréenzelvigen, zijn al deze afwijkingen aspectief in aetiologisch opzicht, maar specifiek wat de pathogenese betreft.

Zo hebben wij dus achtereenvolgens als aetiologisch moment voor de bacteriële endocarditis leren kennen in eerste instantie de experimenteel door verwonding beschadigde en met thrombi bedekte klep, daarna de secundair door rheuma veranderde klep en ten slotte de klep waarvan de vaat- en bindweefselementen evenals het endotheel een verhoogde „allergische” reactie vertonen, als plaatselijke weerspiegeling van de vergrote reactiebereidheid, waarin het gehele individu, speciaal diens actief mesenchym door bepaalde oorzaken is gebracht.

Nu dient hierbij volledigheidshalve, hoewel voor de verdere beschouwingen niet van principieel belang, het volgende opgemerkt te worden. Terwijl Dietrich (1925—1941), Siegmund (1923) en anderen de bovengeschetste endocardreacties opvatten als gevolg van de activering der subendotheliale cellen en endotheelcellen bij een individu met verhoogde resistentie, zien Silberberg (1928), Pfuhl (1929, 1931) en Semsroth en Koch (1929, 1930) deze afwijkingen der kleppen als een stoornis in de ontgiftende werkzaamheid der histiocyten bij een dergelijk individu en ontkennen de beide laatste onderzoekers tevens, dat de endotheelcellen zouden worden tot z.g. endotheelphagocyten.

Wel zijn al deze onderzoekers het er echter over eens, dat deze endocardveranderingen uiting zijn van een tegenover het normale individu veranderde reactiebereidheid door veranderde werkzaamheid van reticulo-endotheel en uitbreiding en verandering van het histiocytenapparaat.

Dat nu deze toestand in vele gevallen de grondslag is voor bepaalde ziektebeelden, die o.a. ook op vaatwanden of endocard gelocaliseerd zijn, zoals rheuma (Klinge (1927), Rössle (1933)) en dat deze endocardveranderingen een belangrijke praedispositie betekenen voor het ontstaan van een bacteriële endocarditis laat zich begrijpen. Want terwijl men vroeger dit ziektebeeld met enige regelmaat alleen wist op te wekken

door verwonding der kleppen en aansluitende infectie, is het langzamerhand een algemeen erkend feit geworden dat als vóór de bacteriële infectie prikkels worden toegediend, waardoor het histiocytenapparaat in bovengenoemde zin beïnvloed wordt, een bacteriële endocarditis zich eveneens vrij regelmatig laat opwekken. De zeer vele experimenten met, liefst herhaalde, injecties van colloïdale, vitale kleurstoffen, verschillende eiwitten, vaccins en levende bacteriën door A. Dietrich, Siegmund, Silberberg, Semsroth en Koch, Pfuhl, Freifeld (1928) en W. Dietrich hebben dit voldoende aangetoond.

Nu dient echter bij al deze beschouwingen over de endocarditis wel bedacht te worden, dat hierbij de betekenis van het bindweefsel zo sterk op de voorgrond wordt geplaatst, dat zijn functie onder normale omstandigheden, stilzwijgend als bijna zelfstandig wordt beschouwd. En toch is niets minder waar dan dat.

Het autonome zenuwstelsel stimuleert en reguleert de functies van het vegetatieve leven en dus ook van het bindweefsel.

Morphologisch hebben Boeke (1933—1942), Stöhr (1932—1941), Akkeringa (1929) en Riegele in verschillende lichaamsgebieden de nauwe samenhang er van met bindweefselcellen aangetoond.

In hoofdstuk III werd bij het rund de grote rijkdom aan zenuwweefsel van de subendotheliale laag uitvoerig beschreven en werd ook de innige samenhang met de daar gelegen bindweefselcellen en met de endotheelcellen aangetoond.

Verder is het autonome zenuwstelsel in zijn functies gedeeltelijk gebonden aan het cerebrospinale zenuwstelsel en tevens afhankelijk van physico-chemische toestanden, zeer in het bijzonder ook van hormonen.

Het is a priori dus waarschijnlijk, dat ook het bindweefsel in zijn geheel en zeker ook het endotheel en subendotheel der hartkleppen beïnvloed worden in die functies welke bepalend zijn voor het tot stand komen van endocardreacties, welke in

vele gevallen een praedispositie vormen voor bacteriële endocarditis.

Toch wordt bij de bespreking der pathogenese en aetiologie dezer endocarditis in de literatuur met bijna geen woord gerept over het autonome zenuwstelsel, m.i. zeer ten onrechte. Want als inderdaad het autonome zenuwstelsel in dit opzicht een rol speelt, dan zou dit tot onmiddellijke consequenties kunnen leiden, in verband met de prophylaxe en misschien ook met de therapie.

De waarschijnlijkheid te betogen, dat het autonome zenuwstelsel een belangrijke rol kan spelen bij de totstandkoming der endocarditis, is dan ook het doel van de volgende bladzijden, waarin veel van datgene, dat handelt over de functie van het autonome zenuwstelsel is ontleend aan Tinel's werk „Le système nerveux végétatif”.

Morphologisch zowel als functioneel, moet men in het autonome zenuwstelsel onderscheid maken tussen het peripheer in de organen en weefsels gelegen deel en het uit vezels en ganglioncellen bestaande gedeelte, dat als het ware een verbinding van het periphere deel met het centrale zenuwstelsel tot stand brengt. Het eerstgenoemde deel bestaat uit een zenuwnetwerk, dat grotendeels zo niet geheel, uit interstitiële cellen is opgebouwd en in zijn functie een grote autonomie bezit. In het andere gedeelte, bestaande uit een systeem van vezels, die van centraal komen en ieder in zijn loop naar de peripherie in een ganglioneel worden onderbroken, onderkent men functioneel twee systemen, n.l. het sympathische en het parasymphatische, die in het algemeen antagonistisch ten opzichte van elkaar werken. Ieder orgaan bezit zowel een sympathische als een parasymphatische innervatie, waarbij de ene stimulerend en de andere remmend werkt, waardoor de functie van het orgaan in een bepaald evenwicht verkeert. Voor sommige organen werkt de sympathicus remmend, de parasymphaticus activerend, voor andere organen treft men tegengestelde verhoudingen aan. Door middel van het peripheer gelegen zenuwnet worden de door sympathicus en parasymphaticus voortgeleide impulsen

op de weefsels overgebracht, waardoor de reactie in het weefsel zich voltrekt.

Behalve voor de van centraal komende impulsen is het perifeer gelegen zenuwnetwerk zeer gevoelig voor bepaalde circulerende stoffen, vooral hormonen, en ondergaat het tevens de invloed van de physico-chemische toestanden van het haar omgevende weefsel. Zo veroorzaakt een vrijkomen van histamine-houdende producten in een bepaald gebied zeer sterke capillairdilatatie in dit weefsel, door haar werking op het perifeer gelegen zenuwnetwerk.

Dit zenuwnetwerk is dus in zeker opzicht onafhankelijk van het overige deel van het autonome zenuwstelsel en bepaalt ten slotte door de toestand waarin het verkeert, dank zij het milieu, de uiteindelijke reactie in een bepaald gebied, als een prikkel van sympathicus of parasympathicus haar bereikt. Hierdoor wordt verklaard hoe het komt, dat b.v. een sympathicusprikkel onder bepaalde omstandigheden in een bepaald weefsel niet die reactie opwekt, die gewoonlijk wordt verkregen. In gewone omstandigheden is de sympathicus een rem voor uteruscontracties bij de *cavia*, in gravide toestand wekt de sympathicusprikkel juist contracties op. Men zou kunnen denken dat het gewijzigde milieu direct invloed uitoefende op de gladde spiervezel, „mais il semble infiniment plus probable, qu'elle s'exerce à la terminaison du nerf sur des appareils récepteurs périphériques différenciés" (Tinel).

Maar hoe groot de automatie van het periphere zenuwnetwerk ook moge zijn en hoe belangrijk deze ook moet worden geacht voor de instandhouding van de automatische functie van een bepaald weefsel, toch staat het onder de voortdurende regulerende werking van sympathicus- en parasympathicus, die op hun beurt weer ondergeschikt zijn aan centra, welke in hersenen en ruggemerg zijn gelegen.

Het autonome zenuwstelsel moet dan ook functioneel worden opgevat als te zijn opgebouwd uit drie etages, welke van centraal naar perifeer een overheersende invloed op elkaar uitoefenen, maar welke zich onderling kenmerken door een betrekkelijke autonomie.

Voor de weefsels der afzonderlijke organen werkt het periphere netwerk in hoofdzaak functiebepalend.

Voor het individu als geheel is het overige deel van autonome zenuwstelsel van overwegend belang, omdat dit de verschillende organen in hun functie koppelt.

Bij de verschillende afweerprestaties van het organisme spelen vooral centrale nerveuze invloeden een belangrijke rol.

Zo is b.v. koorts afhankelijk van het warmtecentrum en wordt de leucocytose volgens Hoff (1930) centraal gereguleerd evenals het eiwitverval. Voor centrale beïnvloeding van het R.E.S. pleiten volgens Schultze (1933) de door hem aangehaalde proeven van Bogendorfer, die zag, dat agglutininevorming uitbleef na doorsnijden van het ruggemerg in de halsstreek en de experimenten van Metalnikow, die bij konijnen verzwakte bacteriën inspoot en bij iedere toediening tegelijkertijd een huidprikkel toebreacht. Na een rustpoos van 12—15 dagen gelukte het dezen onderzoeker nu, door het toebrengen van een huidprikkel alleen dezelfde immuniteitsreacties op te wekken.

Bij al deze regulaties echter is de toestand, waarin het autonome zenuwstelsel verkeert, van groot belang.

Normale individuen b.v. reageren ongeveer gelijk op adrenaline, dat de sympathicuswerking verhoogt, bij vagotonische toestanden echter is de werking belangrijk zwakker, het organisme is resistenter tegenover adrenaline, terwijl het bij sympathicotische toestanden hiervoor meer sensibel is.

Hieruit blijkt dus wel, dat bij een bepaalde gesteldheid van het vegetatief evenwicht een bepaalde reactiebereidheid tegenover een prikkel kan bestaan. Zo is opgemerkt, dat de sympathicotische toestand in het algemeen een zekere weerstand tegenover verschillende intoxicaties biedt, o.a. ten opzichte van alkaloiden, terwijl tijdens een vagotonische toestand een verhoogde gevoeligheid heerst. Anderzijds is het ook bekend, dat in het algemeen bij met koorts verloopende infectieziekten, in het begin een aantal algemene doch zeer verschillende reacties tegelijkertijd verlopen, waarin voor een deel afweerprestaties zijn te onderkennen. Dit reactiecomplex en de verhoogde sym-

pathicuswerking impliceren een sympathicotonische toestand, terwijl in het reconvalescentiestadium, als vele dezer reacties tegengesteld verlopen, de vagus de boventoon voert (Hoff).

In al deze gevallen is echter slechts sprake van centrale regulaties van het autonome zenuwstelsel.

Dat daarnaast ook het autonoom werkende zenuwnet in de peripherie op zichzelf de orgaan- en celfuncties beïnvloedt, moet zeker worden geacht. Zeer waarschijnlijk is het ook, dat onder bepaalde omstandigheden door de abnormale toestand, waarin het perifere zenuwnetwerk kan verkeren, abnormale functies der weefsels het gevolg zijn, waardoor ook locale afweerprestaties belangrijk worden beïnvloed. Het zal blijken, dat bij het tot stand komen van afwijkingen aan vaatwand en endocard, zoals deze boven werden besproken, de veranderde toestand van het autonome zenuwstelsel ter plaatse waarschijnlijk een belangrijke rol speelt.

Tijdens de toestand van sympathicotonie en vagotonie heerst altijd nog een zeker vegetatief evenwicht. Tussen toestanden van nauwelijks verstoord en vrijwel afwezig vegetatief evenwicht zijn tal van overgangen. Bovendien blijkt, dat de laatste situatie zich veelal uit de eerste ontwikkelt. Zo is opgemerkt, dat de anaphylactische shock, waarbij tijdens een tijdelijke sympathicusverlamming een sterke dilatatie van arteriën en arteriolen heerst, zich vaak ontwikkelt uit een vagotonische toestand.

In de gevallen van geheel of gedeeltelijk gestoord vegetatief evenwicht bestaat niet alleen een disharmonie tussen sympathicus en parasympathicus, maar ook tussen deze systemen en de perifere zenuwapparaten, die van hun regulerende invloed meer of minder bevrijd, een buitengewone ongeremde activiteit aan den dag leggen.

De sterke capillairdilatatie en de kramp der gladde spiervezels bij de anaphylactische shock zouden kunnen worden toegeschreven aan de invloed van giftige stoffen op het perifere zenuwnetwerk in de verschillende weefselgebieden.

Sprekend over het Arthus'se phenomeen is het volgens Röss (1933) de vraag of men deze, op de plaats der reinjectie optredende ontsteking moet opvatten als een uiting van humo-

rale allergie, een gewijzigde reactie op een eens gegeven prikkel tengevolge van een antigeen-antilichaamreactie, dan wel als een veranderde reactiebereidheid van het weefsel zelve, o.a. omdat de lokale weefselveranderingen wijzen op een bijzondere vaatprikkel.

Volgens velen n.l. berust de onmiddellijke oorzaak van de algemene anaphylactische shock op de vorming van het complex antigeen-antilichaam (anaphylotoxine). Wordt serum van een anaphylactisch dier ingespoten bij een normaal dier, dan wordt dit dier anaphylactisch voor het zelfde antigeen. Echter bij deze passieve sensibilisatie moeten altijd nog enige uren verlopen, voordat het dier anaphylactisch is. Dit komt, zo stelt men zich voor, doordat de shockreactie alleen plaats heeft als het antilichaam de tijd heeft gehad met de reagerende cellen in verbinding te treden.

Tot de initiale symptomen van anaphylactische shock behoren contractie der gladde spiervezels en oedemateuze infiltraties. Van Esveld (1928) zag, dat zich aan stukjes ringmusculatuur van de darm van de kat, welke geen ganglioncellen meer bevatten, maar uit de aard der zaak onafscheidelijk verbonden bleven met de interstitiële cellen, rhythmische bewegingen voltrokken. Bekend is ook, dat darm-, uterus-, en blaasmusculatuur van normale caviae zich kunnen contraheren als men ze in vreemd serum brengt, maar veel sterker nog als dit sera betreft, waartegenover het dier gesensibiliseerd is.

Evenals het eigenaardige gevolg van de sympathicusprikkel bij de drachtige cavia door de invloed van hormonen op de interstitiële cellen wordt verklaard, kan de toestand van de interstitiële cellen in eerste instantie voor deze contracties verantwoordelijk worden gesteld. Volgens Dale en Daidlaw worden de shocksymptomen veroorzaakt door histamine, dat vrijgemaakt wordt door de cellen, waar antigeen en antilichamen op elkaar inwerken.

Histamine intraveneus geapliceerd, dilateert de capillairen en vermindert zodoende de bloeddruk. Het geeft spasmen der bronchiën en contracties der gladde spieren. De verschijnselen door histamine-injecties veroorzaakt, komen dus in belangrijke

mate overeen met die, welke zich bij de anaphylactische shock voordoen. Nu wordt in brede kring aangenomen, dat het histamine, dat tenslotte een product der eiwitstofwisseling is in het bijzonder op de periphere eindigingen van het autonome zenuwstelsel werkt. Evenals sommige anaesthetica een zekere beschutting tegen shock kunnen geven, beschermen deze ook althans voor een groot deel tegen de histaminewerking.

Ook Gerlach (1923) meent, dat aan de abnormale functies van het prikkelbare deel der vaten, de verschijnselen van de locale overgevoeligheid te wijten zijn.

Fröhlich (cit. Gerlach) zag onder de inwerking van het antigeen bij een gesensibiliseerde kikker aan het mesenterium een beschadiging der zenuwen en gelooft, dat als oorzaak voor de reactie een specifieke zenuwbeschadiging in aanmerking komt.

Zo ziet men dus, dat abnormale prikkeling van het periphere zenuwnet door anaphylatoxine, histamine of hiermee verwante stoffen, vermoedelijk ook in de hand gewerkt door het meer of minder wegvallen van centrale regulaties, op redelijke gronden misschien als oorzaak, of ten minste als een belangrijk begeleidend symptoom aangenomen mag worden bij de totstandkoming der anaphylactische weefselshock.

Maar ook bij andere reacties aan vaatwanden en endocard, zoals deze in het verloop van infectieziekten en bij beginnende endocarditis optreden en die morphologisch zoveel overeenkomst met het Arthus'se phenomeen vertonen, dat Zinck zegt, dat er wel verschil in aetiologisch maar niet in pathogenetisch opzicht is te verwachten, en waarvan ook Bordet (1939) meent, dat het mechanisme van ontstaan hetzelfde is, kan men een dergelijke abnormale prikkelbaarheid van het zenuwnet verwachten.

Henlein (1936) pleit voor de betekenis, welke het histamine toekomt voor de verschillende allergische toestanden. Hij ging na, welke veranderingen optreden na meermalige intraveneuze injecties van histamine vooral aan vaatwanden bij het konijn en zag hierbij dezelfde afwijkingen, die ontstaan na injecties van bacteriën en van vreemd eiwit zoals A. Dietrich

(1925—1941) deze beschrijft. Ook W. Dietrich (1937) wekte, zoals reeds eerder vermeld werd, met histamine endocardreacties op, die te vergelijken waren met het Arthus'se phenomeen, zodat wanneer hij hierop een bacterie-injectie liet volgen, zich een bacteriële endocarditis ontwikkelde.

Evenals A. Dietrich vond ook Henlein betrekkingen tot de thrombus-vorming. Hij acht het histamine, in welks werking zoveel op zenuwprikkeling wijst, slechts een der stoffen, die bij eiwit(cel)verval in het lichaam ontstaan en aldus de gekenschetste veranderingen aan het bindweefsel van vaten opwekken.

Ook Lasowsky (1934) ziet in de vlug optredende deelneming van het zenuwweefsel bij het allergisch proces een omstandigheid, die het verloop van dit proces versnelt.

Kaiserling (1937) ging na in hoeverre een ingreep aan het autonome zenuwstelsel een experimenteel opgewekte allergische appendicitis beïnvloedt. Door het toedienen van steriele antigenen in de perifolliculaire lymphsinus van de appendix van gesensibiliseerde konijnen wist hij een appendicitis op te wekken. Door uitschakeling van vasoconstrictoren meent hij aan te kunnen tonen, dat deze appendicitis tengevolge van de hierdoor opgewekte motiliteits-, secretie- en resorptiestoornissen veel vlugger verloopt. Tevens wist hij door een ingreep aan het autonome zenuwstelsel een appendicitis op te wekken, waar ze normaal bij bestaande specifieke overgevoeligheid en aanwezigheid van antigenen in het darmlumen niet ontstaat. Als een uitschakeling van vasoconstrictoren en kunstmatige prikkeling van de dilatatoren in bepaalde omstandigheden een allergische ontsteking kan opwekken, dan is, zo zegt Kaiserling, met grote waarschijnlijkheid aan te nemen, dat ook functionele stoornissen in het vegetatieve zenuwstelsel op de basis van circulatie-, motiliteits-, resorptie- en secretiestoornissen voor het optreden van allergische beschadigingen verantwoordelijk zijn.

In verschillende klinische ziektebeelden heeft men verder partiële en locale afwijkingen in het gedrag van het periphere zenuwnetwerk menen te kunnen onderkennen, o.a. bij asthma.

De gedachtengang van T i n e l is hierbij dan, dat waarschijnlijk onder invloed van endogene of exogene toxische producten zich de meeste spontane stoornissen in het vegetatieve evenwicht ontwikkelen, stoornissen welke totaal, partieel of lokaal zijn, al naar gelang van fixatie aan superieure, axiale, ganglionaire maar vooral ook aan periphere centra.

Zo wordt ook bij de pathogenese van het ulcus ventriculi van de mens gedacht aan een disharmonie van het vegetatieve systeem en wordt dit lijden als een allergische ziekte beschouwd.

S t ö h r (1932—1941) onderzocht de innervatie van de maagwand en vond o.a. dat hier allerfijnste zenuwelementen tot een fijnmazig netwerk verweven zijn, dat waarschijnlijk cel voor cel omhult of met fijnste uitlopers in het plasma van alle weefselcellen van de maag voorkomt. Hij onderzocht tevens meerdere maagulcera en vond hierbij degeneratieve veranderingen aan ganglioncellen en nerveus syncytium. Toch durft hij de vraag of het ulcus de degeneraties van het zenuwapparaat ten gevolge heeft, of omgekeerd als gevolg van het primair veranderde zenuwstelsel is te beschouwen, niet uit het histologisch beeld te beantwoorden, ook al acht hij dit laatste wel waarschijnlijk.

In hoofdstuk III wordt beschreven, dat het autonome zenuwstelsel in de hartkleppen van het rund een grote uitbreiding vertoont.

Opgemerkt werd, dat het zenuwnetwerk, hetwelk ter plaatse bestaat uit een netwerk van interstitiële cellen, vooral subendotheliaal een bijzondere dichtheid bereikt en dat een innige en uitgebreide samenhang met subendotheliaal weefsel en met endotheelcellen werd geconstateerd.

Bovendien werd in hoofdstuk IV waarschijnlijk gemaakt, dat processen aan de hartkleppen, die vooral subendotheliaal en endotheliaal duidelijk tot uiting kwamen en morphologisch overeenstemden met de door verschillende onderzoekers opgewekte endocardreacties, als voorstadia der bacteriële endocarditis mochten worden aangemerkt terwijl het tevens aan-

nemelijk werd gemaakt, dat zich hierbij veranderingen aan het periphere zenuwnet afspeelden.

Als men nu verder bedenkt, dat deze processen het gemakkelijkst tot uiting komen in die omstandigheden, waarbij een verhoogde labiliteit van het meer centrale deel van het autonome zenuwstelsel aannemelijk is, waardoor de receptiviteit van het periphere netwerk is verhoogd en in deze gevallen het Arthus'se phenomeen in het algemeen positief verloopt, dan komt m.i. duidelijk tot uiting, dat bij de genese dezer processen en dus tenslotte ook bij die der bacteriële endocarditis, het autonome zenuwstelsel minstens zoveel recht heeft in het centrum der belangstelling te worden geplaatst als het z.g. actieve mesenchym.

Ongetwijfeld komen bij de endocardreacties in het histologisch preparaat de veranderingen aan het mesenchym steeds duidelijk op de voorgrond, maar men zal toch steeds moeten bedenken, dat het klepweefsel ook reageert door factoren, die in het histologisch preparaat niet tot uitdrukking kunnen worden gebracht.

Als men zich dit steeds bewust is, dan zal men in plaats van aan het actieve mesenchym een primaire rol bij de totstandkoming der bacteriële endocarditis toe te kennen, vaak slechts in staat zijn deze endocarditis als gevolg van een samenspel van krachten te zien, zoals b.v. van hormonen, van stofwisselingsproducten — o.a. die, welke bij eiwitverval ontstaan —, autonoom zenuwstelsel en actief mesenchym en tenslotte ook bacteriën.

Vaak zal het dan ook zo zijn, dat men gedachtig aan de innige morphologische en functionele samenhang der verschillende componenten, de klepreacties zal moeten beschouwen als uiteindelijk resultaat van een proces, waarin oorzaak en gevolg niet te onderkennen zijn.

Daarnaast echter zijn zeker gevallen aan te wijzen, waarbij de rol van het mesenchym secundair lijkt ten opzichte van die van het autonome zenuwstelsel. Natuurlijk zal men bij de beoordeling van de functies van het bindweefsel altijd rekening moeten houden met het feit, dat dit bindweefsel in de verschil-

lende lichaamsgebieden meer of minder onder de invloed van dit autonome zenuwstelsel staat.

Voor het R.E.S., waartoe tenslotte ook de bindweefselhistocyten van het klepweefsel gerekend moeten worden, is deze invloed echter zeer belangrijk. Herhaaldelijk is door verschillende onderzoekers de nauwe samenhang tussen het autonome zenuwstelsel en het R.E.S. in het histologisch preparaat aangetoond en is tijdens dit onderzoek gewezen op deze samenhang in bepaalde klepgebieden, welke hier vaak gelijkt op een geleidelijke overgang van innerverend in te innerven plasma.

In dit verband kan tevens verwezen worden naar de proeven van Goldzieher, die bij vitale kleuring of bij „Speicherung” van ijzer en cholesterine, tegelijkertijd pituitrine, insuline, thyroïdine of adrenaline toediende en hierbij waarnam, hoe het ene hormoon remmend, het andere bevorderend werkte ten opzichte van het opnemen van bepaalde stoffen (zie Schultze (1933)). Zo werkten b.v. thyroïdine en pituitrine bevorderend op het opnemen van ijzer, insuline en adrenaline daarentegen remmend.

Ook Haendelen Malet (1929) onderzochten de opnamebereidheid van het R.E.S. tegenover O.I.-inkt, o.a. onder invloed van verschillende hormonen en ionenwerkingen. Zij kwamen tot de conclusie, dat adrenaline 15 minuten voor inspuiting van O.I.-inkt een verminderde, hypophysine en insuline een verhoogde „Speicherung” gaven. Ook het Ca-K antagonisme was zeer duidelijk.

Algemeen aanvaard wordt, dat al deze stoffen de functies van het R.E.S. beïnvloeden via het autonome zenuwstelsel.

Het autonome zenuwstelsel is in zijn functies afhankelijk vooral van hormonen. Sommige van deze hormonen zoals adrenaline en acetylcholine werken niet alleen op het autonome zenuwstelsel maar het blijkt zelfs dat dit zenuwstelsel werkt door deze hormonen.

Vooraf in die gevallen, waar de voor een bacteriële endocarditis zo sterk predisponerende endocardreacties zich ontwikkelen na parenterale toediening van stoffen waarvan aan te nemen is, dat deze in de eerste plaats werken op de perifere zenuwuiteinden, zoals b.v. het histamine, verdient dan ook de

zienswijze, dat het autonome zenuwstelsel ten opzichte van het mesenchym een primaire rol vervult bij de genese dezer processen, verre de voorkeur boven de gedachte, dat het actief mesenchym uit eigen kracht voor deze reacties verantwoordelijk te stellen is.

Een zelfde gedachtengang is ook bij de door Nedzel (1936—1937) verrichte waarnemingen op zijn plaats.

Nedzel wist door pitressine-injecties, een stof, die door hem als een vaso-actief hormoon wordt aangeduid, bij honden endocardveranderingen op te wekken, welke geleken op de beginstadia der bacteriële endocarditis.

Palissadestelling van het endotheel, subendotheliaal oedeem, vaak begeleid door bloedinkjes in het klepweefsel, waren de voornaamste veranderingen. Na pitressine-injecties en volgende bacteriaemiën ontwikkelde zich regelmatig een bacteriële endocarditis.

Voor ons verschijnt juist deze hormonenwerking in zoo'n bijzonder duidelijk licht door de gedachte, dat de hormonen, die op het ter plaatse aanwezige zenuwnetwerk inwerken, tengevolge van het innig contact van zenuwnetwerk en mesenchym, dit mesenchym middellijk zullen beïnvloeden.

Ten slotte dient nog een enkele opmerking te worden gemaakt. In het voorgaande werd geen gewag gemaakt van mechanische voorwaarden, die bij het ontstaan van een bacteriële endocarditis zeker ook een bepaalde rol zullen spelen, zoals b.v. de rekking van de klep, de druk der kleppen tegen elkaar en mechanische verhoudingen der circulatie.

Evenals de bacteriële factor slechts aard en type der reactie schijnt te bepalen, zo moet volgens velen de mechanische factor slechts doorslaggevend worden geacht voor de plaats waar de endocarditis zich zal ontwikkelen bij bepaalde praedispositie, dus b.v. meer links dan rechts, meer aan de boezemzijde der atrio-ventriculaire kleppen dan aan de kamerzijde (zie ook Allen (1939)).

In feite werd in het bovenstaande slechts getracht een verklaring te vinden voor de veranderde reactiebereidheid der klep, waarvan de bacteriële endocarditis zo vaak de microscopisch zichtbare uitdrukking is.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In het voorgaande onderzoek werd getracht een meer bevredigend inzicht te verkrijgen in de genese der bacteriële endocarditis.

Hierbij is uitvoerig aandacht besteed aan het weefsel der normale hartklep, omdat in het verleden van meer dan één zijde de ontwikkeling dezer endocarditis in verband is gebracht met de bijzondere aard van dit klepweefsel.

Als materiaal van onderzoek dienden hartkleppen van het rund. Het histologisch onderzoek der normale kleppen van het rund leidde tot de volgende conclusies:

1. De atrio-ventriculaire klep toont een laagsgewijze bouw. Van de boezem- naar de kamerzijde kan men in een belangrijk deel der klep reeds bij zwakke vergroting onderscheiden: een fibro-elastisch-musculeuze laag, een losse bindweefsellaag en een laag, welke bestaat uit zware collagene vezelbundels en weinig kernen bevat. Naar de vrije kleprand gaan deze lagen geleidelijk over in een celrijk dunvezelig weefsel. Vlak onder het enkelvoudige endotheel, dat de klep alzijdig bekleedt, bevindt zich over een belangrijk deel der klep een uiterst dun weefsellaagje, dat door zijn ijlvezelige structuur sterk aan het in het periphere deel der klep gelegen weefsel herinnert. Aan de kamerzijde is dit weefsel door een dunne elastische laag van de lamina fibrosa gescheiden.

2. Het weefsel der semilunaire klep is in verschillende lagen te verdelen. Bij zwakke vergroting onderscheidt men van de ventriculaire vlakke naar de zijde der sinus een fibro-elastisch-musculeuze laag, een losse bindweefsellaag en een uit zware collagene vezelbundels bestaand weefsel, dat bijna acellulair is. Naar de vrije rand der klep gaan deze lagen, vooral in het meer centrale deel voor een belangrijk gedeelte over in een celrijk weefsel, dat tevens zeer dunne vezeltjes bevat. Dit weefsel vormt het hoofdbestanddeel van de nodulus Arantii. Onder het enkelvoudige endotheel, dat de klep alzijdig bekleedt,

bevindt zich een dun subendotheliaal weefsellaagje, dat zich kenmerkt door een fijne structuur en hierdoor sterk aan het celrijke in het perifere deel van de klep gelegen weefsel herinnert. Aan de sinuszijde is dit weefsel door een dunne elastische laag van de zware collagene vezelbundellaag gescheiden.

De vertakking van de bloedvaten in de atrio-ventriculaire kleppen is gekenmerkt door dichte capillairnetwerken aan de basis der klep en op de aanhechtingsplaatsen der chordae tendineae, die onderling door wijdere vaten verbonden zijn.

Het is aannemelijk gemaakt, dat er in vele gevallen een communicatie bestaat tussen de coronairvaten der hartkleppen en het hartlumen. Hierdoor kan de vascularisatie der kleppen, waarin sommigen een vaste anatomische basis zijn voor een klep infectie door coronair-embolie, even goed als een argument voor een infectie van het hart uit worden aangevoerd.

De vascularisatie der semilunaire kleppen is slechts kort besproken. De pulmonale kleppen zijn sterker gevasculariseerd dan de aortakleppen.

In hoofdstuk III is ter inleiding van een onderzoek naar de uitbreiding van het autonome zenuwstelsel in het weefsel van de klep eerst een kort overzicht gegeven van de voorstellingen, die men tegenwoordig huldigt omtrent de bouw en uitbreiding van het autonome zenuwstelsel aan zijn peripherie.

Als methode van onderzoek is de vitale methyleenblauwkleuring gekozen, waarbij in hoofdzaak gebruik gemaakt is van de door S c h a b a d a s c h ontwikkelde principes.

Een nauwkeurige werkwijze met behulp waarvan het autonome zenuwstelsel in de hartklep aangetoond kon worden, is aangegeven.

De uitbreiding van het autonome zenuwstelsel in de hartkleppen is veel sterker dan men op grond van vroegere publicaties mocht verwachten.

In de meer inwendige weefsellagen breidt het zich uit in de vorm van betrekkelijk zware vezelbundels, die onderling een vlechtwerk vormen. Deze vezelbundels lossen zich langzamer-

hand tijdens hun loop naar de peripherie in dunnere op. Zij anastomoseran onderling en vormen zo vrij oppervlakkig gelegen netwerken, waarin kernen vaak op de knooppunten gelegen zijn. Deze netwerken zijn identiek met de netwerken van interstitiële cellen, zoals ze voor het eerst door Cajal beschreven zijn.

In het bijzonder is er de aandacht op gevestigd, dat het autonome zenuwstelsel subendotheliaal sterker uitgebreid is dan in de meer inwendige lagen van de klep.

Het veelvuldig voorkomen van fijne zenuwnetwerkjes van interstitiële cellen in het subendotheel wijst op een sterke innervatie van dit gebied, waardoor de eigenschappen van dit weefsel mede zullen worden bepaald.

De verhouding van het autonome zenuwstelsel ten opzichte van de subendotheliaal gelegen cellen en de endotheelcellen is nader onderzocht. Het blijkt, dat hier ter plaatse een innig en uitgebreid contact bestaat tussen deze elementen en het zenuwweefsel.

Met betrekking tot het subendotheel krijgt men meermalen zelfs de indruk, dat hier een geleidelijke overgang plaats heeft van innerverend in te innerveren plasma, d.w.z. een geleidelijke overgang van zenuwcel in bindweefselcel, welke laatste zich in het bijzonder kenmerkt door zijn sterk phagocytair eigenschappen.

In hoofdstuk IV is getracht in materiaal afkomstig van 15 runderen, die aan een bacteriële endocarditis hadden geleden, die beelden aan te tonen, die bij kleine proefdieren en de mens als de begin- of de voorstadia dezer endocarditis zijn beschreven. Dit gelukte in vele gevallen.

Duidelijk werd steeds hierbij waargenomen, dat de primaire veranderingen van alteratieve aard endotheliaal of subendotheliaal gelegen waren. Aan een drietal voorbeelden is dit nader toegelicht.

Het is aannemelijk gemaakt, dat met deze veranderingen aan endotheel en subendotheel gepaard zich ook aan het lokaal aanwezige zenuwweefsel veranderingen zullen voordoen, waar-

door de functietoestand van dit zenuwweefsel zal zijn beïnvloed. Waarnemingen verricht aan met lithion-karmijn intraveneus geïnjecteerde konijnen geven belangrijke steun aan deze veronderstelling.

Er is vastgesteld, dat uit het histologisch preparaat moeilijk het primaire belang van het lokaal aanwezige zenuwweefsel voor de ontwikkeling der bacteriële endocarditis af te lezen is.

Ten slotte is een overzicht gegeven van enkele opvattingen die in de verschillende tijden met betrekking tot de genese der bacteriële endocarditis op de voorgrond zijn getreden.

Uitvoerig is stilgestaan bij de redenen, die er toe hebben geleid, dat het z.g. actieve mesenchym in dit opzicht in de hedendaagse literatuur een bijna overheersende plaats inneemt.

Hiertegenover wordt de zienswijze verdedigd, dat het autonome zenuwstelsel, hetwelk tot heden in dit opzicht nooit in het geding werd gebracht, minstens evenveel recht heeft in het centrum der belangstelling te worden geplaatst, als dit actieve mesenchym en dat de veronderstelling, dat het autonome zenuwstelsel in de genese der bacteriële endocarditis ten opzichte van het actieve mesenchym een primaire rol vervult in vele gevallen zelfs de voorkeur zal verdienen.

Mijns inziens zou in deze laatste gedachtengang een vruchtbare werkhypothese kunnen schuilen voor onderzoeken betreffende de prophylaxe en therapie der bacteriële endocarditis.

LITERATUURLIJST.

- Ackerknecht, E.* 1923. Vergleichendes über die Lokalisation der Segelklappenveränderungen im Herzen unserer Haustiere. Arch. Path. (Virchow), Bd. 240, S. 87.
- Akkeringa, L. J.* 1929. Die Lage der Neurofibrillen am peripheren Ende der Nervenbahn. Zs. f. mikr. anat. Forschg., Bd. 19, S. 183—270.
- Allen, A. C.* 1939. Mechanism of Localisation of Vegetations of Bacterial Endocarditis. Arch. of Path., Vol. 27, Nr. 3.
1939. Nature of Vegetations of Bacterial Endocarditis. Idem, Vol. 27, Nr. 4.
- Bauer, K.* 1929. Beitrag zur Frage der Makrophagengenesse im entzündeten Gewebe bei vitalgespeicherten Tieren. Zs. f. Zellforschg. u. mikr. Anat., Bd. 9, H. 1, S. 155.
- Bayne-Jones, S.* 1917. The Bloodvessels of the Heart Valves. The Amer. Jl. of Anat., Vol. 21, p. 449.
- Blahd, M., Frank, I., Saphir, O.* 1939. Experimental Endocarditis in Dogs. Arch. of Path., Vol. 27, p. 424.
- Benninghoff, A.* 1930. In Handb. d. mikr. Anat. des Menschen (v. Möllendorff), Bd. VI, Teil 1.
- Boeke, J.* 1933. Innervationsstudien III. Die Nervenversorgung des M. ciliaris und des M. sphincter iridis bei Säugern und Vögeln. Ein Beispiel plexiformer Innervation der Muskelfasern. Zs. f. mikr. anat. Forschg., Bd. 33, H. 2, S. 233.
1933. Innervationsstudien IV. Die efferente Gefässinnervation und der sympathische Plexus im Bindegewebe. Idem, Bd. 33, H. 2, S. 276.
1933. Innervationsstudien V. Der sympathische Grundplexus und seine Beziehungen zu den quergestreiften Muskelfasern und zu den Herzmuskelfasern. Idem, Bd. 34, H. 3, S. 330.
1934. Innervationsstudien VI. Der sympathische Grundplexus in seinen Beziehungen zu den Drüsen. Idem, Bd. 35, H. 4, S. 551.
1942. The Problem of the Interstitial Cells in the Nervous Endformation. Proc. Kon. Acad. Wetensch. Amsterdam, Vol. 45, Nr. 3.
- Bordet, J.* 1939. Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.
- Clawson, B. J.* 1924. An Analysis of 220 Cases of Endocarditis. Arch. of Intern. Med., Vol. 33, p. 157.

- Coen, E.* 1886. Ueber die Blutgefäße der Herzklappen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 27, S. 397.
- Coombs, C.* 1909. The Histology of Rheumatic Endocarditis. The Lancet, p. 1377.
- Dietrich, A.* 1925. Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äusserungen. Verhandl. der d. Gesells. für innere Med.
1928. Endocarditis und Allgemeininfektion. Münch. Med. Ws. Jg. 75, Nr. 31, S. 1329.
1931. Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie. Klin. Ws., Jg. 10, S. 54.
1941. Reaktive Thrombose im Tierversuch. Arch. Path. (Virchow), Bd. 307, S. 281.
- Dietrich, A. und Schröder, K.* 1930. Abstimmung des Gefässendothels als Grundlage der Thrombenbildung. Arch. Path. (Virchow), Bd. 274, S. 425.
- Dietrich, W.* 1937. Über Anfänge der experimentellen Endocarditis. Arch. Path. (Virchow), Bd. 299, S. 253.
- Dogiel, A. S.* 1898. Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und in den Blutgefäßen der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. und Entw. Gesch. Bd. 52, S. 44.
- v. Esveld, L. W.* 1928. Über die nervösen Elemente in der Darmwand. Zs. mikr. anat. Forschg., Bd. 15, H. 1/2, S. 1.
- Fahr, Th.* 1906. Über die sogenannten Klappenhämatome am Herzen der Neugeborenen. Arch. Path. (Virchow), Bd. 184, S. 274.
- Freifeld, H.* 1928. Vaccination und Endocarditis. Klin. Ws., Jg. 7, Nr. 35.
- Gerlach, W.* 1923. Studien über hyperergische Entzündung. Arch. Path. (Virchow), Bd. 247, S. 657.
- Giuseppe, G.* 1935. Beitrag zur Kenntnis der sog. Blutcysten der Herzklappen bei den Haustieren. Vet. Jahr. Ber., Bd. 59, 1936 (uit Nuovo Ercolani 40, 1935).
- Glahn, W. von, Pappenheimer, A. M.* 1935. Relationship between Rheumatic and Subacute Bacterial Endocarditis. Arch. of Int. Med., Vol. 55, Nr. 2.
- Grant, R. T., Wood, J. E., Jones, T. D.* 1927. Heart Valve Irregularities in Relation to Subacute Bacterial Endocarditis. Heart, Vol. 14, p. 247.
- Gross, L., Kugel, M. H.* 1931. Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart. The Amer. Jl. of Path., Vol. 7, p. 445.

- Gross, L., Friedberg, C. K.* 1936. Lesions of the Cardiac Valves in Rheumatic Fever. The Amer. Jl. of Path., Vol. 12, p. 855.
1937. The Role played by Rheumatic Fever in the Implantation of Bacterial Endocarditis. The Amer. Jl. of Path., Vol. 13, p. 769.
- Haendel, M., Malet, Juan.* 1929. Die Pharmacologie des reticulo-endothelialen Systems. D. med. Ws., Bd. 55, S. 617.
- Henlein, H.* 1936. Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Arch. Path. (Virchow), Bd. 296, S. 448.
- Hoff, F.* 1930. Unspezifische Therapie. Springer, Berlin.
- Ichtermann, I.* 1933. Über die vitale Farbstoffspeicherung in den Herzwandungen. Zs. f. Zellforsch. und mikr. Anat., Bd. 18, S. 131.
- Joseph, L.* 1858. Über die Ringe und Klappen des menschlichen Herzens. Arch. Path. (Virchow), Bd. 13, S. 244.
- Kaiserling, H.* 1937. Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung. Arch. Path. (Virchow), Bd. 299, S. 253.
- Kerr, W. J., Mettier, S. R., Mc Calla, R. L.* 1928. The Capillary Circulation of the Heart Valves in Relation to Rheumatic Fever. Transact. of the Ass. of Amer. Physic., Vol. 43, p. 213.
- Kerr, W. J., Mettier, S. R.* 1926. The Circulation of the Heart-valves. The Amer. Heart Jl., Vol. 1, p. 96.
- Kinsella, R. A., Muether, R. O.* 1938. Experimental Streptococcic Endocarditis. Arch. of Int. Med., Vol. 62, p. 247.
- Kinsella, R. A., Sherburne, C. C.* 1923. Experimental Production of Streptococcic Endocarditis. Jl. of the Amer. Med. Ass. p. 1643.
- Klinge, F.* 1927. Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der lokalen Serumüberempfindlichkeit durch Eingriffe am aktiven Mesenchym. Teil 1. Krankh. Forschg., Bd. 50, S. 308.
- Teil 2. Krankh. Forschg., Bd. 50, S. 458.
- Klinge, F., Vaubel, E.* 1931. Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. „Die Gefäße beim Rheumatismus, insbesondere die Aortitis rheumatica“ (mit Betrachtung zur Aetiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt). Arch. Path. (Virchow), Bd. 281, S. 701.
- Langer, L. von.* 1887. Über die Blutgefäße in den Herzklappen bei Endocarditis valvularis. Arch. Path. (Virchow), Bd. 109, S. 465.
- Langhans, Th.* 1886. Beiträge zur normalen u. path. Anatomie der Arterien. Arch. Path. (Virchow), Bd. 36, S. 187.

- Lasowsky, J. M., Kogan, M. M.* 1934. Die Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen. Morphologische Veränderung an den Nervenfasern bei normalen und hyperergischen Entzündung der Skelettmusculatur. Arch. Path. (Virchow), Bd. 292, S. 428.
- Leeuwe, H.* 1937. Over de interstitiële cel (Cajal). Een onderzoek van de periphere sympathicus met behulp van de vitale methylenblauwkleuring. Diss. Utrecht.
- Luschka, H.* 1851. Das Endocardium und die Endocarditis. Arch. Path. (Virchow), Bd. 3, S. 171.
- Meinhardt, H.* 1908. Über die Entstehung der Herzklappenhaematomen bei Neugeborenen. Arch. Path. (Virchow), Bd. 192, S. 521.
- Meyling, H. A.* 1938. Bau und Innervation von Glomus caroticum und Sinus caroticus. Acta. Neerl. Morph., Vol. 1, No. 3.
- Michailow, S.* 1912. Innervation des Herzens im Lichte der neuesten Forschungen. Zs. f. wiss. Zool., Bd. 99, S. 539.
- Mönckeberg, J. G.* 1904. Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. Arch. Path. (Virchow), Bd. 176, S. 472.
- Nedzel, A. J.* 1936. The Pressor Episode and its Relation to Experimental Endocarditis in Dogs. Arch. of Path., Vol. 22, p. 724.
1937. The Histopathology of Experimental produced Endocarditis. Amer. Jl. of Path., Vol. 13, p. 627.
- Nieberle, K., Cohrs, P.* 1925. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Gustav Fischer, Jena.
- Nussbaum, A.* 1912. Über das Gefässsystem des Herzens. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 80, S. 450.
- Okamura, Ch.* 1929. Über die Ganglionzellen in der Herzwand. Zs. f. Anat. u. Entw. Gesch., Bd. 89, S. 344.
- Perry, C.* 1936. Bacterial Endocarditis. John Wright and Sons Ltd., Bristol.
- Pfuhl, W.* 1929. Die Histiocyten der Herzklappen, ihre Form und ihr Verhalten gegen Vitalfarbstoffen und verschiedene Reizstoffe. Zs. f. mikr. anat. Forschg., Bd. 17, S. 1.
1931. Die Histiocyten der Herzklappen. Zs. f. mikr. anat. Forschg., Bd. 24.
- Rosenow, E. C.* 1912. Experimental Infectious Endocarditis. The Jl. of Infect. Diseases, Vol. 11, p. 210.
- Rössle, R.* 1933. Zum Formenkreis der Rheumatischen Gewebsveränderungen. Arch. Path. (Virchow), Bd. 288, S. 780.

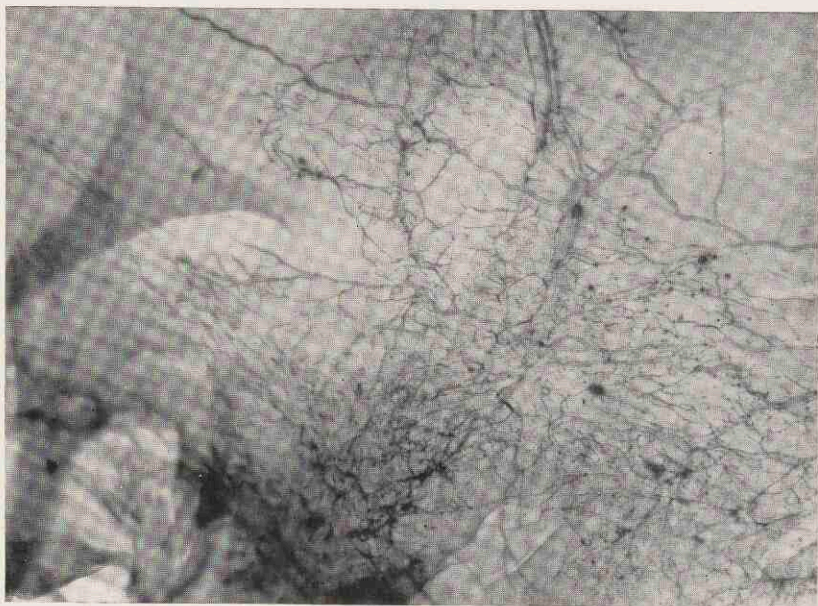
- Schabadasch, A.* 1934. Neue intramurale Nervengeflechte der Harnblase und des Harnleiters. Zs. f. Zellforsch. u. mikr. Anat., Bd. 21, S. 657.
1935. Theoretische und Experimentelle Studien zur Methylenblaufärbung des Nervengewebes. Staatsverlag Gorky.
- Schornagel, H.* 1936. Endocarditis. Tijdschr. v. Diergeneesk., Deel 63, Afl. 2 en 3.
- Schultze, W. H.* 1933. De algemeene functies van het bindweefsel en niet-specifieke therapie. Tijdschr. v. Diergeneesk., Deel 60, Afl. 3.
- Schultz, A.* 1922. Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihren physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. Arch. Path. (Virchow), Bd. 329, S. 415.
- Semsroth, K., Koch, R.* 1929. Studies on the Pathogenesis of Bacterial Endocarditis. Arch. of Path., Vol. 8, p. 921.
1930. Studies on the Pathogenesis of Bacterial Endocarditis. Arch. of Path., Vol. 10, Nr. 6, p. 869.
- Siegmund, H.* 1923. Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verhandl. der d. path. Gesellsch. Ergänzungsheft zu Bd. 33, S. 114.
- Silberberg, M.* 1928. Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Arch. Path. (Virchow), Bd. 267, S. 1928.
- Smirnow, A.* 1895. Über die sensiblen Nervenendigungen im Herzen bei Amphibien und Säugetieren. Anat. Anz., Bd. 10, S. 737.
- Ssolowjef, A.* 1923. Über die Zwischensubstanz der Blutgefäßwand. Arch. Path. (Virchow), Bd. 241, S. 1.
1926. Experimentelle Untersuchungen über die chromotrope Substanz der Arterienwand. Arch. Path. (Virchow), Bd. 261, S. 253.
- Stöhr Jr., Ph.* 1932. Beobachtungen über die Nerven des menschlichen Magens und ihre Veränderungen beim Ulcus chronicum. Klin. Ws., Jg. 11, Nr. 29, S. 1214.
1934. Mikroskopische Beobachtungen am Nervenapparat des Magens beim Ulcus chronicum. Arch. Path. (Virchow), Bd. 292, S. 595.
1941. Zusammenfassende Ergebnisse über die normale und pathol. Histologie der sympathischen Ganglionzelle und der Endapparate im vegetativen Nervensystem. Ergebn. d. Anat. u. Entw. Gesch., Bd. 33.

- Tandler, J.* 1913. Anatomie des Herzens. Handbuch d. Anat. des Menschens.
- Teploff, J.* 1925. Über den Entwicklungsgang der vitalen Carminspeicherung im Organismus. Zs. f. die gesamte exp. Med., Bd. 45, S. 548.
- Tinel, J.* 1937. Le système nerveux végétatif. Masson et Cie.
- Tretjakoff, D.* 1928. Das basophile Gallertgewebe. Zs. f. mikr. anat. Forschg., Bd. 12.
- Wadsworth, A. B.* 1919. A Study of the Endocardial Lesions developing during Pneumococcus Infection in Horses. The Jl. of Med. Research., Vol. 39, Nr. 3, p. 279.
- Wearn, J. T., Bromer, Zschiesche, L. J.* 1936. The Incidence of Bloodvessels in Human Heart Valves. The Amer. Heart Jl., Vol. 11, p. 22.
- Wearn, J. T., Moritz, A. R.* 1937. The Incidence and Significance of Bloodvessels in Normal and Abnormal Heartvalves. The Amer. Heart Jl., p. 7.
- Wegelin, C.* 1909. Über die Blutknötchen an den Herzklappen der Neugeborenen. Frankfurter. Zs. f. Path., Bd. 2, S. 411.
- Windt, de, J. S.* 1942. Bijdrage tot de kennis der vasa cordis minima. Diss. Amsterdam.
- Winternitz, M. C., Thomas, R. M., Le Compte, P. M.* 1938. The Biology of Arteriosclerosis. Department of Pathology Yale University. Copyright by Charles C. Thomas.
- Zinck, K. H.* 1940. Pathologische Anatomie der Verbrennung, zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutgewebeschanke und zur Morphologie der Eiweisszerfallsvergiftungen. Gustav Fischer, Jena.



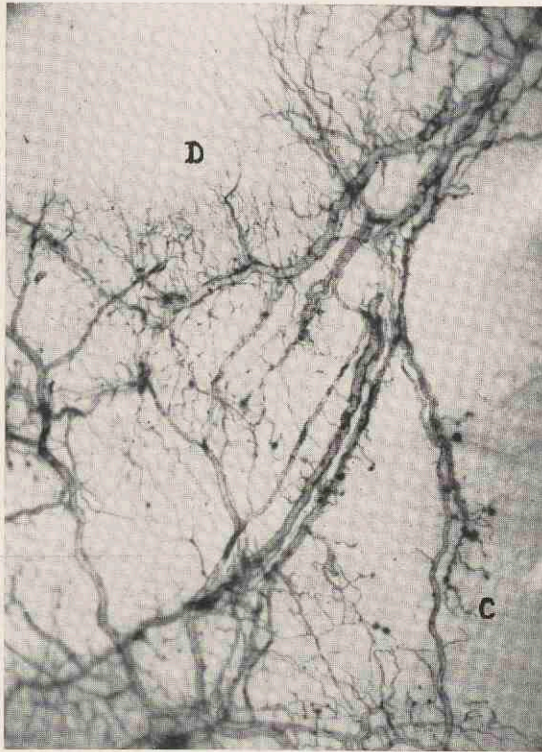
Afb. 1.

Tricuspidalisklep rond, van de kamerzijde af gezien, na injectie der coronairarteriën en opheldering in ol. cedri ligni. Op de aanhechtingsplaatsen der chordae capillairnetwerken, die onderling verbonden zijn.



Afb. 2.

Het als A gemerkte deel uit afb. 1, van de boezemzijde af gezien, bij sterkere vergroting. Deze photo toont de buitengewone dichtheid van het capillairnetwerk.



Afb. 3.

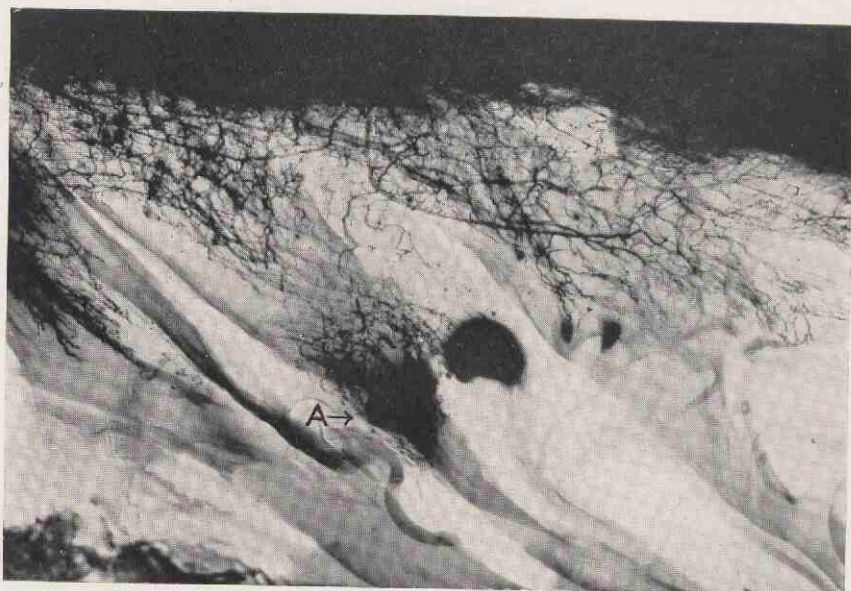
Het als B gemerkte deel van afb. 1, van de boezenzijde af gezien, bij sterkere vergroting. Deze photo toont de sterke vascularisatie, die aanwezig kan zijn in het middelste gedeelte, waar zich geen chordae aan de klep hechten. Het abrupt eindigen van vertakkingen bij C en D wijst op een onvolkomen injectie der vaten met kleurstof.



Afb. 4.

Bicuspidalisklep rond, waarop macroscopisch in rijen gerangschikte korrelige verhevenheden zichtbaar waren. Bloedvatvorming uitgaande van het aan de boezemzijde gelegen endocard van de klep.

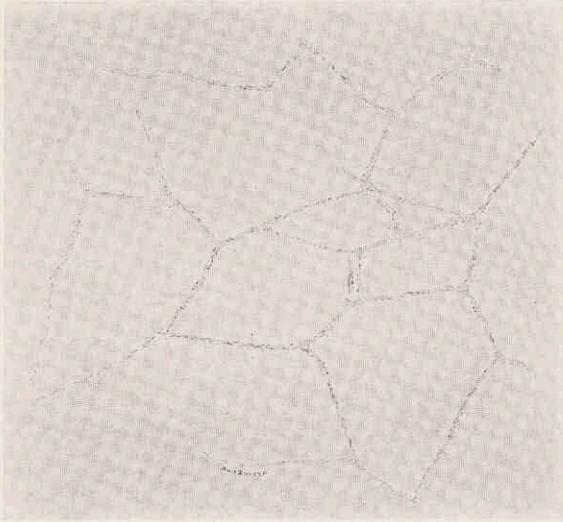
Fix: Carnoy. Kleuring: Methylgroenpyronine.



Afb. 5.

Gedeelte van een tricuspidalisklep van een rund van de boezemzijde af gezien na opheldering in ol. cedri ligni.

Bij A een bloedcyste, die met inkt gevuld en met een dichtmazig capillairnetwerk verbonden is.



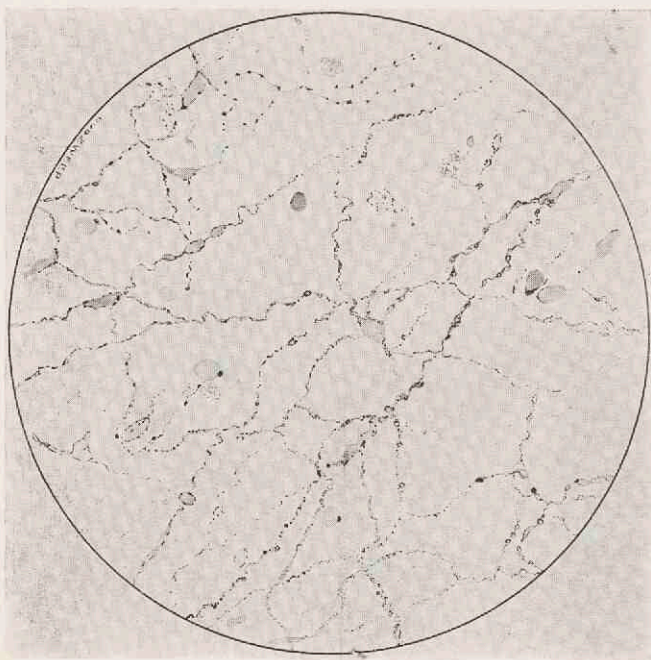
Afb. 6.

Vlechtwerk van zenuwvezels in de middelste weefselagen van een atrio-ventriculaire klep. Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch. Oc. Zeiss K 5, Obj. Winkel 2.



Afb. 7.

Atrio-ventriculaire klep rond. Vrij oppervlakkig gelegen zenuwnetwerk met interstiële cellen. Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch. Oc. Zeiss K 10, Obj. Winkel 2.



Afb. 8.

Atrio-ventriculaire klep rund.

Zenuwnetwerk met interstitiële cellen. Vooral in het bovenste deel van het preparaat komt het variceuze karakter van de neurofibrillen bij deze vergroting duidelijk tot uiting. Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch. Oc. Zeiss K 5, Obj. Zeiss H. I. $\frac{1}{7}$.



Afb. 9.

Atrio-ventriculaire klep rond.
 Enkele interstitiële cellen met variceuze fibrillen.
 Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch. Oc.
 Zeiss K 10, Obj. Zeiss Apochr. H. I. 1.30.



Afb. 10.

Semilunaire klep rond
 Neurofibrillennetwerkjes in het
 plasma van een interstitiële cel.
 Vit. meth. bl. kleuring volgens
 Schabadasch. Oc. Zeiss K 10, Obj.
 Zeiss Apochr. H. I. 1.30.



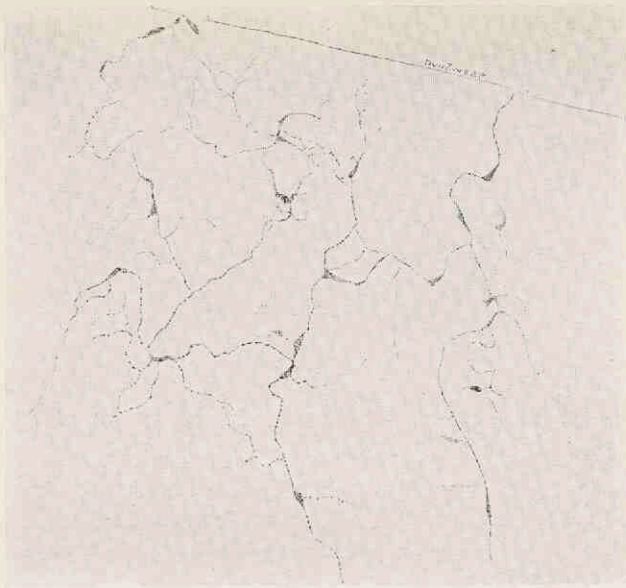
Afb. 11.

Atrio-ventriculaire klep rund.

In het bovenste deel van het preparaat is de syncytiële samenhang der interstitiële cellen duidelijk. Door minder goed gelukte kleuring is deze samenhang in het onderste deel niet volkomen.

Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch.

Oc. Zeiss K 10, Obj. Zeiss 16 mm.

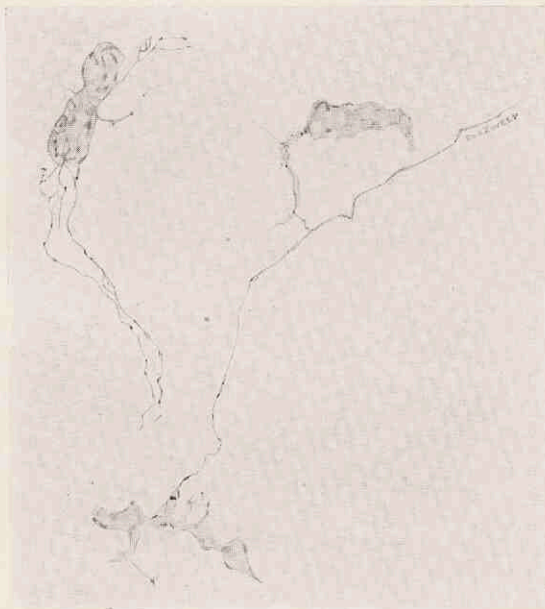


Afb. 12.

Atrio-ventriculaire klep rund.

Een fraai beeld van een netwerk van interstitiële cellen. Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch.

Oc. Zeiss K 10, Obj. Winkel 2.



Afb. 13.

Atrio-ventriculaire klep rund.

Langhans'se cellen. Zenuwvezeltjes, waarvan de neurofibrillen in innig contact met deze cellen treden. Een zenuwvezeltje, dat in de onderste cel indringt, doet zich als het ware voor als een uitloper van de cel. In de bovenste cellen liggen in de omgeving van de kern fijne fibrillennetjes.

Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch.

Oc. Zeiss K 10, Obj. Zeiss H.I. $\frac{1}{7}$.



Afb. 14.

Atrio-ventriculaire klep rond.

Interstitiële cellen, waarvan de uitlopers in zeer nauw contact met de endotheelkernen staan. De kernen der endotheelcellen zijn meer rond en flauwtjes gekleurd. Enkele vezeltjes naderen de kernen zeer dicht en vormen ter plaatse een varicositeit. E.K. = Endotheelkernen.

Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch.

Oc. Zeiss K 7, Obj. Zeiss H.I. $\frac{1}{12}$.



Afb. 15.

Aortaklep rond. Dwarse doorsnede. Het endotheel aan de kamerzijde toont gedeeltelijk palissadestelling (1) en is plaatselijk geheel verdwenen (2). In de verbrede subendotheliale laag onregelmatig gevormde, grotere, meer bleek (a) en kleinere, donker gekleurde kernen (b).

Kleuring: Weigert'se haematoxyline—van Gieson. Oc. Zeiss K 5, Obj. Zeiss 40.



Afb. 16.

Pulmonalisklep rund. Dwarse doorsnede. Subendotheel gedeeltelijk structuurloos. Bij a endotheelcellen, die zich loodrecht op het oppervlak richten. Vage begrenzing van endotheel tegen lumen (b). Bacteriën in de oppervlakkige lagen van de klep. Kleuring: Weigert'se haematoxyline—van Gieson. Oc. Zeiss K 10, Obj. Zeiss 40.



Afb. 17.

Aortaklep rund. Dwarse doorsnede. Vlak onder het endotheel een groepje rode bloedlichaampjes. Aan het oppervlak van de klep hecht zich een fijnvezelige massa, die een bloedlichaampje en enkele coccen bevat.

Kleuring: Weigert'se haematoxyline—van Gieson. Oc. Zeiss K 10, Obj. Zeiss H.I. 1.30.



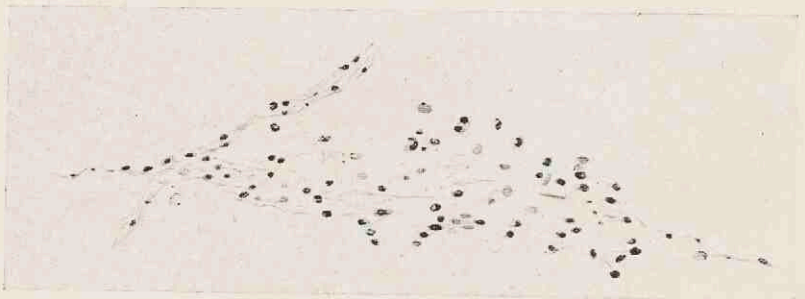
Afb. 18.

Tricuspidalisklep rond. Dwarse doorsnede.

Sterk verbrede, oedemateuze, subendotheliale laag. Endotheelcellen zijn vervallen. Vlak onder het endotheel vrij grote kernrijkdom.

a = necrotisch weefselpropje.

Kleuring: Weigert'se haematoxyline—van Gieson. Oc. Zeiss K 10; Obj. Apochrom. 4 mm.



Afb. 19.

Gedeelte endocard konijn, dat op 3 achtereenvolgende dagen 5 cc 5% lith. karm. i.v. was toegediend.

Vit. meth. bl. kleuring volgens Schabadasch. Oc. Zeiss K 10; Obj. Zeiss 40.

M 2557

STELLINGEN

I

De ruimten van Eberth en Belajeff, die de Purkinjevezelen in het hart zouden begeleiden, zijn geen gepraeformeerde ruimten.

II

In het ziektebeeld van de z.g. fibrineuze polyserositis en polyarthritis der biggen spelen in vele gevallen haemophiele bacteriën een belangrijke aetiologische rol.

III

Bij het zoeken naar een bevredigende behandeling van de functionele stoornis van het digestieapparaat bij het konijn, welke veelal met atonie en overmatige gasvorming gepaard gaat, zij de aandacht gericht op enkele behandelingsmethoden, die bij de paralytische ileus van de mens een belangrijke plaats innemen.

IV

Als bij het onderzoek na de dood op paratuberculose bij het rund de gebruikelijke methoden een negatief resultaat hebben opgeleverd, moet dit met een histologisch onderzoek van verschillende delen der digestietractus worden aangevuld.

V

Overheidsmaatregelen inzake de handel in voor de veestapel giftige plantenontsmettingsmiddelen zijn dringend gewenst.

VI

In nood gedode of gestorven varkens mogen niet worden afgeslacht alvorens deze dieren op meer doeltreffende wijze dan door microscopisch onderzoek van het periphere bloed op de aanwezigheid van een miltvuurinfectie zijn onderzocht.

VII

Ter voorkoming van het gevaar van voedselvergiftiging door eendeneieren dienen deze voor direct gebruik, gedurende ten minste 10 minuten te worden gekookt.

Ut
1