Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Ontleedkundig en proefondervindelijk onderzoek over veranderingen aan het elastisch weefsel in het beginstadium van arteriosclerose

https://hdl.handle.net/1874/278194

Dr. 4 = 192, 1922.

ONTLEEDKUNDIG EN PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OVER VERANDERINGEN AAN HET ELASTISCH WEEFSEL IN HET BEGINSTADIUM VAN ARTERIOSKLEROSE

UNIVERSITEITS BIBLIOTHEEK UTRECHT

S. A. VAN DER PERK

ONTLEEDKUNDIG EN PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OVER VERANDERINGEN AAN HET ELASTISCH WEEFSEL IN HET BEGINSTADIUM VAN ARTERIOSKLEROSE

Diss. Utrecht 1922

ONTLEEDKUNDIG EN PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK OVER VERANDERINGEN AAN HET ELASTISCH WEEFSEL IN HET BEGINSTADIUM VAN ARTERIOSKLEROSE

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR J. A. C. VAN LEEUWEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN, OP VRIJDAG 7 JULI 1922, DES NAMIDDAGS 5 UUR, DOOR SIMON ALEXANDER VAN DER PERK, ARTS, GEBOREN TE ROTTERDAM

UNIVERSITEITS BIBLIOTHEEK UTRECHT

P. DEN BOER
SENATUS VETERANORUM TYPOGRAPHUS ET LIBRORUM EDITOR
UTRECHT MCMXXII

AAN MIJNE OUDERS

De groote oorlog, die de regeering dwong, mij — als zoovele geneeskundige zonen van dit land — ver van de universiteit in een vreemden werkkring uit te zenden, heeft naast veel nadeel en teleurstelling, mij toch ook voordeel gebracht.

De omgang en samenwerking met tallooze collegae van verschillende universiteiten, de behandeling van soldaten en vluchtelingen uit vreemde landen, hebben mij met verschillende geneeskundige inzichten en werkwijzen in aanraking gebracht en mijn ervaring rijker gemaakt. Toen ik, aan de universiteit teruggekeerd, nog eens aan dat alles terugdacht, ben ik steeds duidelijker gaan inzien, welk een voorrecht het is, een leerling te zijn van de Utrechtsche Hoogeschool. Het is dan ook een welgemeenden dank, die ik hier aan U Hoogleeraren en Docenten der geneeskundige *en* philosophische Faculteit te Utrecht *wil brengen voor alles, wat ik van U heb mogen leeren.*

Hooggeleerde de Josselin de Jong, hooggeachte promotor, *reeds in den tijd, dat ik als student het voorrecht had in uw laboratorium in het Rotterdamsche Ziekenhuis te mogen werken en ook later, nu ik bijna twee en een half jaar uw assistent ben geweest, hebt gij niet alleen, in ongedwongen dagelijkschen omgang, mij volop in uw rijke ervaring en groote kennis laten deelen; maar daarenboven hebt gij een zoo hartelijke belangstelling betoond in mijn persoon en in mijn toekomst, dat ik, bij het voleindigen van dit — onder uwe leiding bewerkte — proefschrift, de gelegenheid te baat neem, U mijn grooten dank te brengen. Den tijd, dat ik elken dag achter het mikroskoop naast* U *zat en leerde, zal ik niet licht vergeten.*

Zeer veel van hetgeen mij aan de sectie-tafel omtrent de gerechtelijke geneeskunde bekend werd, dank ik, behalve aan mijn promotor, mede aan U, Hooggeleerde Baert de la Faille.

Voor het materiaal, dat gij uit uw instituut mij ter beschikking steldet, ben ik U, Hooggeleerde Magnus *zeer dankbaar.*

Dat gij, Hooggeleerde van Romburgh *persoonlijk tijd en moeite beschikbaar steldet, om stoffen die ik noodig had, voor mij te doen bereiden, stemt mij tot grooten dank; en niet minder erkentelijk ben ik* U, Hooggeleerde Ringer, *voor de berekeningen die gij voor mij deed.*

Op hoogen prijs stel ik het, Hooggeleerde Zwaardemaker, *dat gij te midden van uwe bezigheden steeds belangstelling toondet in mijn werk.*

Zeergeleerde Nieuwenhuysen, *uw rustige, bescheiden persoonlijkheid maakte den omgang met U tot een genoegen; uw scherpe kritiek en groote kennis deden mij veel van U leeren.*

Ook U, Zeergeleerde ten Doesschate *dank ik, voor den leerrijken en aangenamen omgang, gedurende de maanden, dat ik uw assistent was op de oogheelkundige polikliniek in het Militair Hospitaal te Utrecht.*

Mijnen mede assistenten *in het Pathologisch Instituut ben ik zeer erkentelijk, voor de wijze waarop zij, door dagelijksche werkzaamheden van mij over te nemen, mij den arbeid aan dit proefschrift hebben verlicht.*

Ten slotte mijn dank aan het personeel van het Pathologisch Instituut, voor de mij betoonde bereidwilligheid. In het bijzonder denk ik hierbij aan U, waarde van den Akker; *menige praktische verbetering bij de inrichting van mijn proeven, heb ik aan U te danken.*

„En leev', zoolang het Sticht bestaat,
ook zijn Studentencorps."

INHOUD

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I

A. Beschrijving van het arterio-sklerose-proces 5

B. Literatuurbeschouwing 10
a. De vettige ontaarding 15
b. De verkalking 17
c. De verandering van het elastisch weefsel 22
d. Experimenteel onderzoek 24

HOOFDSTUK II

Onderzoek aan menschelijk materiaal 31
a. Techniek 31
b. Onderzoek aan kinderen 39

HOOFDSTUK III

Proefondervindelijk onderzoek 51
a. Rekkingsproeven 52
b. Proeven met levervoeding 58
c. Spontane veranderingen bij konijnen 63

HOOFDSTUK IV

Samenvatting 69

TABELLEN 81
LITERATUURLIJST 88
AFBEELDINGEN.

INLEIDING.

Het vraagstuk der *arterio-sklerose*, dat zich dagelijks opdringt aan den Klinikus, dat telkens en telkens weer den Patholoog-Anatoom dwingt tot volle aandacht en moeizaam onderzoek, is oud en zeer veelzijdig bewerkt.

Reeds zoo vele onderzoekers van allerlei richting en standpunt hebben geduldigen langdurigen laboratoriumarbeid, scherpzinnige klinische waarnemingen en diepgaande studie aan dit onderwerp gewijd, dat eene schier onoverzienbare literatuur daarover is ontstaan; eene literatuur waarin zoovele totaal verschillende meeningen en theorieën, zoovele tegenstrijdige conclusies — als uitkomsten van onderzoek — elkaar opvolgen, dat het wel zeer moeilijk wordt, zich over den huidigen stand van het vraagstuk een juist oordeel te vormen en den weg te vinden voor verder onderzoek. Toch trok het mij aan — toen ik zóóvele en velerlei arterio-sklerotische verschijnselen onder de oogen kreeg, bij mijn werk als assistent in het Pathologisch Instituut van de Universiteit te Utrecht — over die zoo belangwekkende afwijking iets meer licht te trachten te verkrijgen. Bij mijn eerste zoeken en studeeren in de dusdanig uitgebreide literatuur, troffen mij toen al spoedig enkele uitingen, welke mij in hunne algemeenheid belangrijk voorkwamen en mij een richtsnoer gaven voor mijn onderzoek.

Als zoodanig trof mij in de eerste plaats de in de literatuur steeds gestelde, maar vooral in den laatsten tijd op den voorgrond tredende vraag (o.a. door Hueck (1) naar voren gebracht), of men de arterio-sklerose in de veelvormigheid van haar verschijnselen, wel als een „één en ondeelbaar ziekteproces" zal kunnen blijven beschouwen; en in de tweede plaats de nauw daarmede samenhangende opvatting over de aetiologie der aandoening, zooals die o.a. door Fischer (2) in zijn

samenvattend overzicht wordt gegeven; n.l. dat de ziekteverschijnselen, die men algemeen tot de arterio-sklerose rekent, met de meeste waarschijnlijkheid slechts door een combinatie van toxische, mechanische en erfelijke factoren kunnen worden teweeggebracht.

Toen ik bovendien door Arne Faber (3) aangetoond vond, hoe veelvuldig een fijne verkalking van het elastisch weefsel bij het begin der arterio-sklerose wordt aangetroffen, heb ik het plan opgevat door een gedeeltelijk ontleedkundig, gedeeltelijk proefondervindelijk onderzoek na te gaan, of die veranderingen aan het elastisch weefsel inderdaad tot de arterio-sklerose behooren; en voorts welke factoren hun invloed doen gelden op het tot stand komen van die veranderingen.

Waar Faber aangeeft reeds bij kinderen slagaderverkalkingen te hebben gevonden, heb ik mijn onderzoek ook voornamelijk aan kinderen en jonge menschen verricht. Ik kon daarbij eventueele arterieveranderingen in het allereerste begin bestudeeren en tevens gemakkelijker dan bij oudere menschen, die reeds aan vele invloeden hebben blootgestaan, de schadelijke factoren nagaan, welke die allereeerste veranderingen teweeg brengen.

De dierproeven heb ik aangewend, om bepaalde schadelijke factoren op de slagaderen te laten inwerken en den invloed daarvan op het elastisch weefsel te bestudeeren.

In het algemeen wordt bij de beoordeeling van proefondervindelijke onderzoekingen, waarvan het aantal in de laatste jaren ontelbaar is geworden, maar al te dikwijls, vóór alles, de vraag naar de aetiologie der slagaderverkalking vooropgesteld en worden, de meestal in enkele weken verkregen bloedvat-veranderingen, vergeleken met de in den loop der jaren bij den mensch ontstane volledig ontwikkelde *„arterio-sklerose"* met alle kenmerken daarvan.

Hierbij is het a priori waarschijnlijk, dat het bij het dier verkregen resultaat niet geheel kan gelijken op een arterio-sklerose, welke bij den mensch zestig of meer jaren tijd gehad heeft om zich te ontwikkelen. Waar daarenboven meestal die-

ren worden gebruikt, wier leefwijze, voeding enz. sterk van de menschelijke afwijkt, en voorts de omstandigheden, waaronder de dieren door het experiment gebracht worden, zeer abnormaal, ja bij den mensch nooit voorkomende zijn, is het begrijpelijk dat velen van het experiment op dit gebied weinig heil verwachten .

Voor mijn doel echter: het nasporen van de inwerking van schadelijke factoren op het elastisch weefsel, meen ik dat de condities voor mensch en dier zooveel overeenkomst vertoonen (zij het dan ook niet een absolute) dat ik gereedelijk, van het experiment, resultaat kon verwachten; en dat ik door zooveel mogelijk de beginnende arterieveranderingen bij mensch en dier als punt van vergelijking te kiezen, ook vergelijkbare praeparaten zou kunnen verkrijgen.

De nader te beschrijven „Zilvernitraatreactie", door Faber „Lapis licht reactie" genoemd, die voor het onderzoek der fijnere kalkafzetting in menschelijke arterieën door hem met zooveel succes werd toegepast, deed mij daarbij — als technisch hulpmiddel — op resultaten bij het proefondervindelijk onderzoek hopen.

Het behoeft wel geen betoog, dat de verdere — naast verkalking — optredende slagaderveranderingen die het arteriosklerotisch proces kenmerken, mede hier en daar besproken zullen worden; daar toch met het geheele onderzoek bedoeld is, het slagader-verkalkings-vraagstuk een kleine schrede nader tot zijn oplossing te trachten te brengen. Het is daarom ook noodig een enkel woord te wijden aan den naam van het proces.

Ik heb er de voorkeur aan gegeven, de oude — door Lobstein (4) het eerst gebruikte — benaming *„Arterio-sklerose"* te behouden. Naarmate de inzichten over het wezen van het proces wisselden, hebben anderen later een aantal gewijzigde namen voorgesteld, die meer en beter het proces zouden definieeren. Marchand (5) die de vettige degeneratie voor karakteristiek houdt, spreekt van *„Atheromatose"*; anderen, van *„Athero-sklerose"*. In een publicatie van Froboese (6)

trof ik den naam „*Skleratherose*" aan; terwijl L u b a r s c h (7) in den laatsten tijd weer den verschrikkelijk langen naam van V i r c h o w — eenigszins gewijzigd naar latere opvattingen — propageert, n.l. „*Endarteriopathia-Chronica-Deformans et Nodosa*".

Waar nu de naam „*Arterio-sklerose*" de oudste en meest gebruikte is, daarbij kort is en het orgaan, waar het om gaat — de *Slagader* — daarmede wordt aangeduid, heb ik geen aanleiding gevonden, een dier latere benamingen daarvoor in de plaats te stellen. Men kan slechts verwarring stichten, door een naam steeds te veranderen, naarmate de inzichten zich wijzigen.

HOOFDSTUK I.

A. Beschrijving van het arterio-sklerose-proces.

Alvorens over te gaan tot het beschrijven van de ziekelijke veranderingen, die bij Arterio-sklerose worden aangetroffen, zal het dienstig zijn enkele woorden te wijden aan den normalen bouw der slag-aderen.

De normale arterie-wand is opgebouwd uit drie lagen: n.l. een binnenste laag, de „intima", een middenste laag, de „media", en een buitenste laag, de „adventitia". Als grens tusschen de intima en de media wordt gewoonlijk aangenomen, de z.g.n. „membrana elastica interna"; als grens tusschen de media en de adventitia de z.g.n. „membrana elastica externa".

Wat betreft de elementen, waaruit deze lagen ieder afzonderlijk zijn opgebouwd, moet onderscheid worden gemaakt tusschen twee typen van slag-aderen, t.w. het z.g.n. elastische type en het z.g.n. muskuleuse type.

Tot het eerste behooren in hoofdzaak de groote lichaamsslag-aderen, aorta en arteria-pulmonalis; tot het tweede, voornamelijk de perifeere arteriën. Beide typen gaan geleidelijk in elkander over; het onderscheid is voornamelijk gelegen in den bouw van de media.

De *intima* van de centrale vaatgedeelten bestaat bij jonge kinderen uit een laag endotheel-cellen, welke het vaat-lumen begrenzen, en een dun laagje bindweefsel-cellen tusschen de endotheel-cellen-laag en de membrana-elastica-interna. De intima van de perifere arteriën bestaat uit ééne enkele laag endotheel-cellen, waaronder slechts enkele bindweefsel-cellen. Naarmate een individu ouder wordt, neemt — vooral in de centrale vaten — de intima geleidelijk in dikte toe, door

vermeerdering van bindweefsel- en spier-cellen. Waar hier de grens tusschen pathologisch en normaal ligt, is moeielijk uit te maken. De endotheel-cellen-laag laat zeer gemakkelijk los en is dan ook gewoonlijk bij het cadaver niet meer aan te toonen. Alleen bij enkele versche goed gefixeerde praeparaten kon ik — vooral met de aluin-carmijn kleuring — zeer fraai het endotheel zichtbaar maken.

De *media* is bij de centrale slag-aderen — dus bij het elastische type — opgebouwd uit concentrisch verloopende dikke elastische lamellen, welke weer onderling door tallooze fijne vertakkingen samenhangen. Tusschen deze elastische lamellen zijn — eveneens concentrisch verloopende — gladde spiervezels gelegen en ook bindweefsel-cellen. De binnenste van de elastische lamellen, welke zich in de aörta nagenoeg niet van de overigen onderscheidt, is de membrana-elastica-interna. Deze elastische lamellen bestaan — volgens Koelliker (8) en Faber (3) — uit gevensterde membranen met voornamelijk in dwarse richting verloopende bundels. De media van het z.g.n. musculeuze type van arteriën vertoont een anderen bouw. Behalve n.l. een dikke membrana-elastica-interna en een veel zwakkere dunne membrana-elastica-externa als begrenzingen, treft men hier maar enkele elastische lamellen aan en is deze laag voornamelijk uit gladde spier-rokken opgebouwd. Hier overweegt dus het spierweefsel, en daartegenover in de centrale vaten het elastische weefsel.

De *adventitia* is voor beide typen van arteriën echter gelijkelijk gevormd; zij bestaat uit losmazig bindweefsel, waartusschen enkele elastische vezels verloopen.

In de grootere vaatstammen treft men bovendien in die adventitia de z.g.n. vasa vasorum aan. Deze ontspringen uit afgaande takken van den hoofdstam, op korten afstand van dezen: (Milne Edwards) (9). De vasa vasorum vormen in de adventitia een uitgebreid net, hetwelk zich bij de aorta zelfs tot in de buitenste helft van de media vertakt. De binnenste helft van de media en ook de intima zijn vaatloos.

Het onderscheid tusschen beide typen van bouw in het slag-ader stelsel is geenszins scherp, gelijk reeds boven werd opgemerkt. Zoo hebben b.v. de arteria subclavia en de arteria carotis een meer elastische bouw, de arteria-iliaca communis een duidelijk musculeuse.

Voorts kan ook de membrana elastica externa dikwijls uiterst dun zijn; ja zelfs — b.v. in de hersen-vaten — totaal ontbreken.

De bouw van het slag-ader stelsel verschilt dus in zijn onderdeelen, al naar gelang van de plaats waar men het onderzoekt; doch blijven twee hoofdvormen duidelijk te onderscheiden.

Het is dit voortdurend wisselen in bouw van verschillende gedeelten van het vaatsysteem, dat voor een deel de verscheidenheid van vormen en het plaatselijk optreden van de verschijnselen bij arterio-sklerose zou kunnen verklaren.

Bekijkt men nu b.v. een opengeknipte aorta bij volledig ontwikkelde arterio-sklerose, zooals men die bij obductie's van menschen op gevorderden leeftijd aantreft, dan ziet men een groot aantal geel witte vlekken, welke eenigszins boven het niveau van den overigens gladden binnen-vaatwand uitsteken. Deze gele haarden, die bij doorsnijden dikwijls een vettige atheroom-brij blijken te bevatten, zijn op talrijke plaatsen meer of minder sterk verkalkt en vertoonen hier en daar substantie verliezen, met een bodem, wederom uit atheroom en kalk bestaande. Op deze wand-defecten hebben zich kleinere en grootere thrombus-massa's afgezet.

Aldus heeft zoo'n aorta een uitermate grillig en wisselend aspect, waarin sterk veranderde vaatgedeelten, naast volkomen gladde deelen, kunnen aangetroffen worden. De verkalking van de boven beschreven atheroom-plekken kan zeer sterk zijn; zelfs zóó, dat kalkplaatjes in den wand voelbaar worden. Daarenboven heeft deze haardvormige aandoening, welke overal in het vaatstelsel kan voorkomen, toch een voorkeur voor bepaalde plaatsen en gebieden.

Zoo ziet men ze in het bijzonder optreden om de uittredingsplaatsen van zijtakken; b.v. in den aorta-boog, om de uitgangen van de groote vaatstammen en op de plaats waar de aorta de bifurcatie van de trachea kruist; verder om de vertakkingsplaatsen der art: intercostales; deze uitgangsplaatsen zijn dan door ringvormige vettig gedegenereerde wandverdikkingen omgeven. In de buik-aorta vooral kan het proces zeer hevig zijn. De perifeere arteriëen worden eveneens soms hard door verdikking, vervetting en verkalking van den wand; somtijds gelijken het kalkpijpjes met veelal duidelijk geslingerd verloop.

Zeer kenmerkend voor de arterio-sklerose is ook het verschil in localisatie bij de verschillende individuën; men treft b.v. aan, naast een geval met aandoening van alle vaat-gebieden, een ander met soms eene opvallend sterke sklerose van de aorta, doch met weinig of geen aandoening van de perifeere vaten; en dan weer soms het omgekeerde; verder kan men vinden een arterio-sklerose plaatselijk het sterkst in de extremiteiten-arterieën, of wel in de hersen-slagaderen, enz.

Treffend is het verschil in hevigheid van de aandoening bij de verschillende individuën; een feit dat ook reeds klinisch kan worden opgemerkt. Men kan menschen aantreffen van zeer hoogen ouderdom met een nagenoeg ongeschonden slagaderstelsel; maar ook betrekkelijk jonge menschen, die reeds eene uitgebreide verkalking van alle arterieën vertoonen.

Oude slagaderen zijn dus geenszins steeds arterio-sklerotisch. Het is vooral dit feit, dat velen er toe gebracht heeft, de arterio-sklerose op te vatten als een *ziekte*-verschijnsel en niet als een *ouderdoms*-verschijnsel (de Josselin de Jong) (10).

De vraag, of arterio-sklerose in het bijzonder eene ziekte van oude menschen is, zal nog nader worden besproken.

Vervolgt men het ontstaan van de boven beschreven grovere veranderingen microscopisch, dan blijkt het proces in hoofdzaak gekenmerkt door intima-verdikking. Van de membrana-elastica-interna hebben zich talrijke elastische bundeltjes af-

gesplitst, waartusschen op groote schaal bindweefsel-cellen en spiervezeltjes aan het woekeren zijn gegaan.

Deze uit bindweefsel en elastische bundels bestaande verdikte intima nu is bij de arterio-sklerose sterk aan ontaarding onderhevig. Er treden in de cellen kleine vetdruppeltjes op, de bindweefselcellen nemen een hyaline karakter aan en de elastische vezels worden minder goed kleurbaar; de vetdruppeljtes vloeien samen tot grootere massa's, die zich geleidelijk tot atheroombrei vereenigen; in deze atheroommassa's worden cholesterine-kristallen aangetroffen en grootere en kleinere kalkpartikeltjes.

De atheromateuze, met verkalking gepaard gaande, degeneratie treedt het eerst op, op de grens tusschen intima en media, zoodat ze een tijd lang door een begrenzende laag bindweefsel van het vaatlumen gescheiden blijft. In een verder stadium vindt men steeds grootere kalkbrokken, die zich nu ook in de media gaan afzetten en deze media gaan verwoesten, het atheroom breekt naar het vaatlumen door en geeft een met thrombus-massa bezet defect in de intima.

De spiercellen in de media gaan te gronde en worden vervangen door hyaline kernarm bindweefsel, waartusschen zooveel kalk wordt afgezet, dat tenslotte de wand in een harde kalkplaat kan veranderen.

De adventitia blijft langen tijd normaal; en pas in hevig aangetaste vaten met sterke aandoening, ook van de media, kan bindweefselwoekering, vaatwoekering en soms ook een zéér lichte infiltratieve ontsteking in de adventitia worden aangetroffen.

Bij deze korte beschrijving van wat men mikroskopisch alzoo bij de uitwendig duidelijke arterio-sklerose aantreft, moet worden opgemerkt, dat dus voornamelijk een sterke neiging tot degeneratie optreedt in den slagader-wand, waarvan de intima te voren Pathologisch verdikt was. Dit degeneratieve karakter van de aandoening is kenmerkend voor de arterio-sklerose en maakt het mogelijk, deze aandoening te scheiden bijv. van de aortitis luetica, waarbij een duidelijk

met infiltratie gepaard gaand ontstekingsproces optreedt, juist voornamelijk in de adventitia, en waarbij sterke woekering van de vasa-vasorum, waaromheen infiltraten gelegen zijn, in de media valt op te merken. Men zie hierover nader de onder de Josselin de Jong bewerkte dissertatie van H. Leemhuis. (11).

Nadat dus zeer in 't kort een aantal veranderingen in den slagaderwand zijn geschetst, die in onderling verband wel algemeen gerekend worden tot de arterio-sklerose te behooren, komt vanzelf de vraag naar voren, hoe men zich het ontstaan dier aandoeningen heeft te denken.

B. Literatuurbeschouwing.

Nadat Rokitansky (12) de echte, met infiltratie om de vasa vasorum gepaard gaande, slagader-ontsteking, van de arterio-sklerose had gescheiden, heeft hij deze laatste opgevat als een intima-verdikking, ontstaan door exsudatie en afzetting van fibrine uit het bloed. Tegen deze opvatting is spoedig daarop Virchow (13) opgekomen. Virchow heeft, op grond van zijn studiën over Thrombose, betoogd dat slechts een intima-laesie aanleiding kan zijn, tot afzetting van fibrine op den vaatwand; en dat daarenboven exsudatie in de intima niet voorkomt; hij heeft dan ook als eerste, de arterio-sklerose opgevat, als aandoening van den vaatwand zelf, dewelke hij bestempelde met den naam van *Endo-arteriitis chronica deformans et nodosa.*

De woekering van de intima rekende hij tot de langzame, sleepende, met bindweefsel-vermeerdering gepaard gaande ontstekings-processen. In deze gewoekerde bindweefselmassa treedt dan secundair atheroomvorming op. Naast deze, secundair in de verdikte intima optredende atheromatose, onderscheidde hij nog een primaire intima-vervetting der z.g. vettige „Usur", welke vooral bij acute infektieziekten wordt aangetroffen. Deze primaire intima-vervettingen die men inderdaad als kleine gele vlekjes, vooral in de intima, van de

aorta en in de hartkleppen kan aantreffen, ook reeds bij zeer jonge menschen, rekende Virchow niet tot de arterio-sklerose.

Virchow's voorstelling van een chronische ontsteking, gepaard gaande met bindweefsel woekering, atheroom-vorming en verkalking zonder infiltratie, volgens hem teweeg-gebracht, deels door mechanische, deels door chemische oor-zaken, heeft de na hem komenden, toch niet alle kunnen bevredigen.

Er is dan ook na hem een gerechte twijfel gerezen, over den ontstekingachtigen aard van de arterio-sklerose. Een twijfel, welke aanleiding is geweest, dat al spoedig andere theoriën over het ontstaan en het wezen van het proces zijn opgesteld.

Thoma (14) was een der eersten na Virchow, die de oorzaak der arterio-sklerose zocht in mechanische momenten.

Op grond van onderzoekingen, verricht in de jaren 1883—1888 over de gedragingen van de intima in de z.g.n. navel-bloedbaan, na de geboorte; en over de sluiting van den ductus Botalli, heeft hij de opvatting verkondigd, dat het wezen van het arterio-sklerotisch proces gelegen zou zijn in een primaire beschadiging van de media van het vat; de media zou daarbij rekbaarder worden, het lumen van het vat rela-tief te wijd en door deze verwijding zou een stroom-verlang-zaming van het bloed ontstaan.

Deze stroom-verlangzaming van het bloed zou dan in het bijzonder de prikkel zijn, welke de intima tot woekering brengt. Het bloedvat tracht dus, volgens deze opvatting, zijn oorspronkelijk lumen te herstellen. De later in deze patho-logisch verdikte intima optredende degeneraties — als ver-vetting en verkalking — zouden dan het beeld volmaken.

Zoo ontstaat, volgens Thoma, bij de geboorte, door ver-andering in de circulatie, een wanverhouding tusschen de wijdte van de aorta en de wijdte van zijn groote takken. Het slagadergebied tusschen den ductus Botalli en de afsplitsing van de arteria umbilualis uit de art. hypogastica wordt rela-

tief te wijd en het gevolg is dan dat een bindweefselwoekering onder het endotheel van de intima in deze z.g.n. „Navelbloedbaan" optreedt, welke aanleiding geeft tot verdikking. Deze intima-verdikking kon Thoma alleen in dit gebied na de geboorte zien optreden. De intima bleef in het overige vaatsysteem onverdikt; evenzoo zou de ductus Botalli zich sluiten door intima-woekering, tengevolge van de opheffing van den bloedstroom door dat vat.

Thoma (15) (16) heeft met tallooze onderzoekingen en beschouwingen getracht, zijn theorie te bewijzen. In de latere jaren heeft hij zich veel moeite gegeven, het verzwakken van de media — door hem genoemd „angio-malacie" — aan te toonen. Het feit dat deze „angio-malacie" mikroskopisch niet aantoonbaar was, is één der aanleidingen geweest, dat tal van bezwaren tegen deze theorie, die zeer veel aantrekkelijks heeft (zie later) zijn te berde gebracht.

Fuchs (17), Jores (18), Marchand (5) en tallooze anderen hebben Thoma's beschouwingen, over het gebeuren in de navelbloedbaan en over de bindweefselwoekering in de intima, aan scherpe kritiek onderworpen.

Waar Thoma de stroomsnelheid van het bloed als de oorzaak van de intimawoekering aanwijst, hebben Pekelharing (19) en Beneke (20) den bloedsdruk als voornaamsten factor, bij het totstand komen van die intimaverdikking, verantwoordelijk gesteld en wel den verminderden bloedsdruk. Beneke en later Pekelharing hebben arteriën dubbel onderbonden en vonden slechts intima verdikking, als geen bloed in het onderbonden gedeelte was. Was het onderbonden gedeelte, eerst perifeer, en dan centraal afgebonden, zoodat zich in dat gedeelte bloed onder druk bevond, dan bleef intimawoekering uit.

Daar altijd de intima-verdikking als het meest kenmerkende voor de arterio-sklerose heeft gegolden, heeft Jores (18) een nadere anatomische studie van die woekeringen gemaakt. Hij heeft op grond daarvan een tweetal vormen van intima-verdikkingen, scherp van elkaar gescheiden;

t.w. de z.g.n. regeneratieve bindweefselwoekering in de intima en de hyper-plastische intima-verdikking.

Den eersten vorm vindt men, volgens Jores (18) bij ontstekingsprocessen die men tezamen vat onder den naam van Endarteriitis obliterans. Deze is gekenmerkt door een bindweefselwoekering, waarin de elastische bundels optreden meer of minder van „eine der regenerativen neubildung elastischen Gewebes gleiche genese."

De membrana elastica interna is hierbij onveranderd.

De tweede vorm — de hyperplastische — is volgens Jores karakteristiek voor de Arterio-sklerose. Deze intimawoekering is daardoor gekenmerkt, dat zich, van de membrana elastica interna, elastische bundels en lamellen afsplitsen; waartusschen dan bindweefsel en spiercellen gaan woekeren. In deze massa treedt dan (vooral aan de zijde van de media het eerst) graag degeneratie op.

Funktioneele overbelasting van den vaatwand zou de aanleidende oorzaak van deze woekering zijn.

Deze afsplitsing van elastische bundeltjes van de membrana elastica interna, volgens Jores, kan men ook bij kinderen (naar ik later nog zal beschrijven) al op een zeer jeugdigen leeftijd — vooral zeer fraai in de vaten van het bekken — waarnemen; lichte intima woekeringen treden dan ook bij kinderen al zeer vroeg op; de woekering is echter zoo onregelmatig, dat ik ze moeielijk met M. Aschoff (21) als physiologische verdikking, als versterking van den groeienden arteriewand kan aanzien.

Na deze onderzoekingen van Jores heerschte zoo sterk de opvatting, dat „arterio-sklerose" in het bijzonder een intima-aandoening was, dat Mönckeberg (22) die de verkalking bij de extremiteiten-arteriën voornamelijk in de media vond, deze mediaverkalking niet tot de arterio-sklerose rekende en als aparte aandoening beschreef.

Onder de onderzoekers van den lateren tijd, was het vooral Faber (3) die door verbetering van de techniek, feiten aan

het licht bracht, welke een nieuwe periode in het arterio-sklerose-onderzoek hebben ingeluid.

Te veel toch had men te voren zijn aandacht geschonken aan de intima-veranderingen; en deze veranderingen als het primaire bij de arterio-sklerose beschouwd. Wel had Thoma in zijn theorie een primaire mediaverzwakking vooropgesteld; maar aangezien werkelijke veranderingen in die media slechts bij vergevorderde processen konden worden aangetoond, heeft men algemeen de processen welke zich in de media afspeelden, als secundaire opgevat. Daarom ook heeft men zoo vaak teleurstellingen beleefd met het experiment, waarbij vooral primaire media aandoeningen optraden.

Aan Faber nu, is het — dank zij de door hem stelselmatig toegepaste (echter reeds lang bekende) „Lapis-lichtreactie" — gelukt, aan te toonen, dat naast intima woekering, het zeer vroeg optreden van fijne kalk-korreltjes om de elastische bundels van de media een uitermate veelvuldig verschijnsel is bij arterio-sklerose. Hij onderzocht een groot aantal menschen, van verschillenden leeftijd, op kalk en vet in de vaten en kon dikwijls verkalking vinden in de media van vaten die oogenschijnlijk nog geheel normaal waren; reeds bij jonge menschen en kinderen.

Deze verkalking treedt zelfs het eerst op in de media zoowel bij de aorta als bij de perifere vaten. In de aorta waren deze kalkkorreltjes gelegen, midden in de media, om de elastische bundels; in de perifere vaten waren vooral de elastische bundels van de membrana elastica interna dikwijls geheel in kalk gehuld.

Naast deze kalkafzettingen vond Faber, met de Sudan-reactie, tallooze zeer kleine vetdruppeltjes door den geheelen vaatwand verspreid, dus niet uitsluitend in de intima.

Grooten nadruk legt Faber vooral op het elastisch weefsel in den vaatwand, hij heeft de primaire fijnere kalkafzetting uitsluitend aan dat weefsel gebonden gevonden.

Ook kon hij kalk aantoonen in de peesaanhechtingen van

de papillairspieren van het hart en in den Achilles pees, eveneens gebonden aan het elastische weefsel.

Faber wijst er op dat hij dus op plaatsen, die veel aan mechanische beleediging blootstaan, deze verkalking kon aantreffen.

Aldus is de media wederom in den kring der belangstelling betrokken; en is tevens de verandering van het elastische weefsel in het bijzonder op den voorgrond getreden; over dit laatste elders meer.

Nu langzamerhand een aantal verschillende veranderingen, welke men in twee hoofdgroepen t. w. hyperplastische en degeneratieve — kan verdeelen, in de verschillende gedeelten van den slagaderwand door mikroskopisch onderzoek nauwkeurig zijn bekend geworden, wordt het — naar Hueck (1) terecht uiteenzet — steeds meer noodig, uit te maken, of al die veranderingen ieder voor zich tot het wezen van de arterio-sklerose behooren, dan wel of arterio-sklerose zal blijken te zijn „ein sammelbegriff für sehr verschieden geartete Vorgänge in den arterien" (Hueck) (1).

Tot heden heeft men vrijwel algemeen vastgehouden aan de voorstelling van de arterio-sklerose als „einheitlicher Proces". Mönckeberg's (22) poging om een perifere media-verkalking der extremiteiten-arteriën van de algemeene arterio-sklerose af te grenzen, heeft nog niet veel navolging gevonden, Faber bijv. komt er tegen op.

a. De vettige ontaarding. [1])

Zeer verdeeld zijn tot heden de meeningen over de vraag, of de kleine vlek- en streepvormige intima-vervettingen, zooals die in de aorta ook reeds bij kinderen herhaaldelijk gevonden worden, tot de arterio-sklerose behooren, of niet. Jores (18) rekent ze tot de arterio-sklerose; Virchow (13) zooals reeds vermeld, niet.

---

1) Eigenlijk zou hier moeten worden gesproken van „Degeneratieve Vetinfiltratie", ter onderscheiding van „Vetphanerose"; maar voor het gemak zal steeds de naam „vettige degeneratie" worden gebruikt.

Askanazy (23) meent dat — aangezien zuivere vervettingen kunnen teruggaan zonder in sklerose over te gaan — men die eenvoudige aandoening zonder meer van de arterio-sklerose kan scheiden; te meer, daar men bij het zeer vele voorkomen van deze vetvlekken, tot een zeer hoog percentage van de arterio-sklerose bij kinderen zou moeten besluiten. Dat dit laatste argument geen steek houdt, heeft later onderzoek voldoende aangetoond.

In den lateren tijd wordt, vooral door werk van Marchand (5), Aschoff (24) en Lubarsch (25), veelal aangenomen, dat deze vetvlekjes en vetlijntjes, zooals die bij kinderen tusschen de intercostaal arteriën voorkomen, tot de beginnende arterio-sklerose moeten worden gerekend.

Men neemt dus een geleidelijke overgang aan, van de vettige degeneratie der dikwijls onverdikte intima in de aorta, tot het atheroom in de sterk verdikte intima.

Lubarsch heeft in den laatsten tijd nog eens sterk voor deze opvatting gepleit, vooral door te wijzen op de overeenkomst in localisatie van vettige „resur" plekjes met de arterio-sklerose.

Tegen de uiteenzetting van Lubarsch is nu (1921) Froboese (6) weder in verzet gekomen; hij meent dat men aan een groot sectie materiaal ook evengoed een verschil juist in localisatie kan aantoonen. Hij vergelijkt de ophooping van vetdrupjes in de intima-cellen, bij de vlekjes met de ophooping van vet in de Kupfersche cellen in de lever; en houdt zich aan Virchow's en Jores' opvatting, dat men deze aandoening moet scheiden van de arterio-sklerose.

In de oude literatuur maakte men (17) ook graag scheiding tusschen vettige degeneratie en atheroom (Bureau (26), Brault (27)).

Mönckeberg (22) en Hallenberger (29) vonden veel minder vervetting van de intima der perifere arteriën, dan in die van de aorta; terwijl Faber (3) aangeeft, zeer veel fijne vetdruppeltjes — ook in de perifere vaten — te kunnen aantoonen; niet alleen in de intima maar ook in de media.

Over media vervetting zijn overigens de mededeelingen spaarzaam.

Wat betreft de kwestie, welke elementen van de intima aan vettige degeneratie onderhevig zijn, meent Jores (28) dat in het bijzonder de bindweefsel cellen en de elastische bundels vervetten; terwijl Terhorst (30) meent dat in het bijzonder een oplossing van de kitsubstantie, welke de vezels tot bundels bijeenhoudt, tot stand komt, zoodat een aantal losse vezeltjes apart komen te liggen. Ditzelfde proces speelt zich volgens hem, ook zonder vettige degeneratie, bij de perifere arteriën af.

Thorel (29) neemt alleen een zwelling waar, met opname en zichtbaar worden van vettige substanties.

Kaiserling (31) en Orgler (32) toonden aan, dat deze vettige massa's dubbelbrekend zijn.

Ribbert (33) meent, dat vooral de grootere vetdruppels van uit het bloed in de spleten van de intima ingeperst zouden worden.

Om uit te maken, of van uit de bloedbaan werkelijk substanties in de intima kunnen worden ingeperst, heeft Mac Callum (34) in de aorta, onder hoogen druk, Oost-Indische inkt geperst; inktpartikeltjes konden daarna mikroskopisch echter niet tusschen de intima cellen worden gevonden.

b. De verkalking.

Wanneer men tracht na te gaan, hoe het komt, dat verschillende weefsels in het dierlijk organisme verkalken, waarom het ééne weefsel wèl, het andere niet verkalkt, dan blijkt al dadelijk, dat van het wezen van zoo'n verkalkingsproces heel weinig bekend is.

De verschillende vroegere onderzoekers hebben zich dan ook voornamelijk bepaald, tot het zoeken naar de voorwaarden, waaronder verkalking optreedt en naar de localisatie van het proces in weefsels en organen. Lobstein (4) schreef in 1835: „Ein Organ dasz nicht mehr seine Funk-„tion ausübt, wird von dem phosphor-säuren Kalk ergriffen". Deze bewering komt veelal uit.

Waar weefsels of organen in het organisme buiten functie geraken en afsterven, ziet men dikwijls verkalking optreden; zoo vindt men kalk in nekrotiseerende gezwellen, in den uterus en den eierstok bij oude menschen, in het extra-uterine gestorven foetus, in oude exsudaten enz.

Ook de verkalking van slag-aderen heeft Lobstein onder hetzelfde gezichtspunt opgevat, n.l. afsterven van weefsel; eene meening welke tot op heden in de literatuur wordt aangetroffen en die ook alle aandacht verdient; ook nog, nu men de slagaderverkalking niet meer uitsluitend als een ziekte van den ouderdom heeft leeren beschouwen.

Ten einde wat meer te weten te komen over verkalkingsprocessen in het algemeen, heeft von Kossa (35) interessante onderzoekingen gedaan. Op voorbeeld van Litten (36) , heeft hij de arteria-renalis bij konijnen onderbonden; en vond dan uitgebreide kalk-afzettingen in de nieren. Dezelfde verkalkingen kon hij teweeg brengen door sub-cutane injectie van verschillende vergiften: sublimaat, jodoform, aloin, kopersulfaat; zonder onderbinding van de nier-slagaderen. Subcutane injectie van calcium, tegelijk met de vergiften, gaf duidelijk sterkere verkalking; terwijl injectie van calcium alléén, geen verkalking kon teweeg brengen.

Tevens vond hij, dat het Ca gehalte van het bloed bij inspuiting van vergiften niet steeg, terwijl het gehalte van Ca in de urine daalde; zoodat hij meende te moeten aannemen, dat de vergiftigde nier minder kalk kan uitscheiden en het te veel daardoor, zelf in de nier wordt gedeponeerd in kristalvorm; en wel in de afgestorven epitheliën. Deze doode epitheel-massa's zouden een zekere affiniteit hebben voor kalkzouten.

Deze meening deelt ook Aschoff (37), die spreekt van: „Bildung bestimmter Eiweisz-Körper, welche eine besondere „Affinität zum Kalk besitzen" en van: „Freiwerden che„mischer Affinitäten" bij de verkalking van doode weefsels.

M. B. Schmidt (38) heeft in den laatsten tijd terecht er op gewezen, dat bij de redeneering van von Kossa de functie

van den dikken darm buiten beschouwing is gebleven; 90 à 95 % toch van de dagelijksche kalk-uitscheiding geschiedt juist langs den dikken darm.

Schmidt gelooft dan ook, dat bij den mensch slechts een combinatie van nier- en darmbeschadiging, zooals dat bij de sublimaat-vergiftiging voorkomt, door retentie in staat is, in de nieren verkalking teweeg te brengen. Daarbij meent hij, dat de opvatting van Litten (36), von Kossa (35), Aschoff (37) e.a. — n.l. dat dood weefsel in den toestand van coägulatie-necrose, als zoodanig eene affiniteit voor kalkzouten hebben zoude — onjuist is. Aan het konijn met zijn hooge kalk-gehalte van het bloed, waarbij elk necrotisch weefsel verkalkt, is volgens hem het vraagstuk niet op te lossen.

Hoe Schmidt de plaatselijke verkalking van nekrotische tumoren, verkaasde lymph-klieren en bloedvaten bij den mensch opvat, vermeldt hij niet.

De meening dat het konijn een ongeschikt object voor verkalkings-proeven is, enkel omdat bij dit dier zoo snel verkalking optreedt — een meening die men hier en daar steeds tegenkomt — houd ik voor onjuist, zoolang niet bewezen is, dat verkalkings-processen bij het konijn niet „alléén sneller", maar ook *„principiëel anders"* verloopen dan bij den mensch. Tot zoolang houd ik het konijn voor een zeer geschikt proefdier op dit gebied.

De beteekenis van het konijn voor verkalkingsproeven kan eenigermate vergeleken worden, met die van de cavia voor de tuberculoseproef.

Behalve de bovengeschetste wijze van verkalking, heeft Virchow (39, 40) nog gewezen op, wat hij noemde: de *„kalkmetastase"*. Deze kalkmetastase treedt op, als kalkophooping in verschillende organen, in aansluiting aan processen, die gepaard gaan met beenresorptie (osteomalasie, kanker van de beenderen, sarkomen).

Zoo vermeldt Davindson (37) 2 gevallen van kalkmetastase in de nieren, na tumoren in het skelet. Küttner

(42), Hanseman (37), Kochel (41) geven meerdere gevallen op.

Volgens Aschoff is het zeer zeldzaam, dat overlading van het bloed, met kalkzouten alleen, aanleiding tot kalkafzetting in de weefsels is.

Katase (43) heeft kalkzouten intraperitoneaal, intramusculair en intraveneus ingespoten bij konijnen; bij inspuiting van calcium-chloride in het bloed kon hij in verschillende organen verkalking aantoonen; in de aorta vond hij die kalk in de media.

Deze vondst klopt niet met de bevinding van von Kossa, die meende dat overlading van het bloed met kalkzouten, zonder weefselbeschadiging, geen verkalking teweeg kan brengen.

Katase (43) vermeldt verder, dat hij de kalk in het bijzonder gelocaliseerd heeft gevonden aan het elastische weefsel; ofschoon ook het bindweefsel in dit opzicht weinig bij het elastische weefsel achterstaat.

Deze mededeeling brengt ons vanzelf aan de bespreking van de plaats, waar de kalk in het bijzonder in den slagaderwand optreedt.

Hübschmann (44) heeft aan menschen de extremiteitenarteriën met de zilverreactie van von Kossa (35) (later door Faber de „Lapis lichtreactie" genoemd) onderzocht en heeft evenals Katase (43) de kalk in korreltjes in de elastische bundels kunnen aantoonen. Hij beschrijft zeer nauwkeurig hoe de elastische bundels ten slotte geheel met kalk kunnen zijn doortrokken, hoe ze daarbij merkbaar dikker zijn geworden, maar geslingerd blijven verloopen.

Daarenboven heeft hij in een 4-tal arteriën kraakbeen aangetroffen.

Matusewics (45) trof kalk aan, uitsluitend om de elastica interna bij een man van 61 jaar en vermeldt dat als bijzonderheid.

Davidson (46) vond kalk om de elastische vezels in longen van honden.

Faber (3), die zooals reeds vermeld is, op groote schaal met de „Lapis lichtreactie", menschelijke arteriën op kalk heeft onderzocht, trof deze regelmatig in of om de elastische bundels aan. Hij heeft vooral den nadruk gelegd, op het zeer vroegtijdig optreden van fijne kalkkorreltjes om de elastische bundels van de media en de aorta; en zijn bevindingen aan de perifere arteriën kloppen geheel met die van Hübschmann (44).

Faber is het geheel met Hübschmann eens, dat met de „Lapis lichtreactie" kalkpartikeltjes aan te toonen zijn, die met andere kleurmethoden over het hoofd worden gezien. Hij meent dan ook, dat een aantal veranderingen, die vroegere auteurs aan het elastische weefsel gevonden hebben, verkalkingen zijn geweest, die door gebrekkige kleurmethoden niet aan het licht kwamen; „die ganze Beschreibung stimmt; es ist den Untersuchern nur nicht klar gewesen, dasz es sich um kalk handelte".

Om dezelfde reden is, bij jongere menschen, de kalk in de vaten zoo lang onopgemerkt gebleven.

Vinden bovengenoemde schrijvers de kalk dus in hoofdzaak aan de elastische bundels, anderen beschouwen meer het bindweefsel als voornaamste zetel van de kalk. Zoo heeft Mays (47) verkalkingen gevonden om fijne bindweefselfibrillen, die hij door trypsine inwerking en uitpluizen van kikvorschenpeezen kon vrijmaken.

Zijn beschrijving lijkt zeer veel op de beschrijving, die Faber geeft van de verkalking in menschelijke peezen, waar echter de elastische bundels en niet het bindweefsel zetel van de kalk is.

Dat bindweefsel in het algemeen verkalken kan, is in leerboeken overal aangenomen. In hoeverre het bindweefsel van de slagaderwanden in het bijzonder dat doet, is uit de beschrijving niet op te maken; meer heeft men zijn aandacht geschonken aan de verkalking der spiervezels in den arteriewand; en vóór Faber heeft men de fijnere kalkpartikeltjes, die met haematoxyline zichtbaar werden (voorzoover ze niet

als secundaire verkalkingen van atheroom massa's duidelijk waren) veelal als verkalking van de gladde spiervezels opgevat. Vooral Mönckeberg (32) wijst er op, dat de kalkkorreltjes — wel is waar — in de buurt van de elastische bundels liggen, maar toch duidelijk in korrelig gedegenereerde spiervezels.

c. De verandering van het elastisch weefsel.

Ofschoon — vooral na de ontdekking der specifieke elastikakleuring door Weigert (48) en Unna-Taenzer (49) — zeer veel over de veranderingen van het elastische weefsel bij arterio-sklerose is gewerkt, heerscht er nog lang geen eenstemmigheid over den aard van die veranderingen; eer het tegendeel. Dit is vooral te wijten aan de omstandigheid, dat het elastine een groote resistentie vertoont, tegen de inwerking van chemische agentia, zoodat omtrent de chemische en physische eigenschappen van dit weefsel zeer weinig bekend is. Von Fürth (50).

Veelal vindt men dan ook slechts vermeld, dat het elastische weefsel meer of minder goed kleurbaar is in arterio-sklerotische processen. Jores (28) en ook Torhorst (29) hebben gewezen op de versplintering van de elastische bundels, waarbij deze zich in fijnere vezels splitsen. Anderen vermelden een uiteenvallen in kleine stukjes, een fragmentatie.

Bij acute ontstekings-processen schijnt het elastische weefsel snel onder te gaan, zooals reeds Virchow (51) had opgemerkt. B. Fischer (52) kon bij phlegmone en erisipelas, Jores (3) bij pneumonie en Katsurada (53) bij Lupus ondergang van elastisch weefsel aantoonen. Kromayer (54) daarentegen vond bij verschillende huidaandoeningen een groot weerstandsvermogen van elastische vezels, tegen infektie.

Wanneer bij de arterio-sklerose de vaatwand door atheroom en kalkbrokken sterk is aangetast, dan vindt men ook de elastische bundels op die plekken totaal verdwenen. Is het sklerotische proces beginnend, dan is het zeer moeilijk, uit de literatuur op te maken, wat de veranderingen zijn, die daarbij

aan het elastische weefsel optreden; en het is alweer Faber (3), die er op heeft gewezen, dat de techniek der onderzoekers zoo verschillend is, dat het niet gemakkelijk is, de gevonden veranderingen onderling te vergelijken; hij meent dan ook (zooals reeds bij de verkalking is opgemerkt) dat bijv. het fijnkorrelige, lichtbrekende verval der vezels bij arterio-sklerose en aneurisma van Weismann en Neumann (55), de „pseudo segmentierung" van Zwingmann (56) enz. eigenlijk partieele verkalkingen van elastische bundeltjes zijn geweest, die slechts door de zilverreactie aan het licht te brengen zijn.

Ook Wiesel (57) die een aantal arteriën van kinderen die aan acute infektieziekten gestorven waren onderzocht, spreekt van „Querzerfall" en „Rosenkränze" in de elastische bundels.

Het elastische weefsel schijnt ook vettig te kunnen ontaarden. Andrewes (58, 59). Jores (28) vermeldt vetdruppeltjes te hebben gezien, tusschen de grenslijnen der elastische vezels; waaruit wordt besloten, dat inderdaad een vettige degeneratie van den bundel zelf tot stand komt.

Behalve bovengenoemde veranderingen, moet nog vermeld worden, het voorkomen van ijzer in het elastisch weefsel. Merkwaardig is, dat ijzer dikwijls met verkalking gepaard gaat. S. Ehrlich (60) vond dikwijls in verschillende organen, dat de elastische vezels zich sterk met haematoxyline kleurden; deze sterke haematoxyline-reactie bleek soms op verkalking van die bundels te wijzen; maar daarnaast bleek ook dikwijls, dat ijzer — en niet kalk — de oorzaak was van die sterke kleuring. Hoe het ijzer zich in dat opzicht tot de kalk verhoudt, is niet duidelijk.

Hück (100) en Sumita (61), die veel studie van het onderwerp maakten, meenen dat kalk gaarne ijzer uit omgevende vloeistoffen opneemt. Daarom kan een positieve ijzerreactie van verkalkt weefsel, die dikwijls wordt aangetroffen, afhankelijk zijn van verontreiniging met ijzer bij de behandeling der praeparaten. Girke (62) meent dat ijzer-impreg-

natie dikwijls aan de verkalking vooraf gaat, omdat hij bij beginnende verkalking wel en bij oudere verkalkingsprocessen geen ijzer vond. Het elastisch weefsel der arteriën schijnt maar sporadisch ijzer-reactie te geven.

Faber (3) vond het maar éénmaal in de arteria proplitea bij een man van 40 jaar.

S. Ehrlich (10) vermeldt dat Neumann en Weber ijzer vonden in kapillairen en kleinere bloedvaten. Ehrlich meent, dat het ijzer als een soort bijtsmiddel voor de kalkafzetting zou dienen.

Ehrlich spreekt tevens van een siderosis elasticae internae der arteriën, zonder vermelding waar en hoe hij die gevonden heeft.

d. Experimenteel onderzoek.

Al hebben de talrijke onderzoekingen aan menschelijk materiaal ons veel geleerd over de grovere en fijnere veranderingen, die in de vaten bij arterio-sklerose alzoo optreden, de oorzaak van de aandoening is nog altijd onbekend; en niet minder talrijk is dan ook het aantal proefondervindelijke onderzoekingen waarmede men getracht heeft een tipje van den sluier op te lichten. Ik zal voornamelijk vermelden, die proeven, welke min of meer verband houden met mijn onderzoek, aangezien een eenigermate volledig overzicht over het proefondervindelijk werk, op het gebied der arterio-sklerose, eerstens te veel plaats zou innemen en er tweedens zeer duidelijke en volledige overzichten reeds bestaan; waarvan in het bijzonder die van Saltikow (63) en Thorel (29) zijn te noemen.

Voornamelijk heb ik dan ook, om redenen die in den loop van dit onderzoek nader uiteen gezet zullen worden, mijn aandacht gewijd aan die proeven, waarbij door mechanische beschadiging van den vaatwand getracht is, arterio-sklerotische veranderingen te voorschijn te roepen. Een moeilijkheid bij het beoordeelen van de resultaten is dikwijls, dat vele onderzoekers een weinig nauwkeurige beschrijving geven van de

verkregen resultaten. Zoo zijn soms bijv. geen mikroskopische bijzonderheden vermeld. Mogelijk is dit te wijten aan het feit, dat zoovele pharmakologen en physiologen op dit gebied hebben gewerkt; althans onderzoekers wier belangstelling in de histologie minder groot was.

De mechanische laesie van den vaatwand werd op verschillende wijzen tot stand gebracht. D'Anna (69) heeft arteriën met een pincet geknepen en deze plaatsen 3—25 dagen later onderzocht. Hij verkreeg endotheel woekering en sterke infiltratie van den vaatwand.

Malkoff (70) kwetste de carotis bij honden en konijnen, evenals d'Anna, met een pincet; hij onderzocht deze gekwetste plekken op verschillende tijdstippen. Ook hij zag endotheel woekering en verscheuring van elastische vezels. Daarenboven deed hij bij een tweetal honden een experiment, dat ik ook heb gedaan.

Malkoff rekte de carotis uit, bij twee honden door opspuiting van physiologische zoutoplossing in de arterie, onder hoogen druk. Hij onderzocht 20 en 55 dagen na deze rekking het vat en vond kalk in de media, endotheel woekering met sterke vermeerdering van de elastische bundels in de intima.

Dadelijk na de opspuiting bleek het vat duidelijk verwijd; de wand was rekbaarder geworden. Malkoff vindt zelf dat zijn proeven een steun leveren aan de theorie van Thoma; de woekering van intima was hier opgetreden, na verzwakking en daardoor uitwijken, van den vaatwand.

Echt atheroom of vettige degeneratie heeft hij met deze enkele ingrepen niet kunnen verkrijgen; en Saltikow vindt die resultaten dan ook niet gelijkend, op menschelijke arteriosklerose.

Evenmin is dat het geval met de proeven, waarbij men getracht heeft den vaatwand van binnen met een stilet te kwetsen; (Croeg, Bonnet en Romary) (63). Deze proeven vielen geheel negatief uit.

Thoma (71) trachtte, door aorta-insufficientie bij honden

op te wekken, een bloedsdrukverhooging te verkrijgen; hij vond een diffuse „arterio-sklerose".

Carrel en Guthrie (72) hebben den bloedsdruk verhoogd, door een arterie te transplanteeren tegen een veneus net met weinig capaciteit. Zij vonden media hypertrophie en later sklerose en verkalking van intima en adventitia.

Jores (18) heeft bloedsdrukverhooging in de aorta teweeg trachten te brengen, door de buikaorta te stenoseeren; hij vond regeneratieve bindweefsel woekering boven en onder de stenose.

In het algemeen hebben, zoowel de grof mechanische laesie's als ook de drukverhoogingen geen vaatveranderingen gegeven, die volkomen met de menschelijke arterio-sklerose overeenkomen.

Klotz (73) heeft konijnen elken dag gedurende eenigen tijd aan de achterpooten opgehangen; daardoor zou bloedsdrukverhooging teweeg gebracht worden in de halsarteriën. Klotz heeft daarbij veranderingen in de Art. carotis aangetroffen. Na hem komenden, Steinbisz (91), Heusner (92) konden zijn uitkomsten niet bevestigen; hun proeven vielen negatief uit.

Harvey (74) drukte dagelijks, door den buikwand heen, de buikaorta eenigen tijd samen en kreeg verkalking en aneurisma vorming.

Een aantal andere proeven hebben ten doel gehad door verschillende vergiften arterio-sklerose op te wekken.

Hiervoor zijn verschillende chemische stoffen gebruikt, als: lood (Maier (75), Stieglitz (76) en vele anderen), alcohol (Finkelenburg (18)), tabak en nicotine (Josué (63), Gouget (63), Zebrowski (77)). De resultaten van deze proeven waren deels negatief, deels uitermate verschillend. In hoofdzaak werden media veranderingen aangetroffen, vooral verkalkingen.

Verbazend groot is de belangstelling geweest voor de mededeeling van Josué (78) in 1903, dat het hem was gelukt, door herhaalde injekties van adrenaline, „atheromatose" bij

konijnen te verwekken; en wederom zeer groot is het getal van zijn navolgers. De proeven werden bijna alle genomen op konijnen; enkele proeven aan honden vielen negatief uit. Al spoedig is gebleken dat met adrenaline voornamelijk mediahaarden en aneurismata in de aorta te verwekken zijn, voornamelijk in het booggedeelte.

Ook deze veranderingen zijn gebleken, weinig met menschelijke arterio-sklerose overeen te komen. Onder het groote aantal onderzoekers treft men onzen landgenoot Waterman (79) aan, wiens afbeeldingen duidelijk media verkalking te zien geven.

Ten einde uit te maken, of bij deze adrenaline injekties het gif als zoodanig, dan wel de daardoor teweeggebrachte bloedsdruk verhooging, de arterie veranderingen kon veroorzaken, heeft Rassers (80) adrenaline bij konijnen in zoodanige concentratie laten invloeien, dat geen bloedsdruk verhooging intrad. De aorta bleef bij deze proeven onveranderd. Over deze kwestie is men het echter nog niet eens geworden. Er zijn vele stemmen voor de bloedsdruk verhooging en vele voor de direct toxische werking van het adrenaline.

Naast het adrenaline heeft men talrijke vaatvernauwende en bloedsdruk verhoogende middelen beproefd; ook al weer met wisselend resultaat; zonder echter werkelijke arterio-sklerotische veranderingen te verwekken.

Belangrijk zijn de even voor den oorlog gedane proeven van Loeb (81).

Loeb mengde bij honden gedurende langen tijd kleine hoeveelheden aldehyden onder het voedsel. In het bijzonder melkzuurverbindingen bleken op den duur in staat, in de aorta intima vervettingen en verkalkingen teweeg te brengen, die groote gelijkenis met de menschelijke arterio-sklerose vertoonden. Veel histologische bijzonderheden zijn niet vermeld. Aangezien melkzuur een belangrijk stofwisselingsproduct is, hoopte Loeb in deze richting verder te komen; de dood heeft hem belet zijn beloften voor verder onderzoek in te lossen.

De pogingen gedaan, om door zenuwbeschadigingen vaatver-

anderingen te weeg te brengen (doorsnijden van of laedeeren van de sympathicusstrengen en Ischiadicus Heusner (82) door Vulpian (83), Bervoets (63), Lapinsky (84), Gley en Mathieu (85)) hebben slechts vaatverdikking en intima-woekeringen tot resultaat gehad.

Uitgaande van het vermoeden, dat arterio-sklerose bij den mensch vooral door infekties teweeg zou worden gebracht, hebben weer anderen getracht, door levende of gedoode bacteriën of hun toxinen in de bloedbaan te spuiten, bij dieren dezelfde veranderingen te weeg te brengen.

De voornaamste onderzoeker op dit gebied is Saltikow (64, 65, 66, 67, 68), die ook meent werkelijk arterio-sklerose op deze wijze te hebben verwekt. In een latere publicatie (1914) echter spreekt hij het vermoeden uit, dat de door hem verkregen veranderingen in de aorta van konijnen, die hij met staphyloccen injecties behandelde, misschien ook wel tot stand zouden kunnen gekomen zijn, door de melkvoeding die hij bij deze dieren toepaste (93).

Immers inmiddels waren de resultaten bekend geworden van de proeven, waarmede men — door het teweeg brengen van stofwisselingsstoornissen — duidelijke intima woekering en vervetting kon veroorzaken.

Hierdoor wordt misschien ook verklaard, waarom andere schrijvers (Gilbert en Lion (86), Thérèse (87), Bornet en Romary (63)) slechts ontstekingen, met hun bacterie injecties, konden verkrijgen.

Anitschkow (89, 88, 90), heeft, getroffen door het feit, dat bij beginnende arterio-sklerose, de interstitiëele substantie van de intima vooral met cholesterine vetten is geinfiltreerd, getracht bij konijnen het gehalte van het bloedplasma aan cholesterine te verhoogen, door de dieren met belangrijke hoeveelheden cholesterine te voederen.

Hij zelf merkt bij zijn bespreking van deze proeven al dadelijk op, dat hij „gewaltige cholesterine mengen" noodig had, om resultaat te verkrijgen en dat dus zijn dieren in omstandigheden verkeerden, waarin een mensch nooit komt; maar hij kon

bij zijn konijnen dan toch veranderingen te weeg brengen, die veel meer op atheroomhaarden en intima vervetting geleken, dan anderen — behalve Saltikow — hadden weten te bereiken. Men kreeg wel verkalking in allerlei variaties; maar vettige degeneratie was bij konijnen in de vaten zeer moeilijk op te wekken. Later is het aan Steinbisz (91) gelukt, door voedering van konijnen met dierlijk eiwit, eveneens aorta veranderingen te weeg te brengen. Steinbisz voederde zijn konijnen met paardenlever en kon de dieren, bij dat regime, tot 3 maanden in leven houden. Zijn experimenten zijn in 2 groepen te scheiden; n.l. die waarbij enkel met lever werd gevoederd en die waarbij dagelijks — naast lever — eenig plantaardig voedsel werd verstrekt.

Bij de eerste groep — de konijnen die enkel met lever gevoederd werden — verkreeg hij veranderingen die meer in het kader van het begrip „kalkmetase" vallen. De beenderen werden broos en naast veranderingen in andere organen, traden media-nekrosen met verkalking in de aorta op.

De tweede groep echter, waar bij lever als hoofdvoedsel, eenig plantaardig voedsel gegeven werd, gaf een geheel ander beeld in de aörta. De dieren waren bij deze voedingswijze veel langer in het leven te houden. De veranderingen waren hier duidelijk intima-veranderingen met vettige degeneratie; ze zijn volgens Steinbisz sterk gelijkend op arterio-sklerotische aörta veranderingen bij den mensch.

Steinbisz meent, dat de op deze wijze door stofwisselingsstoornissen teweeg gebrachte aandoeningen van toxischen oorsprong zijn; maar bloedsdruk metingen heeft hij bij zijn proefdieren niet uitgevoerd; in hoeverre dus toch de bloedsdrukverhooging als mechanisch moment een rol speelt, valt hierbij niet uit te maken.

Ignatowski (94) bereikte ongeveer dezelfde resultaten, als Steinbisz (91), door zijn konijnen te voederen met melk en eierdooiers; alleen vond hij interstitiëele ontstekingsprocessen daabij in de nieren; zoodat zijn uitkomsten misschien meer tot de groep der resultaten, door Saltikow verkregen,

te rekenen zijn n.l. de infektieus-toxische. Met dierlijk eiwit werkten nog Starokadomski, Sobolew (95) en Stuckey (96).

Van Leersum (97) die eveneens konijnen met lever voederde, kon aantoonen dat belangrijke bloedsdrukverhoogingen daardoor optraden, maar hij vond geen aorta veranderingen; hij schrijft Steinbisz's resultaten dan ook toe aan verwisseling met spontane veranderingen die, volgens hem, bij konijnen zeer veel voorkomen. Op deze spontane aorta veranderingen bij konijnen zal elders in dit proefschrift nader worden ingegaan.

Een tweetal in den laatsten tijd verschenen mededeelingen (1922) (zie onder) maken het echter wel duidelijk, dat inderdaad, zoowel met de levervoedering, alsook met de melk- en eierdooiervoedering aortavervettingen in intima en media te verkrijgen zijn; terwijl ook mijn eigen onderzoek een positief resultaat in die richting opleverde.

M. Schmidtmann kon met de methode van Steinbisz dezelfde resultaten als deze bereiken, maar daarenboven evenals van Leersum aantoonen, dat bloedsdrukverhoogingen daarbij optreden; ja zelfs dat de intensiteit van de aorta veranderingen parallel gaat met de bloedsdrukverhooging d. i. hoe hooger de bloedsdruk, hoe sterker de aorta veranderingen.

Ook Anitschkow (98) die volgens zijn laatste werk caviae met melk en eierdooiers voederde, kon bloedsdrukverhooging aantoonen; hij meent echter dat voor het tot stand komen van aorta vervettingen, toch daarbij een overlading van het bloed met cholesterine, een conditio sine qua non is.

Zoo schijnt dus ook bij deze proeven met stofwisselingstoornissen wel duidelijk te worden, dat slechts door een samengaan van mechanische en toxische factoren, veranderingen kunnen worden verkregen, die met arterio-sklerose bij den mensch overeenkomst vertoonen; een conclusie die ook vele onderzoekers aan menschelijk materiaal in den laatsten tijd geneigd zijn aan te nemen.

HOOFDSTUK II.

Onderzoek aan menschelijk materiaal.

Waar, zooals in de inleiding reeds werd uiteengezet, bij kinderen en jonge menschen naar beginnende slagaderveranderingen werd gezocht en daarbij vooral aandacht werd geschonken aan de verkalkingen van het elastische weefsel, heb ik bij mijn onderzoek, in het voetspoor van Arne Faber (3), een ruim gebruik gemaakt, van de behandeling der praeparaten met een zilvernitraatoplossing, ten einde aldus de kleinste kalkhoeveelheden in de slagaderen te kunnen opsporen.

Onderzocht werden vooral arteriën van kinderen, zooals die in het Pathologisch instituut te Utrecht ter obductie kwamen; daarnaast werden een aantal onderzoekingen aan cadavers van oudere menschen ingesteld ten einde voorbeelden te verkrijgen van verder voortgeschreden arterio-sklerotische processen.

Alvorens over te gaan tot beschrijving der bij dit onderzoek verkregen resultaten, moge hier een uiteenzetting volgen der

a. techniek

bij het onderzoek toegepast.

De te onderzoeken slagaderen werden deels in formaline, deels in alcohol 96 % gefixeerd, of zoo noodig ongefixeerd met het ijsmikrotoom gesneden. Voor het aantoonen van kalk is formaline-fixatie ongeschikt, daar formaline onder lichtinvloed steeds kleine hoeveelheden mierenzuur vormt en dus ontkalkend werkt. Ofschoon deze ontkalkende werking van formaline mij bekend was, heb ik bij het begin van mijn onderzoek, voor korte fixatie, (ten hoogste 24 uur) gemeend het wel te kunnen gebruiken, aangezien grovere verkalkingen dan nog duidelijk aantoonbaar zijn. Al spoedig echter bleek mij, dat fijnere kalkkorreltjes in 24 uur, bij formalinefixatie, totaal verdwijnen kunnen. Een schrompelnier, ongefixeerd op het ijs-

mikrotoom gesneden, gaf met de nader te bespreken „Lapis lichtreactie" een fraaie fijnkorrelige verkalking van de glomerulus lissen te zien; de verdere vaatjes in de nier waren vrij van kalk; in hetzelfde stukje weefsel kon ik, na een dag formalinefixatie, geen kalk meer aantoonen.

Ook de tabel I, over het onderzoek aan menschen van 0—20 jaar, waarin ik opzettelijk de eerste met formaline gefixeerde gevallen opnam, vertoont duidelijk de ontkalkende werking daarvan. Onder de gevallen 1—12 toch, kon ik slechts éénmaal kalk aantoonen in de bekken arteriën van een man van 20 jaar. Onder de later in alcohol gefixeerde gevallen valt daarentegen in de bekkenvaten, in een groot aantal gevallen, de Lapislichtreactie positief uit.

Olga Schuscik (101), wier publicatie mij eerst later bekend werd, geeft ook uitdrukkelijk de ontkalkende werking van formaline als zeer aanzienlijk op. Volgens deze schrijfster werken alle fixatiemiddelen ontkalkend, behalve alcohol; ook het sublimaat, dat in de meeste techniekboeken als een geschikte fixatievloeistof voor onderzoek op kalk wordt aangegeven. Misschien berust deze werking van sublimaat wel daarop, dat het als waterige oplossing wordt gebruikt. Reeds von Kossa toch heeft op de eveneens kalkoplossende werking van gewoon gedestilleerd water gewezen.

Aangezien ik eveneens, door mijn coupe's *te lang* in gedestilleerd water te laten liggen, slechte ervaringen opdeed (wat betreft het aantoonen van kalk) heb ik ook het fixeeren met door $CaCO_3$ geneutraliseerde formaline nagelaten, omdat ook deze vloeistof te veel water bevat; en ik heb later uitsluitend in alcohol 96 % gefixeerd.

Een nadeel van deze methode is, dat arteriën in alcohol zeer hard worden; en het — vooral bij parafine insluiting — niet gemakkelijk is, voldoend dunne en ongeplooide coupe's te verkrijgen.

Voor het aantoonen van vet, werd in formaline gefixeerd; of wel, om vet en kalk tezamen zichtbaar te maken, versch materiaal met de vriesmethode gesneden.

Voor het insluiten der stukjes, werd celloidin en paraffine gebruikt, later in hoofdzaak paraffine, omdat daarmede vlugger en gemakkelijker kon worden gewerkt. Bij het onderzoek van de aorta werden op een 6-tal plaatsen stukjes uitgesneden; deze stukjes werden dan tezamen ingesloten en het zoo verkregen celloidin- of paraffine blokje op 4 à 5 plaatsen gesneden, zoodat op deze wijze een zeer groot aantal verschillende plekken in den slagaderwand tegelijk werden onderzocht. De aortastukjes werden tijdens de insluiting met een speldje tezamen gestoken, welk speldje zich na afloop zeer gemakkelijk uit het celloidin- of paraffine blok laat verwijderen. De perifeere arteriën werden op dezelfde wijze behandeld. Naast insluiting, werd veel met vriescoupe's gewerkt. De zeer smalle bandjes der arterie-coupe's die hierbij ontstaan, zijn echter moeilijk op te sleepen.

Voor het aantoonen van kalk in de coupe's werd gebruik gemaakt van de zilvernitraatreactie, door F a b e r de „Lapis lichtreactie" genoemd.

De coupe's werden hiertoe van uit gedestilleerd water gebracht in een verdunde oplossing van zilvernitraat, waarvan de sterkte mag wisselen tusschen $^1/_2$ en 3 $^0/_0$. In deze zilvernitraat oplossing worden de coupe's nu blootgesteld aan hel daglicht, zoo mogelijk zonlicht. In fel zonlicht worden, in enkele seconden al, de verkalkte gedeelten zwart. Bij donkere dagen gebruikte ik met evenveel succes de epidiascoop-verlichting (booglicht 30 ampère). Wanneer met diffuus daglicht wordt gewerkt, is het noodig langer te belichten, 15 à 20 minuten. Dikke coupe's worden dan echter door verdere zilverneerslagen reeds geel of bruin. Na de belichting worden de coupe's goed met gedestilleerd water uitgewasschen, ten einde alle zilvernitraat zorgvuldig te verwijderen; daar zij anders door neerslagen en kleurverandering lijden. Het overtollige zilver door natriumhyposulfiet te binden, zooals in de techniekboeken (102) wordt aangeraden, bleek mij onnoodig en zelfs schadelijk. Met water-uitwassching komt men zeer goed uit.

In de op deze wijze behandelde praeparaten is de kalk

gitzwart gekleurd en geeft tegen de ongekleurde coupe een fraai contrastrijk beeld. Om het overige weefsel te kleuren, heb ik in de meerderheid van de gevallen aluin-karmijn gebruikt. Ofschoon de lapis-licht-reactie met verschillende kleurmethoden — o.a. de gewone haematoxyline-eosine kleuring — gemakkelijk te vereenigen is, zoo is toch de aluin-karmijn kleuring eenvoudiger en maakt het elastische weefsel zeer dikwijls duidelijk zichtbaar, daar dit dan ongekleurd blijft. Dit is ook daarom een voordeel, omdat het aantoonen van kalk bij de elastine kleuring van Weigert niet te vertrouwen is, daar het zoutzuur in deze oplossing ontkalkend werkt.

Hoewel door het zilver-nitraat onder lichtinvloed, in de praeparaten natuurlijk een neerslag storend kan werken, is het na eenige oefening, met vrij groote zekerheid, mogelijk de kalkkorrels van die verontreiniging te onderscheiden. Toch doet zich vanzelf de vraag voor, of deze „Lapis lichtreactie" nu inderdaad een betrouwbare reactie op kalk in weefsel is.

De reactie is, zooals reeds vermeld, geenszins nieuw. Von Recklinghausen (103) heeft in 1860, als eerste, zilvernitraat gebruikt, om door reductie onder lichtinvloed de grenzen tusschen endotheelcellen enz. zichtbaar te maken.

Om kalk aan te toonen, is het het eerst met veel succes door von Kossa gebruikt bij zijn nieronderzoek. Solge en Stölzner (104) hebben in plaats van licht, voor de reductie van het zilver-nitraat, verschillende vloeistoffen gebruikt, die in de photographie voor het ontwikkelen der platen worden aangegeven. Op dezelfde wijze werkte ook in Engeland Sir Frederik Andrewes (58). Het reduceeren met licht maakt de reactie echter zoo eenvoudig en geeft zulke fraaie beelden, dat ik in die meer omslachtige werkwijze geen voordeel heb gezien.

Het is misschien wel te wijten aan den twijfel, die er terecht moet bestaan, of men wel kalk alleen met deze reactie aantoont, dat ze zoo betrekkelijk weinig is toegepast; en het is eerst Hübschmann (44) — en later vooral Faber (3) — geweest, die kon aantoonen welk een voortreffelijk hulpmiddel

deze reactie voor het arterio-sklerose-onderzoek beteekent. Schmorl (102) echter, geeft in zijn bekende techniekboekje (1921) nog de zilverreactie van von Kossa als weinig bruikbaar op.

Reeds in het vorige Hoofdstuk heb ik de woorden van Faber (3) aangehaald, om duidelijk te maken hoe in het bijzonder de veranderingen aan het elastisch weefsel met de „Lapis lichtreactie" zoo dikwijls bleken uit kalkkorrels te bestaan en hoe vorige onderzoekers deze veranderingen niet als zoodanig hebben herkend. Het is bij het bestudeeren van deze fijnere veranderingen nu, dat ik mijzelf heb moeten afvragen, of die zwarte korreltjes en zwarte lijntjes, die met de Lapis-lichtreactie aan en om elastische vezels zichtbaar worden, (zie foto's) werkelijk verkalkingen zijn. De meeste onderzoekers hebben zich over de kwestie niet druk gemaakt en zij nemen zonder meer aan, met deze methode kalk zichtbaar te maken.

Nu is bij eenigszins grovere verkalking, waarbij brokken in het weefsel liggen, dadelijk duidelijk dat inderdaad de zilverzwartkleuring zich volkomen dekt met de blauwkleuring door haematoxyline. Echter bij fijnere aandoeningen, o.a. bij de in de bekkenvaten zoo veelvuldig voorkomende verkalking van de membrana elastica interna, geeft de zilverreactie een positief zwart beeld, op plaatsen, waar de haematoxylinekleuring slechts een vaag blauw tintje geeft; ook in de spontane aortahaardjes bij konijnen (zie later) verkrijgt men met de zilverreactie een positief resultaat, waar de gewone kleuring geen kalk doet vermoeden. Dat op de plekken waar de zwartkleuring optreedt een verandering in het weefsel bestaat is duidelijk, want in tallooze seriecoupe's komt steeds op dezelfde plaats de zwarte kleur aan dezelfde elementen te voorschijn.

Zouden dus deze zwart gekleurde korrels of lijntjes langs de elastische bundels niet uit kalk bestaan, dan zou dit des te meer merkwaardig zijn; echter bij nadere beschouwing blijkt toch inderdaad wel die „Lapis lichtreactie" kalk zichtbaar te

maken en wel veel fijner, en nauwkeuriger dan de algemeen gebruikte methoden dat vermogen.

Zuivere kalkzouten (calcium phosphaat, tartraat, carbonaat en sulfaat) die ik met de zilver-nitraat-reactie behandelde, gaven zoowel in het reageerbuisje als ook in het mikroskopische praeparaat geen zwartkleuring. Het phosphaat vertoont een gele tint na lichtinwerking; er moet dus in het weefsel nog iets bij komen om de reactie zwart te doen verloopen. Nu heeft von Kossa (35) aangetoond, dat verontreiniging van calcium phosphaat met organische stoffen invloed heeft. Hij voegde bij calcium phosphaat eiwithoudende urine en verkreeg toen dadelijk het zwarte neerslag. Grootere kalkbrokken geven in het weefsel ook slechts aan de randen het zwart der reactie, terwijl het centrum ongekleurd blijft; ook hier blijkt een innig contact met de organische stof een voorwaarde. Zoo moet men dan ook aannemen, dat in het weefsel de aan organische stoffen gebonden (of met die stoffen vermengde) kalk de lapis-reactie geeft. Volgens Robl (105) vormt zich hierbij een zilvernitral-buminaat.

Achard en Aynaud (106) hebben de veronderstelling geopperd, dat het zwarte neerslag van zilver, waarmede de grenzen der endotheel cellen zichtbaar te maken zijn, daardoor ontstaan zou, dat kleine hoeveelheden chloorverbindingen (keukenzout) zich tusschen die cellen zouden bevinden. Ze hebben met suiker en glauberzoutoplossingen getracht, dat keukenzout, indien aanwezig, te verwijderen en konden toen vinden, dat na de behandeling met die oplossingen, het zwarte zilverneerslag niet meer te verkrijgen was. Ofschoon het onwaarschijnlijk was dat, gezien de oplosbaarheid van keukenzout en andere chloorverbindingen, de zilverreactie in weefsel op de aanwezigheid van die stoffen, eventueel gebonden aan de kalk, zou berusten, heb ik toch ook enkele verkalkte coupe's gedurende eenigen tijd in suiker en glauberzoutoplossingen gelegd, ten einde het keukenzout daaraan te onttrekken. De Lapis reactie bleek echter na die behandeling nog duidelijk positief.

Waar volgens onderzoekingen van Selig (107) de kalk in vaatwanden voor het overgrootste deel uit calcium-phosphaat bestaat, is het waarschijnlijk dat het zwarte neerslag door het calciumphosphaat wordt gegeven; te meer daar andere kalkzouten zich in het reageerbuisje niet anders gedragen. Nu is er volgens Olga Schuscik (101) geen kleurstof die het calciumphosphaat alleen kleurt; ook het voor kalkonderzoek zoo veelvuldig gebruikte haematoxyline is geen specifieke kalkkleurstof.

De methoden van Roehl (109) met kopersulfaat, met zwavelammonium en loodacetaat, die ik heb geprobeerd en die ik omslachtiger vond dan de „Zilver-nitraat-reactie", terwijl de resultaten minder fraai waren, zijn geen van alle specifiek voor calcium. Slechts de z.g. gips reactie wijst zeker kalk uit, maar heeft het nadeel dat de gipskristallen zich niet altijd ter plaatse vormen, zoodat voor de localisatie deze reactie niet gemakkelijk is; toch is het mij gelukt hiermede op plaatsen waar in de aorta zeer fijne korrels voorkomen, die een positieve „Lapis licht reactie" geven, duidelijk gips kristallen te verkrijgen; zoodat het bewijs dat ook deze fijnste partikeltjes uit kalk bestaan vrijwel geleverd is. Van de streep of plaatvormige aandoeningen van de membrana elastica interna, die zeer waarschijnlijk berusten op een incrustatie of omhulling van dat membraan met minimale hoeveelheden kalkzouten, kon ik echter geen gipskristallen verkrijgen; begrijpelijk omdat de hoeveelheden te klein zijn.

Ook met een andere kalkreactie, die daarin bestaat dat de coupe's langen tijd worden gelegd in een slappe (bijv. 2 pCt.) oplossing van azijnzuur, waarin ammonium oxalaat is opgelost, met de bedoeling de zgn. briefcouvert kristallen van calcium oxalaat te verkrijgen, kon ik wel zeer kleine kristallen in het weefsel zien ontstaan; maar die waren te klein om daaraan den typischen vorm der briefcouvertkristallen te herkennen. Bovenstaande reactie werd door Prof. Pekelharing voorgeslagen.

In de publicatie van Olga Schuscik vond ik, behalve de

gips en de oxalaatreactie, nog een reactie vermeld, die in de botanie zou worden gebruikt; en waarbij de coupe's worden behandeld met een oplossing van 100 pCt. kalium hydroxyde, of een mengsel van kaliloog, met een verzadigde oplossing van kalium carbonaat in de verhouding 1 : 1. Er zouden dan typische kristallen gevormd worden. Het weefsel wordt hierbij echter zoo beschadigd, dat deze laatste reactie volmaakt onbruikbaar bleek.

Zooals reeds vermeld heb ik dus de gipsreactie, bij maar eenigszins voldoende materiaal, positief bevonden; de kalkkleuringen met koperzouten en loodacetaat gaven, in tegenstelling met de haematoxylinereactie, dezelfde beelden als de lapis-reactie, zij het ook minder fraai. Voorts is na behandeling met zuur, de „lapisreactie" niet meer te verkrijgen; terwijl aan ongekleurde praeparaten soms duidelijk breuklijntjes aan de elastische vezels zijn te zien, juist waar deze de zwartkleuring geven. Dit alles is dunkt mij voldoende om aan te nemen, dat toch inderdaad de zwartverkleurde plekken met de „Lapis lichtreactie" in het weefsel verkregen, aan verkalkingen te wijten zijn; te meer daar geen andere in water onoplosbare stof te bedenken valt in het weefsel, die in enkele seconden met zilvernitraat zoo'n zwart neerslag zou geven. [1])

Ik heb over deze „Lapis lichtreactie" zoo lang uitgewijd, omdat deze in slagaderen bij den mensch op zoo jeugdigen leeftijd en zoo veelvuldig uitvalt, zooals uit de verdere beschrijving blijken zal, dat het telkens weer verbaast en men geneigd is, zich terdege rekenschap te geven, of al die fijne vaatveranderingen nu wel verkalkingen zijn.

Voor het aantoonen van vet heb ik gebruik gemaakt, zoowel van oplossing van Sudan III als ook van Scharlach R; het laatste lijkt mij iets beter te kleuren. Deze vetreactie vereischt een zeer nauwkeurige differentiatie en de fijnere vetdruppels

---

1) Bij een discussie op de vergadering der Ned. Patholoog-anatomen Vereeniging, waar deze lapis-licht-reactie ter sprake gebracht werd, werden geen nieuwe gezichtspunten geopend.

bij slagader degeneratie's kleuren zich veel slechter, dan gewoon normaal vetweefsel.

Voor zoover noodig, werd verder v. Gieson's kleuring en Weigert's elastine kleuring toegepast; deze laatste verdient volgens mij de voorkeur boven de elastine kleuring van Unna-Taenzer die ik ook beproefde.

b. Onderzoek aan kinderen.

Bij een 40-tal kinderen en jonge menschen, waarvan de leeftijdsgrens gekozen werd bij 20 jaar, heb ik naar slagaderveranderingen gezocht. Daar het mij bij dit onderzoek er niet om te doen was, de verspreiding van het verkalkingsproces door het geheele vaatsysteem na te gaan, heb ik dadelijk de verkalkingen doorgezocht, waar ze volgens opgave van Faber het gemakkelijkst te vinden zijn; n.l. in de bekkenvaten en in de aorta. Oorspronkelijk werd begonnen stukjes van de arteria iliaca externa, van de arteria iliaca interna en soms van de arteria hypogastrica in te sluiten; en daarvan dan een aantal coupe's op kalk en soms op vet te kleuren; op dezelfde wijze werden aorta stukjes behandeld.

Later heb ik de „Lapis lichtreactie" ook op de geheele intacte arterie wand toegepast en dan ijscoupe's voor controle gemaakt, zooals uit de beschrijving nog wel verder blijken zal.

Uit het onderzochte materiaal zal ik hier enkele gevallen nader beschrijven, als voorbeeld van de afwijkingen, die in de vaten werden aangetroffen.

Geval No. 21; doorsnede van de arteria iliaca interna van een jongen van 15 jaar, gestorven aan tuberculosis pulmonum, met miliaire uitzaaiing in verschillende organen. Sectie No. 188 (1921).

Lapis lichtreactie, aluinkarmynkleuring. Aan de adventitia zijn geen bijzonderheden op te merken.

Van de media zijn de spierelementen goed gekleurd en vertoonen geen afwijkingen, de membrana elastica interna echter, die als een gekronkelde lichtende band door het praeparaat loopt, is op tallooze plaatsen verkalkt; de elastische bundel

blijkt op die plekken duidelijk gestrekt te zijn, en hervat dadelijk waar de verkalking ophoudt, zijn gekronkeld verloop. De met zilver zwart gekleurde kalklijntjes zijn, door de inkrimping en kronkeling van den bundel, hier en daar gebroken en geven dan het beeld van een meerdere malen geknakte bloemstengel. Op sommige plekken ligt de intima volkomen normaal tegen de elastica interna aan en is dus de verkalking van den bundel het eenige abnormale, dadelijk in 't oog springende, verschijnsel.

Op andere plaatsen echter blijkt de elastica interna gesplitst in 2 of 3 bundels, de intima is hier enkele cellagen verdikt. De cellen van de intima hebben echter met het aluin-karmijn duidelijk gekleurde kernen. Hier is dus een hyperplastische intima woekering opgetreden, zooals die door Jores als kenmerkend voor de arterio-sklerose is beschreven. Het zg. elastisch muskuleuze karakter van deze cellaag, heb ik niet duidelijk kunnen vaststellen; maar een speciaal onderzoek op spiercellen heb ik niet ingesteld.

Maccallum heeft in den laatsten tijd ook vermeld, die muskuleuze laag in de intima verdikkingen, volgens Jores, niet duidelijk te kunnen onderscheiden. In ieder geval blijkt uit het praeparaat en uit vele andere die ik maakte, ook bij oudere menschen, dat de verdikking van de intima en de splitsing van de membrana elastica interna in meerdere lamellen, niet aan de verkalking van de membrana vooraf gaat, want op talrijke plekken is die verkalking het eenige ziekelijke verschijnsel, dat valt op te merken en is de intima overigens geheel normaal.

Tusschen de verkalkte plekken in, is aan de elastische membraan niets bijzonders te zien. Vettige degeneratie van den bundel heb ik niet kunnen vinden; in tegenstelling met Andrewes, Jores e.a. die het wel hebben gevonden, echter in een verder gevorderd stadium van het geheele proces en bij veel oudere menschen.

De *Mikrophotographieën N. 1 en N. 2, Geval N. 11*, vertoonen het beeld van een doorsnede van de arteria iliaca interna van

een jongen van 1 jaar en 7 maanden, gestorven aan diphtherie. Hier is plaatselijk een aanzienlijke verdikking van de intima zichtbaar; en voornamelijk ter plaatse van deze verdikking blijkt ook de elastica interna hier en daar verkalkt en dikwijls wederom in meerdere lagen gesplitst. In deze intima woekering konden met de Sudanreactie fijne vetdruppeltjes worden aangetroffen; maar veel minder dan men dat bijv. in een verdikte aorta-intima op ouderen leeftijd kan aantreffen. Merkwaardig is, dat wanneer men de kalk van het elastisch weefsel met zuur verwijdert, de bundel op die plekken geen verandering vertoont. In het praeparaat dat, met Weigert's oplossing speciaal op elastine werd gekleurd, waren de verkalkte plekken misschien iets lichter getint, maar uiterst weinig.

Bij beschouwing van dit praeparaat, kon ik mij niet losmaken van den indruk, dat de media met de membrana elastica interna hier plaatselijk zijn uitgeweken en gerekt; en dat op die plaats de intima woekering is opgetreden. De media is daar duidelijk dunner. Het is hetzelfde beeld dat men zoo fraai kan aantreffen in sklerotische hersenarteriën.

Geval N. 16. Jongen van 3 jaar, gestorven aan diphtherie (Sectie N. 43, 1922). Arteria iliaca communis. In het met lapis behandelde en met aluin-karmijn gekleurde praeparaat vallen in hoofdzaak weer dezelfde afwijkingen op te merken als bij vorige gevallen. Ook hier is weer op talrijke plaatsen de elastica interna verkalkt; meestal echter is hier de verkalking sterk onderbroken, zoodat overal slechts één of een halve winding van de sterk-gekronkelde membraan de kalkreactie geeft.

Hier en daar is de bundel in tweeën gesplitst; daarbij valt — zoowel in dit, als in andere coupe's die ik onderzocht — op, dat de oorspronkelijke elastische membraan bijna alleen verkalking vertoont; terwijl de niet verkalkte gedeelten daarvan, eigenaardig hel glanzend, sterk lichtbrekend tegen het overige weefsel afsteken. De secundair afgesplitste lamellen zijn veel minder sterk lichtbrekend, gewoonlijk niet verkalkt; en vallen daardoor ook minder in het oog. De intima woekering is in dit

praeparaat verder gering, slechts enkele cellagen dik en onregelmatig.

De verkalking is hier echter niet uitsluitend tot de elastica interna beperkt; ook de membrana elastica externa vertoont over een gedeelte van zijn sterk gekarteld verloop dezelfde verkalkingen, die ik reeds voor de interna heb beschreven; terwijl hier en daar ook een fijn elastisch bundeltje, in de muskuleuze media, de kalkreactie geeft.

Uit deze voorbeelden, die ik uitkoos uit een aantal gelijksoortige gevallen, blijkt, dat slagaderverkalking en een intima woekering, zooals men bij de typische arterio-sklerose der ouderen vindt, reeds bij zeer jonge kinderen voorkomt in de vaten van het bekken (zie tabel); en tevens dat het elastische weefsel in het bijzonder zeer vroegtijdig verkalkt. Intima woekering wordt steeds gevonden in vaten, waarvan de binnenste elastische membraan reeds op talrijke plaatsen verkalkt is; terwijl soms deze verkalking slechts het eenige verschijnsel is. Of een andere — en, zoo ja, welke — vorm van degeneratie aan die verkalking van het elastisch weefsel vooraf gaat, heb ik evenmin als Faber kunnen uitmaken. Het blijft goed kleurbaar voor elastine kleurstof. Vettige degeneratie heb ik er niet aan kunnen vinden. Is in sommige gevallen slechts de elastica interna aangetast, in andere blijkt duidelijk ook de elastica exerna en het verdere elastische weefsel hier en daar verkalkt. De spierelementen van de media vertoonden geen afwijkingen.

Bij het doorzien van de praeparaten stelde Prof. de Josselin de Jong mij voor, de uitbreiding van de verkalking in de vlakte na te gaan; daar de dwars-doorsnede van den slagaderwand slechts lijn- en streepvormige verkalking te zien gaf. Hij opperde het denkbeeld, dit na te gaan door de verschillende lagen van den vaatwand bijv. aan de adventia-zijde vrij te praepareeren, om zoodoende ten slotte de elastica interna over te houden en op deze dan, vlak uitgespreid, de „Lapis lichtreactie" toe te passen.

Spoedig bleek mij dat ik op zeer eenvoudige wijze ditzelfde

kon bereiken, door de vaatjes open te knippen en vlak uitgestrekt, in de zilvernitraat-oplossing aan de intima zijde te belichten. Met glasstaafjes of platinahaakjes moeten de arteriën daarbij vlak gestrekt gehouden worden, aangezien ander materiaal natuurlijk dadelijk aangetast wordt en verontreiniging geeft.

De intima is in deze bloedvaatjes van kinderen zoo dun, dat het zilvernitraat en ook het licht gemakkelijk doorgelaten worden.

Ik verkreeg met deze werkwijze beelden, zooals die op *mikrophotographie N. 3* zijn weergegeven.

De belichting moet iets langer zijn, dan bij coupe's; bijv. enkele minuten (hel zonlicht of booglicht). De bloedvaten mogen niet met leidingwater in aanraking geweest zijn en moeten dadelijk na de belichting vele malen met gedestilleerd water worden uitgespoeld; daar anders het geheele vat door neerslagen zwart wordt en alles bedorven is. Ten einde te kunnen uitmaken, of de grootere en kleinere zwarte vlekjes, die bij deze behandeling in de witte binnenvlakte van het vat zichtbaar worden, werkelijk berusten op de verkalkingen van het elastische weefsel, werden dadelijk daarop, met het ijsmikrotoom, coupe's van het aldus behandelde stuk gemaakt.

Mikrophotographie N. 4, gemaakt van een ijscoupe van het op N. 3 zichtbare bloedvat, laat zien, hoe hier inderdaad de elastica interna plaatselijk verkalkt blijkt te zijn, waarbij de kalk in plaatjes en lamellen in de membraan is afgezet.

De Foto's hebben betrekking op de bifurcatie's der art. iliacae en het onderste deel van de aorta van een meisje van 1 jaar, gestorven aan bronchopneumonie. Onderzoek N. 27. (Sectie N. 69, 1922).

Op deze wijze werden 20 gevallen behandeld.

De arteria iliaca externa bleek in de meeste gevallen vrij; de arteria iliaca communis en vooral de arteria iliaca interna met zijtakken bleken het sterkst de afwijking te vertoonen. Ofschoon ik met deze methode niet systematisch in andere vaatgebieden heb gezocht, heb ik toch verscheidene malen de

arteria carotis, de milt arterie en éénmaal de arteria mesenteria superior er mede behandeld. Alles echter met negatief resultaat.

Daar bij oudere menschen de intima geleidelijk aan dikte toeneemt, wordt het bijv. boven de 20 jaar zeer moeilijk bij vlakke belichting vlekjes te verkrijgen; de reactie gaat hier zóó langzaam, dat meestal het praeparaat door te lange belichting bedorven wordt en men beter coupe's kan maken.

Bij deze oudere menschen boven de 20 jaar verder zoekend op deze wijze, treft men geregeld weer de reeds beschreven veranderingen aan de elastische membranen aan; maar daarnaast begint hier nu de verkalking veel sterker op te treden door de geheele media, zoodat men daar beelden krijgt, zooals die door Mönckeberg (22) zijn beschreven, als sklerose der perifere vaten; de lapis-reactie toont hier een fijnkorrelige kalk-afzetting, zooals die ook in de aorta wordt gevonden. Onder de 20 jaar heb ik deze korrelige kalk-afzetting, midden in de media niet kunnen vinden.

Van 30 gevallen onder de 20 jaar, waarvan ik de bekkenvaten op kalk onderzocht, werd bij 23 een positief resultaat bereikt. 7 gevallen waren negatief. Van deze zeven waren 2 neonati aan asphysie gestorven, 1 was 3 dagen oud gestorven aan icterus haemolyticus congenitus, 2 waren 3 jaar en 19 jaar, respectievelijk gestorven aan diphtherie en tbc, terwijl één kind van 8 maanden gestorven was aan spina bifida met hydrocephalus.

Van de 23 gevallen, waarbij de lapis-reactie positief uitviel, was slechts één aan verbloeding gestorven (geval 24, vr. 17 j. Sectie 36/1922), alle anderen zijn vermeld met de diagnose infektieziekten.

Hierbij moet nog worden opgemerkt, dat bijv. in 2 negatieve gevallen, gestorven aan diphtherie en tuberculose, de vlakke uitwendige belichting, waarbij natuurlijk in een veel grooter gebied de kalk opvalt, nog niet was toegepast, zooals uit de tabel blijkt. Hier waren slechts op eenige plaatsen

coupe's gemaakt, zoodat ook deze misschien nog wel positief uitgevallen zouden zijn.

Daar ik zeer weinig cadavers kon verkrijgen van kinderen, die niet aan infektieziekten overleden waren, is het niet mogelijk aan mijn materiaal met zekerheid uit te maken, of inderdaad die infektie-ziekten van invloed zijn op de verkalkingen; al is dat wel waarschijnlijk.

Met het onderzoek naar verkalking van de aorta heb ik minder positieve uitkomsten verkregen, dit moet ten deele daaraan worden toegeschreven, dat de uitwendige belichting aan de aorta niet toe te passen is, aangezien de kalk, juist in de aorta, in het midden van de media en niet vlak onder de intima gelegen is, tenminste bij het beginnende proces.

In de 3 gevallen van 12 onderzoekingen aan de aorta, bij menschen onder 20 jaar, kon ik kalk in de media aantreffen; deze waren allen ouder dan 16 jaar. Bij zeer jonge kinderen kon ik het geen enkele maal vinden. Er is een merkwaardig onderscheid tusschen deze verkalkingen in de aorta en die in de bekkenvaten. De kalk is in de aorta als fijne lichtbrekende korreltjes te vinden, ongeveer in het midden van de media. Met de lapis-reactie blijken deze korrels gelegen in de nabijheid der elastische vezels. Vooral op plaatsen waar de vezels zich splitsen, zijn de korrels tot zwarte hoopjes vereenigd. Bij zwakke vergrooting lijkt het, of een zwarte stofstreep door het praeparaat loopt. De vezels zelf heb ik in de aorta geen enkele maal verkalkt gevonden; men ziet ze glanzend en duidelijk tusschen de zwarte kalkmassa's doorloopen. In 2 gevallen was van intima verdikking niets te zien. In 1 geval echter, N. 26 vr. 20 jaar S. 9/1922, gestorven aan typhus, was wel intima verdikking, met vettige degeneratie, te zien.

De fijne vetdruppeltjes, die Faber in deze verkalkte aorta's door den geheelen vaatwand verspreid vond, kon ik wel bij oudere personen aantreffen; echter in de 3 gevallen van beginnende verkalking bij jongeren kon ik ze niet aantoonen.

De Lapis lichtreactie heeft het groote voordeel, dat elk kalkkorreltje afzonderlijk aan den dag komt. In haematoxyline

eosine kleuringen zijn daar slechts wat vage blauwe vlekjes, of een diffuse blauwe verkleuring van de media zichtbaar. Het wisselen in tint bij de haematoxyline kleuring, is afhankelijk van de reactie van deze kleurstof zelf (Stoelzner (111)).

De bijgevoegde tabellen geven een overzicht van de onderzochte gevallen. *Tabel I* geeft een aantal onderzoekingen, waarbij met formaline als fixatie-vloeistof werd gewerkt; onder 12 gevallen werd slechts 1 maal de kalkreactie positief gevonden. Toen ik met alcohol begon te fixeeren, verkreeg ik dadelijk geheel andere resultaten, zooals die in *tabel II* zijn aangegeven.

De eerste 12 gevallen waren dus voor het kalk-onderzoek waardeloos; maar de invloed der formaline-fixatie komt er duidelijk in aan den dag.

Door dit onderzoek hoop ik voldoende te hebben aangetoond en ik ben daarmede geheel in overeenstemming met de door Faber (3) en Hübschmann (44) verkregen resultaten, dat het voornamelijk het elastisch weefsel in den vaatwand is, dat zeer vroegtijdig schade lijdt en dan verkalkt. Voorts blijkt uit mijn onderzoek, dat de invloed van infektieziekten waarschijnlijk groot is bij het tot standkomen van die laesie's aan het elastisch weefsel. Hyperplastische intima woekering, die spoedig op de degeneratie van het elastische weefsel volgt, althans in de perifere vaten, is een krachtig argument voor de opvatting, dat we in deze verkalking een der vroegste symptomen van de arterio-sklerose voor ons hebben.

Het feit dat eerst het elastische weefsel van de media (elastica interna en soms ook andere bundels) degenereert en verkalkt en dat daarop volgt een intima woekering zooals uit mijn praeparaten blijkt, is ook een sterke steun voor de theorie van Thoma. Men komt hier als vanzelf tot de voorstelling, dat het elastisch weefsel, dat geleden heeft en verkalkt is, zijn elasticiteit heeft verloren. Het vat is daardoor wijder geworden en reageert met intima woekering.

Of nu — al of niet — in deze gewoekerde intima vervetting optreedt, doet m.i. niets ter zake. Want de vettige degeneratie

is niet het begin, maar het eind van het proces. Te lang heeft men al maar studie gemaakt van de aorta, waar de vettige degeneratie van de intima zeer vroeg optreedt en het beeld beheerscht. In coupe's van perifeere arteriën, bijv. ook van hersenarteriën, ziet men de vettige degeneratie later komen; maar steeds weer is de media dun en gerekt op plaatsen waar de intima woekering het sterkst is.

Eén van de krachtigste argumenten tegen de theorie van Thoma was, dat de verandering die de media zou verzwakken niet aantoonbaar was. Deze verandering is dank zij de „Lapis lichtreactie" wel aantoonbaar; en wel in 't bijzonder aan het weefsel dat de media steun moet geven.

Hoogstwaarschijnlijk moet aan de verkalking van het elastische weefsel een toestandsverandering vooraf gaan, die tot heden aan ons oog ontsnapt. Hierdoor zou het verklaarbaar worden, dat in de aorta, intima woekeringen voorkomen, waarbij ook met lapis-reactie nog niets te vinden is in de media. Toch is het waarschijnlijk, dat de zeer lichte beschadiging der elastische elementen, die nog niet tot verkalking aanleiding heeft gegeven, ook hier reeds een lichte verwijding heeft teweeg gebracht, waarop een compensatorische intima woekering dan volgt.

Bij de dierproef reageert steeds een slagader, die wijder gemaakt wordt, met intima woekering. Welke nu de prikkel is, die de intima tot woekeren brengt en of de opvatting van Thoma daarover juist was, doet niets ter zake.

De secundair optredende vettige degeneratie bij de arteriosklerose, levert een apart vraagstuk, dat m. i. ten onrechte het arterio-sklerose vraagstuk heeft beheerscht. Hierover meer in het laatste hoofdstuk.

Het is waarschijnlijk, dat de laesie's, die bij kinderen aldus worden aangetroffen in de slagaderen, op lateren leeftijd blijven bestaan; want dezelfde aandoening der bekkenvaten kon ik bij oudere menschen aantreffen, meer of minder ont-

wikkeld en dikwijls gepaard gaande met sterke verkalking van alle media elementen.

Of de verschijnselen kunnen teruggaan, is niet goed uit te maken. De resistente elastische elementen van de gewoekerde intima zullen zeker niet zoo gemakkelijk verdwijnen.

Het merkwaardige onderscheid, dat er bestaat tusschen de verkalking van de aorta en die van de arteriën van het meer muskuleuze type, zoekt F a b e r in het verschil in anatomischen bouw van de aorta en van de perifeere arteriën. Zooals ook uit de beschrijving van mijn praeparaten blijkt, kon ik in de aorta nooit een elastische membraan geheel verkalkt vinden. Steeds waren fijne korreltjes kalk tegen de membraan afgezet; maar deze zelf loopt duidelijk tusschen de zwarte korreltjes door.

In de muskuleuze vaten daarentegen kan de geheele elastische membraan zelf, als een zwart kalklijntje, in het praeparaat zichtbaar zijn. Waarschijnlijk hebben we hier een afzetting van kalk in den bundel voor ons, dus een soort incrustatie daarvan. Voor mijn oorspronkelijke opvatting, dat een kalkpantser om den bundel zou zitten, heb ik geen steun kunnen vinden. Het feit dat ik in coupe's van een vaatwand, gesneden in twee richtingen loodrecht op elkaar, dezelfde beelden kreeg, pleit voor een verkalking, ook van het inwendige van den bundel. Het in sommige praeparaten zichtbare zeer sterk geslingerde verloop (foto N. 2) wijst ook in die richting.

Misschien is wel de kit-substantie, die de elastische vezels tot bundels bijeenhoudt, verkalkt; want het blijft merkwaardig, dat de met zuur behandelde bundels nog verder zoo intact er uitzien.

Zooals reeds in de inleiding werd gezegd, kunnen toxische, erfelijke en mechanische factoren hun invloed doen gelden op het tot standkomen van arterio-sklerotische veranderingen.

Wanneer nu in aanmerking genomen wordt, dat juist bij individuen aan infektieziekten gestorven, deze aandoeningen zoo veelvuldig voorkomen, dan zou men geneigd zijn, directtoxische beschadiging van den vaatwand, als een voorname,

zoo niet de hoofdfactor te beschouwen, die de vaatverandering teweeg brengt.

De praeparaten echter doen zien, dat in het begin de beschadiging van den vaatwand uitsluitend treft de elastische elementen daarvan, terwijl dan aan de overige elementen nog niet de minste verandering valt waar te nemen.

Dat het circuleerend toxine, in het bijzonder het chemisch zoo inaktieve, elastische weefsel zou aantasten en het spierelement bijv. zou sparen, is m. i. niet wel aan te nemen.

Veel waarschijnlijker lijkt het mij, hier een mechanische overrekking van de elastische elementen, voor de verkalking daarvan, verantwoordelijk te stellen. Daar deze kwestie's uit de anatomische praeparaten verder niet op te lossen zijn, heb ik het hier volgend proefondervindelijk onderzoek ingesteld. Ook de derde, de erfelijke factor in de aetiologie der aandoeningen zal daarbij ter sprake komen.

Conclusies.

1. *Alcohol is tot heden het eenige fixatie-middel, dat niet ontkalkend werkt.*

2. *De „Lapis licht reactie" is de meest bruikbare reactie voor het aantoonen van kleine hoeveelheden kalk in slagaderen.*

3. *Bij kinderen gestorven aan infektieziekten, komen ziekelijke veranderingen in de slagaderen van het bekken en in de aorta zeer veel voor.*

4. *Deze veranderingen zijn gekenmerkt, door een verkalking van het elactisch weefsel en woekering van de intima. Het zijn arterio-sklerotische aandoeningen.*

5. *De verkalking van het elastisch weefsel gaat steeds aan de woekering van de intima vooraf.*

6. *De vettige degeneratie is bij deze aandoeningen een secundair verschijnsel.*

7. *Het is niet gelukt, een toestandsverandering van het elastisch weefsel, die aan de verkalking daarvan voorafgaat, aan te toonen.*

8. *De verkalking van het elastisch weefsel is bij arteriosklerose waarschijnlijk het gevolg van een mechanische beschadiging van dat weefsel.*

HOOFDSTUK III.

A. Proefondervindelijk Onderzoek.

Zooals aan het slot van het vorig hoofdstuk werd gezegd, leek het mij, na hetgeen ik in de praeparaten van menschelijke slagaderen had gezien, waarschijnlijk, dat een mechanische overbelasting van het elastisch weefsel, dit weefsel zou doen verkalken; en ik heb dus allereerst proeven genomen op dieren, om na te gaan, of door overrekking van elastische bundels dezelfde beelden zouden kunnen verkregen worden, als in het vorig hoofdstuk zijn beschreven.

Waar uit de literatuur duidelijk was, dat mechanische beschadiging, in welken vorm ook, op slagaderen toegepast, tot heden nog nooit echte, op menschelijke arteriosklerose gelijkende beelden had gegeven, heb ik mij dan ook niet voorgesteld met deze, nader te beschrijven, rekkingsproeven echte arterio-sklerose bij dieren te kunnen verwekken. In de inleiding werd reeds gezegd, dat zulks ook a priori onwaarschijnlijk was.

Met deze proeven heb ik alleen gehoopt, te kunnen vaststellen, of de mechanische factor — al of niet — bij het beginnend arterio-sklerose proces een rol speelt.

Daarnaast werd een poging gedaan, om door vereeniging van mechanische rekking met een anderen schadelijken invloed, meer op werkelijke arterio-sklerose gelijkende, slagaderaandoeningen te verkrijgen; daarbij steeds lettende op het gedrag van het elastisch weefsel. Ten slotte heb ik die schadelijke invloeden alleen, dus zonder rekking, laten inwerken.

Het had voor de hand gelegen, voor deze tweede en derde proefreeks, toxische beschadigingen te kiezen; en wel — op grond van de uitkomsten in het vorig hoofdstuk — daarvoor infektieus materiaal te gebruiken. Hiervoor had ik bijv. bacterietoxinen kunnen inspuiten, zooals Saltykow (65, 66) heeft

gedaan. Waar nu echter uit de literatuur bleek, dat de door Saltykow (67) verkregen resultaten waarschijnlijk berusten op voedingsstoornissen (hij voederde zijn planten-etende dieren met melk) heb ik ten slotte ook getracht bij mijn dieren een voedingsstoornis te weeg te brengen; en heb daarvoor de proeven van Steinbisz (91), die zijn konijnen met lever voederde, tot basis genomen. Ik had dan het voordeel, dat ik als nevenresultaat van mijn onderzoek er toe kon bijdragen deze levervoedingskwestie tot wat meer klaarheid te brengen, aangezien van Leersum (97) geen verandering daarmede had kunnen verkrijgen.

a. Rekkingsproeven.

Ten einde een mechanische overrekking van het elastische weefsel te weeg te brengen, welke de meeste overeenkomst heeft met rekking, door verhooging van den bloedsdruk te weeg gebracht, werd toegepast een methode, die naar mij later bleek ook reeds door Malkoff (70) gebruikt was. Bij een tweetal honden heeft Malkoff, door invoering van een canule in een zijtak van de arteria carotis, deze arterie, na afklemming, door opspuiting met physiologische zoutoplossing onder hoogen inwendigen druk gerekt.

Daar honden te lastig en te kostbaar waren, heb ik met konijnen gewerkt.

Konijnen hebben wel het voordeel, dat verkalking bij die dieren zeer snel optreedt, maar het kleine kaliber der slagaderen maakte het proefnemen daarmede niet gemakkelijk.

Voor de proeven werden gekozen jonge, even volwassen dieren, waarvan het gewicht wisselde tusschen 1600 en 2000 gram. De dieren werden ten deele op de markt gekocht, ten deele waren ze in den stal van het Pathologisch Instituut geboren. Voeding en verzorging geschiedde door een geoefend bediende en werden dagelijks door mij gecontroleerd.

Voor de oprekking werd in een deel der gevallen steeds de rechter arteria cruralis, in een ander deel de buikaorta gekozen.

Op de gebruikelijke wijze in rugligging vastgebonden, werden

de dieren, op de plek waar geopereerd moest worden, geschoren, met water en zeep gewasschen en met verdunde jodium tinctuur bestreken. De narcose geschiedde met aether. Wanneer deze narcose wat handig wordt uitgevoerd, wordt ze door de dieren zeer goed verdragen.

Voor het onder hoogen druk brengen van de arteria cruralis, werd een snede gemaakt van af het midden van het ligament van Poupart, tot aan de binnenzijde van het kniegewricht, zoodat de arterie over een betrekkelijk grooten afstand kon worden blootgelegd. Het vat werd hierna zorgvuldig vrij gepraepareerd; ook de zijtakken werden opgezocht en van omliggend weefsel ontdaan. Alles werd zoo steriel mogelijk uitgevoerd.

De arteria cruralis geeft bij het konijn, onder het ligament van Poupart, enkele zeer fijne zijtakjes af en splitst zich even boven de knie in een vrij zwaren tak, de arteria saphena magna en de veel nauwere arteria genu superficialis. (Krause (112)).

De hoofdstam nu werd, onder het ligament van Poupart afgeklemd; de arteria saphena magna werd eveneens afgeklemd en de dunne arteria genu superficialis voor de opspuiting van het aldus afgesloten gebied gebruikt. Hiertoe werd een fijne naald van een injectiespuit in deze arteria genu sup. gestoken, vervolgens werd op deze naald een injectiespuit geplaatst van 20 cc. inhoud, gevuld met Ringersche vloeistof. De kleine zijtakjes bleken in de praktijk niet te behoeven te worden afgeklemd, want door een matige druk op de spuit uit te oefenen, kon nu het tusschen de klemmen geisoleerd gedeelte van het vat naar believen worden uitgerekt. De injectienaald kon door een ligatuur in de arterie worden bevestigd, om het terugvloeien langs de naald van de vloeistof te voorkomen; maar meestal bleek het voldoende, naald en arterie tezamen in een grof anatomisch pincet te vatten, waarmede tijdelijk een voldoende afsluiting werd verkregen, om de spanning korten tijd te bewaren. De ligatuur behoefde dan niet te worden verwijderd, wat moeilijk is; en

het vat kon na de opspuiting worden behouden voor de circulatie. Wanneer het gaatje in den arteriewand gemaakt, niet te groot is, sluit zich dat zonder al te veel bloedverlies, in korten tijd. De druk waaronder werd ingespoten werd met de hand geregeld. Omdat de vaatjes aan den poot van een konijn zeer klein zijn, kon de druk niet worden gemeten; maar daar het om duidelijke overrekking te doen was, en dus om een abnormale spanning, was de drukhoogte niet van veel belang. Meestal werd, op het oog, het vat tot ongeveer den dubbelen omvang opgespoten en in dien toestand gehouden, tot de spuit door lekkage langs de pincet was leeggeloopen. Dit duurde circa een halve minuut.

Na afloop werden de klemmen weggenomen en kon de circulatie zich herstellen. Het vat bleek na deze opspuiting dan duidelijk verwijd; de bloeding uit het gaatje van de injectiespuit was bij deze kleine arterie gewoonlijk gering en het gaatje sloot zich van zelf.

Eénmaal werd in plaats van de arteria cruralis, de arteria carotis gebruikt; maar de opspuiting van uit een zijtak is daar veel moeilijker, omdat de arterie dieper ligt.

De wond werd door hechting gesloten en bedekt met een collodium verband.

De dieren herstelden zich van dezen ingreep zeer snel; soms begonnen ze na eenige uren reeds weer te eten. Slechts driemaal trad een oppervlakkige infektie van den naad op, die echter zeer spoedig geweken was.

Voor het opspuiten van de buikaorta werd, in hoofdzaak, op dezelfde wijze te werk gegaan. De ingreep was wel is waar veel zwaarder, maar werd meestal goed verdragen. Nadat de buik geopend was, werden de darmen er buiten gebracht; vervolgens werd de buikaorta opgezocht en het onderste gedeelte daarvan, vanaf de arteria renalis, vrij geprepareerd; eveneens zoo ver mogelijk de beide art. iliacae. De aorta werd zoo hoog mogelijk afgeklemd en tevens de linker art. iliaca. Vanuit de rechter art. iliaca werd dan opgespoten. Bij het invoeren van de naald moest hierbij er zorgvuldig op gelet worden, geen

te groot gat te maken in den wand, aangezien anders een doodelijke bloeding optrad.

De buikaorta werd op deze wijze op het gevoel en op het oog uitgerekt. De doseering was daarbij zeer moeilijk; en zooals uit de preparaten bleek, werd in vele gevallen te sterk gerekt. Of de arterie goed was vrij geprepareerd, was van veel invloed. Het omgevende bindweefsel bleek een steun voor den arteriewand te zijn. Ofschoon de darmen geruimen tijd buiten den buik moesten blijven, konden de dieren ook van deze operatie zich zeer goed herstellen.

Op deze wijze werd bij een 10-tal konijnen de arteria cruralis opgespoten en bij 5 andere de buikaorta. De dieren werden van 10 tot 165 dagen in leven gelaten. De duur van de proeven was willekeurig; meestal doodde ik de dieren op een moment, dat er tijd was voor onderzoek. Wat er met de arterie gebeurde, de eerste dagen na de oprekking, heb ik alleen uitwendig bekeken; de arterie bleek enkele dagen na de operatie nog duidelijk verwijd.

Wanneer de dieren gedood waren, werd steeds de rechter en de linker arteria cruralis en de geheele aorta voor onderzoek er uit genomen.

Als voorbeeld van wat gevonden werd, moge hier de volgende beschrijving dienen:

Konijn Serie C N. 5, afgemaakt 87 dagen na de oprekking.

De rechter arteria cruralis, welke gerekt geweest is, blijkt grijs, verdikt van wand en verloopt iets geslingerd. In het geheele gebied van de operatie is vrij veel bindweefsel woekering; de arterie voelt bij uitwendige betasting niet hard aan. De linker arteria cruralis vertoont geen bijzonderheden. De aorta blijkt na openknippen geheel glad, zonder bijzonderheden.

Van de beide art. crur. en van de aorta worden op meerdere plaatsen coupe's gemaakt. In coupe's van de aorta die hier dus ook niet opgespoten geweest was en van de linker cruralis worden geen afwijkingen gezien. In geen enkele der onder-

zochte linker arteriae crurales — dus in de controle arterie — werd ooit een afwijking gevonden.

De rechter arteria cruralis echter vertoont sterke afwijkingen. Dwarscoupe's van dit vat werden in serie's aangelegd; met de „Lapis licht reactie" behandeld en vervolgens met aluinkarmijn gekleurd.

Het lumen van het vat is duidelijk wijder dan links. De intima is concentrisch zeer sterk verdikt; op sommige plaatsen overtreft deze intima de totale wanddikte van de arterie. De cellen van deze verdikte intima zijn goed kleurbaar, met duidelijke kernen en hebben het voorkomen van jonge bindweefselcellen.

In het op elastine gekleurde praeparaat wordt een dicht vertakt net van elastische vezels in de intima zichtbaar.

De membrana elastica interna is gerekt, duidelijk minder geslingerd; en hier en daar zijn van de membraan enkele gedeelten verkalkt, zooals dat in de *Mikro photographiën 5 en 6* te zien is. Deze verkalkingen wijken in geen enkel opzicht af, van die welke in menschelijke arteriën werden gevonden, alleen zijn ze gering in aantal en nemen ze slechts een klein gedeelte van de membraan in. Hierbij moet worden opgemerkt, dat deze verkalkingen het resultaat zijn van een slechts éénmaal toegepaste overrekking van de membraan; en dus niet door geleidelijke en langdurige overbelasting zijn ontstaan, zooals dat bij de menschelijke arterie-verkalking werd verondersteld. In scheef getroffen coupe's kon fraai het plaatvormig karakter dezer aandoening worden gezien.

De verdere media vertoont hier en daar grootere kalkbrokken; door de sterke rekking zijn daar waarschijnlijk nekrosen in den wand ontstaan, die daar later zijn verkalkt. Aan den rand van die brokken zet de verkalking zich langs de elastische bundels voort.

Wanneer een coupe met zuur werd ontkalkt en vervolgens op elastine gekleurd, dan bleek op deze sterk verkalkte plekken in de media ook het elastisch weefsel te gronde gegaan; en

er bleven hiaten in het praeparaat over, zooals die in *Mikrophotographie N. 7* zichtbaar zijn.

Deze verkalkte, nekrotische plekken in de media waren in een aantal coupe's te zien, als bewijs dat ik daar te sterk had gerekt; terwijl ook hier en daar de membrana elastica interna afgescheurd was.

Van een 10-tal konijnen, werd de Rechter arteria cruralis aldus bewerkt; bij 4 van deze kon duidelijk een verkalking van de membrana elastica interna worden vastgesteld, als gevolg van die rekking; de linker cruralis bleek geheel normaal. Zorgvuldig werd er op gelet, dat nooit coupe's werden gemaakt van een plek, die afgeklemd was geweest. Een constant verschijnsel, dat in alle 10 arteriën gevonden werd, was een sterke woekering van de intima.

De splitsing van de elastica interna in meerdere bundels was slechts hier en daar zichtbaar; maar veel minder dan men dat bij de arterio-sklerose kan waarnemen; toch werd dit — door Jores als zoo kenmerkend opgegeven — verschijnsel duidelijk gevonden, vooral in de praeparaten van de opgerekte aorta's.

Enkele malen werden stukjes van deze arteriën in gelatine ingesloten met 't ijs-mikrotoom gesneden (Methode Heringa (113) en op vet gekleurd; steeds echter met negatief resultaat. Thrombose werd in de vaten niet aangetroffen.

Bij 5 konijnen werd de buik-aorta opgespoten. Bij één daarvan (konijn G 5) bleek de verkalking na 32 dagen zoo sterk, dat het opgerekte stuk in een hard kalk pijpje was veranderd. Na ontkalking werden coupe's gemaakt. De media was op talrijke plaatsen in een kalkplaat veranderd geweest; zeer duidelijk was de gewoekerde intima. Als een tweede concentrische band van dezelfde dikte, als de oorspronkelijke media, bekleedde deze den binnenwand van het sterk verwijdde vat. In de intima werd geen verkalking en ook geen vet gevonden. Slechts bij één konijn (Serie G N. 2) kon een fijn korrelige kalkafzetting langs de elastische bundels in de media worden gezien; terwijl hier en daar grootere kalkbrokken optraden. Herhaaldelijk kon ook in andere praeparaten gezien worden,

dat op de plaats waar de media verkalkt was, juist een woekering van de intima optrad, met splitsing van de elastica interna. De media bleek hier door rekking beschadigd en uitgeweken. In praeparaat G 5 was de media concentrisch uitgeweken; in andere waren meer plaatselijke elementen gescheurd.

In het algemeen zijn deze aorta proeven te ruw gebleken, om de fijnere verkalking te bestudeeren. Slechts in één praeparaat kon de fijnkorrelige afzetting langs het elastisch weefsel, zooals dat bij den mensch wordt aangetroffen worden gevonden. De borst aorta die dus niet gerekt was, was bij alle dieren glad en mikroskopisch zonder bijzonderheden.

b. Proeven met Levervoeding.

Het is uit de proeven van v. Leersum (97) en vooral ook uit de in den allerlaatsten tijd verschenen publicaties van Smidtmann (99) en Anitschkow (98) wel gebleken, dat de voedingsstoornis, die door de voedering, met dierlijk eiwit, van plantenetende dieren wordt veroorzaakt, wel niet heelemaal kan worden gerekend tot de giftige invloeden, die het vaatstelsel aantasten. Immers alle drie de schrijvers geven aan, dat belangrijke bloedsdruk verhoogingen daarbij kunnen optreden. De omstandigheden, waaronder hier de beschadiging van het vaatstelsel wordt verkregen, zijn dus samengestelde. De veranderingen gelijken echter, volgens de beschrijving van Steinbisz (91), zoo zeer op menschelijke arterio-sklerose, dat ik het van belang vond, ook hierbij met de lapis-reactie het gedrag van het elastische weefsel ten opzichte van kalk na te gaan.

Als hoofdvoedsel voor negen konijnen werd bij deze proef gekozen, een poeder van gedroogde paardenlever.

Paardenlever werd gekozen, omdat die het goedkoopst verkrijgbaar was. De levers werden met een vleeschmolentje tot een brei fijn gemalen en vervolgens in een droge sterilisator, op vlakke schalen, bij circa 100° gedroogd tot een korrelig poeder. Dit droge poeder kan dan gemakkelijk gedurende langeren tijd in een stopflesch worden bewaard. Voor de voedering werd de

lever met wat water en een klein stukje brood tot een papje verwerkt. De op deze wijze toebereide lever werd door de dieren vrij goed gegeten, meestal echter pas als ze flink honger kregen. Geen enkel heeft dit voedsel absoluut geweigerd. Bij enkele levervoeding zonder meer gingen mijn konijnen echter snel achteruit en vermagerden sterk. Steinbisz heeft, om de dieren langer in leven te kunnen houden, een weinig plantaardig voedsel bij de lever verstrekt; deze gemengde voeding werd veel beter verdragen; en waar de duur van de proef er door kon worden verlengd, gaf ze ook andere resultaten.

Ik ben dus ook al spoedig begonnen, bij de lever een stukje wortel, of wat gras te voederen. Toch moest bij enkele dieren van tijd tot tijd de levervoeding geheel worden gestaakt, om ze in leven te kunnen houden; en ten slotte zijn de meesten spontaan gestorven.

Op dat bijvoederen van een weinig plantaardig voedsel legt Steinbisz zeer veel gewicht; en de op arterio-sklerose gelijkende aorta veranderingen kon hij alleen bij de op deze wijze gevoederde konijnen verkrijgen. Alvorens nu op de resultaten, met deze voedingsproeven verkregen, in te gaan, moet ik nog vermelden, dat ik bij drie van de negen, op deze wijze behandelde, konijnen ook weer de rekking van de arteria cruralis heb toegepast, om te zien, of de vereeniging van mechanische beschadiging met voedingstoornis nog andere beelden zou geven. De praeparaten geleken echter absoluut op die, welke bij opspuiting zonder meer waren verkregen. In twee van de drie praeparaten was wederom de verkalking van de elastica interna fraai te zien; maar aangezien hier levervoeding was toegepast, heb ik ze niet bij het resultaat van eenvoudige mechanische beleediging vermeld.

De veranderingen, die met de veranderde voeding verkregen werden, geven inderdaad steun aan de opvatting van Steinbisz, dat de langere duur van de proef van invloed is op het resultaat. Van de negen konijnen werden drie afgemaakt na 67 dagen, 5 andere stierven binnen dien tijd en 1 werd gedurende 196 dagen in leven gehouden.

Bij acht dieren werd de opengeknipte aorta bij uitwendige beschouwing glad bevonden. Tot mijn spijt werd het, vlak bij de kleppen gelegen, gedeelte van de aorta hier wel eens wat te ver van het hart afgeknipt en aldus een circa ½ c.M. lang stukje aorta niet bekeken. Bij mijn nader te beschrijven onderzoek naar de spontane afwijkingen bij het konijn, is mij later gebleken, hoe juist een gebied waarin spontane veranderingen bij uitstek voorkomen, daardoor niet werd onderzocht.

In 4 van deze acht aorta's werden mikroskopisch kleine vrij omschreven verkalkte plekjes gevonden. Verkalkte elastische bundels voerden soms naar die haardjes toe en straalden daarin uit. Deze plekjes waren — zoowel in buik- als borstaorta te vinden — in de media gelegen; dikwijls bleek, wederom ter plaatse van die mediahaardjes, de intima juist iets gewoekerd te zijn.

Bij 4 konijnen, was mikroskopisch niets abnormaals te vinden (zie tabel).

Een zeer typisch beeld, gaf echter te zien, de aorta van het konijn, Serie B N. 1, dat 196 dagen, dus langer dan ½ jaar bleef leven. Dit dier at de lever goed en kreeg geregeld stukjes wortel als bijvoeding; van tijd tot tijd werd — bijv. voor een week — de levervoeding gestaakt en gewoon voedsel gegeven, dat 's winters bestond uit wortelen ,haver en brood en 's zomers uit gras, haver en brood. Ten slotte stierf het dier vrij plotseling spontaan.

In de aorta van dit konijn werden, over een groot gedeelte van de intima in de borstaorta en ook op enkele plekken in de buikaorta, geelwitte, boven het oppervlak uitstekende, vlekken aangetroffen. Vooral het booggedeelte was bijna geheel ingenomen door deze, inderdaad als atheroom uitziende, massa's; al was een localisatie om de groote takken niet duidelijk. Van deze aorta werden ijscoupe's gemaakt, die zoowel met de Lapis lichtreactie werden behandeld, alsook op vet werden gekleurd; terwijl voorts ook op de gewone wijze ingesloten praeparaten werden gemaakt.

De intima was sterk verdikt en bleek, in de aluin-karmijn praeparaten, te bestaan uit jonge bindweefsel cellen, waarvan het protoplasma en ook de ruimten tusschen deze cellen een groot aantal holten vertoonden. In de Sudan-praeparaten bleek, dat deze openingen met vetsubstantie's gevuld waren. De intima was sterk vettig gedegenereerd. Kalk was er niet in aan te toonen. In de media echter, waren overal groote kalkhaarden zichtbaar, die duidelijk ontstaan waren door samenbakken van de oorspronkelijk verkalkte elastische vezels. Aan beide zijden zette de verkalking zich nog, van uit den grooteren haard, langs de elastische vezels voort, als de pooten uit het zwarte lichaam van een spin. Rondom deze haarden waren tallooze vetdruppeltjes door de media verspreid. Op de grens van intima en media waren groote cellen te zien, die op kraakbeencellen geleken. Ontstekingsverschijnselen werden niet gevonden; in de adventitia was niets bijzonders te zien.

In tegenstelling met wat bij den mensch wordt gevonden, bleken hier de elastische bundels van de aorta wel in hun geheel verkalkt en niet door fijne kalkkorreltjes omgeven.

Anemysmata waren aan deze aorta niet te zien; de nierarteriën waren niet verkalkt en in de lever was geen cirrhose. Steinbisz vond dit enkele malen bij zijn dieren. Wel werden in het nierweefsel, enkele kleine infiltraten aangetroffen.

Merkwaardig is de beschrijving, die Steinbisz van de verkalking bij deze proeven geeft. Hij paste de zilvernitraatreactie niet toe, maar kleurde met haematoxyline. Volgens hem, verkalken in de media de spiervezels eerst. Tusschen deze parallel verloopende, verkalkte spiervezels loopen dan de elastische vezels nog „teilweise erhalten" door; maar in de buurt zijn ze eigenaardig lang gestrekt; niet meer geslingerd.

Deze strekking kan echter „kaum als primaire Veränderung gedeutet werden". Uit mijn praeparaten blijkt nu, dat deze strekking van de elastische vezels in de buurt van den kalkhaard, het gevolg is van een verkalking van die bundels. Aan-

gezien deze verkalkte bundels zich in den haard voortzetten, en daarin dikwijls nog fraai parallel aan elkaar blijven verloopen, is het m. i. ook hier weer het elastische weefsel, dat het eerst schade lijdt. Dat in de elastine praeparaten de bundels nog „teilweise erhalten" kunnen zijn, is gebleken zeer goed mogelijk te zijn.

Van deze reeks van negen konijnen, hebben dus vier het type vaatverandering vertoond, dat — door levervoeding alleen — door Steinbisz werd verkregen; en één het type, dat bij langeren tijd, gemengde voeding ontstond.

Waarschijnlijk heb ik deze konijnen te sterk met lever aangepakt en te weinig bijvoedsel verstrekt, waardoor dan ook vele spontaan stierven.

Bij het konijn B N. 1 vond ik, behalve vettige degeneratie, ook nog dezelfde verkalkingsverschijnselen, als bij de overige vroeger gestorven dieren; deze verkalking wordt door Steinbisz bij dit type niet vermeld.

De plaatselijke, omschreven kalkhaarden in de aorta, zooals die bij de dieren gevonden werden, komen zeker bij de beginnende arterio-sklerose niet voor. Maar de verkalking van de elastische bundels er om heen, de intima woekering juist bij die haarden, zijn toch verschijnselen die in de richting van arterio-sklerose wijzen.

De atheromatose, die bij één konijn werd gevonden, na een langen duur van de proef, is ook niet geheel gelijk aan die, welke bij den mensch wordt gevonden. De groote, met vet gevulde holten, de eigenaardige, op kraakbeencellen gelijkende vormsels, zag ik bij den mensch nooit.

Maar het feit, dat de levervoeding toch verschijnselen in de vaten bij konijnen geeft, die verschillende elementen met menschelijke arterio-sklerose gemeen hebben (primaire verkalking van het elastisch weefsel, woekeringen van de intima met secundaire vettige degeneratie) wijst misschien in de richting van een stofwisselingsstoornis, als mogelijke oorzaak van arterio-sklerose.

Bij het doorlezen van de beschrijving, die Steinbisz en Ignatowsky geven van de mediahaarden, die zij met hun voedingsproeven verkregen, trof mij, dat haarden in een deel der gevallen bij uitstek vlak bij de aorta kleppen werden aangetroffen; en voorts dat, zooals Steinbisz vermeldt, de eenigszins in het vaatlumen uitstekende haarden, zich in latere stadiën afplatten en centraal inzinken. In deze centrale inzinking werden dan parallel verloopende kalkplaatjes aangetroffen. Ik had n.m. de beschreven verschijnselen bij spontaan voorkomende laesies in den aortaboog bij konijnen gevonden. Toen nu ook nog van Leersum (97) vermeldde, geen aandoeningen met lever te kunnen opwekken; en de door anderen verkregen aandoeningen, voor spontane veranderingen verklaarde, leek het mij van belang hier nog een onderzoek te laten volgen over:

c. Spontane arterie veranderingen bij konijnen.

Over het voorkomen en over de veelvuldigheid van spontane arterie veranderingen bij konijnen, zijn de meeningen in de literatuur zeer verdeeld. Reeds de onderzoekers, die met adrenaline injectie's hebben gewerkt, merkten, dat spontaan bij het konijn in den aortaboog veranderingen kunnen worden aangetroffen, die op de door adrenaline verkregen aandoeningen geheel geleken. Kaiserling (n. Saltykow (63)) heeft zelfs gemeend, dat steeds spontane veranderingen voor het resultaat van adrenaline proeven zijn aangezien. Ofschoon deze meening door anderen wordt bestreden, bleek mij toch, dat men bij de beoordeeling van de resultaten met konijnenproeven verkregen, zeer voorzichtig moet zijn. Merkwaardig is de geweldige tegenstrijdigheid in de opgaven, over de veelvuldigheid van die spontane veranderingen, in de literatuur. Steinbisz (91) vond ze slechts 2 maal op een materiaal van 500 dieren. Metschnikoff (63) vond ze bij 6 % van zijn laboratoriumkonijnen. Miles (114) kon bij 60 % van zijn

gevallen spontane sklerose vinden, Kalambarow (115) vond ze in 10 %, terwijl Loeb (63) geen enkele maal onder 280 konijnen iets vond. Evenzoo geven Hedinger, Saltykow en Trachtenberg (allen 63) op, nooit eenige spontane verandering bij hun dieren te hebben aangetroffen.

Nadat ik zelf bij één van mijn controle konijnen, waarmede dus niets was gebeurd, in den aortaboog kleine witte, wratvormige verhevenheden had opgemerkt, waarvan het centrum centraal was ingezonken en die gelegen waren zeer dicht bij de aortakleppen, gaf mij een publicatie van Jürgens (116) den laatsten stoot tot een onderzoek naar spontane veranderingen bij het konijn.

Jürgens heeft n.m. bij konijnen kunstmatig longoedeem opgewekt, door injektie van chloramine. Door eerst atropine bij zijn dieren in te spuiten, kon hij zeer hooge doses chloramine geven. Daarbij vond hij, behalve longoedeem, eigenaardige veranderingen in den aortaboog, die hij ook door het chloramine denkt te weeg gebracht te hebben, en die hij — omdat zijn proeven slechts enkele minuten duurden — bestempelde met den naam van „Augenblicks Herde'. Nadat ik de spontane haarden, door mij gevonden, mikroskopisch had onderzocht en uitwendig bekeken, bleken mijn bevindingen volkomen te kloppen met de beschrijving en de afbeeldingen, die Jürgens geeft van zijn „Augenblicks Herde", door chloramine veroorzaakt. Ook met andere oxydatiemiddelen zou het mogelijk zijn, deze haarden te verwekken. Van 10 konijnen, die met chloramine behandeld waren, vertoonden 7 de haarden en 3 waren vrij (Jürgens).

De aandoening bestond in kleine, wratvormig verheven plekjes in het booggedeelte van de aorta, vlak bij de kleppen. De grootere daarvan vertoonden centraal een inzinking. De allerkleinste plekken waren slechts met een loupe te zien. Mikroskopisch vertoonden de coupe's plaatselijk een verward dooréénloopen van de elastische bundels, waartusschen hier en daar pyknotische kernen en nekrotische spiercellen zouden liggen. Zooals reeds vermeld, vond ik hetzelfde bij de spontane

veranderingen die ik onderzocht; maar daarenboven vond ik daarin een uitgebreide verkalking van het elastisch weefsel — niet alleen in den bodem van de kratervormig ingezonken mediahaardjes — maar zelfs in de kleinste plekjes, waaraan eigenlijk bij gewone haematoxyline-eosine kleuring, slechts een veranderd verloop van het elastisch weefsel, op een aandoening van den wand wees. Daar Jürgens bij 7 van 10 konijnen — dus in 70 % — „Augenblicks Herde" vond, was het van belang na te gaan, of deze spontane haardjes ook in zoo groot getal voorkomen; aangezien ik de meening had, dat we hier een verwisseling met spontane arterie veranderingen voor ons hebben. Daartoe werden 35 aortae van gezonde konijnen waarmede geen storende proeven waren verricht en welke Prof. Magnus zoo vriendelijk was mij af te staan, onderzocht.

Bij 10 van deze 35 konijnen werden in de aorta, meestal vlak bij de kleppen, dezelfde haardjes gevonden, die Jürgens als het resultaat van chloramine injectie beschrijft.

Meestal waren de witte wratvormige en vooral kratervormige wandverdikkingen al met het bloote oog zichtbaar; andere kleinere haardjes werden met de loupe gevonden. Wanneer de aandoening sterk was en dus meerdere haardjes konden worden gezien, bleken sommigen ook minder verheven en meer vlak uitgebreid; de wand leek alleen daar ter plaatse wat ruw.

Steeds bleef de aandoening tot het booggedeelte beperkt; in de verdere borstaorta werd niets gevonden. Daar de gedoode dieren nog voor andere doeleinden moesten worden gebruikt, kon het verdere vaatsysteem niet onderzocht worden.

Mikroskopisch bleken de kratervormige ingezonken, verheven wratjes te bestaan uit een bodem van nekrotisch weefsel, waarin eenige parallel verloopende, verkalkte elastische membranen als zwarte plaatjes met de „Lapisreactie" zichtbaar werden; daar omheen was dan bindweefsel gewoekerd; de intima was over deze haardjes verdwenen. Vet kon er niet in worden aangetoond. Steinbisz beschrijft dergelijke aandoeningen ook bij zijn konijnen, die met lever gevoed waren; en al mag men veilig aannemen, dat de levervoeding inderdaad specifieke

verkalkingshaarden op tallooze plaatsen in het vaatsysteem te weeg brengt, toch kreeg ik den indruk, dat hier en daar spontane veranderingen mede onder de resultaten van de voedingsproeven zijn opgenomen; vooral wanneer het gebied vlak bij de aorta kleppen mede in het onderzoek wordt betrokken. Behalve deze eenigermate wratvormig verheven haardjes, bleken veel kleinere plekjes, die uitwendig slechts met de loupe konden worden gezien, meer midden in de media gelegen te zijn. De plekjes bestonden slechts uit een kleine plaatselijke verkalking van elastische bundels, die waarschijnlijk daardoor wat verward en zeer geslingerd verloopen.

Op andere plaatsen waar de vaatwand er alleen wat ruw uitzag, bleek over grooten afstand het elastisch weefsel van de binnenste helft van de media verkalkt te zijn; een rij van 6 à 7 bundels was hier en daar gestrekt en verkalkt, maar de bundels liepen parallel. Het beeld geleek eenigermate op een geslingerde notenbalk. Het weefsel tusschen deze verkalkte bundels en ook in een smalle zone er om heen was hyaline gedegenereerd.

Ten einde de inwerking van chloramine op de aorta na te gaan en eventueel gevonden haarden met de spontane te kunnen vergelijken, heb ik ook dat middel ingespoten.

Voor deze proef waren in het instituut beschikbaar twee groote gezonde op de markt gekochte konijnen en een jong, ietwat slecht gegroeid maar overigens levendig dier, uit een nest, dat in den stal geboren was.

Het chloramine T [1]) werd, dank zij de vriendelijke bereidwilligheid van Prof. van Romburgh, in het Organisch Chemisch Laboratorium der Utrechtsche Universiteit speciaal voor mijn proeven bereid. Het is een wit kristallijn poeder, dat niet al te best in water oplosbaar is.

De inspuitingen werden gedaan volgens de beschrijving van Jürgens. Eén uur voor de chloramine inspuiting werd onderhuidsch 100 mgr. atropine per K.G. ingespoten.

---

1) Chloramine, de natrium verbinding van para-toluol-sulphon-chloramid is een wit, kristallijn poeder, dat circa 12 % chloor als werkzaam bestanddeel bevat.

Het chloramine werd (in physiologische zoutoplossing) in een oorvena gespoten; de dosis wisselde tusschen 150 à 200 mgr. per K.G.; dit zijn de hoogste doses die Jürgens heeft gegeven.

Twee dieren stierven na deze laatste inspuiting binnen 10 minuten, het derde pas na 20 minuten.

Bij de sectie werd bij alle drie heftig longoedeem aangetroffen. In de aorta van het eerste jonge konijn, dat in den stal van het instituut was geboren, waren talrijke haardjes in den aorta boog aanwezig; de aorta van de beide andere konijnen was echter zoowel bij uitwendige beschouwing alsook mikroskopisch vrij van eenige afwijking.

De haardjes bij het eerste konijn gevonden kwamen uitwendig en mikroskopisch volkomen overeen met de beschreven spontane haarden. Daarenboven bleek dat 4 konijnen uit hetzelfde nest, die niet met chloramine waren behandeld, allen in vrij aanzienlijke mate haarden in den aorta boog vertoonden. Al deze dieren waren tenger, langzaam gegroeid, en twee ervan hadden een levercirrhose. Ofschoon ze wel levendig en en gezond schenen, bleken deze dieren toch alle een aorta aandoening te hebben, die echter uitsluitend tot het gebied vlak bij de kleppen beperkt bleef.

Hoewel het aantal dieren waarbij chlooramine werd ingespoten wel zeer klein is, blijkt toch wel duidelijk, dat de als „Augenblicksherde" beschreven aandoeningen niets met chlooramine te maken hebben, maar eenvoudig spontane afwijkingen zijn; immers twee dieren bleven geheel vrij en één bleek uit een familie, waarvan alle leden de afwijkingen spontaan vertoonden.

Daarenboven bleken 10 van 35 willekeurig gekozen konijnen dezelfde haarden in de aorta te hebben.

Misschien zijn deze spontane veranderingen de resten van een door (bij konijnen zeer veel voorkomend) coccidiën veroorzaakt ontstekingsproces; of ook is hier misschien erfelijke minderwaardigheid in het spel. Het voorkomen bij dieren uit één nest zou daarvoor pleiten.

Conclusie's.

1. *Door het elastisch weefsel in den slagaderwand bij konijnen mechanisch te beschadigen, door inwendigen overdruk, is het mogelijk verkalking van dat weefsel te voorschijn te roepen, zooals die bij arterio-sklerose wordt gevonden.*

2. *Zoowel in de aorta, als in de arteria cruralis trad na overrekking van den wand steeds een woekering van de intima op. Deze intima woekering, na verzwakking van den wand, levert een steun voor de theorie van* Thoma.

3. *Voedering van konijnen met lever, kan in de aorta kalkhaarden teweeg brengen, waarschijnlijk door nekrosen van den wand ontstaan. Door langdurige gemengde voeding (wortels en lever) kon bij één konijn atheromatose van de intima worden verwekt. Deze aandoening geleek niet geheel op arterio-sklerose, maar heeft punten van overeenkomst.*

4. *De z.g.n. „Augenblicksherde" die* Jürgens (116) *met chloramine in den aortaboog van konijnen meende te hebben verwekt, houd ik voor spontane veranderingen.*

HOOFDSTUK IV.

Samenvatting.

De steeds in de literatuur tot uiting komende neiging, om afzonderlijke ziekelijke aandoeningen der slagaderen, van de eigenlijke Arterio-sklerose te scheiden, heeft enkelen er toe gebracht, om ook de veranderingen, die in de vaten van kinderen worden aangetroffen, als afzonderlijke aandoeningen te beschouwen.

Zoo heeft onlangs Stoerk (117) de media-verkalking der perifeere arteriën, van Mönckeberg, nog eens weer als een aparte ziekte voorgesteld; en daarnaast ook de door hem bij kinderen gevonden vaataandoeningen als niet sklerotische, gemakkelijk genezende processen, die in het verloop van acute infektieziekten voorkomen, beschreven. Hij zoekt hiervoor steun bij Wiesel (57) die een groot aantal arteriën bij kinderen heeft onderzocht; en die ook tot de conclusie komt, dat de gevonden verschijnselen, niet tot de arterio-sklerose gerekend kunnen worden.

Aan de beschouwingen van deze en van tallooze andere schrijvers op het gebied der arterio-sklerose, ligt het dogma ten grondslag, hetwelk vooral van Jores stamt; n.l. dat arterio-sklerose zou zijn een ziekte van de intima; een aandoening dus van een *deel* van den slagaderwand.

De onderzoekingen van Marchand (5), Lubarsch (25), Ribbert (33) en vele anderen, die op grond van studies aan de aorta, een primaire intima vervetting als het kenmerkende bepleiten, hebben gemaakt dat men den vaatwand — niet alleen anatomisch, maar ook ziektekundig — in scherp van elkaar gescheiden lagen is gaan verdeelen; en daarbij de arterio-sklerose in het „hokje der intima-ziekten" heeft ondergebracht.

Daardoor wordt het verklaarbaar, dat men met de verschijnselen aan de perifeere vaten, waar naast intima aandoening ook media-verandering in een zeer vroeg stadium valt op te merken, eenigermate verlegen zat.

Zoo zeer was Mönckeberg doordrongen van de idee „arterio-sklerose = intima-aandoening", dat hij de media verkalking in de perifeere vaten, als een apart ziektebeeld ging beschrijven; en terecht heeft m.i. Faber betoogd, dat het veel meer rationeel is, om het afwijkend gedrag van de perifeere vaten toe te schrijven, aan het verschil in funktie en in anatomischen bouw van die vaten, ten opzichte van de aorta.

Het is vooral het onderzoek — uitsluitend aan de aorta — geweest, dat heeft bijgedragen tot de eenzijdige opvatting, dat arterio-sklerose een intima-ziekte is. In de aorta toch, was in de media in jonge stadia van de ziekte niets te zien. (Ik moet hier zeggen was, want de verfijnde onderzoek methode, waarmede Faber werkte, deed hem in vele gevallen later de beschreven kalkkorrels vinden in de media, als eerste en eenige verschijnsel).

Behalve Thoma en zijn school, heeft men — vóór Faber — de media verandering, als een secundaire aandoening beschouwd; en men heeft in den laatsten tijd vrij algemeen vastgehouden aan het begrip der primaire atheromatose van de intima.

Nu is het m. i. de groote verdienste van Thoma geweest, dat hij den slagaderwand heeft opgevat, als een geheel; en de arterio-sklerose als een ziekte van dat geheel.

Thoma is niet tevreden geweest, met een woekering van de intima alleen, maar heeft die intima woekering afhankelijk gesteld van een beschadiging, een verzwakking van den geheelen vaatwand en hij heeft daarop zijn theorie opgebouwd. Men kan nu Thoma verwijten, dat hij met zijn verklaring uit mechanische oorzaak fantaseerde; en men heeft dat ook dadelijk gedaan; immers de verzwakking van den wand was niet aantoonbaar. Ik kan hier echter de woorden van mijn

ouden leermeester Talma aanhalen: „Een medicus zonder fantasie, behoort tot de geestelijke platvoeten".

De onderzoekingen van Hübschmann (44) en Faber (3) toch, met de zilvernitraat-reactie, hebben duidelijk gemaakt, dat wel degelijk in een zeer vroeg stadium van het proces, aan het elastisch weefsel van de media, veranderingen te vinden zijn, die een verzwakking daarvan aannemelijk maken.

Mijn eigen onderzoek aan kinderen is geheel met deze vondsten bij oudere menschen in overeenstemming. Als allereerste verschijnsel kon ik steeds de verkalkingen aan het elastisch weefsel in de media vinden. Zeer spoedig daarop werd dan een intima woekering zichtbaar, die geheel voldoet aan de eischen, die Jores aan zijn hyperplastische woekering bij arterio-sklerose stelde en die zeer plaatselijk optrad. Bij duidelijke arterio-sklerose processen van oudere menschen kon ik ook, evenals Faber en Hübschmann, altijd die eigenaardige verkalking van het elastische weefsel aantreffen, ter plaatse van de vettig gedegenereerde intima woekeringen; en bij kinderen kon ik dezelfde verkalkingsprocessen, aan die woekering van de intima zien voorafgaan.

Ik meen dus recht te hebben, die verkalkingen van het elastisch weefsel, als het eerste begin der arterio-sklerose te beschouwen.

Stoerk (117) zoowel als Wiesel (57), die ook soms uitsluitend aandoening van de elastische membranen van de media vonden, bij kinderen aan infektieziekten gestorven, kluisteren beide weer de arterio-sklerose aan de intima; en het hoofdargument voor het betoog, dat de door hen bij kinderen gevonden aandoeningen niet tot de arterio-sklerose behooren, is weer, dat die aandoeningen in de media werden gevonden. [1])

De beschrijving die Wiesel geeft, van de veranderingen welke hij vond, waarbij hij spreekt van lidteeken vorming en

---

1) De beide, begrenzende, elastische membranen worden door deze schrijvers, evenals door mij tot de media gerekend.

infektieuze aandoeningen in de media, klopt niet met hetgeen ik vond; en Scharpff (119), die de onderzoekingen van Wiesel nadeed, komt tot de slotsom, dat bij infektieziekten bij kinderen deze vaatveranderingen niet van ontstekingachtigen, maar van duidelijk degeneratieven aard zijn. Stumpf (120) kon vele veranderingen door Wiesel beschreven, als bijv. media nekrosen in de aorta, niet vinden. Ook hij neigt tot de opvatting, dat de aandoeningen die hij wel vond, tot het begin van de arterio-sklerose behooren; daarenboven trekt hij den invloed van *acute* infektieziekten bij het ontstaan sterk in twijfel en meent, dat geen van de onderzoekers een acuut ontstaan bij acute infektieziekten kan bewijzen. Veel meer wil hij chronische en subchronische ziekten een invloed toekennen bij de wording van de beschreven aandoeningen.

Von Simnitzky (118), die het arterio-sklerotische karakter van de vaatverandering, die hij bij jonge kinderen aantrof, niet in twijfel trekt, vond onder 26 gevallen 18 maal infektieziekten in de anamnese en schrijft aan deze ziekten een rol toe bij het ontstaan.

Reeds in hoofdstuk II werd betoogd, dat bij mijn onderzoek een invloed van infektie ziekten, op het totstandkomen van de duidelijke arterio-sklerotische aandoeningen, waarschijnlijk was, aangezien ze bij, aan infektieziekten gestorven kinderen, werden gevonden. Hierbij moet worden aangeteekend, dat verkalkingen van elastisch weefsel bij het proefdier, toch altijd op zijn vroegst eerst na een week beginnen op te treden, zoodat een zeer acuut ontstaan, bijv. in enkele dagen, niet wel aan te nemen is. Of dan ook bijv. een acuut verloopende broncho-pneumonie die het kind in enkele dagen ten grave sleept, de aandoeningen kan te weeg brengen, is twijfelachtig; maar vorige, steeds terugkeerende infektie's kunnen dat wel hebben gedaan. In ieder geval zal een onderzoek aan, in volle gezondheid gestorven, kinderen, dit hiaat moeten aanvullen; al is hierbij ook de invloed van vroeger doorgemaakte infektie's moeilijk te ontgaan.

Te voren werd al betoogd, dat een directe invloed van eenig toxisch agens op den vaatwand, daarom niet waarschijnlijk was, omdat in het begin alleen het elastisch weefsel beschadigd werd bevonden, terwijl de overige elementen geen afwijkingen vertoonden en dat, de praeparaten den indruk geven, dat een mechanische beschadiging de oorzaak zou zijn. De rekkingsproeven op konijnen nu hebben aan deze veronderstelling belangrijken steun gegeven. Het is inderdaad mogelijk gebleken, door een rekking, verkalkingen aan het elastisch weefsel te voorschijn te roepen, die geheel geleken op die, welke bij de vaatveranderingen van kinderen werden gevonden.

De belangrijke intima woekering die steeds na rekking en verwijding van het vat optrad, geeft steun aan de theorie van Thoma. Ook de proeven met levervoeding, die zooals is gebleken, ook steeds media beschadigingen, — nekrose en verkalking daarvan — te voorschijn roepen, geven steun aan Thoma's opvattingen. Immers juist op de plaatsen waar de wand, door deze beschadigingen verzwakt kon worden verondersteld, bleken de intima woekeringen op te treden.

De vettige degeneratie is bij deze levervoedings proeven een secundair verschijnsel; ten minste eerst aan een konijn, dat langen tijd bleef leven, was vettige degeneratie van de intima te vinden. Dit secundaire optreden van de vettige degeneratie in de intima is bij den mensch in de perifere vaten duidelijk; en ook in aorta is dat door Stumpf (120) en Sumikawa (121) die het beginnende arterio-sklerose-proces daar bestudeerden, waargenomen.

In het algemeen kan dus door mijn onderzoek worden vastgesteld, dat de gevonden aandoeningen in de vaten van kinderen in het allereerste begin gekenmerkt zijn, door een toestandsverandering van het elastisch weefsel, die overgaat in verkalking. Op deze primaire verkalking van het elastische weefsel, volgt dan secundair een intima woekering, die beantwoordt, aan alle eischen, door Jores aan een arterio-sklerotische woekering gesteld. In deze verdikte intima treedt

later secundair vettige degeneratie op. De verkalking van de media blijft daarbij bestaan, of kan voortgaan. Deze verschillende stadia konden in hunne opeënvolging worden gevonden. Hieruit volgt dus, dat het allereerste begin van deze duidelijk, arterio-sklerotische processen, is een *sklerose*, een *verkalking* van het elastisch weefsel.

Een mechanische beschadiging kan deze veranderingen aan het elastisch weefsel te voorschijn roepen, zooals uit de proeven blijkt. Een dergelijke mechanische beschadiging, als eerste aanleiding tot het ontstaan van arterio-sklerose, zou dus bijv. door een verhooging van den bloedsdruk kunnen tot stand komen.

Nu is uit de literatuur wel duidelijk, en ook eenige ervaring aan de sectietafel kan dat bevestigen, dat een voortdurende verhooging van den bloedsdruk, wel is waar haar sporen in het vaatstelsel achterlaat en aanleiding geeft, tot een diffuse hyaline verandering van spier en bindweefsel elementen met wijd geopende, stugwandige vaten; maar de typische haardvormig optredende arterio-sklerose wordt zoo algemeen gevonden, ook bij menschen, die nooit bloedsdrukverhooging in belangrijke mate hebben vertoond, dat een verband tusschen bloedsdruk en haardvormige arterio-sklerose niet aannemelijk is.

Waar nu eenerzijds de beschadiging van het elastisch weefsel, zonder laesie van de andere elementen van den wand, toch wijst op een mechanische overbelasting van dat elastisch weefsel en anderzijds de invloed van toxische factoren niet geheel te miskennen valt, zal het, wanneer men een poging wil doen ter verklaring van hetgeen zich bij het tot standkomen van arterio-sklerose afspeelt, dienstig zijn, zich ter dege rekenschap te geven van het ieder bekende, maar toch te dikwijls uit het oog verloren feit, dat het slag adersysteem een zeer bewegelijk organisme is.

De bloedrijkdom toch der verschillende deelen van het lichaam wisselt van minuut tot minuut, en in het vaatstelsel heerscht een voortdurende opeënvolging van samentrek-

kingen en uitzettingen. De gladde spiervezels in de slagaderwanden hebben dus grooten invloed op de wandspanning, en door den graad van samentrekking waarin ze verkeeren, vormen ze één der belangrijkste steunpunten waarop het weerstandsvermogen van den slag aderwand berust.

Het bewegelijk spel van de arteriewanden nu, wordt geregeld door een mechanisme, waarvan nog veel onbekend is; maar dat noodzakelijkerwijze een zeer belangrijke rol, in de huishouding van het organisme vervult. De uiterst fijne regeling van de bewegingen der vaten, berust deels op den invloed der z.g.n. vasomotorische zenuwen, deels waarschijnlijk op de inwerking van produkten der klieren met inwendige afscheiding, of op een combinatie van beide factoren.

Wanneer men zch nu voorstelt, dat kleine, *plaatselijk* optredende, stoornissen in dit zeer ingewikkelde regelingssysteem der vaatvernauwing en verwijding gemakkelijk kunnen optreden, dan zijn hiermede misschien de processen die zich in de arterië-wanden bij arterio-sklerose afspelen, theoretisch verklaarbaar.

Ik heb bij deze stoornissen vooral het oog op uitvalsverschijnselen, op een *plaatselijk* wegvallen van den prikkel die de spiervezels in den slagaderwand tot contractie aanzet, of de tonus daarvan regelt.

Een verhooging van den bloedsdruk zal in hoofdzaak tot stand moeten komen, door krachtige samentrekking van deze spierbundels en daardoor zal het elastisch weefsel eer worden ontlast, dan wel beschadigd. Waar nu het elastisch weefsel echter toch beschadigd wordt aangetroffen, zal m. i. de verklaring van dat verschijnsel moeten worden gezocht in een te kort schieten, een verslapping juist van de spierelementen in den slagaderwand. Het gevolg van deze verslapping der gladde spiervezels in den wand, zal moeten zijn, dat de geheele, overigens normale gemiddelde bloedsdruk komt te vallen op het elastische weefsel, dat nu echter meer of minder beroofd is van den omringenden steun der samengetrokken spiervezels. Het gevolg zal zijn: de gevonden beschadigingen van dat

weefsel, een rekking en verkalking, een uitwijken van de media voor den gewonen bloedsdruk; en hierop volgend, een compensatorische woekering van de intima.

De boven geschetste hypothese heeft voordeelen.

Een verhoogde bloedsdruk behoeft niet te worden aangenomen, bij de duidelijke *mechanische* beschadiging van den vaatwand, die toch ook de meeste onderzoekers en rol toekennen bij arterio-sklerose en die ik zelfs de voornaamste plaats wil inruimen.

Daarenboven kan het *plaatselijk* optreden der arterio-sklerose er begrijpelijk door worden. Men kan toch daarbij denken aan stoornissen in de werking der vaso-motorische zenuwen. Zooals reeds boven werd opgemerkt, kan men bij lichte beleedigingen van dit gevoelige en ingewikkelde systeem juist aan plaatselijke dysfunctie denken. De gladde spiervezels zouden daarbij dan hier en daar tijdelijk kunnen verslappen, paretisch worden en de verzwakking van den wand, die de „angiomalacie" van Thomas vervangt is gegeven. De wandverslapping zal echter niet blijvend behoeven te zijn, niet dus het gevolg zijn, van een plaatselijke beschadiging van de spiervezels zelf (deze is ook niet aantoonbaar), maar van een innervatie-stoornis, die korter of langer kan duren en die steeds van tijd tot tijd kan terugkeeren.

Dergelijke innervatie-stoornissen van de vaten zouden bij infektieziekten gemakkelijk kunnen voorkomen en worden daarbij ook steeds beschreven in de literatuur. Men zou zich ook kunnen voorstellen dat de nerveuze, rustelooze psychische bewegelijkheid, waardoor de mensch zich van alle dieren onderscheidt, reeds aanleiding kan zijn, dat aan de fijne vaat-innervatie bovenmatig hooge eischen worden gesteld. Wel is waar hebben de proefnemingen op het gebied der vaat-innervatie bij arterio-sklerose weinig positief resultaat opgeleverd; maar meestal werden daarbij zenuwen doorgesneden en dus de invloed van het zenuwstelsel totaal uitgeschakeld. Bij bovenstaande beschouwingen had ik meer het oog op een dysfunctie, dus op een verkeerde werking der zenuwen op een verkeerd

moment, of een niet werken op een plaats waar zulks noodig was.

De werking van de spiervezels in den slagaderwand kan, behalve indirect langs den weg van het zenuwstelsel, ook direct door de produkten der interne secretie worden beinvloed; voorts zullen in het bloed circuleerende giften zeer lichte, niet aantoonbare directe beschadigingen — die de werking van de spieren belemmeren — kunnen te weeg brengen.

Ook deze factoren kunnen plaatselijk optreden; dat giften toch, voorliefde kunnen hebben voor bepaalde plaatsen in het organisme is bekend. Men denke aan de voorkeur van phosfor voor de lever, van lood voor het tandvleesch en de N. radialis enz. Daarenboven zal de werking van in het bloed circuleerende stoffen zich over grootere gebieden doen gelden en eventueel dus het elastisch weefsel over grooteren afstand van zijn steun berooven.

Hiermede zou men ook de voorliefde kunnen verklaren, die de arterio-sklerose soms heeft voor bepaalde plaatsen, door de voorstelling dat de constructie van het elastisch weefsel op plaatsen waar takken van den hoofdstam afgaan enz. minder goed is, zoodat zonder de steun der spieren daar de druk het meest beschadigend zal inwerken.

Dat door het te weeg brengen van deze stoornissen in de werking van de spierelementen, infektieziekten dus indirect invloed kunnen uitoefenen op het begin van arterio-sklerose is verklaarbaar. Hetzelfde kan worden gezegd van voedingsstoornissen. De opgaven in de literatuur en de uitkomsten van het onderzoek aan menschen dwingen mij steeds, aan infektieziekten een rol toe te kennen.

Maar dieren, vooral huisdieren, staan ook aan vele infekties bloot. Nu is het wel waarschijnlijk, dat arterio-sklerose, als die bij dieren voorkomt in den typisch menschelijken vorm, toch daarbij zeldzaam is en zeker niet tot de dagelijksche vondsten van den dier-patholoog behoort.

In het pathologisch Instituut der Veeartsenijkundige Hoogeschool, kon men mij onder een groot materiaal, wel vele parasi-

taire aandoeningen in de slagaderen toonen, maar geen enkele aandoening, die uitwendig en mikroskopisch beschouwd, maar op arterio-sklerose geleek.

Stofwisselings-stoornissen en nerveuze invloeden zouden dus evengoed stoornissen in de vaatbeweging kunnen teweeg brengen en aan deze twee factoren staat de mensch in het bijzonder veel meer bloot dan het dier, maar ook dit alles is slechts veronderstelling. Wel wijzen de proeven op dieren waarbij stofwisselings-stoornissen werden verwekt, (zie Hoofdstuk III) in deze richting; maar die stoornissen waren dan ook wel zoo schrikbarend, dat men met vergelijking hierbij voorzichtig moet zijn.

Door de bovenbeschreven hypothese over hetgeen plaats grijpt bij het begin van arterio-sklerotische processen, heb ik gepoogd tusschen de beide factoren, n.l. de mechanische en de toxische — die overal tezamen in de laatste publicaties voor het ontstaan worden verantwoordelijk gesteld — verband te leggen, door de voorstelling, dat indirect, de toxische stoornis een insufficientie van de motorische elementen tot stand brengt. Daardoor krijgen mechanische krachten dan vrij spel op het elastische weefsel, dat hierbij schade kan lijden.

Dat nog een derde, de erfelijke factor een rol spelen kan, bij het tot stand komen van arterio-sklerose, is natuurlijk mogelijk; in bepaalde families schijnt de ziekte veel en vroegtijdig voor te komen. Ook de gevonden spontane veranderingen in de aorta van konijnen, allen uit één nest, wijzen in de richting van een erfelijke zwakte van den vaatwand, maar infektieuze invloeden waren bij deze aandoeningen, die — zooals uit de beschrijving blijkt — in vele opzichten van arterio-sklerose afwijken, niet buiten te sluiten.

De vettige degeneratie is volgens de beschouwingen in dit proefschrift ontwikkeld, een secundair verschijnsel. Ze treedt dus op in een te voren pathologisch verdikte intima en behoort dus niet tot het allereerste begin van arterio-sklerose. Thoma heeft dit altijd betoogd; volgens hem is de vettige

degeneratie het gevolg van voedingsstoornissen in den verdikten wand.

Het onderzoek op kalk met de lapis licht-reactie heeft mij de overutiging geschonken, dat de beschadiging van het elastisch weefsel het allereerste begin van arterio-sklerose is. Wanneer Marchand (5) daartegenover een intimawoekering, opgewekt door toxische prikkels, met dadeijk optredende atheromatose, voor het begin van arterio-sklerose houdt, dan steunt hij daarbij zijn betoog tegenover Thoma, ten deele op het feit dat in de aorta intimawoekering wel eens voorkomen, zonder dat eenige verandering aan het elastisch weefsel aantoonbaar is. In hoofdstuk II heb ik er op gewezen, dat verslapping van de spiervezels, het vele elastische weefsel hier zoo weinig zal doen rekken, dat een toestands verandering van dat weefsel, die aan de verkalking moet vooraf gaan, zal optreden. De laesie van het elastisch weefsel zal hier dus niet aantoonbaar zijn, maar wel degelijk kunnen bestaan; tot verkalking, is het alleen nog niet gekomen. De tallooze beschadigingsverschijnselen aan het elastisch weefsel bij andere arterio-sklerotische aandoeningen geven mij recht tot deze veronderstelling.

Een direct toxische beschadiging van de intima is m.i. onwaarschijnlijk.

Een in het bloed circuleerende giftige stof toch, die de (in differentiatie laagstaande) weefsels van de binnenste slagaderwand zoodanig aantast, dat daarin atheromateuze ulcera optreden, zooals die bij arterio-sklerose te vinden zijn, zou m.i. de veel gevoeliger weefsels der parenchymateuse organen totaal verwoesten; ook al werkt ze in geringe concentratie en over langeren tijd. Veel liever zou ik weer de bovengeschetste hypothese willen te hulp roepen. De stoornis in de bewegingen van den slagaderwand zal ook de lymphbeweging in dien wand belemmeren en de degeneratie, die het gevolg is van voedingstoornis, zal optreden op de plaats, waar die voeding het snelst schade lijdt; d.i. op de grens van

de verdikte intima en de media, de plaats waar men de vettige degeneratie ook altijd het eerst ziet optreden.

Over de vettige degeneratie bij arterio-sklerose valt natuurlijk nog heel wat meer te zeggen, maar de studie van het allereerste begin was mijn doel; en de gevonden verschijnselen brachten mij er toe, aan de vettige degeneratie, bij dat begin van arterio-sklerose, slechts een ondergeschikte plaats toe te kennen.

De verklaringen die ik gezocht heb, komen ten deele met de opvattingen van Thoma overeen, in velerlei opzicht zijn ze ingewikkelder.

Het groote vraagstuk der arterio-sklerose echter is een veelvormig vraagstuk en zeker is hier op zijn plaats, het woord, dat Prof. Eykman ééns als onderwerp voor een rede koos:

„Simplex non veri sigillum".

TABEL 1.

ONDERZOEK OP VAAT-VERKALKINGS-VERSCHIJNSELEN BIJ MENSCHEN VAN 0—20 JAAR.

FORMALINE FIXATIE CELLOÏDIN-METHODE.

VOLGORDE	SECTIE N°.	GESLACHT	LEEFTIJD	DIAGNOSE	BLOEDVAT	LAPIS-LICHT-REACTIE	
1	—	—	neonatus	Lues cong.	aorta	negatief	—
2	10/1921	mn.	2 dagen	Subdurale en epidurale bloeding	aorta	„	—
3	20/1921	vr.	7½ mnd.	Combustio Status thym.	aorta beide art. iliac.	„ „	— —
4	Sectie Kinder-Ziekenhuis	mn.	8 mnd.	Paedatrophie	aorta	„	—
5	3/1921	mn.	9 mnd.	Erisipelas Broncho-pneumonie	aorta	„	—
6	344/1920	mn.	1½ jaar	Bronchitis Broncho-pneumonie	aorta bekkenvaten art. fem. dext.	„ „ „	— — —
7	340/1920	vr.	2½ jaar	Mazelen Broncho-pneumonie	aorta bekkenvaten	„ „	— —
8	22/1921	vr.	3 jaar	Laryngitis-acuta Adspiratie-pneumonie	aorta bekkenvaten art. carot.	„ „ „	— — —
9	84/1921	vr.	4 jaar	Tbc. miliaris Darm ulcera	aorta art. carot. bekkenvaten	„ „ „	— — —
10	17/1921	vr.	6 jaar	Diphtherie Pharyngitis	aorta bekkenvaten	„ „	— —
11	23/1921	vr.	20 jaar	Multipele Sklerose. tbc.	aorta bekkenvaten	„ „	— —
12	75/1921	mn.	20 jaar	Diabetes mellitus	aorta bekkenvaten	„ positief +	— verkalking van de membr. elast. Int.

TABEL II.

ONDERZOEK OP VAAT-VERKALKINGS-VERSCHIJNSELEN BIJ MENSCHEN VAN 0—20 JAAR.

ALCOHOL-FIXATIE.

Volgorde	Methode	Sectie N°.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Bloedvat	Lapis-reactie	Beschrijving
1	uitwendige belichting	G. R. S. privé 34	mn. neonatus	Stikking	aorta bekkenvaten	— —	
2	„	53/1922	— eenige uren	Stikking	bekkenvaten	+	Enkele zwarte puntjes op de bifurcatie van de art. iliac.
3	„	52/1922	vr. 3 dagen	Icterus-haemolyticus Broncho-pneumonie	bekkenvaten	—	
4	„	48/1922	mn. 6 maanden	Meningitis acuta Lues. cong.	bekkenvaten	+	In de art. iliac. comm. en in de beide takken daarvan tallooze kleine zwarte puntjes, contrôle met ijscoupe,
5	„	6/1922	mn. 7 maanden	Diphtherie	aorta bekkenvaten	— —	
6	paraffine	7/1922	vr. 7 maanden	Pneumonie	bekkenvaten	+	Verkalkingen aan de memibrana-elastica interna.
7	uitwendige belichting	91/1922	vr. 8 maanden	Spina bifida Hydro-cephalus	aorta bekkenvaten	— —	
8	„	34/1922	mn. 9 maanden	Pneumonie	bekkenvaten	+	Vele zwarte haardjes in de art. iliaca-interna.
9	„	13/1922	mn. 1 jaar	Tuberculosis pulmonum	bekkenvaten	+	Talrijke zwarte haardjes onder de intima te zien, die in de ijscoupe blijken kleine kalkhaardjes aan de elastica interna te zijn. Hier en daar intima woekering.
10	paraffine	180/1921	mn. 1 j. 5 mnd.	Enteritis-follicularis	bekkenvaten	+	Fraaie verkalking van de elastica interna met woekering van de intima [illegible] interna.
11		228/1921	mn.		aorta		

11	„	228 1921	mn. 1 j. 7 mnd.	Diphtherie	aorta bekkenvaten	— +	Sterke intima woekering met vettige ontaarding, verkalking van de membrana elastica int. Zie foto's.
12	„	81/1921	vr. 1 j. 9 mnd.	Pharyngitis purulenta	aorta art. carotis bekkenvaten	— — —	
13	uitwendige belichting	50/1922	vr. 2 jaar	Diphtherie	bekkenvaten	+	Zwarte haardjes om de bifurcatie's der art. iliac.
14	„	18/1922	mn. 2 jaar	Pneumonie	bekkenvaten	+	idem.
15	paraffine	86/1921	mn. 3 jaar	Diphtherie Broncho-pneumonie	aorta art. subclavia bekkenvaten	— — —	
16	uitwendige belichting	43/1922	mn. 3 jaar	Diphtherie	bekkenvaten	+	Slechts zeer enkele, uiterst kleine puntjes om de bifurcatie in de art. iliaca. comm. zichtbaar. IJscoupe geeft verkalking aan de elast int. te zien.
17	„	31/1922	vr. 4 jaar	Pneumonie	bekkenvaten	+	Fraaie haarden. Contrôle ijscoupe.
18	„	31/1922	mn. 4½ jaar	Peritonitis	bekkenvaten	+	
19	„	253/1921	mn. 6½ jaar	Diphterie.	art. carotis Bekkenvaten aorta	— + —	Tallooze zwarte haardjes in de iliaca, interna, enkele in de externa en de iliaca. comm. Contrôle coupe.
20	„	5/1922	vr. 8 jaar	Etterige meningitis	art. carotis bekkenvaten aorta	— + —	idem
21	paraffine	188/1921	mn. 15 jaar	Tuberculosis pulmonum.	art. iliaca	+	Uitgebreide verkalking van de membrana elastica interna hier en daar is ook de elastica externa verkalkt.

Vervolg z. o. z.

Vervolg Tabel II.

Volgorde	Methode	Sectie N°.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Bloedvat	Lapis-reactie	Beschrijving
22	paraffine	93/1921	mn. 16 jaar	Tuberculosis pulmonum.	art. carotis art. iliaca	— +	Uitgebreide verkalking van de membrana elastica interna, hier en daar is ook de elastica externa verkalkt.
23	„	176/1921	mn. 16 jaar	„	bekkenvaten	+	
24	uitwendige belichting	36/1922	vr. 17 jaar	anaemie.	bekkenvaten	+	Zeer weinige haardjes alleen in de rechter art. liaca. intima, vrij veel vettige degeneratie.
25	„	46/1922	mn. 19 jaar	tuberculose miliair.	aorta bekkenvaten art. carotis	— — —	vrij veel vettige degeneratie in de intima van de aorta.
26	yscoupe	9/1922	vr. 20 jaar	Typhus. abdominalis	bekkenvaten aorta	+ +	Kalkkorrels in de aorta. in de media, intima vervetting elastica interna hier en daar bijna geheel verkalkt, intima woekering.
27	uitwendige belichting	69/1922	vr. 1 jaar	Broncho-pneumonie	bekkenvaten	+	Zeer fraai. contrôle ijscoupe.
28	„	70/1922	mn. 6 jaar	Meningitis Tuberculosa	bekkenvaten	+	Weinige haardjes.
29	„	89/1922	vr. 18 jaar	Tuberculose	aorta bekkenvaten	+ +	Talrijke intima woekeringen en vettige degeneratie.
30	„	96/1922	vr. 20 jaar	Hersentumor	aorta. bekkenvaten	+ —	Kalkkorrels om het elastisch weefsel in de media van de aorta.

TABEL III.

KONIJNEN.

REKKING VAN DE RECHTER ARTERIA CRURALIS.

SERIE A. Voeding gewoon.

N°.	Duur van de proef	L. Art. Crur. Overige vaten.	R. Art. Cruralis.
1	83 dagen	geen bijz.	Kalkbrokken in de media. Woekering van de intima. Vat sterk verwijd.
2	92 dagen	(L. art. carotis.) geen bijz.	(R. art. carotis.) Sterke verkalking in de media. Hier en daar fraai verkalkte elastische bundels en sterke woekering met intima.
4	68 dagen	geen bijz.	De aterie vertoont alleen wat bindweefselwoekering in de adventitia, verder niets bijzonders, geen verkalking.
5	87 dagen	geen bijz.	Sterke woekering van de intima, plaatselijke verkalking van de membrana elastica interna.
8	165 dagen	geen bijz.	Hier en daar een kalkkorreltje in de media. Woekering van de intima. Hyaline degeneratie van de spierbundels.
9	163 dagen	geen bijz.	Intima woekering, concentrisch. Geen verkalking te zien.
10	47 dagen	geen bijz.	Sterke intimawoekering. Plaatselijke verkalking van de membrana, elastica interna, met grootere kalkbrokken in de media.
11	73 dagen	spontane haard in den aorta-boog. verder geen bijz.	Intimawoekering. Verkalking van de membrana elastica interna.
12	45 dagen	geen bijz.	Intimawoekering. Verkalking van het elastisch weefsel.

Bij de, met lever gevoederde, konijnen werd bij 2 dieren na rekking, ook een verkalking van de membrana elastica int. aangetroffen.

TABEL IV.

KONIJNEN.

REKKING VAN DE AORTA.

SERIE B. **Voeding gewoon.**

N°.	Duur van de proef	
2	28 dagen	Kalkbrokken in de media, hier en daar kalkkorrels langs de elastische bundels van de media.
3	30 dagen	Tallooze verkalkte plekken in de media.
4	120 dagen	Sterke woekering van de intima, concentrisch. Enkele vetdruppeltjes, plaatselijke media verkalking, splitsing van de membr. elast. int.
5	32 dagen	Geheele vat in een kalkpijpje veranderd. Na ontkalking sterke intima-woekering zichtbaar, veel hyaline bindweefsel.
6	10 dagen	Lichte woekering van de intima, splitsing van de elast. int. in 3 lamellen. Hier en daar verkalking in de media.

TABEL V.

KONIJNEN.

SERIE C. LEVERVOEDING.

N°.	Duur van de proef	
1	67 dagen	In de aorta een woekering van de intima. Hier en daar verkalking. In de art. eruralis. dext. na rekking, een duidelijke verkalking van de membrana. elast. int. Geen vet.
2	36 dagen	In de aorta geen bijzonderheden. In de art. crur. dext. sterke verkalking in brokken na rekking. Spontaan gestorven.
3	44 dagen	In de aorta geen bijzonderheden. In de art. crur. dext. verkalking van de membrana elastica int. na rekking. Spontaan gestorven.
SERIE D.		
1	**196 dagen**	Vettige degeneratie van de intima, vooral in de borst-aorta. Op tallooze plaatsen kalkhaarden in de media, met verkalking van de elastische bundels er om heen.
2	63 dagen	Tallooze omschreven kalkhaarden in de media met intima-woekering daar ter plaatse. Hyaline-verdikkingen in den aorta-boog. (Spontane veranderingen.)
3	60 dagen	Geen biizonderheden. Spontaan gestorven.
4	67 dagen	Geen bijzonderheden.
5	69 dagen	Kleine, omschreven, kalkhaardjes in de aorta, geen vet.
6	53 dagen	Omschreven kalkhaardjes in de aorta met intima-woekering daar ter plaatse. Spontaan gestorven.

LITERATUURLIJST.

1. W. Hueck. Anatomisches zur Frage nach wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. Med. Woch. s. 1921 No. 19, 20, 21.
2. B. Fischer. Ueber die Pathogenese der Arteriosklerose. Münch. Med. Woch.s. 1919. No. 3.
3. Arne Faber. Die Arteriosklerose. Jena. 1912.
4. J. F. Lobstein. Lehrb. d. pathol. Anat. Bd. 2. 1835.
5. F. Marchand. Ueber Arteriosklerose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Leipzig. 1904.
6. C. Froboese. Ueber Intima verfettung und skleraterose der Aorta. Centralbl. f. Alg. Path. Bd. XXXI No. 9.
7. O. Lubarsch zie: Aschoff. Lehrb. d. Path. Anat. 1922.
8. A. Kölliker. Handb. d. Gewebslehre d. Menschen. Bd. 3 1902. n. Faber.
9. Milne Edwards. Leçons sur la Pathologie et l'Anat. comp. de l'homme et des animaux. Tome III p. 515 en 573.
10. R. de Josselin de Jong. Over oud worden. Gids. Febr. 1917.
11. H. Leemhuis. Klinies-Anatomies onderzoek over Aortis Luetica. Diss. Groningen. 1917.
12. C. Rokitansky. Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. Wien. 1856.
13. R. Virchow. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. 1856.
14. R. Thoma. Die Rück-wirkung des Verschlusses der Nabelarteriën und des arteriösen Ganges auf die Struktur der Aortenwand. Virch. arch. Bd. 93. 1883.

15. R. Thoma. Ueber die Intima der Arteriën. Virch. Arch. Bd. 230. 1921.
16. R. Thoma. Histogenese und Histomechanik des Gefäsz systems. Stuttgart. 1893.
17. R. F. Fucks. Zur Physiologie und Wachstumsenergie des Blutgefäszsystems. Jena. 1902. n. Jores.
18. Jores. Wesen und Entwickelung der Arteriosklerose. 1903.
19. C. A. Pekelharing. Ueber Endothelwucherung in Arteriën. Ziegler's Beitr. Bd. 8. 1890.
20. Beneke. Die ursache der Thrombus organisation. Ziegler's Beitr. Bd. 7. 1890.
21. Alb. Aschoff. Ueber Entwicklungs, Wachstums und Alters vorgänge an den Gefäszen vom elastischen und muskulären Typus. Jena. 1909. gecit. n. Faber.
22. J. G. Mönckeberg. Ueber die reine Mediaverkalking der Extremitätenarteriën und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchow's Arch. Bd. 171. 1903.
23. M. Askanazy. Ueber arteriosklerose. Therap. Monatshefte. 1907.
24. L. Aschoff. Lehrb. der Path. Anat. 1922.
25. O. Lubarsch. Berliner Gesellschaft f. Path. Anat. 11 Dec. 1919.
26. M. Bureau. Etude sur les aortites. Thèse. Paris. 1893.
27. A. Brault. Les artères. Leurs roles en patholog. Tome I.
28. L. Jores. Die regressiven Veränderungen des elastischen Gewebes. Ergebn. d. Allg. Path. u. d. Path. Anat. Jahrg. 8. 1902.
29. Ch. Thorel. Pathologie der Kreislauforganen. Ergebn. d. Allg. Path. u. Path. Anat. 14 Jahrg. 1910.
30. Torhorst. Zie Thorel (29).
31. Kaiserling. Zie Alb. Aschoff (21).
32. Orgler. Zie Alb. Aschoff (21).
33. H. Ribbert. Ueber die Genese der arteriosklero-

tischen Veränderungen der Intima. Verhandl. d. deutsch. Path. Ges. 1904.

34. Mac. Callum. Physiological Reviews. 1922.

35. J. von Kossa. Ueber die im Organismus Künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Ziegler's Beitr. Bd. 29. 1901.

36. Litten. Unters. über den Hämorrh. Infarkt. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. II.

37. L. Aschoff. Verkalkung. Ergebn. d. Allg. Path. u. d. Path. Anat. Jahrg. 8. 1908.

38. M. B. Schmidt. Ueber die Verkalkung der Nierepitheliën bei Sublimatvergiftigung und bei Dysenterie. Centrall Bl. f. Alg. Path. Bd. XXX. No. 18.

39. R. Virchow. Kalkmetastase. Virch. Arch. Bd. 28. 1855.

40. R. Virchow. Kalkmetastase. Virch. Arch. Bd. 29. 1856.

41. R. Kochel. Ueber die Kalkinkrustation des Lungen gewebes. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 64. 1899.

42. Küttner. Ein Fall von Kalkmetastase. Virch. Arch. Bd. 55. 1872.

43. A. Katase. Erperimentelle Verkalkung am gesunden Tiere. Ziegler's Beitr. Bd. 57. 1914.

44. P. Hübschmann. Beitrag zur Pathologischen Anatomie der Arteriënverkalkung. Ziegler's Beitr. Bd. 39. 1806.

45. J. Matusewics. Isolierte Verkalkung der Elastica interna bei Arteriosklerose. Ziegler's Beitr. Bd. 31. 1902.

46. C. Davidsohn. Fragmentation der elastischen Fasern. Virch. Arch. Bd. 160. 1900.

47. K. Mays. Bindegewebsfibrille und Verkalkung. Ziegler's Betr. Suppl. 7. 1905.

48. C. Weigert. Ueber eine methode zur Färbung elastischer Fasern. Centrall Bl. f. Allgem. Path. Bd. 9. 1898.

49. Unna-Taenzer. Zie C. Schmorl. Die Pathologisch-Histologischen Untersuchungs-methoden.
50. Von Fürth. Probleme der Physiologischen und Pathologischen Chemie. Leipzig. 1912.
51. R. Virchow. Die Krankhaften Geschwülste. 1864—1866. Bd. 2.
52. R. Fischer. Ueber entzündung, sklerose und Erweiterung der Venen mit besondere Berücksichtigung des elastischen Gewebes der Gefäszwand. Ziegler's Beitr. Bd. 27. 1900.
53. F. Katsurada. Zur Kenntnis der regressiven Veränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Ziegler's Beitr. Bd. 31. 1902.
54. E. Kromayer. Elastische Fasern, ihre Regeneration und Widerstandsfähigkeit. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 19. 1894.
55. Weismann und Neumann. Ueber die Veränderungen der elastischen Fasern infolge von Arteriosklerose. Allg. Wien. med. Ztg. 1890. gecit. n. Faber (3).
56. Zwingmann. Das elastische Gewebe der Arteriënwand und seine Veränderungen bei Sklerose und Aneurysma. Diss. Dorpat 1891.
57. J. Wiesel. Die Erkrankungen arteriëller Gefäsze im Verlaufe akuter Infektionen. Zeitschr. f. heilk. Bd. 27. 1906. II Teil. Pathol. Anat.
58. F. W. Andrewes. M. D. Report on Arterial Degeneratien and its Premature Occurence. Report of the Medical officer. Londen 1913. 1911—1912. App. B. N. 1.
59. F. W. Andrewes. Arterial Degeneration Report of the Med. officer. 1913—14. London 1915. App. B. N. 1.
60. S. Ehrlich. Eisen und Kalkimprägnation in menschlichen Geweben, insbesondere den elastischen Fasern. Centrall Bl. f. Allg. Path. XVII. Bd. 1906. N. 5.

61. M. Sumita. Zur Frage der Eisenreaktion Kalkhaltiger Gewebe, insbesondere des knochens. Virch. Arch. Bd. 200. 1910. S. 220.

62. E. Gierke. Ueber den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virch. Arch. Bd. 167. 1902.

63. S. Saltykow. Die erperimentell erzeugten Arteriënveränderungen in ihre Beziehung zu Atherosklerose und verwandten Krankheiten des menschen. Centrall Bl. f. Allg. Path. Bd. XIX. 1908.

64. S. Saltykow. Beitrag zur kenntnis der durch Alcohol hervorgerufenen Organveränderungen. Verhandl. d. D. Path. Gesell. 1910.

65. S. Saltykow. Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokken injektionen. Ziegler's Beitr. Bd. 43. 1908.

66. S. Saltykow. Weitere Untersuchungen über die Staphylokokken-Athero-Sklerose der Kaninchen. Verhandl. d. D. Path. Gesell. 1910.

67. S. Saltykow. Experimentelle Atherosklerose. Ziegler's Beitr. Bd. 57. 1914.

68. S. Saltykow. Ueber experimentelle Atherosklerose. Verhandl. d. D. Path. Gesell. 1908.

69. D'Anna. Sulla contusione dei vasi Sanguini. Il. Policlinico. 1897. n. Saltykow.

70. Malkoff. Ueber die Bedeutung der traumatischen Verletzungen von Arteriën (Quetschung, Dehnung) für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. Ziegler's Beitr. 1899. Bd. 25.

71. Thoma. Ueber die Elastizität der Netzhautarteriën. Graefes. Arch. f. Ophthalm. 1889. Bd. 35. 2 abt.

72. Carrel et Guthrie. Arterio-sclerose par modification chirurgicale de la circulation. Compt. rend. soc. biol. 1906. T. 58.

73. Klotz. Experimental production of arteriosklerosis. Brit. med. journ. n. Centr. Bl. f. Path. Bd. 19. 1908.

74. H. Harvey. Die Ursache der Arteriosklerose. Virch. Archiv. Bd. 196. 1909.
75. Maier. Experimentelle Studiën über Bleivergiftung. Virch. Arch. 1882. Bd. 90. n. Saltykow.
76. Stieglitz. Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung mit besonderer Berucksichtigung der Veränderungen am Nervensystem. Arch. f. Psychiatrie. 1892. Bd. 24. n. Saltykow.
77. Zebrowski. Zur Frage über die wirkung des Tabakrauches auf die Blutgefäsze bei Tieren. C. bl. f. Path. 1907.
78. Josué. Athérome aortique expérimental par injections répéteés d'adrénaline dans les veines. Compt. rend. soc. Biob. 1903. T. 55.
79. Waterman. Arteriosklerose door adrenaline. Proefschrift. Leiden. 1907.
80. J. R. F. Rassers. Bijdrage tot de kennis van het experimenteele adrenaline-atheroom. Proefschrift. Leiden. 1913.
81. Loeb. D. Med. Woch. S. 1913. 2. helft.
82. R. Heusner. Experimentelle Untersuchungen zur Lehre der Medianekrosen mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Nervi depressores auf sie. Ziegler's Beitr. Bd. 58. 1914.
83. Vulpian. Recherches relatives à l'influence des lésions traumatiques des nerfs sur les propriétés physiologiques et la structure des muscles. Archiv. de physiol. 1871—1872. n. Saltykow.
84. Lapinsky. Zur Frage der Degeneration der Gefäsze bei Läsion des N. sympathicus. D. Zeitschr. f. Nerv. Kr. 1900.
85. Gley et Mathieu. Note sur quelques troubles trophiques causés par „l'irritation" du nerf sciatique. Archiv. de phys. 1888. n. Saltykow.
86. Gilbert et Lion. Note sur l'athérome artériel experimentell. Compt. rend. soc. Biol. 1903. T. 55. n. Saltykow.

87 Thérèse. Etude anatomo-pathologique et experimentale des artérites secondaires aux maladies infectieuses. Thèse de Paris. 1893. n. Saltykow.

88. N. Anitschkow. Die bedeutung des erhöhten cholesterine gehaltes für die Entstehung der Aortenatherosklerose. Deutsch. Med. Woch.s. N. 24. 1914.

89. N. Anitschkow en Chalatow. Verh. d. D. Path. Ges. 1907.

90. N. Anitschkow. Ueber die atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. Ziegler's Beitr. Bd. 59. 1914.

91. W. Steinbisz. Ueber experimentelle Atherosklerose. Virchow's Archiv. Bd. 212. 1913.

92. Heusner. Experimentelle Untersuchungen Z. lehre der media nekrosen. Ziegler's Beitr. Bd. 58. 1914.

93. Saltykow. Zur kenntnis der alimentären Krankheiten. Virchow's Archiv. Bd. 213. 1913.

94. Ignatowski. Ueber die Wirkung d. tierischen Eiweiszes auf die Aorta. Virchow's Archiv. Bd. 192. 1909.

95. Starokadomski en Sobolew. Zur Frage der experiment. Arteriosklerose. Frankf. Zeits. f. Pathol. Bd. 3. 1909.

96. Stuckey. Veränderungen d. Kaninchen aorta bei Fütterung mit verschiedenen Fettsorten. Zentr. Bl. f. allg. Path. Bd. 23. 1912.

97. E. C. van Leersum. Zur Frage der experimentellen alimentären Atherosklerose. Virchow's Archiv. Bd. 217. 1914.

98. N. Anitschkow. Ueber die Experimentelle Atherosklerose der Aorta beim Meerschweinchen. Ziegler's Beitr. Bd. 70. 1922.

99. M. Schmidtman. Experimentelle studien zur Pathogenese der Arterio-sklerose Virch. Arch. Bd. 237. 1922.

100. Hück. Ueber den angeblichen Eisengehalt Kalkhalti-

ger Gewebe. Arb. a. d. Path. Instit. Tübingen. Bd. VI n. Sumita.

101. O. Schuscik. Ueber die Methoden zum mikroskopischen Nachweis von Kalk im ossifizierenden Skelett. Zeits. f., Wiss. Mikr. Bd. 37. 1920.

102. G. Schmorl. Die Pathologisch-histologischen untersuchtungsmethoden. 1921.

103. Von Recklinghausen. Eine methode, mikroskopisch hohle und solide Gebilde von einander zu unterscheiden. Virch. Ar. Bd. 19. 1860.

104. Solge und Stoelzner. Eine neue methode der anwendung des Silbers in der Histologie. Berl. Klin. W. S. N. 14. 1900.

105. Robl. n. Enzyklopädie der Mikrosk. Techn.

106. Achard A. Aynaud. Compt. Rend. Ac. Sc. Paris. 1906.

107. A. Selig. Ueber den kalkgehalt der Aorta. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1908.

108. W. Roehl. Ueber Kalkablagerung und Ausscheidung in der Niere. Ziegler's Beitr. suppl. 1904—1905.

109. W. Roehl. Kalk-kleur methoden. n. Schmorl (102).

110. W. Stoelzner. Ueber Metall färbungen verkalkter Gewebeteile. Virch. arch. Bd. 180.

111. W. Stoelzner. Ueber Alaunhämatoxyline. Centrall. bl. Allg. Path. XXX. N. 12.

112. W. Krause. Die Anatomie des Kaninchens. 1884. Leipzig.

113. G. C. Heringa. Een nieuwe gelatine vriesmethode voor het vervaardigen van miskroskopische praeparaten. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1921. II.

114. Miles. Spontane Arterien Degeneration by Kaninchen. Journ. of Amerc. Assoc. 1907. N. 15. n. Saltykow.

115. Kalamkarow. Zur Frage der experimentelle Atheromatose der Kaninchenaorta. Russky Wratsch. 1907. n. Saltykow.

116. R. Jürgens. Zur Pharmakologie der Oxydationsmit-

tel VII. Studiën über die Kurzfristige Erzeugung von Aortenherden und den Mechanismus des Lungenödems nach resorptiven Anwendung von chloramin. Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. 25 Bd. h. 3/4.

117. D. O. Stoerk. Ueber gefäszsklerosen. Wien. Med. Woch. Schr. 1922. N. 12 en 13.

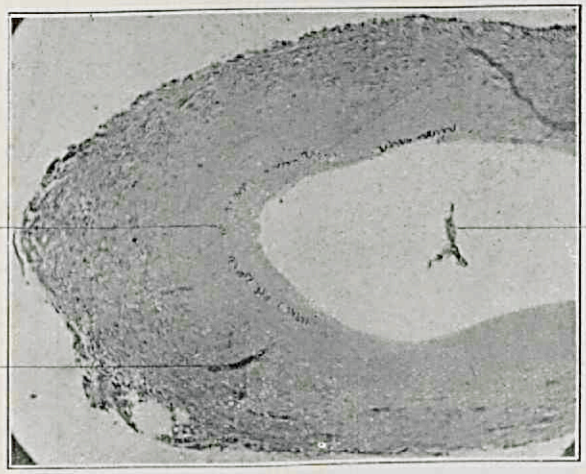
118. v. Simnitzky. Ueber die Haüfigkeit von Arteriosklerotischer Veränderungen in der Aorta jugendlicher Individuen. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. n. Stumpf. (120).

119. Scharpff. Ueber das Verhalten der Gefäsze bei akuten Infektionskrankheiten. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. II.

120. Stumpf. Ueber die Entartungsvorgänge in der Aorta des Kindes und ihre Beziehungen zur Atherosklerose. Ziegler's Beitr. Bd. 59. 1914.

121. Thoma. Ueber die Elasticität der Arteriën und die Angiomalacie. Virch. Arch. Bd. 236. 1922.

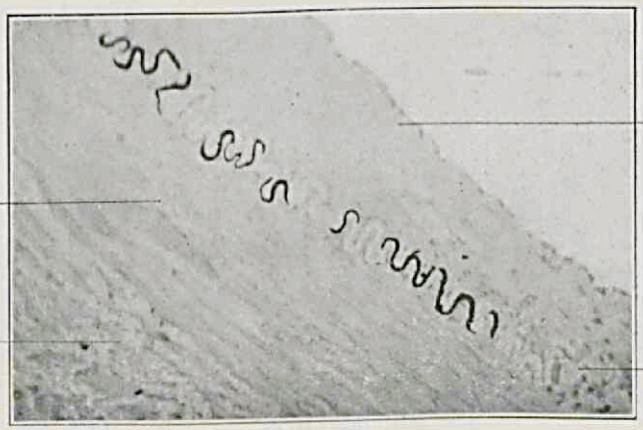
N°. 1.



Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 20 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijnkleuring. Art. iliaca. int. v. Jongen. 1 j. 7 md. diphtherie N°. 11. Verkalking van de elast. int. Daar ter plaatse intima-woekering. In de gewoekerde intima was vettige degeneratie.

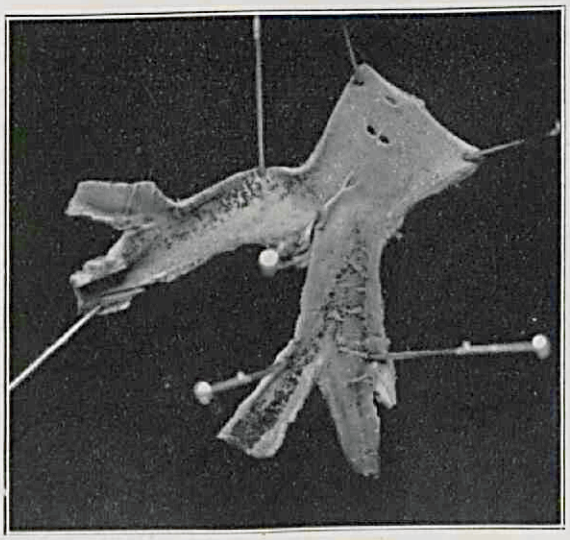
N°. 2.



Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 20 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijnkleuring Sterke vergrooting van foto N°. 1.

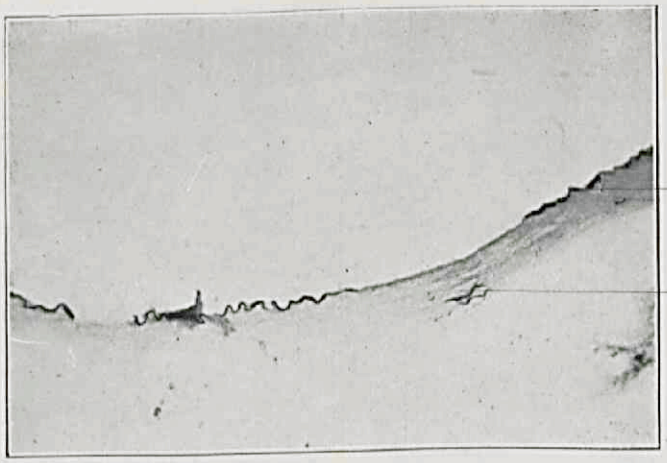
N°. 3.



Fot. aorta met vertakking van de art. iliac. Meisje 1 jaar. N°. 27.

Broncho-pneum. Lapis-licht-reactie. Verkalking van de membrana elast. int. bij vlakke belichting.

N°. 4.



Mikro. foto. Yscoupe. Vergr. Winkel. Fluor syst. 15 m.m. comp. occ. 2.

Yscoupe gemaakt van art. iliac. van foto. N°. 3. Ongekleurd.

N°. 5.

Mikr. fot. Verg. Winkel. fluor. syst. 20 m m comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijnkleuring. Rekking r. art. crur. Konijn. Intima sterk verdikt, media zeer dun geworden, elast. int. plaatselijk verkalkt.

N°. 6.

Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 20 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijnkleuring. Rekking r. art. crur. Konijn. Als boven.

No. 7.

Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 7.5 m.m. comp. occ. 2.

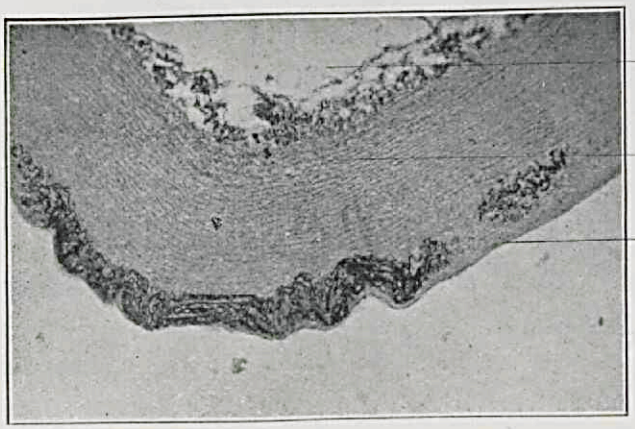
Ontkalking. Elastine kleuring Weigert r. art. carot van konijn. Media nekrosen, die verkalkt geweest zijn. Intima verdikking.

No. 8.

Mikr. fot. Vergr. Winkel fluor. syst. 7.5 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijn kleuring. Verkalking van elastische bundels in de media, vlak onder de intima. Spontane aandoening in de aorta van een konijn.

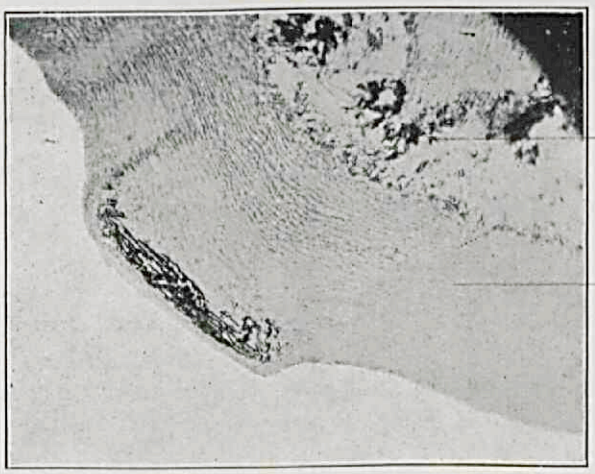
N°. 9.



Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 15 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie Aluin-karmijnkleuring. Konijn. Spontane verkalkingshaarden in de media van den aortaboog.

N°. 10.



Mikr. fot. Vergr. Winkel. fluor. syst. 15 m.m. comp. occ. 2.

Lapis-licht-reactie. Aluin-karmijnkleuring. Spontane haard in den aortaboog. Verkalking van elastische bundels in het centrum.

STELLINGEN

I

Bij de behandeling van tuberculeuze peritonitis, verdient het verrichten van een kleine laparotomie de voorkeur, boven de punctio abdominis.

II

Verontreiniging van openbare wateren, dient van Overheidswege, met meer kracht te worden tegengegaan.

III

Het fibrosarcoma-mucocellulare-carcinomatodes, door Krukenberg, als primair dubbelzijdig gezwel van het ovarium beschreven, is een metastatisch carcinoom.

IV

Het verplaatsen van, met malaria besmette, individuen naar malaria-vrije gebieden, levert voor de bevolking van die gebieden geen gevaar op.

V

Het ulcus ventriculi gaat zelden in carcinoom over.

VI

De veranderingen, die bij syphilis, aan de placenta kunnen worden aangetroffen, zijn niet specifiek.

VII

Het is onjuist, om bij diphtherie onderscheid te maken tusschen een dood door hartverlamming en een dood door vaatverlamming.

VIII

Het is gewenscht, een onderzoek in te stellen, naar het voorkomen van acute en vooral van chronische koolmonoxydevergiftiging bij arbeiders, werkzaam in het gasbedrijf.

IX

De „praktische opleiding" tot Arts is onvoldoende.