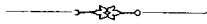




H. E. HESSELINK.



BIJDRAGE TOT DE KENNIS

DER

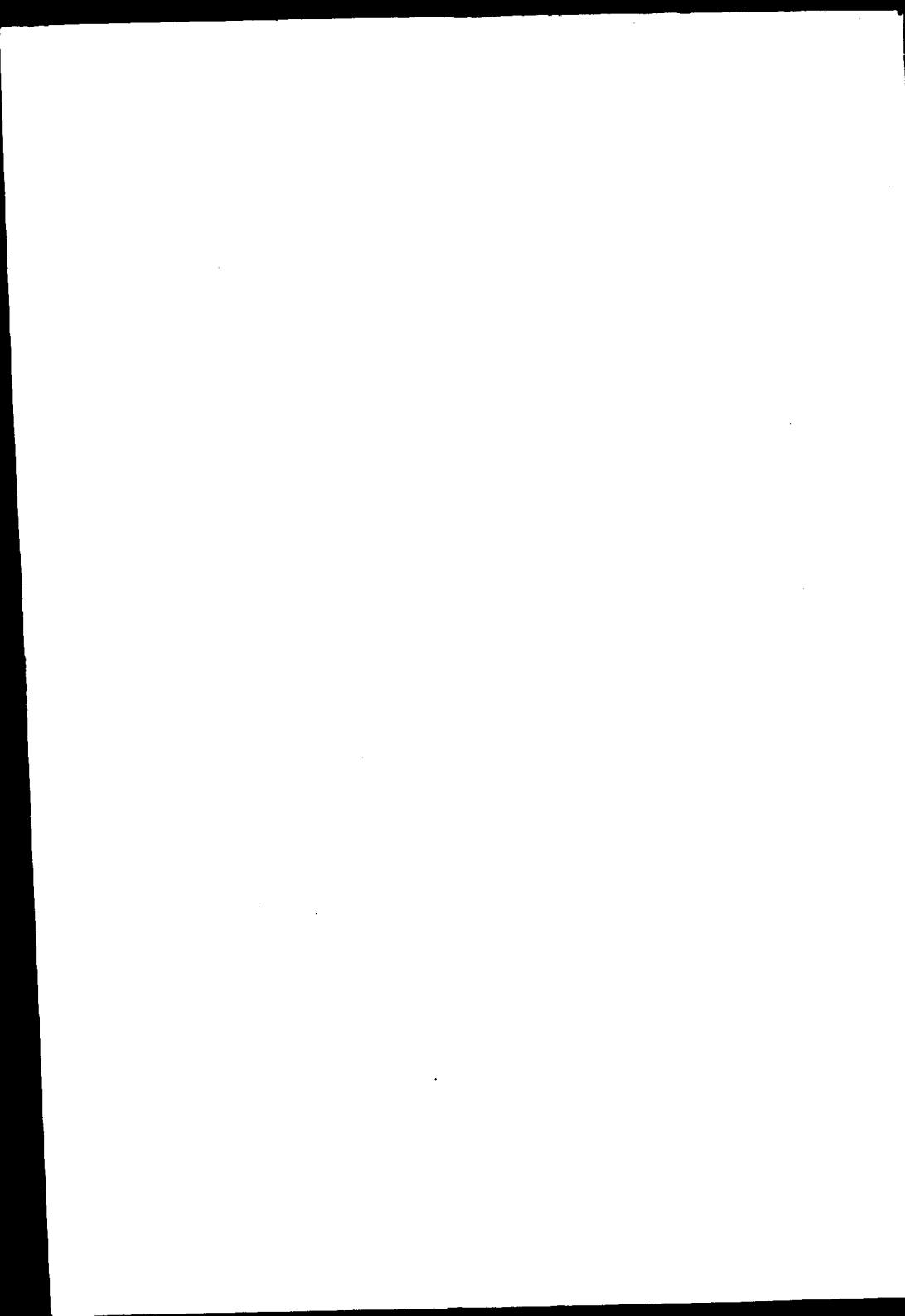
LEUCOCYTOSE.



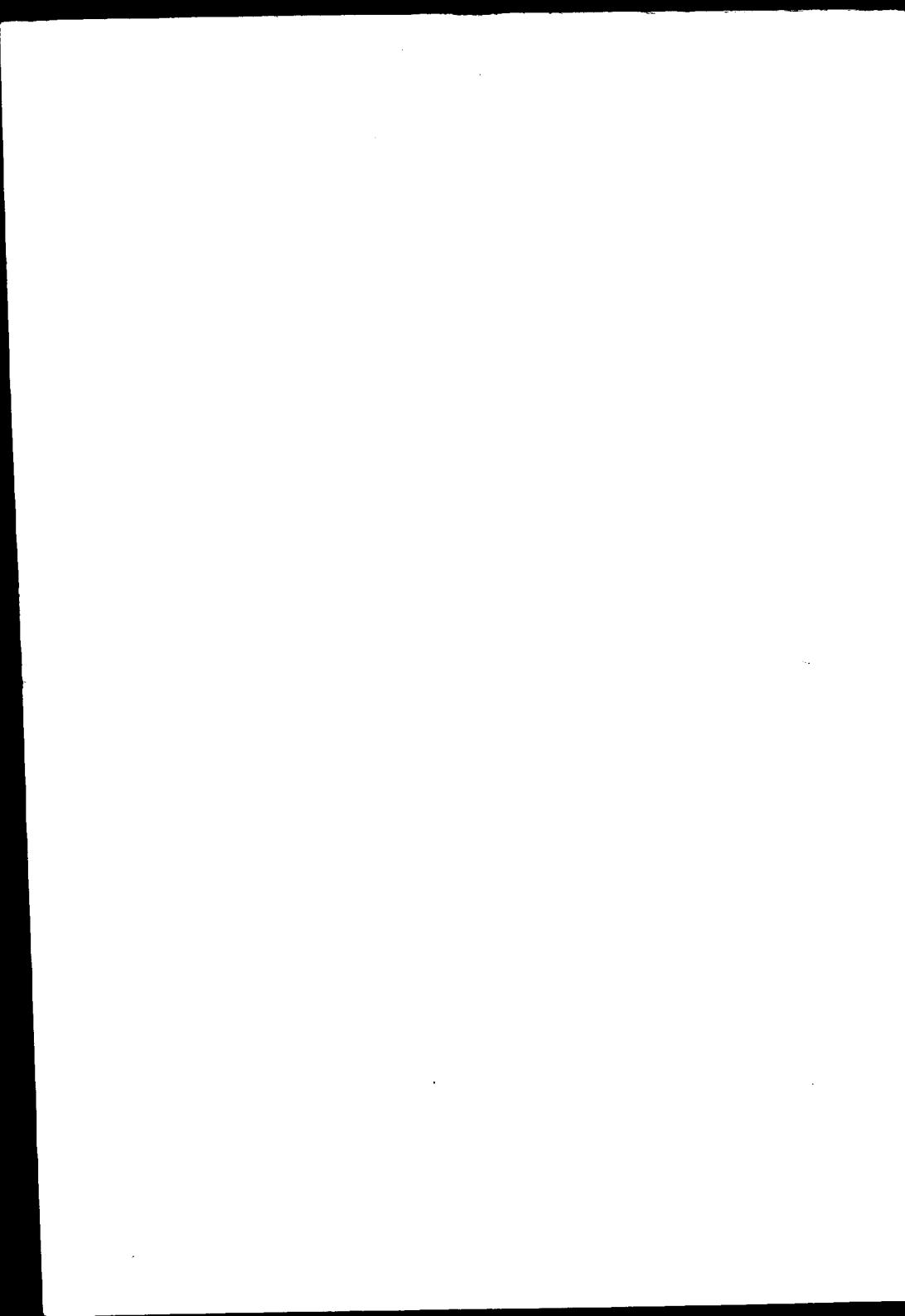
UTRECHT — 1894.

Stoom- Boek- en Steendrukkerij „de Industrie”,

J VAN DRUTEN.



Bijdrage tot de kennis der Leucocytose.



BIJDRAGE TOT DE KENNIS

DER

LEUCOCYTOSE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT.

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

MR. M. S. POLS,

Hoogleraar in de Faculteit der Rechtsgeleerdheid,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT

TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE

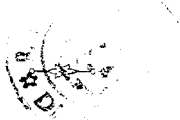
TE VERDEDIGEN

op Donderdag 5 Juli 1894, des namiddags te 4 uren,

DOOR

HENDRIKUS EGBERTUS HESSELINK,

geboren te Stad-Almelo.

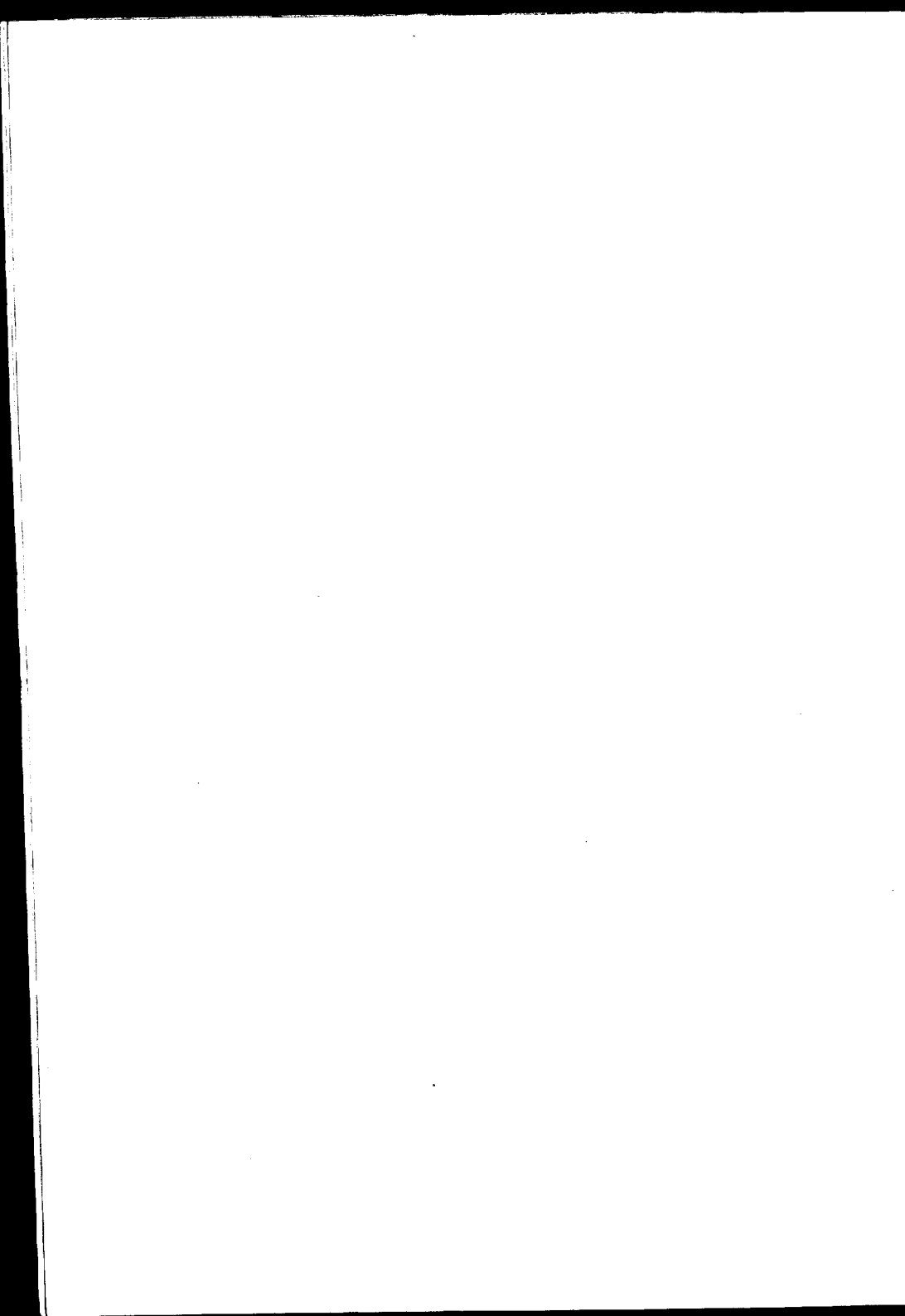


UTRECHT — 1894.

Stoom- Boek- en Steendrukkerij „de Industrie”,

J. VAN DRUTEN.

AAN MIJNE OUDERS.



Bij het eindigen mijner Academische studiën grijp ik gaarne deze gelegenheid aan om U, Professoren en Lectoren der Philosophische en Medische Faculteit mijn dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik mocht ontvangen en voor de welwillendheid, mij steeds in zoo ruime mate betoond.

Voor al aan U, Hooggeleerde SPRONCK, Hooggeachte Promotor voel ik mij ten zeerste verplicht voor de hulp en den steun, mij zoo ruimschoots bij het vervaardigen van dit proefschrift verleend. De moeite, die gij U voor mij hebt gegeven, zal steeds in dankbare herinnering mij bijblijven.

Van U, Zeergeleerde VAN DER HOEVEN, heb ik in het Rotterdamsche ziekenhuis veel geleerd en veel bereidwilligheid ondervonden. Ik zal U steeds erkentelijk zijn.

De tijd in het Burgerziekenhuis doorgebracht, zeer-geleerde STEPHAN en SCHILFGAARDE, was voor mij in hooge mate leerzaam. Uw beider vriendelijken omgang heb ik altijd op prijs gesteld.

Het is hier niet de plaats uit te weiden over het-geen ik aan mijn Vader verschuldigd ben, van wien ik ook het eerst aan het ziekbed les mocht ontvangen. Hem zij hier een woord van kinderlijke dankbaarheid gebracht.

Aan mijne vrienden: tot weerziens.

LITERATUUROVERZICHT.

De leucocyten wekken nog steeds toenemende belangstelling. Ik behoef slechts te herinneren aan den strijd, die nog steeds wordt gevoerd omtrent de door EHRLICH in hun lichaam gevonden korrels en aan de quaestieuse rol, die het witte bloedlichaampje vervult bij den opbouw van weefsels. Verder zij gewezen op de opvattingen over ontsteking, de leer der chemotaxis en de groote beteekenis, die in den loop van de ontwikkeling der bacteriologie aan de leucocyten als phagocyten is toegekend. Met al deze vraagpunten staat de pathologische leucocytose in meer of minder nauw verband.

Maar niet alleen op pathologisch gebied heeft het witte bloedlichaampje naar veler overtuiging eene belangrijke rol te spelen. Ook in de physiologie is zijne functie van gewicht, en ook hier bestaat eene leucocytose en dus eene physiologische. Deze ontstaat na opname van voedsel, gedurende de menstruatie (gedurende de zwangerschap?) en in het kraambed.

Hiervan heeft de zoogenaamde digestie-leucocytose het meest aanleiding gegeven tot nauwkeuriger onderzoekingen, en het zijn die van HOFMEISTER ¹⁾ in 1887 verricht, die er op wezen, welk eene belangrijke rol de witte bloedcellen spelen bij de opname van pepton. Hij vond namelijk, dat het adenoïde weefsel van den darmwand veel rijker is aan lymphcellen bij dieren, die in digestie verkeerden, dan bij die, welke eenigen tijd honger hebben geleden. Wanneer hij nu kon aantoonen, dat de waargenomen vermeerdering en vermindering der lymphcellen in digestie- en hongertoestand afhing van de meerdere of mindere vorming, dan werd het wel waarschijnlijk, dat de assimilatie van voedsel in grooten omvang door de lymphcellen geschiedt. Dat talrijke mitosen voorkomen in de PEYERSCHE plaques en solitaire lymphfollikels, was reeds door FLEMMING aangetoond, doch HOFMEISTER kon bewijzen, dat de vorming van lymphcellen ook extrafolliculair in grooten omvang kan plaats hebben. De lymphocyten zijn dus, zegt hij, bij hun vermeerdering slechts afhankelijk van hun voortplantings-

¹⁾ HOFMEISTER. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacologie Band 22, 1887.

vermogen en van de omstandigheid of de omgeving hun de stoffen daartoe biedt. Verder plegen zij zich volgens HOFMEISTER in bloed en lympe niet te deelen, omdat zij geen stoffen vinden, die hen daartoe in staat stellen en dus, zoo concludeert hij, zijn het in den darmwand de digestieproducten, die dit bewerken. Deze, verder de mesenteriale lymphklieren passeerende, zouden aldaar ook aanleiding geven tot mitose, waarbij een deel dier producten dan verbruikt wordt. Zoo zoude het lymphapparaat van darm en mesenterium eene inrichting zijn voor intracellulair transport van voedingsstoffen.

Meer dan een bezwaar kan evenwel volgens HOFMEISTER zelf tegen zijn eigen opvatting aangevoerd worden. Vooreerst, dat de vermenigvuldiging der lymphocyten zich niet onmiddellijk aansluit aan de digestie en dat bovendien vasten tot een veel sterker verarming aan leucocyten zoude leiden dan wordt waargenomen. Voor het eerstgenoemde bezwaar vindt hij evenwel gemakkelijk eene verklaring in het feit, dat het eenigen tijd duurt vóór cel- en kernsubstantie door de assimilatie van voedsel zijn toegenomen en bovendien eischt het proces der deeling eenigen tijd. Tegen het tweede laat hij gelden, dat

het darmslijmvlies nog dagen lang, zooals hij het voor pepton heeft aangetoond, na de laatste voeding kleine hoeveelheden niet geassimileerde voedingsstoffen bevat en dus ook zoolang geschikt is celdeeling te bevorderen. Zelfs wanneer hij katten vele dagen (tot 17) liet honger lijden waren er nog mitosen in den darmwand aanwezig. Hieruit besluit hij, dat de nieuwworming van lymphcellen dus niet alleen afhangt van de voedselopname. Nog een bezwaar is volgens hem gelegen in de vraag, welke beteekenis hebben de peripherische lymphklieren. Ook deze zullen stoffen b.v. pepton ontvangen, door het bloed uit den darm opgenomen en in de lymphbanen gekomen, terwijl tevens de mogelijkheid bestaat, dat ook de zoogenaamde intermediaire stofwisselingsproducten hierbij eene rol spelen.

Naar mijne bescheiden meening zijn de opvattingen van HOFMEISTER met elkaar in tegenspraak. Mij schijnt het toe, dat er althans eene contradictie bestaat, waar hij zegt, dat, wijl in bloed en lympe de witte bloedcellen zich niet plegen te deelen, deze niet in voldoende mate die stoffen kunnen bevatten, welke voor de mitose noodig zijn. Want later wil hij de cellen der peripherische lymphklieren wel in

karyokinese laten treden door stoffen uit het bloed haar toegevoerd. Trouwens, gelijk men weet, is later gebleken, dat de leucocyten zich wel degelijk in lympe en bloed door mitose vermenigvuldigen. (FLEMMING, SPRONCK, PRINS, PEREMESCHKO, METCHNIKOFF, MUSKATBLUTH e. a.)

Aan deze onderzoekingen van HOFMEISTER sluiten zich aan die van POHL ¹⁾ in 1889 omtrent de digestie-leucocytose. Hij vond, dat bij jonge honden na voedselopname geregeld eene leucocytose in meerdere of mindere mate zich ontwikkelt, en, zooals uit de door hem gegeven tabellen blijkt, is dit reeds het geval ongeveer 1 uur na de toediening en heeft zij haar maximum na 3 uur bereikt. In een paar gevallen is na 1 uur eene vermindering aanwezig, doch later volgt desniettemin eene vermeerdering. Volgens POHL wordt deze leucocytose opgewekt door vleesch, pepton en lijmpepton, en zijn de venen de baan, waarlangs de leucocyten worden opgenomen, want hij vond dat $\pm$ 1 uur na toediening van voedsel, wanneer de resorptie flink aan den gang is, de venen

¹⁾ POHL. Die Vermehrung der farblosen Zellen im Blute nach Nahrungsaufnahme. Archiv. f. exp. Pathologie und Pharmacologie Band 25, 1889.

van den darm veel rijker zijn aan leucocyten dan de arteriën.

Hij komt aldus tot de volgende conclusiën:

Bij vleeschetende dieren constateert men na opname van voedsel, rijk aan eiwit, eene vermeerdering van het aantal witte bloedlichaampjes in het circuleerende bloed, die afhankelijk is van het gehalte aan eiwit en eiwitachtige stoffen. Koolhydraten, vetten, zouten, water en de niet eiwitachtige bestanddeelen van het voedsel vertoonen daarentegen eene dergelijke werking niet. Op hetzelfde tijdstip der digestie worden een grooter aantal lymphcellen langs de venen uit het darmslijmvlies en voorts uit de mesenteriale en periphere lymphklieren afgevoerd. POHL berekent vervolgens hoeveel eiwit op deze wijze in den vorm van witte bloedlichaampjes in het bloed gebracht wordt, en deze hoeveelheid is volgens die berekening niet gering.

In aansluiting aan het genoemde onderzoek stelde POHL ¹⁾ in hetzelfde jaar een tweede in naar het voorkomen van leucocytose na toediening van verschillende stoffen, waaronder ook geneesmiddelen. De proeven

(¹) POHL. Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmacologie Band 25 1889.

werden genomen op honden, en wel door de stoffen 24 of 48 uur na de laatste voedselopname met de sonde in de maag te brengen. Het resultaat daarvan vat hij aldus te zamen:

Esters, terpenen, bitterstoffen uit vruchten en specerijen, zekere alkaloiden verwekken vaak binnen weinig uren eene duidelijke vermeerdering van het aantal witte bloedcellen in het circuleerende bloed. Alcoholen, alkalizouten oefenen in die richting geen invloed uit; van de metaalverbindingen het salpeterzure bismuth en het ijzeroxyde wel, doch niet regelmatig. Het vermogen dezer stoffen om leucocytose op te wekken is echter in het algemeen geringer dan dat van eiwitstoffen. Bovendien verdwijnt de leucocytose sneller. Ook bleef de stijging wel eens uit. De herkomst der leucocyten bleef duister, daar het onderzoek van eene darmvena en arterie tot geen resultaat leidde. POHL meent derhalve, dat deze stoffen, hoewel op zich zelf zonder eenige voedingswaarde, toch voorhanden reservevoedsel in de circulatie kunnen brengen, en hierin zoude dan de oorzaak moeten gezocht worden van hun diaetetisch en therapeutisch nut.

Eene latere waarneming van USKOW meldt, dat in den eersten tijd na de opname van voedsel bij den

mensch het aantal leucocyten vermindert om dan later min of meer boven de norm te stijgen. Het oorspronkelijke, Russische stuk was niet in vertaling aanwezig, zoodat ik niet in staat ben van deze interessante waarneming nader kennis te nemen.

Een voor ons onderwerp belangrijk stuk verscheen in 1891 van HORBACZEWSKI ¹⁾ die aantoonde, dat het nucleïne de moedersubstantie is van het urinezuur en dat de leucocyten hiervan de hoofdbron vormen, omdat van onze weefselementen alleen de witte bloedlichaampjes aan snelle wisseling onderhevig zijn. Ook hij is de meening toegedaan, dat bij de digestieleucocytose de leucocyten als voedsel dienen voor de weefsels, waarvan het gevolg is, dat bij de omzetting in de weefsels uit het nucleïne urinezuur gevormd wordt. Na de opname van vleesch stijgt het aantal circuleerende leucocyten en spoedig neemt ook de uitscheiding van urinezuur sterk toe, terwijl de geheele stikstofuitscheiding nog niet belangrijk is verhoogd. Bij vegetabel voedsel vindt men sterke indi-

¹⁾ HORBACZEWSKI. Zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen sowie der Entstehung der Leucocytosen im Säugethierorganismus. Sitzungsber. der K. K. Akademie der Wissenschaften in Wien C. Band, 1 bis IV Heft, Abtheilung III 1891.

vidueele verschillen omtrent de vermeerderde uitscheiding van acidum uricum, doch zij blijft wel in overeenstemming met de toename van het aantal leucocyten. Bij personen, die na voedselopname geen leucocytose vertoonden, ja eerder eene vermindering, nam ook de hoeveelheid urinezuur af. De menschen, bij deze laatstste proef gebruikt, waren evenwel ziek, waardoor het resultaat zeker wel wat van zijne waarde verliest. Dat niet alleen bij toediening van vegetabel voedsel individueele verschillen voorkomen, doch dat men daar steeds rekening mede moet houden, was ook reeds door anderen opgemerkt. Voorts werden door HORBACZEWSKI ook proeven genomen om na te gaan, hoe het aantal leucocyten en de hoeveelheid urinezuur zich verhielden na toediening van verschillende stoffen als pilocarpine, atropine, chinine enz., waarbij bleek, dat sommige het aantal leucocyten en de hoeveelheid urinezuur deden verminderen, andere haar deden toenemen. Zijne methode om hierbij de gewichten van de milt als maatstaf te nemen, komt mij wel wat gewaagd voor. Interessanter is hetgeen werd gevonden bij histologisch onderzoek, namelijk, dat in de milt van een dier, waaraan pilocarpine subcutaan was toegediend en dat 5 uur later werd

gedood „karyokinetische veranderingen” waren waar te nemen. Het is evenwel zeer jammer, dat deze veranderingen niet nader worden vermeld.

Wat betreft pathologische toestanden van het menschelijk organisme, zoo doet HORBACZEWSKI opmerken, dat o. a. bij leukaemie eene vermeerdering van excretie van acidum uricum gevonden is, bij de pseudoleukaemie daarentegen niet. Ook bij pneumonie, inanitie, cachexie, verbranding, processen dus, waarbij leucocytose bestaat, of waar weefsel gedeeltelijk wordt vernietigd, openbaart zich toename. Kunstmatig kon hij verder bij konijnen door subcutane injectie van kleine hoeveelheden nucleïne, verscheidene op elkaar volgende dagen herhaald, leucocytose te voorschijn roepen en vond bij deze dieren eene vergroote milt met opvallende „karyokinetische veranderingen.” Op eene dergelijke wijze zoude dan ook bij tal van ziekten, die gepaard gaan met destructie van weefsel, nucleïne vrij worden en leucocytose ontstaan.

Deze meer physiologische onderzoekingen van HOFMEISTER, POHL, USKOW en HORBACZEWSKI doen zien, welk eene belangrijke rol het wittebloed lichaampje in het organisme speelt. Die van den eerst- en laatstgenoemde zijn daarom voor ons van zooveel gewicht,

omdat hierbij ook op de herkomst der leucocyten de aandacht is gevestigd. Immers HOFMEISTER vond toename der mitosen in den darmwand, HORBACZEWSKI veranderingen van de karyokinese in de milt, een bewijs, dat daar belangrijke processen werden afgespeeld.

Wij komen thans tot de pathologische leucocytose, bestudeerd door het nemen van proeven op dieren en aan het ziekbed. Wat de eerste betreft, wensch ik allereerst eenige onderzoekingen te noemen van Duitsche zijde, die een uitvloeisel zijn van de studie der chemotaxis. In 1890 schreef BUCHNER ¹⁾ eene verhandeling, waarin hij aanhaalt, hoe het eerst door PFEFFER bij lagere planten eene positieve en negatieve chemotaxis is beschreven, en hoe deze eigenschap daarna door anderen ook bij leucocyten is aangetoond. Onder de verschillende stoffen, die eene positieve chemotactische werking op leucocyten uitoefenen, noemt BUCHNER het zoogenaamde bacteriënproteïne, eene stof, die volgens hem aan het lichaam der bacterie is gebonden. Als chemisch overeenkomstig met deze stof beschouwt hij de plantencaseïnen en komt door

¹⁾ BUCHNER. Die chemische Reizbarkeit der Leucocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berliner klin. Wochenschrift n°. 47, 1890.

proeven tot het resultaat, dat ook deze de leucocyten sterk aantrekken, terwijl hij door proeven met door hem bereide „alcalialbuminaten” het vermoeden be-
 waarheid vindt, dat ook in het dierlijk organisme door sommige weefselbestanddeelen eene chemotaxis wordt uitgeoefend.

Voorts zag BUCHNER, dat bij konijnen in het algemeen alle leucocytenaantrekkende stoffen bij intraveneuse injectie aanmerkelijke toename van het aantal witte bloedcellen ten gevolge hebben. Dit verschijnsel vond eerst duidelijk plaats ongeveer 8 uur na de injectie, hield aan tot den volgenden dag en kon door herhaalde inspuiting verhoogd worden. Bij sterke toename lagen de witte bloedlichaampjes in groepen bijeen, welk verschijnsel volgens BUCHNER spreekt voor eene vermeerdering, die in het bloed heeft plaats gehad.

Zwakkere, doch ook nog duidelijke leucocytose gaf de subcutane injectie van glutencaseïne en de intraveneuse van alcalialbuminaat uit kalfsvleesch, terwijl bij twee personen, bij wie hij proteïne van bacillus pyocyaneus en glutencaseïne onder de huid spoot, ontstekingsprocessen volgden, doch in het laatste geval veel zwakker. Bloedtellings heeft hij bij deze personen echter blijkbaar niet verricht.

De bovengenoemde proeven over leucocytose, door BUCHNER medegedeeld, zijn gedaan door zijn leerling Römer, ¹⁾ die ze later nogmaals zelf meer uitvoerig publiceert en daarna behalve de reeds door BUCHNER genoemde argumenten, die vóór eene vermeerdering in het bloed zouden pleiten, nog de volgende aanvoert:

- 1°. Wanneer na voorafgegane proteïne injectie een konijn het oor wordt afgesnoerd en afgesneden, en vervolgens in de stoof bij 37°—38° wordt geplaatst, zoo is in het volkomen vloeibare veneuse bloed van dit oor na 8 uur eene driedvoudige vermeerdering van het oorspronkelijke aantal leucocyten waar te nemen. Wordt het afgesneden oor zonder voorafgegane proteïne injectie even lang in de stoof gebracht, dan vermeerderen zich de leucocyten in het bloed niet.
- 2°. Het in groepjes bij elkaar liggen en de aanmerkelijke vermeerdering worden alleen in het veneuse gebied gevonden.

¹⁾ RÖMER. Ueber den formativen Reiz der Proteïne Buchners auf Leucocyten. Berliner klin. Wochenschrift No. 36 1891.



- 3°. In gekleurde praeparaten van het veneuse bloed hebben twee aan twee bijeenliggende leucocyten, niettegenstaande de grootste verscheidenheid der kernvormen, opvallend op elkaar gelijkende kernen.
- 4°. In dergelijke praeparaten worden talrijke deelings-processen van leucocyten in verschillende stadia gevonden.

Verder zegt hij, dat bij het deelings-proces de amitose de overhand heeft. Mitosen vond hij slechts, en wel in grooten getale, bij één zijner proeven, waarop ik later nog terugkom. Het lot eindelijk van de in zoo groot aantal in het bloed aanwezige leucocyten is, dat zij spoedig ten gronde gaan. Na eenigen tijd toch vond hij in plaats van de in groepen bijeen gelegen witte bloedlichaampjes slechts korrelige massa's.

In hetzelfde jaar publiceert RÖMER ¹⁾ eene verhandeling, waarin hij proeven vermeldt met zijne zoogenaamde bacteriën-extracten verricht. Zoowel bij de bereiding van bacteriënproteïnen of alkaliproteïnen als van de bacteriën-extracten stelt men zich ten doel de gedooide bacteriën zooveel mogelijk tot oplossing te brengen, hetgeen in het eerste geval

¹⁾ RÖMER. Berliner klin. Wochenschrift no. 51, 1891.

geschiedt door behandeling met verdunde kaliloog, in het laatste door de cultuur lang en herhaaldelijk te koken en telkens geruimen tijd te laten staan. Wat nu deze proeven met bacteriën-extracten betreft, zoo komt het resultaat in hoofdzaak overeen met dat door proteïnen verkregen, alleen vond RÖMER hier het eerst het feit, dat na de injectie in het bloed eene vermindering voorafgaat aan de vermeerdering. Tevens maakt hij er hier opmerkzaam op, dat deze stoffen ook lymphagoga zijn en na intraveneuse injectie temperatuursverheffing veroorzaken.

In 1892 gaf RÖMER¹⁾ nogmaals over dit onderwerp een stuk in het licht omtrent proeven met bacteriën-proteïnen en met — extracten, waarin hij opnieuw zijne opvatting verdedigt, dat de leucocyten zich door deeling in het bloed zelf vermeerderen en door talrijke afbeeldingen tracht aan te toonen, dat dit geschiedt langs den weg der amitose. Na 24—48 uur vallen de leucocyten uiteen en deze regressieve metamorfose laat hij door eene zekere fragmentatie van de kern plaats hebben, en wel volkomen

¹⁾ RÖMER. Die chemische Reizbarkeit thierischer Zellen Virchows Archiv Band 128, Heft 1, 1892.

op dezelfde wijze, waarop volgens zijne opvatting de vermeerdering plaats heeft. Hoe men bij eene dergelijke opvatting vermeerdering en ten gronde gaan van cellen onderscheiden kan, kon ik mij niet recht voorstellen.

Uit een en ander leiden BUCHNER en RÖMER af, dat de door hen bestudeerde bacteriënproteïnen en andere stoffen, in het bloed opgenomen, een formatieven prikkel op de circuleerende leucocyten zouden uitoefenen, zich openbarende door directe deeling dezer elementen, welke leucocytose voortbrengt. Wat betreft de door RÖMER gevonden tijdelijke vermindering van het aantal leucocyten onmiddellijk na de injectie van bacteriënextracten, een feit, dat niet werd waargenomen na inspuiting van alkaliproteïnen, hiervan wordt geen nadere toelichting gegeven.

Onder hen, die over de chemotaxis der leucocyten onderzoekingen hebben gedaan, noem ik o. a. PEKELHARING¹⁾ en MASSART en BORDET.²⁾ De beide laatsten komen tevens tot de conclusie, dat de

¹⁾ PEKELHARING Chemotactische werking van miltvuurbacillen op leucocyten van den kikvorsch. Handelingen van het 2^e Nederl. natuur- en geneeskundig congres 1889 p. 125—128.

²⁾ MASSART et BORDET. Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Annal. de l'Institut Pasteur no. 7 1891.

leucocytose, die ook door hen na injectie van bacteriënproteïnen bij dieren werd waargenomen, voor een deel afhankelijk zoude zijn van eene vermeerdering der circuleerende cellen. In zeer zwakke oplossing zouden de genoemde producten deeling en vermenigvuldiging dezer elementen bevorderen. Voor een deel schrijven zij echter de leucocytose hieraan toe, dat de in het bloed circuleerende bacterieproducten een positief chemotactischen invloed uitoefenen op de leucocyten, die ze aantrekken en tevens verhinderen als phagocyten buiten de vaten te treden. Zijn de bacterieproducten uit het bloed verdwenen, dan kunnen de leucocyten weder emigreeren en als phagocyten dienst doen.

Van Engelsche zijde vinden wij een onderzoek van KANTHACK ¹⁾, waarvan ik het resultaat hier in het kort wensch aan te stippen. Hij injecteerde intraveneus bij konijnen gesteriliseerde cultures van vibrio METCHNIKOWII, gefiltreerde gist en bacillus pyocyaneus en zag daarna leucocytose verschijnen, die haar hoogtepunt had bereikt op het 9e uur na de injectie. Bij dit onderzoek was het zijn doel na te gaan, *welke leucocyten* aan deze toename voornamelijk deel

¹⁾ KANTHACK. Acute leucocytosis produced by bacterial products. The British medical Journal no. 1642. 1892.

hadden, daarbij vooral de aandacht vestigende op de eosinophile cellen. En nu was zijne bevinding deze, dat bij het konijn na de injectie van de genoemde stoffen de eosinophile cellen sterk vermeerderd waren. Waar deze laatste vandaan kwamen, heeft hij niet verder nagegaan, doch nooit zag hij ze in het bloed in deeling begrepen. Evenmin worden zij volgens KANTHACK gevormd in de milt, want na wegname van dit orgaan vond hij, dat de leucocytose zich op dezelfde wijze als bij niet aan die operatie onderworpen dieren ontwikkelde. Bovendien heeft KANTHACK bij zijne proeven de temperatuurgemeten en gevonden, — in tegenstelling met de waarneming van VON LIMBECK, die zag, dat bij ontstekingsprocessen van den mensch de curven van temperatuur en leucocytose parallel aan elkander op en neer gaan, — dat temperatuur en graad van vermeerdering der leucocyten in het bloed niet gelijktijdig stegen en daalden.

Wat betreft de vermeerdering van het aantal eosinophile cellen door KANTHACK gevonden, zoo moet opgemerkt worden, dat METCHNIKOWII in zijne critiek van KANTHACKS onderzoek er terecht op gewezen heeft, dat EHRLICH en SCHWARTZE reeds in 1880 gevonden hebben, dat het bloed van het konijn even-

als dat van de cavia zeer rijk is aan pseudo-eosinophile of amphophile cellen, die niet verwisseld mogen worden met echte eosinophile cellen, maar op één lijn gesteld moeten worden met de neutrophile van den mensch. Met uitzondering van KANTHACK zijn allen het er over eens, dat bij de leucocytose, zoowel bij de acute als bij de chronische, de eosinophile leucocyten in den regel niet of althans niet belangrijk in aantal toenemen.

WERIGO¹⁾ daarentegen heeft bij zijn onderzoek meer speciaal de aandacht gevestigd op de lever, milt en longen. Hij spoot bij konijnen verschillende bacteriëncultures, hetzij levend, hetzij vooraf door verhitte gedood, en ook een paar malen karmijnpoeder in het bloed, telde dan nauwkeurig het aantal circuleerende leucocyten en doodde zijne proefdieren op verschillende tijdstippen na de inspuiting teneinde de bovengenoemde organen aan een microscopisch onderzoek te onderwerpen. Hij vestigde daarbij de aandacht voornamelijk op de vermindering van het aantal circuleerende leucocyten, die zich in al zijne proeven zeer spoedig na de injectie openbaarde

¹⁾ WERIGO. Les globules blancs protecteurs du sang Annales de l'Institut Pasteur VI, 1892 p. 478.

en komt tot de conclusie, dat de oorzaak van dit verschijnsel hierin gelegen is, dat de leucocyten, met name de polynucleaire, bacteriën en andere partikeltjes (karmijn) onmiddellijk, nadat deze in het bloed zijn gespoten, in hun lichaam opnemen. Zij begeven zich hiermede voornamelijk naar de lever, doch ook naar milt en longen, waar deze aan het organisme vreemde bacteriën en partikeltjes door de leucocyten aan macrophagen, de endotheliumcellen der bloedvaten, worden afgegeven. Spoot WERIGO eene vooraf door het filter van CHAMBERLAND gefiltreerde cultuur in het bloed, dan volgde terstond leucocytose zonder voorafgegane vermindering, wat hij hieruit verklaart, dat in dit geval de leucocyten voor het transport van deze producten naar de hierboven genoemde organen niet behoeven te zorgen. Bovendien kwam ook nog aan het licht, dat na de injectie van carmijn wel eene vermindering van het aantal circuleerende leucocyten volgde, evenals na inspuiting van bacteriëncultures, doch met dit verschil, dat bij de laatste daarbij leucocytose volgde, bij de eerste de vermeerdering daarentegen geheel uitbleef.

Volgens WERIGO grijpt er bij de leucocytose eene

vermenigvuldiging der leucocyten plaats, terwijl bovendien de aanvankelijk voornamelijk in de lever opgehoopte leucocyten weder in de circulatie terugkeeren. De vermenigvuldiging schrijft hij hieraan toe, dat het organisme zich tegen de bacteriën tracht te verdedigen. En hiervoor pleit, naar zijne meening, het uitblijven der leucocytose bij inspuiting van onoplosbare partikeeltjes als karmijn.

Wat betreft de bevinding van WERIGO omtrent het uitblijven van de vermindering der circuleerende witte bloedcellen na intraveneuse injectie van gefiltreerde cultures, deze komt niet overeen met de resultaten van RÖMER, die bij eenige proeven met gefiltreerde bacteriënextracten, zoowel na subcutane als na intraveneuse injectie, wel degelijk eene tijdelijke vermindering aan de leucocytose vooraf zag gaan.

Ook EVERARD, DEMOOR en MASSART ¹⁾ zagen na de injectie van bacteriëncultures, hetzij levende, hetzij door verhitting gedooide of eindelijk gefiltreerde cultures, eene vermindering van het aantal witte bloedlichaampjes volgen, voornamelijk van de leucocyten

¹⁾ EVERARD, DEMOOR et MASSART. Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. Annales de l'Institut Pasteur n°. 2, 1893.

met polymorphe, compacte kern en korrelig protoplasma. Zij geven aan deze temporaire vermindering den naam van „hypoleucocytose”, naar het mij voorkomt geen gelukkige keuze. Bovendien vonden deze onderzoekers, dat in de gevallen, waar de dieren genazen, de „hypoleucocytose” gevolgd werd door leucocytose, die zij met den naam van „hyperleucocytose” bestempelen, waarbij zij hoofdzakelijk eene vermeerdering van witte bloedlichaampjes met polymorphe, compacte kern en korrelig protoplasma constateerden. De typische phase der „hyperleucocytose” viel geheel weg bij dieren, die bezweken: nu eens bleef zij totaal uit, namelijk als de dood snel intrad, dan weer werd zij vervangen door eene reeks van schommelingen, namelijk als het dier niet zoo spoedig bezweek. Bij gevaccineerde dieren vonden EVERARD, DEMOOR en MASSART, dat het bloed in het algemeen rijker was aan leucocyten en vooral aan die met polymorphe, compacte kern en korrelig protoplasma. Hypo- en hyperleucocytose verklaren zij aldus. Evenals andere giften zouden ook de microbengiften in lever, beenmerg en milt gedeponeerd en daar vernietigd worden. Daar nu de microbengiften een positief chemotactische werking op de

leucocyten uitoefenen, begeven zich de laatste naar gene, maar zoodra zij daar vernietigd zijn, dan keeren de leucocyten in het bloed terug en wel in abnorm grooten getale, wijl de bacterieproducten tevens eene vermeerdering dier elementen opwekken. De hyperleucocytose bij gevaccineerde dieren schrijven zij hieraan toe, dat de leucocyten de verschillende fasen van hun ontwikkeling — lymphocyt, leucocyt met ééne kern, polynucleaire leucocyt — sneller doorloopen.

In aansluiting aan de onderzoekingen van EVERARD, DENOOR en MASSART zij gewezen op een onderzoek, onlangs in het Institut für Infektionskrankheiten te Berlijn genomen onder leiding van PFEIFFER door ISSAEFF ¹⁾, die bij cavia's op nauwkeurige wijze den invloed der phagocytose op de intraperitoneale injectie van cholera-bacillen heeft bestudeerd. ISSAEFF onderzocht de vloeistof, die volgens hem in de buikholte van de normale cavia nooit ontbreekt en vond in dat transsudaat, dat een weinig troebel was, eene zekere hoeveelheid leucocyten. Vervolgens bestudeerde hij diezelfde vloeistof na intraabdominale of

¹⁾ ISSAEFF. Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. Band. XVI. H. 2. S. 287.

subcutane injectie van eene zekere hoeveelheid physiologische NaCl-solutie, bouillon, serum van den normalen mensch en van dieren, en eene nucleïnezuuroplossing van 2%. Na de injectie van deze verschillende stoffen constateerde hij eene „phagocytair reactie,” die met minder of meer snelheid zich ontwikkelde, in het eene geval sterker geprononceerd was dan in het andere, maar altijd hetzelfde typische beloop nam. Eerst ontstond, zooals ISSAEFF dat noemt, eene periode van „negatieve chemotaxis”, waarbij het aantal leucocyten niet alleen van de peritoneale vloeistof maar ook van het circuleerende bloed in aantal afneemt. Dan volgt de periode van „positieve chemotaxis”. Nu wordt de vloeistof der buikholte, aanvankelijk geheel doorschijnend geworden, weder troebel en weldra bevat zij een veel grooter aantal leucocyten dan die van het normale dier. Tevens ontwikkelt zich een sterk uitgesproken leucocytose. De injectie van de stoffen, waarmede ISSAEFF experimenteerde, dreef dus als het ware de leucocyten niet alleen uit de buikholte maar ook uit het circuleerende bloed, en op die vermindering volgt dan eene vermeerdering zoowel in de buikholte als in het bloed. Het wordt dus naar mijne meening

waarschijnlijk, dat de vermindering respectievelijk de vermeerdering van het aantal leucocyten in het circulerende bloed gepaard gaat met eene vermindering resp. vermeerdering van de elders in het lichaam zwervende leucocyten.

Reeds in 1892 was voorts eene monographie over leucocytose verschenen van RIEDER¹⁾, waaruit ik het voornaamste kort wil mededeelen. In de eerste plaats kon ook hij bij den mensch eene digestie-leucocytose constateeren met een maximum 3 — 4 uur na de voedselopname, doch hij kon zich niet overtuigen, dat het bloed der darmvena rijker was aan leucocyten dan dat der darmarterie, zooals door POHL beweerd was. Verder vond hij leucocytose bij zwangere primiparae en bij honden na sterke bloedonttrekking. De bevinding bij cachectische toestanden, in den loop van verschillende ziekten ontstaan, was zeer wisselend, terwijl eene zoogenaamde, agonale leucocytose in de meeste gevallen door hem werd gezien. Bij zijne experimenten kwam hij tot het

¹⁾ RIEDER. Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose und verwandten Zustände des Blutes. Leipzig. F. C. W. VOGEL. 1892.

resultaat, dat injectie van pyrodine, natrium chloricum leucocytose te voorschijn roepen, eveneens inspuiting van versche bacteriëncultures, hetzij dit geschiedde in een kniegewricht, in de peritoncaalholte of in eene oorvena, waarbij in de laatste gevallen eene vermindering voorafging. Bij injectie van alcaliproteïnen en proteïnehoudende bacteriënextracten volgde na 1 — 2 uur vermindering, later toename met een maximum na 7 — 8 uur. Ook bij het gebruik van plantenproteïnen zag hij hetzelfde verschijnsel ontstaan, hoewel geringer en met een maximum na 5 — 8 uur. RIEDER zag dus wel, in tegenstelling met RÖMER, na injectie van alcaliproteïnen eerst vermindering. Verder zegt RIEDER bij ontstekingsleucocytosen en in het bloed na proteïneinjecties nooit deelingsprocessen te hebben waargenomen. Eene vermeerdering door indirecte deeling acht hij onwaarschijnlijk, omdat hij bij leucocytosen nooit mitosen in groot aantal in het bloed kon aanwijzen. Deze uitspraken van RIEDER zijn, naar het mij voorkomt, eenigszins met elkander in strijd. Terwijl hij op de eene plaats zegt nooit deelingsprocessen te hebben gezien, varieert hij dit later met de uitspraak, dat zij nooit in grooten getale werden waargenomen.

Het schijnt dus wel, dat RIEDER over deze quaestie geen gevestigde opinie had verkregen. Bovendien was hem blijkbaar het onderzoek van PRINS ¹⁾ in het pathologisch laboratorium alhier reeds in 1890 verricht, onbekend gebleven.

Reeds in deze monographie oppert RIEDER het denkbeeld, op grond van eenige proeven daaromtrent genomen, of de leucocytose niet eenvoudig op eene ongelijke verdeeling berust. Een nader onderzoek hierover is kort geleden verschenen van SCHULZ ²⁾ in samenwerking met RIEDER. Ik wil beginnen met zijne eindconclusie te vermelden, die luidt, dat hij het niet voor bewezen houdt, dat de zoogenaamde leucocytose in eene absolute vermeerdering der witte bloedlichaampjes bestaat, dat hij volgens eigen onderzoekingen, vooral die, welke betrekking hebben op de telling uit verschillende vaatgebieden, veeleer gelooft, dat de leucocyten in alle toestanden, die men voor leucocytose houdt, niet zijn toegenomen,

¹⁾ PRINS. Karyokinese in het bloed bij uitgebreide etteringsprocessen. Proefschrift. Utrecht 1890.

²⁾ SCHULZ. Ueber Vorkommen und diagnostische Bedeutung der Leucocytose. Deutsches Archiv. f. klin. Medicin. 51 Band, 2 u. 3 Heft, 1893.

doch slechts eene andere verdeling in de vaten hebben. De ongelijke verdeling te verklaren is hem niet gelukt. Het woord leucocytose heeft voor hem dus slechts eene locale beteekenis; heeft men de geheele quantiteit bloed op het oog, dan is het onjuist van leucocytose te spreken.

SCHULZ begint met het bespreken der digestieleucocytose, waaromtrent hij meent, dat dit op een uitdrijven berust, omdat de grootste toename meestal reeds na 30 — 90 minuten, ja menigmaal zelfs reeds na 15 minuten optrad. Dit uitdrijven zoude geschieden uit de kleine venen van den buik, waar de witte bloedlichaampjes wandstandig zouden zijn en nu door den sterkeren bloedstroom bij de digestie in de verdere circulatie zouden komen. Dat dit laatste werkelijk kan plaats hebben, acht ik wel mogelijk, doch SCHULZ vergeet daarbij melding te maken van HOFMEISTERS bevinding van vermeerdering van het aantal mitosen in den darmwand, wat toch een meer positief bewijs is. Omtrent de kunstmatig bij dieren opgewekte leucocytose kreeg SCHULZ hetzelfde resultaat als reeds meermalen gemeld is. Verder wil hij niet aannemen, dat het liggen in groepen, zooals dat bij de toename steeds wordt waargenomen,

ook in de vaten het geval is en dat dit op eene vermeerdering zoude wijzen. Op dit punt kom ik naar aanleiding van mijne eigen praeparaten later nog terug. Op verschillenden tijd na de injectie van proteïnen heeft SCHULZ vaten onderzocht van de peripherie en van de buikholtte en vond steeds groote verschillen, wat hem het bovengenoemde besluit deed trekken eene ongelijke verdeeling aan te nemen. Wat verder de diagnostische beteekenis aangaat bij verschillende ziekten, waar leucocytose wordt waargenomen, zoo zoude zij volgens SCHULZ beteekenen relatieve opeenhooping in de peripherie, terwijl een door de infectie veroorzaakte formatieve prikkel, uitgeoefend op de cellen der bloedbereidende organen, niet zoude bestaan. Dit laatste wordt juist voorgestaan door VIRCHOW, COHNHEIM en VON LIMBECK, die meenen, dat milt en lymphklieren geprikkeld worden en de oorzaak zijn der leucocytose bij ontstekingsprocessen.

Een onderzoeker, die in sommige opzichten op een eigenaardig standpunt staat is LÖWIT¹⁾. In zijne verhan-

¹⁾ LÖWIT. Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukaemie.

deling „Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen” neemt hij op grond van een onderzoek, verricht bij salamanders aan, dat bij de leucocyten eene bijzondere kern- en celdeeling bestaat, een middenvorm tusschen hetgeen als directe deeling wordt aangenomen en de karyokinese. Hij noemt het door hem geziene proces *divisio per granula*, dat van FLEMMING *diviso per fila*, en vat het eerste op als een eenvoudiger vorm van het laatste. Tevens houdt hij lymphklieren, milt en beenmerg voor plaatsen, waar roode bloedlichaampjes gevormd worden, doch zegt nog nooit in eene lymphklier een kernhoudende, roode bloedcel te hebben gezien, wel in milt, beenmerg en lympe, samengenomen een eigenaardige opvatting, waarmede hij op dit oogenblik, naar ik meen, alleen staat. Ook ten opzichte der leucocytose wijkt hij in zijne bevinding af, aangezien door hem bij dit verschijnsel de verhouding van het aantal één — tot dat der meerkernige leucocyten ongeveer hetzelfde werd gevonden als in het normale bloed, terwijl alle andere onderzoekers het aantal

meerkernige steeds, met of zonder vermeerdering der lymphocyten en mononucleaire leucocyten, sterker vonden toegenomen. Als oorzaak van de leucocytose neemt LÖWIT eene vermeerderde vorming door amitose, zonder ze evenwel direct waargenomen te hebben, in de bloedbereidende organen aan.

Wat de leucocytose bij den mensch betreft, zoo heeft de klinische waarneming reeds een groot aantal feiten bijeengebracht, die evenwel, alles samengenomen, omtrent de pathogenese van dit proces niet meer licht hebben verspreid dan het experiment bij dieren.

Zooals bekend is, onderscheiden de clinici over het algemeen twee vormen van leucocytose, namelijk eene chronische of permanente en eene acute of voorbijgaande.

Over de permanente leucocytose kan ik kort zijn. Zij komt voornamelijk bij boosaardige gezwellen, carcinomen en sarcomen, voor. Het aantal leucocyten bedraagt daarbij vaak 10000—20000 per $m.M^3$., maar kan tot 50000 en 70000 per $m.M^3$. stijgen (HAYEM c. a.). Op eenige uitzonderingen na was volgens

REINBACH ¹⁾ bij maligne gezwellen het aantal polynucleaire cellen vermeerderd, dat der lymphocyten verminderd. Maar ook het omgekeerde kwam voor. Bij sarcomen was de intensiteit van de leucocytose volstrekt niet altijd in overeenstemming met de uitgebreidheid en den graad van het lijden. Omtrent den aard en het wezen van deze leucocytose is niets bekend. De histologische bouw en de zetel der tumoren oefenen, voor zoover bekend is, op deze leucocytose geen invloed uit.

Zooals men weet, neemt HAYEM aan, dat cijfers hooger dan 70000 leucocyten per m.M³. bij leucocytose niet voorkomen en tot het niet scherp afgebakende gebied der leukaemie moeten worden gerekend. In Duitschland neemt men algemeen aan, dat leukaemie in het spel is, als het aantal leucocyten 80000 per m.M³. te boven gaat. Maar stellig bestaat hier zekere willekeur en zullen wel gevallen van leucocytose met sterke vermeerdering der witte bloedlichaampjes af en toe met den naam van leukaemie worden bestempeld.

¹⁾ REINBACH. Ueber das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Archiv. f. klin. Chirurgie XLVI 1893.

EHRlich ¹⁾ evenwel, de op dit gebied zoo verdienstelijke onderzoeker, heeft in een zijner laatste verhandelingen de meening uitgesproken, dat bij de echte leucocytose alleen de mono- en polynucleaire witte bloedlichaampjes vermeerderd zijn, de eosinophile cellen daarentegen schijnbaar verminderd. Het toegenomen zijn van het aantal eosinophile cellen wil hij daarom als gewichtig differentiaal diagnostisch kenmerk eener beginnende leukaemie laten gelden.

De voorbijgaande of acute leucocytose volgt bij den mensch regelmatig na bloedverlies, een feit, door een reeks onderzoekers met HENLE, REMAK en MOLESCHOTT aan het hoofd, met zekerheid vastgesteld.

Voorts is deze leucocytose een gewoon verschijnsel bij etterige ontstekingsprocessen en bij een aantal infectieziekten. Volgens VON LIMBECK ²⁾ gaat leucocytose aan de locale exsudatie vooraf en doet zich voornamelijk voor bij infectieuse ontstekingsprocessen door bepaalde microben teweeggebracht, waaronder

¹⁾ EHRlich. *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histiologie und Klinik des Blutes.*

²⁾ VON LIMBECK. *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes.* Jena 1892.

pyogene streptococcen en staphylococcen en vooral ook pneumococcen de eerste plaats innemen.

Alle onderzoekers zijn het er over eens, dat bij de croupouse pneumonie een uitgesproken leucocytose voorkomt en dat dit ook het geval is bij erysipelas. Volgens HAYEM, GRANCHER, BÖCKMANN, TUMAS, LAEHR en anderen zou de curve der leucocytose bij pneumonie aan die van de temperatuur parallel gaan. Sommigen meenen er zich verder van overtuigd te hebben, dat de leucocytose bij de crisis plotseling met de koorts verdween. Volgens TUMAS¹⁾ zou de leucocytose eerst 1 tot 3 dagen na de crisis gaandeweg verdwijnen. v. JAKSCH en LAEHR²⁾ beschouwen het niet aanwezig zijn van leucocytose bij lijders aan pneumonie als een ongunstig teeken, in overeenstemming met de experimenten, die TCHISTOVITCH³⁾ met den *diplococcus pneumoniae* van FRAENKEL bij

¹⁾ TUMAS. Ueber die Schwankungen der Blutkörperzahl und des Haemoglobingehalts des Blutes im Verlaufe einiger Infectionskrankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 41 Band 6 Heft 1887.

²⁾ LAEHR. Ueber das Auftreten von Leucocytose bei der croupösen Pneumonie. Berliner klin. Wochenschrift n°. 38 1893.

³⁾ TCHISTOVITCH. Etude sur la pneumonie fibrineuse. Annales de l'Institut Pasteur n°. 7 1891.

konijnen genomen heeft. Bij subcutane of intrapulmonale injectie van verzwakte cultures, die den dood van het dier niet ten gevolge hadden, volgde altijd leucocytose, terwijl inspuiting van virulente cultures, die bij konijnen, gelijk men weet, eene acute septicaemie verwekken, reeds na enkele uren vermindering van het aantal circuleerende cellen ten gevolge had, welke tot aan den dood van de proefdieren bleef voortbestaan. BIEGANSKI, ¹⁾ die nog in het begin van dit jaar onderzoekingen over leucocytose bij pneumonie heeft gedaan en in hoofdzaak het bovenstaande bevestigd vond, is van meening, dat de producten van den pneumococcus de polynucleaire leucocyten verhinderen zouden regressieve veranderingen te ondergaan, waardoor deze laatste in het bloed talrijker zouden worden. In zware gevallen daarentegen zouden door de groote hoeveelheid vergiften, in de circulatie opgenomen, de lymphocyten in hun ontwikkeling gestuit en verhinderd worden over te gaan in polynucleaire elementen. Vandaar het uitblijven van de leucocytose in zulke gevallen volgens dezen onderzoeker.

¹⁾ BIEGANSKI La leucocytose dans la pneumonie fibrineuse. *Przeglad lekarski* 47--49 1893. Referaat in *Semaine médicale* 31 Janvier 1894.

Merkwaardigerwijze kent men evenwel ook ziekteprocessen en infectieziekten, waarbij in den regel leucocytose niet wordt waargenomen. Zoo ontbreekt zij in de meeste gevallen van zware pernicieuse anaemie en zijn de meeste onderzoekers het er over eens, dat bij typhus abdominalis in het geheel geen leucocytose, ja eer eene vermindering van het aantal circuleerende leucocyten wordt gevonden, tenzij een bijkomend ontstekingsproces (pneumonie enz.) in het spel mocht zijn. Ook bij septicaemie, malaria en morbilli zou eer vermindering dan vermeerdering der witte bloedlichaampjes vrij regelmatig te constateeren zijn. Als bewijs tegen de vroeger algemeen gangbare meening, dat de leucocytose op een verhoogde productie van leucocyten in de lymphfollikels zou berusten, wijst LAEHR op het ontbreken van leucocytose bij typhus abdominalis, waarbij juist een zoo in het oog springende zwelling der lymphoïde apparaten wordt aangetroffen.

EIGEN ONDERZOEK.

Wanneer men zich afvraagt, wat wel de oorzaak er van kan wezen, dat de meeningen omtrent de pathogenese der leucocytose zoozeer uiteenloopen, dan komt men tot het vermoeden, dat óf de pathologische leucocytose niet altijd dezelfde genese heeft óf dat de methoden van onderzoek onvoldoende waren, om het gewenschte licht in deze quaestie te ontsteken.

Mij scheen het toe, dat het voornamelijk aan de gebrekkigheid der tot dusver gebezigde methoden te wijten is, dat in het vraagstuk der leucocytose zelfs over de meest elementaire punten bij verreweg het grootste deel der onderzoekers geen gevestigde opinie bestaat.

Daartoe behoort allereerst de vraag: heeft bij de leucocytose werkelijk eene *vermeerdering* van leucocyten plaats, en zoo ja, waar en op welke wijze geschiedt zij? Zooals wij boven gezien hebben, loopen de meeningen hierover nog zeer uiteen. Zoo

nemen RIEDER ¹⁾ en SCHULZ ²⁾ aan, dat er alleen verplaatsing van leucocyten in het spel zoude zijn, en wel op grond van het feit, dat zij in verschillende vaatgebieden het aantal leucocyten zeer wisselend vonden. Anderen daarentegen zijn van meening, dat wel degelijk eene overproductie van leucocyten zoude bestaan en wel in de lymphoïde organen (LÖWIT) of in het bloed (BUCHNER ³⁾, RÖMER). Deze proliferatie zou volgens LÖWIT ⁴⁾ uitsluitend, volgens RÖMER hoofdzakelijk door directe celdeeling plaats hebben. Dat in vele gevallen, waar leucocytose bestaat, de productie van leucocyten toegenomen is, lijdt mijns inziens geen twijfel. Waar men weet, dat de volwassene binnen 24 uren eene hoeveelheid van een liter pus produceeren kan, waarin stellig tweemaal meer leucocyten zich bevinden dan in de geheele quantiteit bloed van dat individu voorhanden zijn, daar kan toch niemand er aan twijfelen, dat er in diens organisme eene uiterst levendige vermeerdering van polynucleaire leucocyten plaats moet grijpen, en waar

¹⁾ RIEDER l.c.

²⁾ SCHULZ l.c.

³⁾ BUCHNER l.c.

⁴⁾ LÖWIT l.c.

men onder deze omstandigheden wel verre van eene vermindering van het aantal circuleerende leucocyten vermeerdering constateert, daar wordt het zeer waarschijnlijk, dat deze geen schijnbare, zooals RIEDER en SCHULZ aannemen, maar eene werkelijke is. Immers wij kennen in het normale organisme geen orgaan, waar een voorraad van polynucleaire leucocyten zou zijn opgestapeld. Bovendien heeft PRINS ¹⁾ reeds in 1890 gevonden, dat in het bloed van konijnen, waarbij door herhaalde subcutane injectie van terpentijn uitgebreide etteringsprocessen waren opgewekt, de indirecte celdeeling duidelijk vermeerderd was. Terwijl in het normale bloed van het konijn (vena cava inf.) gemiddeld een aantal van 0,2% leucocyten in karyokinese worden aangetroffen, vond PRINS gemiddeld 1 mitose op 250 witte bloedlichaampjes, dus 0,4%. Merkwaardigcrwijze kwam RÖMER tot resultaten, welke met die van PRINS, blijkbaar aan RÖMER niet bekend, in strijd waren. Terwijl toch PRINS eene zoo belangrijke vermeerdering van in indirecte celdeeling verkeerende leucocyten in het stroomende bloed vond, dat deze op zich zelf, afgezien van de

¹⁾ PRINS l.c.

productie van leucocyten in de lymphoïde organen, die PRINS niet onderzocht heeft, voldoende was om eene verklaring te geven van het bestaan van leucocytose ondanks buitengewoon groot verlies van witte bloedlichaampjes, kon RÖMER behoudens ééne uitzondering geen mitosen in het leucocytenrijke bloed zijner proefdieren ontdekken en heeft hij blijkbaar op grond daarvan de meening uitgesproken, dat de leucocyten zich in zijne proeven door directe celdeeling vermenigvuldigden. Wat de meening van LÖWIT betreft, namelijk, dat de leucocytose verwekt zou worden door directe celdeeling in de lymphoïde organen, zoo is dit slechts een los vermoeden, dat niet op directe waarneming steunt. LÖWIT vermeldt, dat in het stroomende bloed het aantal mitosen niet was toegenomen, doch de lymphoïde organen heeft hij blijkbaar niet onderzocht. Of in deze organen het aantal mitosen of amitosen veranderd was, zou toch allereerst een punt van onderzoek hebben moeten uitmaken.

Met het oog op het verschil van de resultaten van PRINS aan de eene en van RÖMER aan de andere zijde, heb ik een onderzoek ingesteld naar het aantal mitosen in het stroomende bloed van konijnen, waarbij

door injectie van door verhitte gedooide bacteriëncultures binnen weinig uren eene acute leucocytose was opgewekt. Op het eerste gezicht zou men kunnen meenen, dat deze proeven, waarbij ik weder evenals PRINS onmiddellijk na den dood van het konijn de vena cava dubbel onderbond, en het gefixeerde en verharde bloed aan gekleurde doorsneden onderzocht, een herhaling en dus een contrôle van het onderzoek van PRINS waren. Maar de leucocytose door intraveneuse injectie van doode bacteriëncultures kan men moeilijk op één lijn stellen met de leucocytose, die zich ontwikkelt daar, waar groote hoeveelheden leucocyten, zooals in de proeven van PRINS buiten de vaten getreden, ten gronde gaan. Hier duurde de leucocytose verscheidene weken; in mijne proeven volgde onmiddellijk na de injectie eene snel voorbijgaande vermindering van het aantal circulerende leucocyten, op den voet gevolgd door eene vermeerdering evenals in de proeven van RÖMER e.a. En nu was het mijn doel te onderzoeken, hoe bij deze zich zoo peracut ontwikkelende leucocytose de indirecte deeling zich in het circulerende bloed en in de lymphoïde organen verhield.

Bij mijne proeven heb ik gebruik gemaakt van den

vibrio METCHNIKOWII. Ik koos dezen vibrio, omdat daarmede reeds door verschillende onderzoekers (KANTHACK,¹⁾ EVERARD, DEMOOR en MASSART,²⁾ ZANARELLI e. a.) overeenkomstige onderzoekingen, in het algemeen met constante en gelijke resultaten, waren verricht. Ik bezigde bouilloncultures, die gedurende 24 uur bij 37° C waren gekweekt en vervolgens gedurende 1/2 uur in een kokend waterbad werden gedompeld en spoot van deze cultures, zonder voorafgegane filtratie, eene zekere hoeveelheid bij volwassen konijnen in de randvena van het oor. Vervolgens telde ik het aantal leucocyten met behulp van het telapparaat van THOMA-ZEISS en had het zodoende in mijne macht om op elk oogenblik van de ontwikkeling der phasen van hypo- en hyperleucocytose het dier door een nekslag te dooden en het bloed der vena cava in de verschillende perioden na de injectie te onderzoeken.

Bij de telling van het aantal in de randvena circuleerende leucocyten bezigde ik als verdunningsvloeistof een gekleurd mengsel, bestaande uit: acid. acet. glac. 1, gentianaviolet 0,030, aq destillat 300,—. Na honderd-

¹⁾ KANTHACK c.l.

²⁾ EVERARD, DEMOOR et MASSART l.c.

malige verdunning verrichtte ik telkens 3 tellingen, waaruit ik het gemiddelde nam. In den beginne heb ik ook een paar malen met de vloeistof van TOISON verdund (neutrale glycerine 30,-, sulfas natricus 8,- chloret. natric 1,-, methylviolet 0,025, aq. destillat 160,-), waarbij zoowel de roode als de witte bloedlichaampjes geconserveerd en de laatste blauw gekleurd worden. Doch naar mijne ervaring geef ik aan de eerste oplossing de voorkeur. Daarbij verdwijnen de roode bloedlichaampjes en is het gemakkelijker de gekleurde witte nauwkeurig te tellen.

Wat de methode van fixatie en harding betreft, heb ik bijna geheel die van PRINS gevolgd. Onmiddellijk na den dood werden buik en borstholte geopend en het gedeelte der vena cava inf., dat boven het diaphragma zich bevindt, dubbel onderbonden en dadelijk in FLEMMINGSCHE vloeistof gedompeld. Om het indringen der vloeistof te bevorderen bezigde ik evenals PRINS een mengsel, waarvan het azijnzuur-gehalte verhoogd was. Daar, waar ik milt en pancreas ASELLI wenschte te onderzoeken, werden deze organen eveneens onmiddellijk na den dood in de gewone, FLEMMINGS sterkere fixatievloeistof gefixeerd. Na 24 uren werden de praeparaten uitgewasschen en vervol-

gens om de 24 uren in alcohol van 70%, 96% en absolutus verhard. Eindelijk werden de praeparaten, hetzij in celloïdine, hetzij in paraffine ingesmolten en dunne coupes gemaakt met de microtomen van THOMA resp. DE GROOT. Bij de paraffine-insmelting werden de objecten, nadat zij 24 uur in absoluten alcohol hadden gelegen, een dag in toluol, vervolgens even lang in toluolparaffine bij 37° C. en eindelijk gedurende 1 uur in harde paraffine bij 55° C. geplaatst. Laat men bloed langeren tijd, hetzij in toluolparaffine, hetzij in harde paraffine bij 55° C. staan, dan wordt het zoo hard, dat het onmogelijk is er linten van te snijden. Als fixatievloeistof beproefde ik ook nog eene verzadigde sublimaatoplossing en RABL'S vloeistof, doch kreeg met geen van beiden voor het fixeeren van bloed een goed resultaat.

De coupes van bloed en weefsels werden met saffranine gekleurd. Ik bezigde de in water oplosbare saffranine O van GRUBLER te LEIPZIG en voegde aan het water, waarmee ik de oplossing bereidde anilineolie tot 2% of carbol tot 3 % toe, liet de coupes gedurende 15 minuten bij 55° C of 1½ uur bij 37° C in de kleurstof staan, ontkleurde door enkele seconden het praeparaat te dompelen in eene waterige oplossing van zoutzure

aniline (2%) en afspoelen in alcohol van 96%. Eindelijk werden de praeparaten op de gewone wijze in absoluten alcohol, vervolgens in xylol gebracht en in canadabalsem ingesloten. De zoutzure aniline deed bij de ontkleuring inderdaad voortreffelijke diensten en mag voor het verkrijgen van fraaie en scherpe kerntinctie met aandrang worden aanbevolen.

In verreweg de meeste gevallen bleek de fixatievloeistof niet snel genoeg in de met bloed gevulde vena cava binnengedrongen te zijn om heel de bloedmassa naar eisch te conserveeren. Aan de praeparaten kon men ook duidelijk zien, dat de kernbouw der leucocyten, die in de randzone der praeparaten waren gelegen, veel fraaier en scherper te voorschijn trad dan in het centrum der coupes. Ik heb daarom bij het onderzoek naar mitosen in deze coupes steeds en alleen de zonder twijfel goed gefixeerde randzones der praeparaten gebezigd. Om het aantal van de in indirecte deeling verkeerende leucocyten te bepalen, schoof ik, uitgaande van één bepaald punt der randzone, de praeparaten langzaam onder de olieïmmersie voort, daarbij alle cellen, die zich in het gezichtsveld vertoonden, scherp instellende en tellende. Ik bracht dan zooveel mogelijk al de

zich vertoonende leucocyten onder de welbekende 4 groepen, namelijk: 1° de lymphocyten, kleine leucocyten met chromatine rijke, ronde kern; 2° de mononucleaire leucocyten, witte bloedcellen met blaasvormige, in den regel chromatine arme kern; 3° de polynucleaire leucocyten, betrekkelijk groote cellen, met meerdere kleine kernen, nu eens lichter dan donkerder gekleurd, vaak onderling door fijne draden met elkaar verbonden; 4° de echte mitosen, gekarakteriseerd door de intensief gekleurde en op karakteristieke wijze gegroepeerde chromatine-draden.

Alvorens tot het onderzoek over te gaan, oefende ik mij in het onderscheiden der mitosen in coupes van het bloed van normale konijnen, in het laboratorium aanwezig.

Gaan wij thans tot de bespreking van proeven en resultaten over. In het geheel heb ik bij 11 konijnen het bloed der vena cava aan doorsneden bestudeerd en wel op verschillende tijden na de intraveneuse injectie van 1 — 2 cM³ van een gedoode bouilloncultuur van vibrio METCHNIKOWII. Zooals uit de bijgevoegde tabellen (zie bijlage) blijkt, zag men het

aantal leucocyten van het bloed, genomen uit de randvena van het oor, in al de proeven spoedig na de injectie verminderen. Terwijl even vóór de injectie in de genoemde vena het aantal leucocyten in de verschillende gevallen schommelde tusschen 7000 en 13600 constateerde men $1\frac{1}{2}$ tot 5 uren na de injectie eene vermindering, wisselende tusschen 1000 en 3300 leucocyten per m M^3 . Op deze tijdelijke vermindering volgde dan stijging. Binnen enkele uren bereikte het aantal leucocyten weder de norm en vervolgens ontwikkelde zich een leucocytose, waarbij het aantal leucocyten $6\frac{1}{4}$ tot 10 uur na de injectie 16600 tot 30300 bedroeg. In het stadium van de vermindering doodde ik twee proefdieren (n^0 . I en II). In de phase, waarin het aantal circuleerende leucocyten weer tot de norm begon te stijgen de periode, die voor mijn doel het gewichtigst was, werden 3 proefdieren (n^0 . III, IV en V) en eindelijk enkele uren later, in het stadium van leucocytose, 4 konijnen (n^0 . VI, VII, VIII en IX) door nekslag gedood.

Dat de genoemde vermindering en vermeerdering van het aantal circuleerende witte bloedlichaampjes inderdaad toegeschreven moet worden aan de geïn-

jiceerde doode bacteriën en hun producten lijdt geen twijfel. Zooals bekend is, komt bij konijnen eene digestieleucocytose niet voor. Men kan bij deze dieren evenwel zekere vermeerdering van het aantal leucocyten in het bloed na voedselopname waarnemen, indien men ze vooraf geruimen tijd laat vasten. Bij mijne proeven was daarvan geen sprake. De dieren werden op de gewone wijze voortdurend goed gevoed. Dat voorts de geïnjecteerde bouillon op zich zelf zekere vermindering, opgevolgd door eene vermeerdering der leucocyten in het bloed ten gevolge heeft, kan niet betwijfeld worden. Zulks bleek ook uit de proeven van ISSAEFF bij cavia's verricht en boven besproken. Maar ik heb mij door contrôle er van overtuigd, dat de intensiteit der schommelingen van het aantal leucocyten in de randvena van het oor, na intraveneuse injectie van eene kleine hoeveelheid bouillon, uiterst gering was in vergelijking met die, welke na inspuiting van mijn cultures optrad. Eindelijk zij nog vermeld, dat ik bij mijne proeven de dieren nooit heb vastgebonden. Een helper wikkelde ze in een doek tijdens de injectie en het ontnemen van het bloed.

In de microscopische praeparaten van het bloed

der vena cava van al deze proefdieren constateerde ik het opmerkelijke feit, dat de normale mitosen zoo goed als geheel verdwenen waren. In geheele serieën van praeparaten doorzocht ik de randzones zonder de normaal daarin nooit ontbrekende mitosen waar te nemen. Slechts na veel zoeken gelukte het een enkele maal eene cel in indirecte deeling verkeerende te ontdekken. Slechts één proefdier (n°. V) maakte hierop eene uitzondering. Bij dit konijn, dat 6½ uur na de injectie van 1 cM³. verhitte bouilloncultuur werd gedood op het oogenblik, dat het aantal circuleerende leucocyten in de oorvena 11600 per mM³. bedroeg, vond men een aantal mitosen, dat nagenoeg normaal genoemd kon worden. In cijfers uitgedrukt luidde het resultaat bij de overige proefdieren als volgt. Op 4975 leucocyten geteld in praeparaten der vena cava van 6 verschillende dieren (n°. I, III, VI, VII, VIII en IX), van 3¼ — 9½ uur na de injectie gedood, kon ik slechts 1 in mitose verkeerende leucocyt vinden.

Met betrekking tot de vraag, welke leucocyten in het stadium van vermindering het stroomende bloed verlaten, kwam ik in het algemeen tot het resultaat, dat het aantal polynucleaire leucocyten het meest

verminderde, wat met de bevinding van andere onderzoekers overeenkomt. In het stadium van vermeerdering daarentegen kregen nu eens de polynucleaire leucocyten snel de overhand, dan weer waren deze laatste in de minderheid tegenover lymphocyten en mononucleaire. Ook dit feit is reeds door andere onderzoekers bij dergelijke proeven geconstateerd (EVERARD, DEMOOR, MASSART ¹⁾).

Uit een en ander blijkt dus, dat in de door mij genomen proeven in de stadia van de veranderingen van het aantal circuleerende leucocyten het aantal mitosen in het stroomende bloed duidelijk was afgenomen. Dit resultaat komt tot zekere hoogte overeen met de uitkomsten door LÖWIT ²⁾ en RÖMER ³⁾ verkregen. Immers beide onderzoekers kwamen tot het resultaat, dat de leucocytose niet toegeschreven mocht worden aan karyokinese in het bloed. Maar terwijl LÖWIT zegt, dat bij de leucocytose het aantal mitosen in het stroomende bloed niet is toegenomen en RÖMER opmerkt, dat hij slechts bij één proefdier

¹⁾ EVERARD, DEMOOR, MASSART l. c.

²⁾ LOWIT l. c.

³⁾ RÖMER l. c.

mitosen in het bloed heeft gevonden, meen ik op grond van mijn onderzoek te mogen concludeeren, dat de karyokinese in het stroomende bloed zonder twijfel is verminderd.

Men zou kunnen meenen, dat dit resultaat geheel in strijd was met de bevinding van PRINS, die immers bij zijne proefdieren vermeerdering der mitosen in het bloed constateerde. Toch is dit geenszins het geval. Want wanneer men het bloed van de vena cava inf. 3 dagen na de intraveneuse injectie van een gedoode bouilloncultuur van vibrio METCHNIKOWII aan coupes onderzoekt, in eene periode dus, waarin nog steeds zekere graad van leucocytose bestaat, doch in vermindering begrepen is, dan constateert men juist het omgekeerde, namelijk eene belangrijke vermeerdering der circuleerende mitosen. Zoo spoot ik 31 Maart 2cM³. van eene bouilloncultuur in de linker oorvena van een konijn, wiens bloed per mM³. 13600 leucocyten bevatte. Op die injectie volgde eene aanvankelijke daling, vervolgens stijgen. Twee dagen na de injectie bestond nog eene vrij intensieve leucocytose (32300 per mM³). Drie dagen na de injectie daalde het aantal circuleerende leucocyten langzaam en vond ik cijfers van 23300 resp. 18000 leu-

cocyten per mM^3 . Op dit oogenblik doodde ik het dier en vond in alle bloedpraeparaten zonder eenige moeite mitosen. Op 2362 leucocyten telde ik niet minder dan 19 cellen in karyokinese dus 1:125 dat is ongeveer 4 maal het aantal bij het normale dier. In deze phase, welke men die van genezing kan noemen, treed dus eene rijke celvermenigvuldiging in het bloed te voorschijn, nog levendiger dan die, welke PRINS bij de chronische leucocytose van dieren met uitgebreide subcutane etteringsprocessen geconstateerd heeft.

Zooals boven vermeld, vond RÖMER bij zijne proeven in één geval het aantal circuleerende mitosen opvallend groot, zoo zelfs, dat hij in één praeparaat niet minder dan 12 in indirecte deeling begrepen leucocyten aantrof. Deze proef nu betreft een konijn, waarbij 2 gram van eene waterige 10⁰/₀ emulsie eener gedoode cultuur van bacillus pyocyaneus, op aardappel gekweekt, onder de huid was gespoten. Hij doodde dat dier ongeveer 3 maal 24 uren na de injectie, dus ongeveer in dezelfde phase, waarin ook door mij vermeerdering van het aantal karyokinesen in het bloed werd gezien.

Volledigheidshalve zij nog vermeld, dat van het toenemen van het aantal mitosen daags na onze

injectie nog niets viel te bespeuren. Zoo werd een konijn (n^o. X) $37\frac{3}{4}$ uur na de inspuiting gedood, terwijl eene duidelijke leucocytose nog bestond (25000 per mM³). Bij dit dier telde ik in coupes van de vena cava 1257 leucocyten zonder een enkele mitose te ontdekken. Uit een en ander krijgt men onwillekeurig den indruk, dat de aanvankelijke stijging na intraveneuse injectie volstrekt niet op celvermenigvuldiging berust, maar aan andere oorzaken is te wijten. Ja, veel eer pleit alles er voor, dat de normale celdeeling in het bloed door de ingespoten bacteriegiften belemmerd of gestoord wordt en dat na eene aanvankelijke vermindering der celdeeling, tegen den derden dag eene abnorm levendige productie van leucocyten plaats heeft. Het is dus alsof eene laesie resp. destructie van leucocyten gevolgd wordt door regeneratie.

Gaan wij thans na, hoe in de verschillende fasen van hypo- en hyperleucocytose de celvermenigvuldiging in de milt en lymphklieren zich verhoudt. Ik heb dit onderzoek verricht bij 6 konijnen (n^o. XI, XII, XIII, I, II en V) die 30 minuten resp. 1 uur,

$2\frac{1}{4}$ uur, $3\frac{1}{4}$ uur, $3\frac{3}{4}$ uur en $6\frac{1}{2}$ uur na de injectie waren gedood. In het algemeen vond ik bij deze dieren van af 1 uur na de injectie in beide organen opvallend weinig karyokinetische figuren. Wel waren in alle praeparaten nog mitosen te vinden, zoowel in de kiemcentra als daar buiten, maar nooit vond ik de krachtige celproliferatie, zooals men die in de normale lymphoïde organen van konijnen, die onder dezelfde condities verkeerden, telkens weer aantreft. Alleen het konijn (n^o. V.), hetzelfde dier, dat ook met betrekking tot het bloed eene uitzondering maakte, leverde ook, wat de lymphoïde organen betreft, eene afwijkende bevinding op. Hier kon men nagenoeg geen verschil met normale dieren constateeren. Verschil tusschen lymphklieren (pancreas Aselli) en milt kon ik in het algemeen niet waarnemen.

Bij het onderzoek van de milt der genoemde proefdieren constateerde ik bovendien, dat in de pulpa het aantal polynucleaire leucocyten in den regel duidelijk, soms zelfs zeer belangrijk grooter was dan bij normale dieren, zoodat het naar deze ervaring voor mij geen twijfel lijdt, dat het verdwijnen van de polynucleaire leucocyten in het stadium van de

vermindering voor een deel toegeschreven moet worden aan ophooping dier elementen in dit orgaan. Voorts kon ik in sommige praeparaten constateeren, dat de polynucleaire leucocyten voor een deel in groote, gezwollen miltcellen, endotheliÿmcellen of macrophagen, waren opgenomen en kreeg ik den indruk, dat deze leucocyten in het lichaam der genoemde cellen te gronde gaan. Dit laatste meen ik althans hieruit te mogen afleiden, dat in de genoemde macrophagen, naast duidelijk herkenbare polynucleaire leucocyten, nog een aantal grootere en kleinere korrels werden aangetroffen, die zich sterk met saffranine hadden getingeerd en geheel den indruk maakten van kernfragmenten van polynucleaire leucocyten te zijn.

Het feit, dat bij de hpyoleucocytose polynucleaire leucocyten in verschillende organen o. a. ook in de milt worden gedeponceerd, is door WERIGO ¹⁾ nauwkeurig beschreven en vindt in mijn proeven bevestiging. Terwijl WERIGO evenwel van meening is, dat bij de vermeerdering, volgende op het stadium der vermindering, de in de lever, longen en milt gedeponeerde polynucleaire elementen weder in de circulatie

¹⁾ WERIGO l. c.

geraken, ben ik meer geneigd aan te nemen, dat zij zoo niet geheel, dan toch voor een groot deel door de macrophagen worden verslonden. Ik wil hiermede evenwel geen critiek uitoefenen op de proeven van WERIGO, voor zoover hij die verrichtte met karmijn-injecties. Inspuiting van karmijn verwekt trouwens, zooals WERIGO gevonden heeft, slechts eene tijdelijke vermindering, die niet door leucocytose wordt gevolgd, en ook overigens niet op één lijn te stellen is met injectie van bacteriëngiften, zooals in onze proeven.

In lymphklieren en milt bleek de bevinding op den 3^{en} dag eene andere, dan in de eerste uren na de injectie. Evenals in het circuleerende bloed, zooals boven is vermeld, tegen den 3^{en} dag eene levendige, mitotische celdeeling werd aangetroffen, zoo vond men in dit stadium van restitutie ook weder een aantal cellen in karyokinese zoowel in het pancreas ASELLI, als in de milt. In deze organen schijnt dus evenals in het bloed in de periode van genezing regeneratie van leucocyten plaats te hebben, maar ik kon niet constateeren, dat de cellulatie zoo als in het bloed, intensiever was dan bij het normale dier. In dit stadium, waarin nog duidelijke, doch

in vermindering begrepen leucocytose bestond, was het aantal polynucleaire leucocyten in de pulpa der milt niet meer vermeerderd en miste men de met polynucleaire leucocyten en hun fragmenten gevulde macrophagen. In het algemeen bleken dus de veranderingen betreffende de indirecte celdeeling in het bloed en in de onderzochte lymphoïde apparaten dezelfde te zijn.

Ten slotte wil ik nog met enkele woorden melding maken van het feit, ook reeds door BUCHNER, RÖMER e. a. geconstateerd, dat in de periode van vermeerdering van het aantal circuleerende leucocyten dikwijls groepen van dicht bij elkander gelegen witte bloedlichaampjes werden gevonden, die hoofdzakelijk tot de groep der polynucleaire bloedcellen behoorden. Daar SCHULZ van meening is, dat deze groepeerings een kunstmatige is, die in de vaten van het levend dier dus niet zou voorkomen, maar haar ontstaan te danken zou hebben aan de bewerking, waaraan het uit de vaten ontnomen bloed wordt onderworpen, komt het mij niet overbodig voor er op te wijzen, dat ik deze groepeerings ook aan coupes van het

bloed mijner proefdieren vaak heb aangetroffen. En bovendien constateerde ik herhaaldelijk, dat de witte bloedlichaampjes met elkander samenhangen door een groot aantal bloedplaatjes, die deze kleine celeboli ook aan de peripherie omgaven en daar af en toe een in het oog vallend regelmatige rangschikking vertoonden. Het zoo bijzonder duidelijk te voorschijn treden van de overigens aan de waarneming gemakkelijk ontsnappende bloedplaatjes is zonder twijfel als een bewijs van uitstekende fixatie van mijn bloedpraeparaten te beschouwen. Het lijdt derhalve naar mijne meening geen twijfel, dat men hier met echte emboli te doen heeft te meer, daar zij geheel ontbreken in coupes van het normale bloed. Ik vermeld dit met nadruk, omdat het mij toeschijnt, dat deze bevinding geheel in strijd is met de meening van BUCHNER en RÖMER, dat het bij elkander liggen van de cellen in het circuleerende bloed voor celvermenigvuldiging zou pleiten en wel voor eene directe. Integendeel, waar men deze cellen zonder twijfel in bloedplaatjeshrombi opgenomen vindt, daar kan moeilijk twijfel bestaan, dat hier van een progressief proces geen sprake kan zijn. Immers de mogelijkheid van eene oplossing van dergelijke embolieën in

hun elementen is zeer onwaarschijnlijk te achten. Veeleer mag men verwachten, dat deze cellen definitief te gronde zullen gaan, wat dan ook in overeenstemming is met het feit, dat de contouren der cellen langzamerhand minder duidelijk worden en zooals ook RÖMER in de latere stadia vond, de kernsubstantie uit elkaar valt.

Eindelijk wensch ik met een enkel woord aan te stippen, dat het in al de praeparaten van het bloed der vena cava inf., die ik onderzocht heb, zeer duidelijk uitkwam in welk stadium van de verschijnselen van hypo- of hyperleucocytose het dier was gedood en dat altijd bleek, dat bij de konijnen, waar de randvena van het oor weinig leucocyten bevatte, ook hetzelfde in de vena cava inf. was te constateeren, terwijl evenzoo bij de dieren, waar in de oorvena leucocytose bleek te bestaan, deze ook in bloedcoupes der vena cava was aan te toonen. Van een verschil tusschen de door mij onderzochte vaatgebieden, subcutane vene van het oor en vena cava inf., heb ik dus niets kunnen bespeuren. Daar ik slechts één melangeur tot mijne beschikking had, kon ik het aantal leucocyten in de genoemde vaten nooit op hetzelfde oogenblik onderzoeken. Waar ik zoo spoedig moge-

lijk na den dood het aantal leucocyten van het bloed der vena cava inf. telde, bleek bij vergelijking met het cijfer $1\frac{1}{2}$ —1 uur te voren in de oorvena gevonden, wel verschil te bestaan, doch zóó, dat dit laatste nu eens gering (zie proef III en VIII) was, dan weer betrekkelijk groot en dat in sommige gevallen meer, in andere gevallen minder leucocyten in de groote holle ader werden gevonden dan in de oorvena. Maar ik hecht hieraan weinig waarde, omdat dergelijke schommelingen ook geconstateerd worden, wanneer men aan een en hetzelfde vat de tellingen met korte intervallen herhaalt.

R É S U M É.

Mijne bevindingen resumeerende kom ik derhalve tot de navolgende conclusiën:

- 1°. Met betrekking tot de indirecte celdeeling in het circuleerende bloed en in de lymphklieren en lymphoïde organen der milt heeft men bij de intraveneuse injectie van door verhitte gedooide bouilloncultures van den vibrio METCHNIKOWII 3 stadia van elkander te onderscheiden.
- 2°. In het eerste stadium, waarin het aantal circuleerende leucocyten verminderd is (hypoleucocytose), neemt ook het aantal mitosen voornamelijk in het circuleerende bloed, doch tevens in de lymphoïde organen snel af.
- 3°. In het tweede stadium, waarin namelijk het aantal circuleerende leucocyten weder begint te stijgen, en vervolgens zich een duidelijke leucocytose ontwikkelt, die meer dan 24 uren aanhoudt, is het aantal mitosen in het bloed en in de

lymphklieren nog steeds veel kleiner dan bij normale dieren.

- 4°. In het derde stadium, namelijk dat van restitutie, dat ongeveer op den derden dag na de injectie een aanvang neemt en waarin het aantal circuleerende leucocyten weder duidelijk afnemende is en met schommelingen tot de norm terugkeert, verschijnen weder mitosen in bloed en lymphklieren, en kan men in de vaten een aantal in indirecte celdeeling verkeerende leucocyten vinden, dat ongeveer vier maal grooter is dan bij normale konijnen.
- 5°. De aanvankelijke vermindering van het aantal circuleerende leucocyten, voornamelijk polynucleaire elementen betreffende, is voor een deel daaraan toe te schrijven, dat deze laatste zich in de pulpa van de milt ophoopen en voor een deel aldaar door macrophagen worden vernietigd.
- 6°. Ook in het stadium van leucocytose gaan nog steeds veel polynucleaire leucocyten in het stroomende bloed te gronde, waarbij deze cellen onderling met bloedplaatjes samenlevend, microscopische emboli vormen.

Uit een en ander blijkt derhalve, dat de injectie van de door mij gebezigde bacteriëncultuur volstrekt geen formatieven prikkel op de leucocyten uitoefende. Vecleer schijnt alles er voor te pleiten, dat de ingespoten suspensie van den vibrio METCHNIKOWII een schadelijke werking op de leucocyten heeft. Hiervoor pleit althans vooreerst de manifeste vermindering van de cellulatie in bloed en lymphklieren en voorts ook het om zoo te zeggen direct waargenomen ten gronde gaan van polynucleaire leucocyten in milt en bloed. Ook spreekt voor deze opvatting de geconstateerde vermeerdering van mitosen in het stadium van restitutie, die men alle reden heeft op te vatten als eene echte regeneratie van leucocyten.

Ik meen derhalve te mogen concludeeren, dat de aanvankelijke vermindering zoo niet geheel dan toch voor een deel hieraan moet worden toegeschreven, dat de polynucleaire cellen, die door de ingespoten vergiften het sterkst getroffen werden, in milt en andere organen te gronde gaan. En wat nu betreft de aanvankelijke stijging van het aantal circuleerende leucocyten, zoo kan ik dit noch aan directe en noch veel minder aan indirecte celdeling toeschrijven. In de lymphoïde organen toch bleek van een directe

celdeeling niets. Deze weefsels kwamen in dit stadium van het proces, behoudens de vermindering der mitosen, geheel met normale overeen en de beelden, welke BUCHNER en RÖMER in het circuleerende bloed aan troffen en die zij als een argument beschouwd hebben voor de meening, dat de witte bloedcellen zich in het bloed door directe deeling levendig zouden vermenigvuldigen, meen ik als de uitdrukking te moeten beschouwen van regressieve veranderingen, en wel hoofdzakelijk op grond van het zoo vaak door mij waargenomen feit, dat aan zulke cellen en celgroepen de bloedplaatjes zich vasthechten en er ten slotte ware emboli mede vormen.

Vraagt men dan eindelijk, waaraan het verschijnsel van leucocytose in mijne proeven toe te schrijven is, dan moet ik daarop het antwoord schuldig blijven, maar acht het waarschijnlijk, dat de in dit stadium in zoo grooten getale circuleerende leucocyten praeëxisterende cellen zijn, in hoofdzaak uit de lymphoïde organen afkomstig. Daar in deze laatste het aantal polynucleaire cellen uiterst gering is, zoo neem ik tevens aan, dat de lymphocyten de stadia van ontwikkeling tot polynucleaire elementen sneller dan gewoonlijk doorloopen. Zooals boven vermeld,

vonden anderen en ook ik zelf, dat bij de leucocytose het aantal lymphocyten en mononucleaire elementen soms grooter was dan dat der polynucleaire cellen. Of bij dit sterkere toestroomen van lymphocyten uit de lymphklieren positieve chemotaxis een rol speelt, daarover durf ik geen meening uitspreken. De snellere overgang eindelijk van lymphocyten in polynucleaire elementen zou men in zekeren zin eene progressieve verandering kunnen noemen, ofschoon het aan den anderen kant duidelijk is, dat het sneller doorloopen van de verschillende stadia van ontwikkeling noodzakelijk ook weder een sneller te gronde gaan van den leucocyt doet vermoeden. Eindelijk wil ik nog doen opmerken, dat METCHNIKOWII en zijne leerlingen de leucocytose, die men onder invloed van bacteriën of hun producten ziet ontstaan, als de uiting van eene stimulatie, eene verhoogde functie en bedrijvigheid dezer cellen in hun phagocyttaire verrichtingen beschouwen. Het zal terstond duidelijk zijn, dat ik deze opvatting moeilijk kan deelen, want ik kan mij niet voorstellen, dat de door mij geconstateerde feiten het resultaat van een werkelijke stimulatie der leucocyten zouden zijn. Ten slotte wil ik er nog op wijzen, dat al hetgeen door mij hierboven is medege-

deeld, uitsluitend betrekking heeft op de intraveneuse injectie van den vibrio METCHNIKOWII. Ik vermeld dit uitdrukkelijk, omdat parallelproeven, genomen met echte typhusbacillen, bij de obductie gekweekt uit de milt van een lijder, aan typhus abdominalis overleden, afwijkende resultaten hebben opgeleverd. Ik koos dezen bacil, omdat hij bij den mensch en ook bij proefdieren in de lymphoïde organen ontstekingsprocessen opwekt, die zich door hun productief karakter onderscheiden en voorts, omdat de typhus abdominalis bij den mensch in den regel niet met leucocytose gepaard gaat. Ik vermoedde daarom een tegengestelde werking van die van den vibrio METCHNIKOWII. Op de door mij genomen proeven wensch ik evenwel thans niet in te gaan, omdat zij niet talrijk genoeg waren om op grond daarvan eene besliste meening uit te spreken en mij de tijd ontbrak om de aangevangen serie proeven te voleindigen.

B I J L A G E.

Intraveneuse injectie van door verhitting gesteriliseerde, 24 uur oude bouilloncultures van den vibrio METCHNIKOWII bij konijnen wegende van 1700 tot 2600 gram.

PROEF I.

10-II-'94. 10,30 u. v. m. linker oorvena 12000 leucocyten per m.M³.
10,45 „ „ „ injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.
11,45 „ „ „ linker oorvena 5300
1,45 „ n. m. „ „ 2300
2,— „ „ „ dier wordt gedood. Vena cava inf. en milt worden onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.
Lymphocyten 295
Mononucleaire leucocyten . . 3
Polynucleaire leucocyten. . 379
Totaal . . 677. Mitosen. . . 0.

PROEF II.

2-VI-'94. 8,— u. v. m. injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.
8,30 „ „ „ linker oorvena 4600
10,45 „ „ „ „ „ 2300
11,45 „ „ „ dier wordt gedood. Vena cava inf., milt en pancreas Aselli worden onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf. was, dat bij het doorzien van verscheidene coupes slechts éénmaal eene mitose werd gezien. Eene telling is achterwege gebleven.

PROEF III.

3-I-'94.	9,45 u. v. m.	linker oorvena	10600 leucocyten per m.M ³ .
	9,46 " " "	injectie 1 c.M ³ .	in rechter oorvena.
	10,15 " " "	linker oorvena	6000
	11,15 " " "	" " "	3600
	12,15 " n. m.	" " "	5000
	1,15 " " "	" " "	3000
	2,15 " " "	" " "	5000
	3,— " " "	" " "	3600
	3,30 " " "	" " "	10000
	4,15 " " "	vena cava inf.	12600 na den dood. Dit vat wordt onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.

Lymphocyten		283
Mononucleaire leucocyten.		72
Polynucleaire leucocyten		542
Totaal		897. Mitosen . . 0.

PROEF IV.

5-I-'94.	9,45 u. v. m.	linker oorvena	9300 leucocyten per m.M ³ .
	9,46 " " "	injectie 1 c.M ³ .	in rechter oorvena.
	10,30 " " "	linker oorvena	4000
	11,15 " " "	" " "	1600
	12,15 " n. m.	" " "	5000
	1,— " " "	" " "	2600
	2,— " " "	" " "	5300
	2,45 " " "	vena cava inf.	5600 na den dood. Dit vat is onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf. was, dat bij het bezien van verscheidene praeparaten geen enkele kerndeelingsfiguur werd waargenomen. Eene telling is achterwege gebleven.

PROEF V.

- 2-VI-'94. 8,— u. v. m. injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.
 1,45 „ n. m. linker oorvena 11600 leucocyten per m.M³.
 2,30 „ „ „ dier wordt gedood. Vena cava inf., milt
 en pancreas Aselli worden onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.
 was, dat naar schatting een normaal aantal mitosen zich in de
 onderzochte preparaten bevond.

PROEF VI.

- 23-XI-93. 8,— u. v. m. linker oorvena 13000 leucocyten per m.M³.
 8,1 „ „ „ injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.
 10,— „ „ „ linker oorvena 5600
 12,— „ „ „ „ 2300
 2,15 „ u. m. „ „ 11300
 3,15 „ „ „ „ 15000
 4,— „ „ „ „ 19300
 5,— „ „ „ „ 21000
 5,30 „ „ „ dier wordt gedood. Vena cava inf. wordt
 onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.

Lymphocyten	572
Mononucleaire leucocyten .	26
Polynucleaire leucocyten. .	485
Totaal. . .	1083. Mitosen . . 1.

PROEF VII.

- 2-XII-'93. 8,30 u. v. m. linker oorvena 7000 leucocyten per m.M³.
 8,31 „ „ „ injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.
 11,— „ „ „ linker oorvena 2300
 1,30 u. n. m. „ „ 5000

2,30	u. n. m. linker oorvena	4600
3,30	" " " " "	7600
4,30	" " " " "	16600

5,— " " " vena cava inf. 15600 na den dood. Dit vat is onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.		
Lymphocyten	.	90
Mononucleaire leucocyten	.	11
Polynucleaire leucocyten.	.	167
Totaal.	.	268.
		Mitosen . . 0.

PROEF VIII.

12-XII-'93.	9,15	u. v. m. linker oorvena	11600 leucocyten per m.M ³ .
	9,16	" " " injectie 1 c.M ³ .	in rechter oorvena.
	12,15	" n. m. linker oorvena	2000
	2,15	" " " " "	10000
	3,30	" " " vena cava inf.	28000 na den dood.
Dit vat is onderzocht.			

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.		
Lymphocyten	.	125
Mononucleaire leucocyten.	.	9
Polynucleaire leucocyten	.	1346
Totaal.	.	1480.
		Mitosen . . 0.

PROEF IX.

20-XII-'93.	9,30	u. v. m. linker oorvena	7600 leucocyten per m.M ³ .
	9,31	" " " injectie 1 c.M ³ .	in rechter oorvena.
	10,30	" " " linker oorvena	3300
	11,30	" " " " "	1300
	12,30	" n. m. " " "	1300
	2,45	" " " " "	1000
	4,15	" " " " "	3000

5,15 u. n. m. linker oorvena 24300

5,45 „ „ „ vena cava inf. 12000 na den dood. Dit vat is onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.

Lymphocyten 118

Mononucleaire leucocyten . 11

Polynucleaire leucocyten . 441

Totaal . . . 570. Mitosen . . 0.

PROEF X.

23-I-'94. 3,— u. v. m. linker oorvena 10000 leucocyten per m.M³.

10,— „ „ „ injectie 1 c.M³. in rechter oorvena.

24-I-'94. 9,45 „ v. m. linker oorvena 20600

11,45 „ „ „ „ 24300

3,— „ n. m. „ 16300

25-I-'94. 10,15 „ v. m. „ 25000

11,45 „ „ „ Dier gedood. Vena cava inf. wordt onderzocht.

Resultaat van het onderzoek van coupes der vena cava inf.

Lymphocyten 455

Mononucleaire leucocyten . 13

Polynucleaire leucocyten . 789

Totaal . . 1257. Mitosen . . 0.

PROEF XI.

17-V-'94. 11,— u. v. m. injectie 2 c.M³. in rechter oorvena.

11,30 „ „ „ dier wordt gedood. Milt en pancreas Aselli worden onderzocht.

PROEF XII.

17-V-'94. 11,3 u. v. m. injectie 2 c.M³. in rechter oorvena.

12,3 u. v. m. dier wordt gedood. Milt en pancreas
Aselli worden onderzocht.

PROEF XIII.

21-III-'94 11,45 u. v. m. linker oorvena 11600 leucocyten per m. M³.
 11,46 " " " injectie 1 c. M³. in rechter oorvena.
 12,30 " n. m. linker oorvena 5300
 1,15 " " " " " 2600
 2,— " " " " " 3000
 2,1 " " " dier wordt gedood. Milt en pancreas.
 Aselli worden onderzocht.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Keratohyaline is geen verbrokkelde kernsubstantie.

II.

De opvatting, volgens welke de ossa sesamoïdea gedurende het extrauterine leven zouden ontstaan, is onjuist.

III.

De normale contracties van den uterus gravidus moeten toegeschreven worden aan directe of indirecte prikkeling van het Frankenhaüsersche centrum.

IV.

In de expiratielucht komt geen ander vergift dan kooldioxyde voor.

V.

Ten onrechte kent KREHL groote waarde toe aan zijne methode ter bepaling van den graad der vettige degeneratie van het hart.

VI.

Tabes dorsalis is eene zelfstandige ziekte der achterste ruggemergswortels in hun geheele verloop.

VII.

Bij pylorusstenose diene men per os geconcentreerde voedingsstoffen, weinig water toe.

VIII.

Punctio vesicae bij urineretentie ten gevolge van hypertrophie der prostata moet altijd vervangen worden door cystotomie (Poncet.)

IX.

Bestrijken van de huid met tinctura jodii is af te keuren.

X.

Waar doorsneden zenuwstukken door littekenweefsel van elkaar gescheiden zijn, beproeve men excisie voor men tot hechting overga.

XI.

Bij empyeem is de radicaaloperatie te verkiezen boven de aspiratiedrainage.

XII.

Operatief ingrijpen bij neurasthenie en hysterie is af te keuren.

XIII.

Als therapeuticum bij cystitis en urethritis dient ook aan jodoformolie eene plaats toegekend te worden.

XIV.

Bij zwangerschap gedurende de eerste maanden, gecompliceerd met verschijnselen van den kant der nier, die volstrekt niet aan den toestand der graviditeit maar aan andere oorzaken moeten toegeschreven worden, wekke men abortus op.

XV.

Exstirpatio uteri per vaginam blijve beperkt tot die gevallen, waar men met eene maligne verandering van het weefsel te doen heeft.

XVI.

Bij mislukking eener electromagneetoperatie ga men terstond tot enucleatio bulbi over

XVII.

Bifocale convexe glazen naar Strubine met sterk brandpunt leveren in het gebruik geen voordeel op boven den anderen vorm.

XVIII.

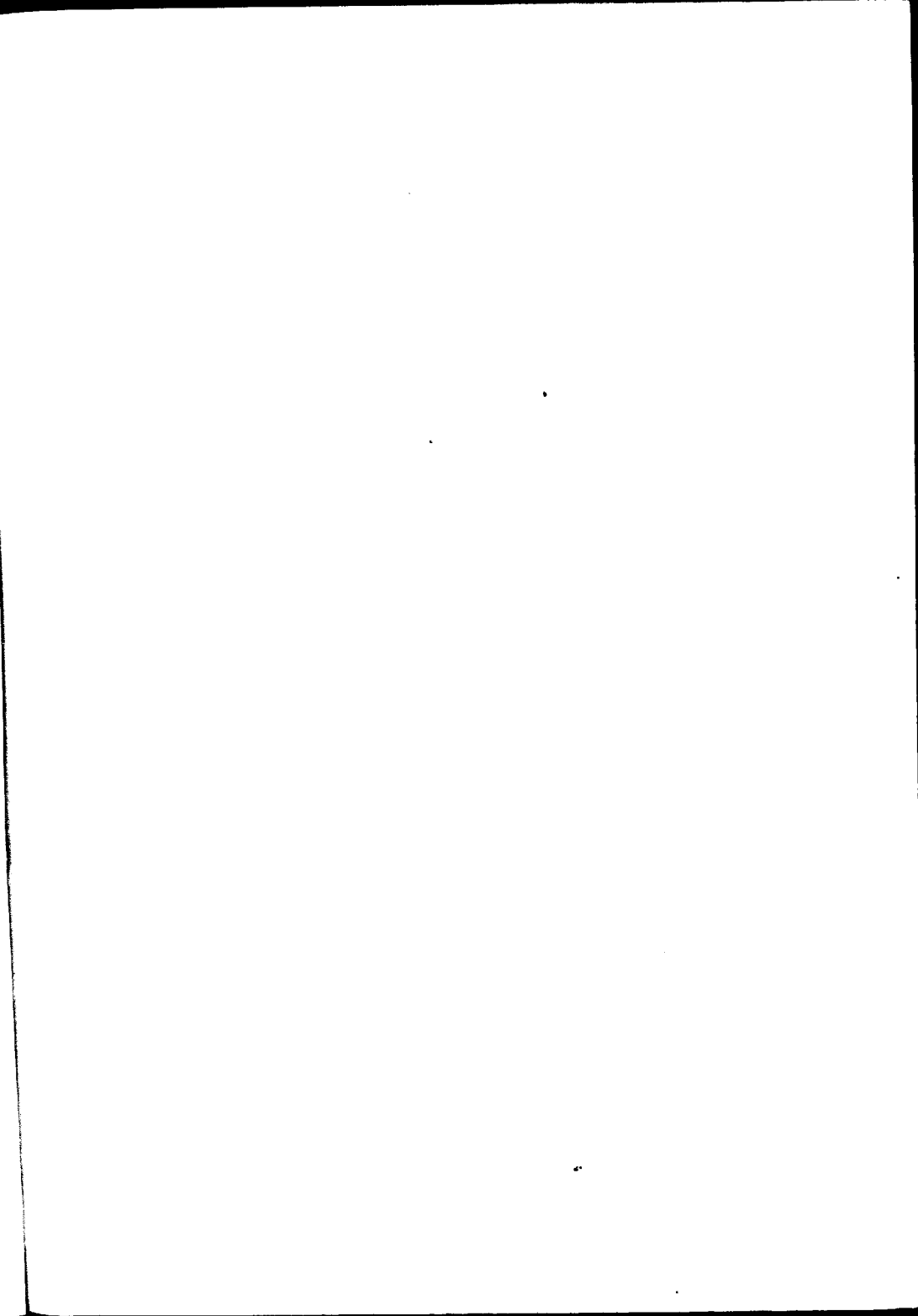
Indien watervoorraad en ligging zulks toelaten is een spoelstelsel te verkiezen.

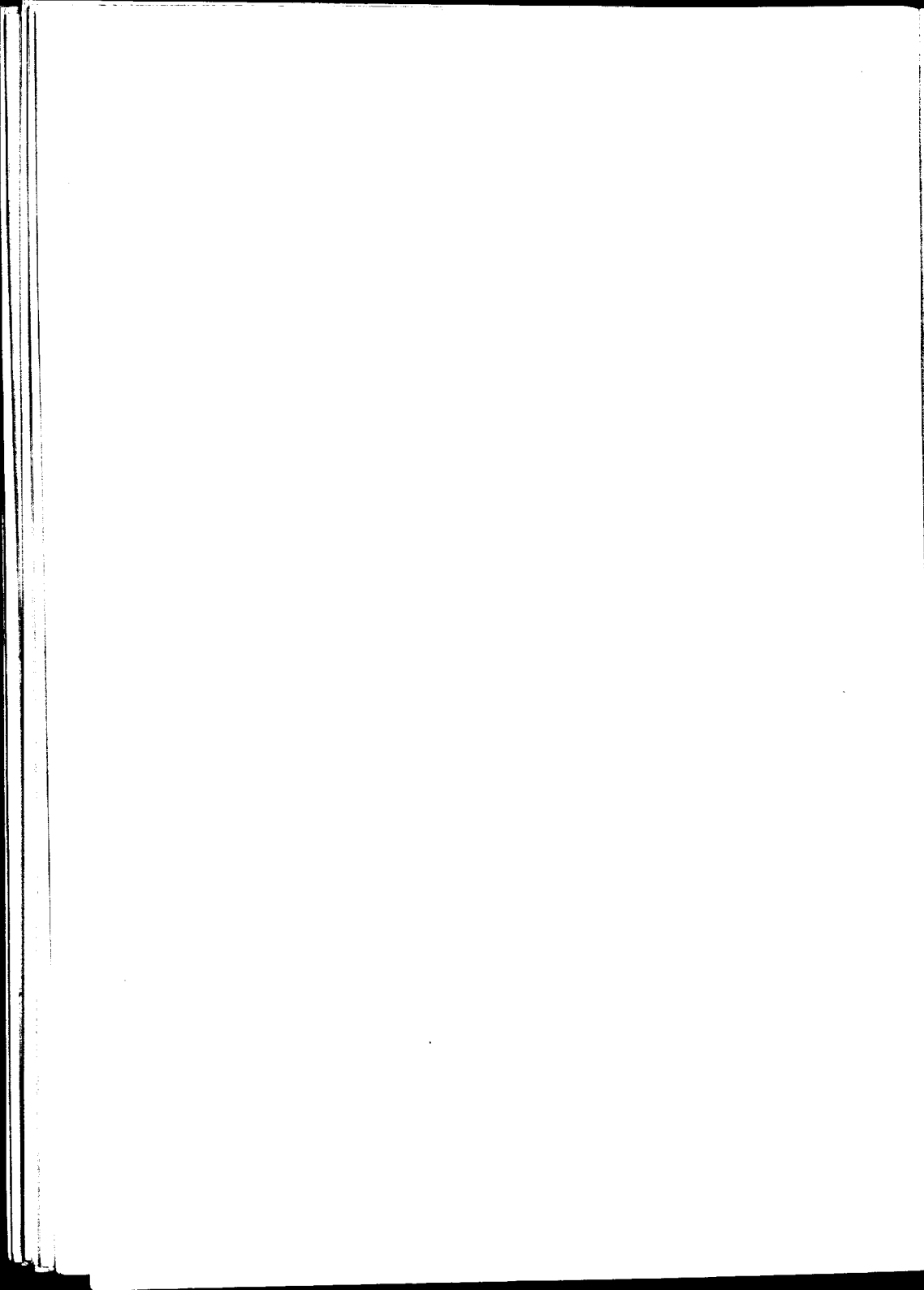
XIX.

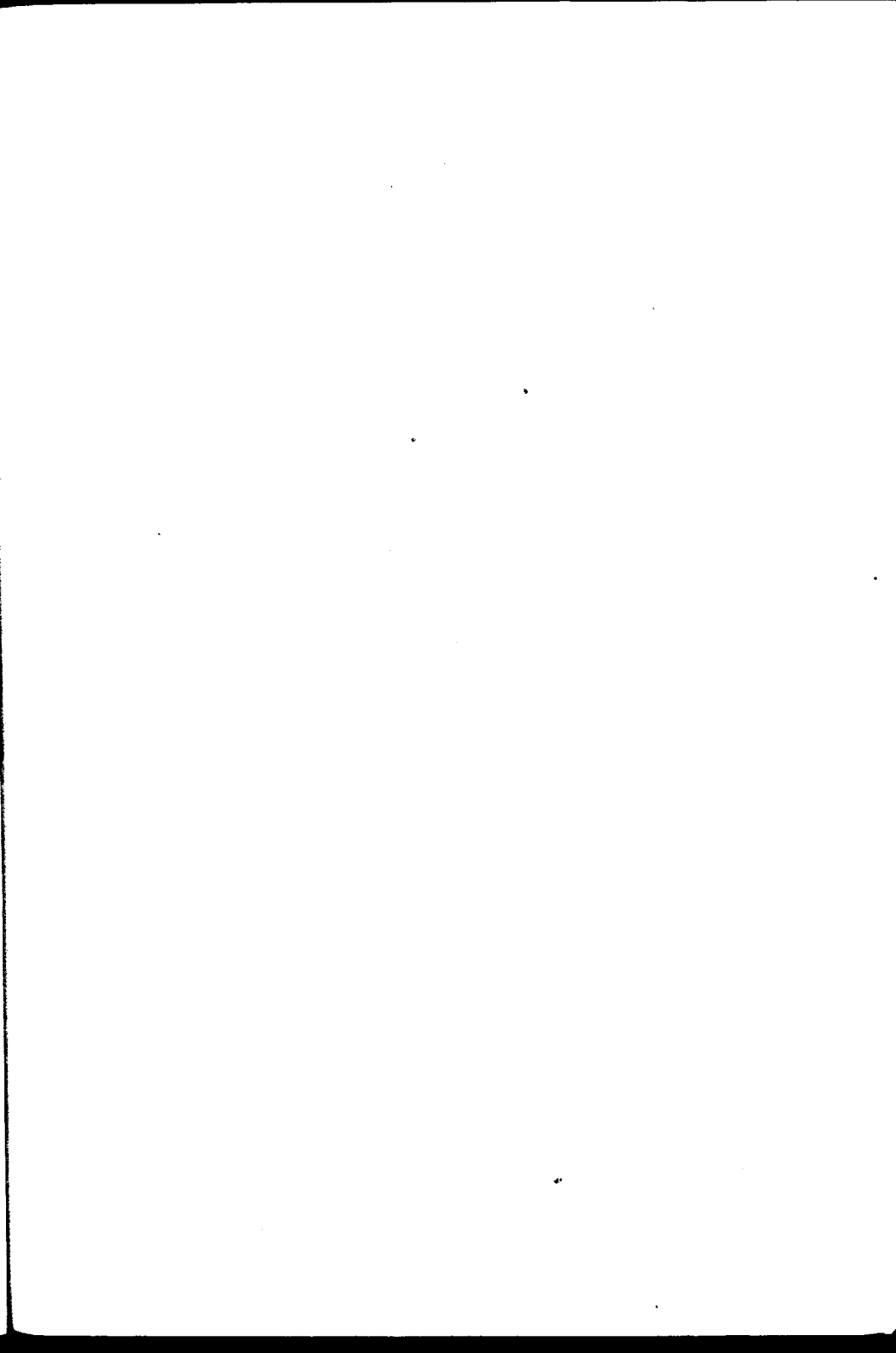
Watermeters zijn van hygienisch standpunt af te keuren.

XX.

Of de in den darm van den mensch zich bevindende cholerabacil het uitbreken van verschijnselen van Aziatische cholera ten gevolge zal hebben, hangt hoofdzakelijk af van de voorwaarden, die hij in den darm ontmoet.









26228