



Over de ontwikkeling van de epitheliumcel

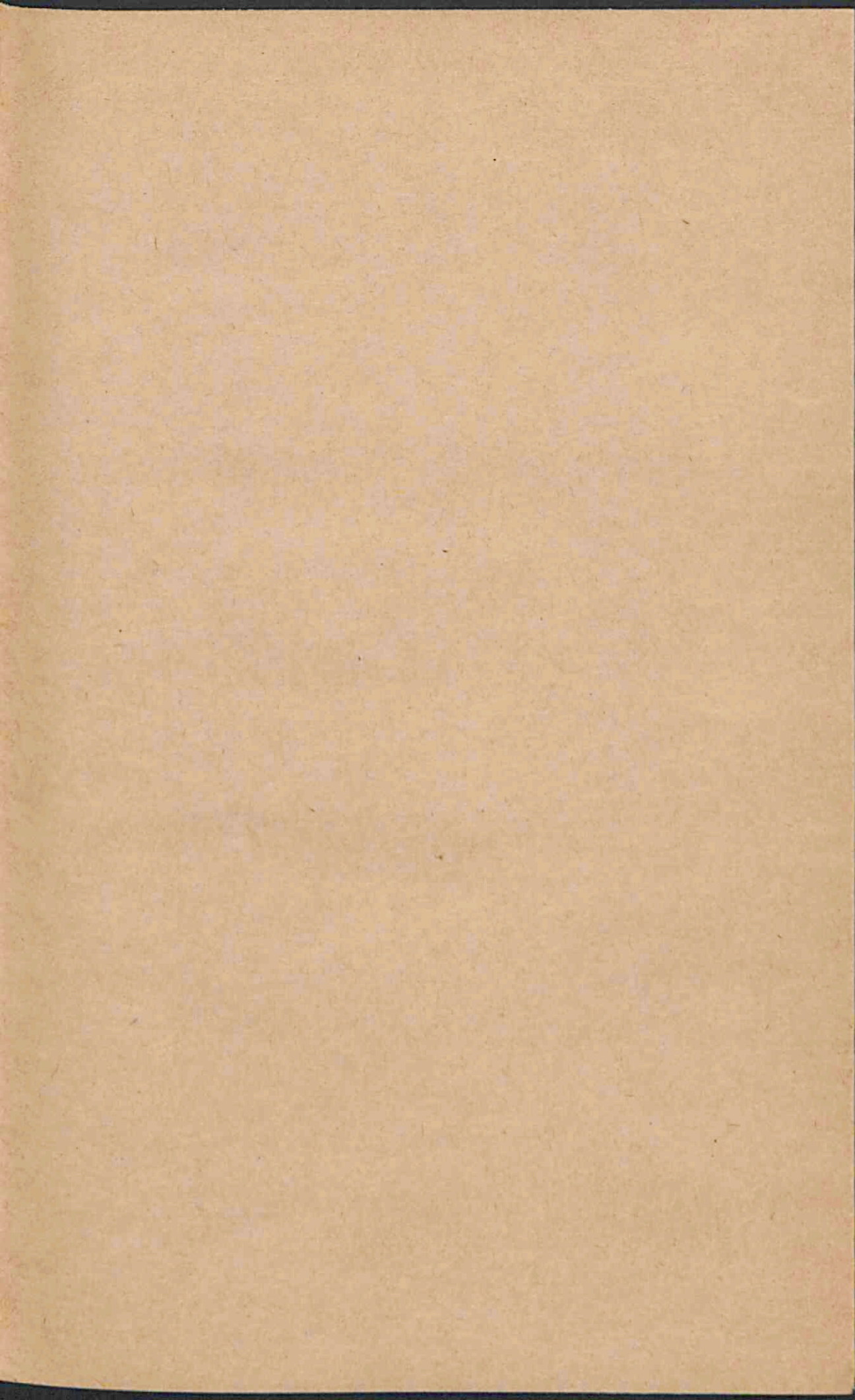
<https://hdl.handle.net/1874/242603>

OVER DE
ONTWIKKELING VAN DE EPITHELIUMCEL.

Proefschrift

DOOR

s.
cht
Q



OVER DE ONTWIKKELING VAN DE EPITHELIUMCEL.

Diss. 1879

OVER DE
ONTWIKKELING VAN DE EPITHELIUMCEL.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Mr. J. A. FRUIN,

HOOGLEERAAR IN DE RECHTSGELEERDHEID,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT

EN

OP VOORDRACHT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TE VERDEDIGEN

op WOENSDAG, den 14 MEI 1879, des namiddags ten 6 uren.

DOOR

DAMIS DE SNOO,

geboren te Geervliet.



UTRECHT
DANNENFELSER & C^o.

(G. METZELAAR).

1879.

AAN MIJNE OUDERS.

THE END OF THE WORLD

VOORWOORD.

Het zij mij vergund, te dezer plaatse, dank te betuigen aan Professoren en Lectoren der Medische Faculteit voor hunne welwillendheid aan mij betoond.

Voor al gevoel ik mij verplicht aan U, hooggeleerden Talma, hooggeachten Promotor, zoowel voor uw onderwijs en voortdurende hulp als voor de moeite en tijd, die gij U getroosttet, om mij bij het samenstellen van dit proefschrift behulpzaam te zijn. Nooit zal ik de leerrijke oogenblikken vergeten, die ik in uwe nabijheid mocht doorbrengen. Steeds zal ik het een groot voorrecht achten eens uw assistent geweest te zijn.

Mijne vrienden, eerst bij het scheiden gevoel ik, hoe sterk de banden zijn, die mij aan U verbinden. Mogen zij sterk genoeg blijken, om ons het geheele leven door aan elkander gehecht te houden.

THE VAMPIRE

THE VAMPIRE
A NOVEL
IN THREE VOLUMES
BY
J. M. COLEMAN
LONDON
PUBLISHED BY
JOHN WATKINS & SONS
15, ABchurch Lane, E.C. 4
1898

THE VAMPIRE
A NOVEL
IN THREE VOLUMES
BY
J. M. COLEMAN
LONDON
PUBLISHED BY
JOHN WATKINS & SONS
15, ABchurch Lane, E.C. 4
1898

INLEIDING

Bij het onderzoek van epitheliomata, carcinomata en chronisch granulatiweefsel, vestigde Prof. Talma de aandacht op de verhouding van het epithelium tot het omgevende stroma. Het kwam aan Z. H. Gel. voor, dat de zoo algemeen aangenomen scherpe scheiding op vele plaatsen niet bestond.

Hiervan overtuigd, scheen mij een onderzoek naar de grens van het epithelium en zijn stroma in het algemeen geschikt toe, om tot inhoud van dit proefschrift te dienen.

Voor het historisch gedeelte over de epitheliumcel werd geheel en al op pathologisch terrein gebleven, daar het bijna alleen in de leer van den kanker is, dat over de epitheliumcel gehandeld wordt.

Aan dit overzicht, dat het hoofdbestanddeel van het eerste hoofdstuk vormt, werd een tweede hoofdstuk ge-

voegd, waarin eenige proeven over epitheliumregeneratie worden medegedeeld en waarin achtereenvolgens eenige praeparaten worden beschreven, die de verhouding van het epithelium tot zijn stroma aangeven, zoowel bij eenige physiologische als pathologische toestanden.

HOOFDSTUK I.

HISTORISCH OVERZICHT.

Vóór de ontdekking der cel waren de voorstellingen over de weefsels en hunne genese slechts gebrekkig. Het tissu cellulaire was volgens Bichat de basis, van waar uit alle weefsels ontstaan. Het leverde volgens dezen de gezwellen, zoowel de goedaardige als de kwaadaardige, naarmate eene wijziging in de levenskrachten van het tissu cellulaire plaats greep.

Lobstein liet alle tumoren uit eene soort lympe ontstaan, die zich in het parenchym van het orgaan bevond. Naarmate deze lympe eu- of kakoplastisch was, ontstonden goed- of kwaadaardige gezwellen.

Toen Schwann in 1838 de dierlijke cel ontdekte, ontstonden er nieuwe begrippen over het wezen en de genese der weefsels. Het was Joh. Müller, die uit een blastema de tumores liet ontstaan, volgens het schema der vrije celvorming van Schwann. Steeds werden het voedingsvocht, lympe, blastema, of hoe men verder dit principe ook noemde, als de bron aangezien, die het materiaal voor de tumores leverde. Het begrip „weefsel”

echter was veranderd, want, terwijl Bichat, Laënnec, Lobstein en anderen een weefsel naar de makroskopisch waarneembare eigenschappen onderscheidde, werden sedert de ontdekking der cel de weefsels naar hunnen mikroskopischen bouw gerangschikt.

Virchow¹⁾ ontwikkelde de theorie van het blastema nader, zonder echter veel toe te voegen aan hetgeen reeds algemeen bekend was. Uit een blastema ontstond ook, volgens Virchow, de kanker. Het uitgescheiden abnormale blastema zou in zich de kankercellen ontwikkelen, terwijl het verdunde blastema als kanker-serum zou overblijven. Ten opzichte der celontwikkeling uit het blastema, verschilt Virchow in zooverre van de vrije celvorming van Schwann, als deze laatste het begin der celvorming in het ontstaan van het kernlichaampje zoekt, terwijl Virchow de kern onafhankelijk van het kernlichaampje zich ontwikkelen laat. Het blastema levert bij kanker volgens Virchow zoowel kankercellen en kanker-serum, als bindweefsel, bloedvaten, elastische vezels enz.

Langzamerhand gingen er stemmen op tegen de vrije celvorming. Telkens werden er waarnemingen medegedeeld over celvorming uit reeds bestaande cellen. Reeds in 1840 verklaarde Reichert, dat het hem niet mogelijk was bij embryonale processen eene vrije celvorming waar te nemen.

Bergmann sprak in 1841 de meening uit, dat de

¹⁾ Virchow. Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses etc. Virch. Arch. Bd. I. p. 128.

klievingskogels cellen zijn, uit wier proliferatie-producten het embryo zich geheel gaat opbouwen.

In 1844 verwierp Kölliker de vrije celvorming bij embryonale ontwikkeling, hoewel hij zich later weêr tijdelijk bij de blasteem-theorie aansloot.

In 1852 trad Remak als tegenstander der vrije celvorming, ook op pathologisch gebied, op.

Virchow ¹⁾ leverde in 1851 eene bijdrage over celontwikkeling bij kanker, waarin hij de kankercellen door endogene celvorming laat ontstaan. Dezelfde schrijver ²⁾ toonde in 1853 in een verhandeling over een samengesteld slijmig cystoid aan, dat de bestanddeelen van dezen tumor moesten afgeleid worden uit eene endogene woekering van praecexisterende cellen. Evenzoo meende hij, voor eene groote rij van nieuwvormingen, de weefselementen te mogen laten ontstaan uit woekering der in normalen toestand voorhanden cellen, voornamelijk uit de bindweefselcellen. In 1855 beweerde Virchow ³⁾ dat de epidermo de cellen bij cholesteatomata uit bindweefsellichaampjes ontstaan. Hetzelfde meende hij ook voor het cancroïd te kunnen bewijzen ⁴⁾. In zijn handboek over specieele pathologie en therapie (1854) en in zijn cellulair-pathologie (1858) spreekt Virchow het vervolgens uit, dat alle

¹⁾ Virchow. Die endogene Zellenbildung beim Krebse. Virch. Arch. Bd. III.

²⁾ Virchow. Virch. Arch. Bd. V. 1853. p. 217.

³⁾ Virchow. Ueber Perlgeschw llste. Virch. Arch. 1855. Bd. VIII.

⁴⁾ Gaz. hebdom. 1855. Fevr. n . 7.

nieuwvormingen uit bindweefsellichaampjes ontstaan, welke meening, als bindweefseltheorie bekend, zich spoedig een groot aantal aanhangers verwierf.

Robin¹⁾ en diens school namen Virchow's theorie voor de ontwikkeling der kankercellen niet aan. In plaats van uit bindweefsel, laten zij de cellen zich vormen langs den weg der generatio aequivoca.

Reeds vroeg (1840 en volgende jaren) vergeleek men de kankercellen met de epitheliumcellen en merkte overeenkomst van vorm op. Bovendien zag men deze op epithelium gelijkende kankercellen meestal op zulke plaatsen optreden, waar in het normale lichaam reeds epithelia voorhanden zijn. Ecker, Mayor, Lebert meenden dan ook, dat de kankercellen slechts in de onmiddellijke nabijheid van epithelia voorkomen. Rokitansky stond hierin met zijn meening tegenover hen, wjl hij het voorkomen van kanker in vaathoudend stroma, onafhankelijk van andere epithelia, aannam. Rokitansky verzamelde echter zijne gevallen aan de sectietafel, waar hij veelvuldig metastatische tumoren waarnam, terwijl de eerstgenoemden hun materiaal uit chirurgische klinieken ontvingen.

Uit de daarop volgende onderzoeken bleek eveneens dat, op enkele uitzonderingen na, elk carcinoma zich daar ontwikkelt, waar normaal epithelium reeds voorhanden is. Voor kanker werd langzamerhand de uitdrukking epitheliale nieuwvorming gebezigd, o. a. door

¹⁾ Journal de l'anatomie etc. 1864. p. 26. 1865. p. 113.

Cornil en Robin ¹⁾). Terwijl zij slechts dezen naam bezigden om de overeenkomst in vorm tusschen kankercel en epithelium aan te geven, liet Thiersch de kankercel daarenboven door eene woekering van het reeds bestaande epithelium ontstaan.

Thiersch ²⁾) onderzocht een groot aantal carcinomata die aan de huid voorkomen. Nu eens bleken zij uit te gaan van het rete Malpighii, dan weer van een haarfollikel, zweetklier, of smeerklier. In tal van teekeningen laat hij de epithelium-massa's zien, die samenhangen met het epithelium van een der boven genoemde organen. Hij beschrijft de globes epidermiques en bewijst hun samenstelling uit epithelium. Tot staving van zijne meening, voert Thiersch, behalve de genoemde positieve feiten, nog een aantal gronden aan om haar te steunen.

1°. Hij gelooft, dat de oorsprong der kankercellen uit bindweefsel niet direct is aangetoond. Hij geeft toe, dat naast de epitheliumwoekering eene proliferatie van bindweefsel voorkomt en dat men microscopische beelden kan verkrijgen, waarin zich cellen voordoen, van welke het moeilijk te zeggen valt, of zij uit epithelium, dan wel uit bindweefsel ontstaan zijn. Deze moeilijk te definieeren cellen zijn tusschen de epithelium en bindweefselcellen gelegen en geven het beeld van overgang. In het feit

¹⁾ Journal de l'anatomie. 1864—1865.

²⁾ Thiersch, die Epithelialkrebs namentlich der Haut, etc. Leipzig, 1865.

van bindweefselproliferatie ziet Thiersch evenwel geen hinderpaal voor zijne voorstelling; juist haar vindt hij noodzakelijk bij het beeld epithelioma. Was zij er niet, het epithelium zou niet kunnen woekeren. Het overgangsbeeld vindt hij toevallig. Immers de jonge epitheliumcel draagt nog niet het morphologisch karakter der volwassene epithelia, zoodat het niet te verwonderen is, dat deze jonge cellen op alle andere jonge cellen gelijken. Zulk een overgangsbeeld pleit daarom volgens hem volstrekt niet voor de genese uit bindweefsel.

2°. De afhankelijkheid van het epithelium ten opzichte van het vaathoudende stroma bestaat slechts in zooverre, als het de voeding van het epithelium betreft. Dat ectoderma en entoderma onafhankelijk van het mesoderma zich ontwikkelen, dat later, als het bindweefselstroma het ectoderma genaderd is, organen ontstaan, door woekering van beide weefsels, waarin zelfs de rol van het epithelium de overhand heeft, zijn voor Thiersch zoo vele feiten, om aan de epithelia een zelfstandig leven toe te schrijven, hen zelfs als individuen van hooger rang te beschouwen, daar zij het wezenlijke der klieren uitmaken.

3°. Bij de melktandvorming snoert zich een hoopje epitheliumcellen af, dat lang latent blijvende, later de nieuwe tand helpt vormen. Kon het stroma zelf de nieuwe tand vormen, dan behoefde deze cellenhoop niet afgesnoerd te worden, meende hij. Deze voorzienende zorg is niet noodig bij den groei der haren, daar de follikel, als blijvende instulping van het rete Malpighii, steeds genoeg

jonge cellen vindt voor de haarproductie. Evenzoo wijst hij op de ontwikkeling van de kristallens en het labyrinth als instulpingen. Konden zij even goed uit het stroma ontstaan — waarom dan toch dat ingewikkelde proces, vraagt Thiersch.

Hoe het primaire carcinoma in weefsels van 't mesoderma beschouwd werd, daarover zal bij Waldeyer, wiens onderzoekingen hierachter volgen, gehandeld worden. Waldeyer heeft nl. dezelfde meening hierover als Thiersch, spreekt er echter uitvoeriger over.

Het voorkomen van dermoïdkysten in weefsels van het mesoderma wordt verder door Thiersch als een *error loci* van het epithelium beschouwd.

Dat het granulatieweefsel het op hem voorkomend epithelium zelf kan leveren, is volgens Thiersch niet waar. Hij meent dat het epithelium van de huidranden uitgroeit, zooals dit bij een kunstmatig huiddefect gemakkelijk waargenomen wordt.

Wat de verspreiding van secundaire kankerknobbels in het lichaam betreft, daarvoor neemt hij eene directe meêsleeping van epitheliumcellen uit den oorspronkelijken tumor aan, welke cellen, op een of andere plaats van 't lichaam gekomen, gaan proliferereen. Hij verwerpt eene humorale infectie, in dien zin, dat deze aanleiding zou kunnen geven tot eene verandering van cellen, uit 't mesoderma afkomstig, in epitheliumcellen. Evenzoo verwerpt hij eene humorale infectie, in den zin van Schroeder van der Kolk, die in het door het lichaam stroomende

infectievocht, langs den weg der vrije celvorming, de epitheliale kankercellen liet ontstaan.

Eene humorale infectie kan volgens Thiersch alleen de gewone ontsteking en hare gevolgen veroorzaken. Slechts de zelfstandig bestaande cel, begaafd met eene jeugdige levenskracht, kan den tumor op andere plaatsen doen ontstaan. Transporten van zulke cellen zijn dan ook meermalen waargenomen en in de literatuur verspreid aangegeven.

Om de aetiologie der epitheliomata eenigzins te doorgronden, neemt Thiersch voor het gezonde individu een statisch evenwicht tusschen het epithelium en het onderliggende stroma aan. In seniele veranderingen, naast andere factoren, ziet Thiersch de oorzaken, waardoor dit evenwicht verbroken kan worden. In de atrophie van het bindweefsel zoekt hij het bijna uitsluitend voorkomen van epitheliomata bij oude personen.

Reeds twee jaren na dit belangrijke werk van Thiersch verscheen eene niet minder gewichtige verhandeling van Waldeyer (1867)¹⁾. Deze trachtte in eene uitgebreide reeks van onderzoekingen aan te toonen, dat alle carcinomata van het lichaam door een primair woekeren van het epithelium ontstaan.

Drie hoofdmeeningen waren er dus nu over het ontstaan van den kanker.

¹⁾ Prof. Dr. Waldeyer. Die Entwicklung der Carcinome. Breslau, 1867.

- 1°. Het carcinoma ontstaat geheel en al door proliferatie van bindweefselcellen.
- 2°. Het ontstaat geheel alleen uit woekering der reeds aanwezige epithelia.
- 3°. Het ontstaat uit eene combinatie van bindweefsel en epitheliumwoekering.

Waldeyer bespreekt eerst de kiembladentheorie, in welke hij een hechten steun voor zijn standpunt vindt. Deze theorie leert, dat reeds spoedig in het embryonale leven drie kiembladen als gescheiden organen optreden, dat elk kiemblad zijne specieele functies bij den opbouw van het lichaam te verrichten heeft, dat nooit een weefsel der eene groep door eene andere groep geleverd kan worden, dat in casu het epithelium van het ectoderma nooit door het weefsel van het mesoderma geleverd kan worden, dat nimmer de bloedbindweefselgroep epithelium kan doen ontstaan.

Hierna beschrijft Waldeyer achtereenvolgens verschillende carcinomata van het lichaam. Het uitvoerigst is zijne beschrijving van carcinoma mammae. Daar ook Creighton hoofdzakelijk het carcinoma mammae beschrijft en er dus parallellen tusschen deze twee getrokken kunnen worden, deel ik ook hier beider beschrijving van den borstkanker het uitvoerigst mede.

Beginnend met eenen scirrhus mammae, onderzoekt Waldeyer eerst de deelen rondom den tumor, die er nog als gezond weefsel uitzien, daarna de weinig veranderde deelen en ten slotte het middelpunt van den tumor. Hierbij ontmoet hij de volgende veranderingen. In het

nog gezond schijnende weefsel vindt hij overmatig veel bindweefsel, waarin de lobuli, die er atrophisch uitzien, ver van elkander verwijderd staan. Aan enkele echter is eene merkwaardige verandering waar te nemen. Zij zien er geheel en al uit als bij de zogende vrouw, d. i. zij bestaan uit 10 à 12 acini, die met een goed ontwikkeld epithelium zijn bekleed.

De zone die hieraan grenst, vertoont meer lobuli, wier acini volkomen met epithelium bekleed zijn. Slechts hier en daar is geen lumen meer in de acini te herkennen, doordien het blaasje gevuld is met epithelia. In deze zone treedt eene belangrijke proliferatie van bindweefsel in het periacineuse weefsel op. Waldeyer ziet in het woekeren der epithelia het primaire, hoofdzakelijk om de verandering die de eerstgenoemde lobulus vertoont, zonder dat periacineuse woekering daar bestond. Nadert men het centrum der haard nog meer, dan ziet men de acini en den geheelen lobulus sterker met cellen gevuld, bochtig en misvormd. De periacineuse woekering is nog sterker geworden, de interlobulaire ruimten zijn met cellen gevuld. Een belangrijk feit deelt Waldeyer mede over de membrana propria. Zelfs bij een tot drie à vijfmaal zijn volumeu uitgezette acinus, beweert Waldeyer scherpe afscheiding gezien te hebben tusschen het periacineuse weefsel en het epithelium, welke afscheiding door de membrana propria veroorzaakt werd. Waldeyer voegt er bij, dat men zeer dunne doorsneden moet hebben, daar anders de scherpe scheiding

niet te zien is, ten gevolge van de vele jonge periacineus gelegen cellen.

Gaat men nog eene zone verder, dan ziet men dat de onregelmatigheid steeds toeneemt, dat grootere en kleinere holten, eertijds de acini, gevuld zijn met epitheliumcellen, dat de interlobulaire ruimten vele prolifererende bindweefselcellen bevatten. Meermalen ziet men de epitheliumcellen, voortgedrongen, tusschen de bindweefselvezels van het oorspronkelijk interlobulaire weefsel.

Kankers, die van de melkbuizen uitgaan, bieden met eenige wijzigingen dezelfde veranderingen aan.

Voor het carcinoma ventriculi toonde Waldeyer den samenhang aan met de leb- of slijmklieren der maag. Deze klieren woekeren, volgens hem, eerst door den muscularis mucosae heen, om in het submuceus bindweefsel te gaan uitgroeien. Is de vergroote klier hier eenmaal aangekomen, dan ontwikkelt zich de kankerknobbel hoofdzakelijk in de submucosa en wordt daar zoo groot, dat de dikte van een paar lebklieren er bij in 't niet verzinkt. Nu was het voor de demonstratie der samenhang echter noodig juist eene coupe te maken, die te gelijk door de lebklier en den kankerknobbel ging. Dit gelukte Waldeyer. De détails der wording zijn niet zoo nauwkeurig als bij de borstklier vermeld, 't geen ook wel aan de grootere bezwaren, aan het onderzoek van een maagtumor verbonden, kan toegeschreven worden. Sterk in 't oog vallend echter, zegt Waldeyer, zijn de bindweefselveranderingen. Hij spreekt hier ook niet alleen

van eene begeleidende, maar ook van eene inleidende bindweefselproliferatie.

Zoowel bij de mamma als bij de maag leidt Waldeyer het histologisch karakter van het carcinoma van de begeleidende bindweefselwoekering af.

Voor het carcinoma der nieren beschrijft hij twee gevallen. Het eerste geval is eene solitaire knobbel, die toevallig bij de sectie van een aan tuberculosis pulmonum gestorven individu gevonden wordt. De hoofdzaak is eene bindweefselinfiltratie, met enkele tubuli contorti en recti uitgezet door epitheliumcellen. Het tweede geval is een medullair carcinoom, waarin Waldeyer groote alveolen, met epitheloïde cellen gevuld, aantreft. De jeugdigste plaatsen vertoonen vele jonge cellen in het bindweefsel en uitgezette tubuli contorti met kankercellen. Sommige tubuli hebben nog eene membrana propria, andere hebben deze reeds door bersting verloren. Hieruit kan blijken hoe Waldeyer de carcinomata der verschillende organen op dezelfde wijze doet ontstaan.

Over het carcinoma ovarii en uteri sprekend, vestigt Waldeyer weêr de aandacht op het anatomisch verband der klier met den tumor. Bij het ovarium wijst hij op de overeenkomst met de instulpingen van Pflüger, terwijl hij bij den uterus op het in 't oog loopend veelvuldiger voorkomen van carcinoma aan het collum uteri wijst.

Eindelijk de huidcarcinomata besprekend, verwijst hij naar Thiersch.

Ten slotte laat hij zich eenigzins uit over de wijze hoe de epitheliumcel zich voortplant. De jongste epitheliumcellen der uitstulping, zouden zich door kernvermeerdering endogeen voortplanten; deze meening rust er op, dat Waldeyer, hoewel zeldzaam 3 à 4 kernen in ééne cel zag. Nooit gelukte het hem celdeeling waar te nemen, of stadia van dat proces te zien.

De vraag, of carcinoma primair voorkomt in weefsels, aan wier vorming noch eerste, noch derde kiemblad deelneemt, meent Waldeyer ontkennend te moeten beantwoorden. De gevallen, hiervan in de literatuur opgenomen, meent hij op verschillende wijzen te kunnen weerleggen.

1°. Een zeker aantal dier gevallen berust op slechte waarneming. Eene andere haard werd niet opgemerkt in het lichaam, hoewel ze tot de metastase aanleiding gaf.

2°. Een tweede aantal dier gevallen berust op verkeerde diagnose. De sarcomata werden met de carcinomata verward.

3°. Er behooren gevallen toe, waarop Thiersch opmerkzaam maakte, dat bv. carcinoma van een diep liggende zweetklier, zich uitbreidt in het onderliggende beenweefsel, zonder dat aan de huid zelve het kleinste knobbeltje is opgemerkt. De woekering in het been wordt hierbij zoo groot, dat het klinische ziektebeeld zich slechts tot de beenziekte bepaalt.

4°. Waar noch het eene, noch het andere gelden kan,

moet van den „error loci” van het epithelium gebruik gemaakt worden.

Naunyn geeft voor de primaire leverkanker een dergelijke ontwikkeling uit het galbuizenepithelium aan als Waldeyer voor de andere carcinomata ¹⁾. Waldeyer behandelt daarom zelf den leverkanker niet, maar verwijst naar Naunyn.

Secundair carcinoma laat Waldeyer alleen door wegvoering van epitheliumcellen ontstaan; ook als emboli laat hij hen langs lymph- en bloedvaten zich verbreiden, om op eene geschikte plaats even als entozoa uit te groeien.

Zooals reeds opgemerkt werd, beschouwt Waldeyer de begeleidende bindweefselwoekering als niet wezenlijk tot de tumorvorming te behooren. Zij vormt volgens hem het kankerscelet. Naarmate dit scelet zich ontwikkelt ontstaan de verschillende carcinomata. (Carc. fibrosum, lipomatosum, myxomatosum etc).

Bij scirrhus heeft de bindweefselnieuwvorming zeer de overhand, doch was deze nieuwvorming het zwaartepunt, zegt Waldeyer, dan zouden alle epithelia te gronde moeten gaan, hetgeen zij niet doen.

De aetiologie der carcinomata verklaart Waldeyer juist omgekeerd als Thiersch.

Terwijl Thiersch in het sneller seniel worden van het bindweefsel en het relatief overwinnen van het epi-

¹⁾ Naunyn. über die Entwicklung der Leberkrebse. Arch. für Anatomie, Physiologie etc. 1866.

thelium (verlies van het statisch evenwicht) het veelvuldiger voorkomen van carcinomata bij oude menschen zoekt, heeft er volgens Waldeyer juist een relatief overwinnen van het bindweefsel plaats, waardoor eene induratieve bindweefselwoekering tot stand komt, vooral in de klieren van het lichaam. Bij de secundaire retractie van het bindweefsel, worden er gedeelten van buisjes of acini, gedeelten van piskanaaltjes, van smeerklieren, follikels enz. afgesnoerd. Er bevindt zich dan dus een nestje epitheliumcellen tusschen het bindweefsel. Deze gevangen genomen cellen kunnen sterven en geresorbeerd worden, of aanleiding geven tot het vormen van een cyste, of uitgroeien. Doen zij dat op een atypische, onregelmatige wijze, dan ontstaan de kwaadaardige carcinomata.

Waldeyer steunt zijne hypothese op de veelvuldig gevonden inleidende bindweefselwoekeringen, op het bestaan van geindureerde knobbeltjes in de mamma, die dikwijls zoo lang latent blijven, maar eindelijk tot het uitbreken van het carcinoma aanleiding geven. Verder vindt hij haar waarschijnlijk om het veelvuldig voorkomen van carcinoma op plaatsen, die langen tijd aan traumata zijn blootgesteld.

Het was ook vooral Waldeyer, die de parallel tusschen carcinoma en sarkoma ontwikkelde en de genese van beide vaststelde. Zooals het epithelium door atypische woekering carcinomateus kan ontaarden, kan ook het bindweefsel door atypische woekering sarcomateus ontaarden.

Vele onderzoekers bevestigden de meening der epithe-

lium-woekering van Waldeyer. Zoo Carmalt ¹⁾, die den oorsprong aantoonde in de haarfollikels voor drie gevallen van neus-, lip- en wangkanker. (Thiersch had geen geval ontdekt, waar het epithelioma uitging van den haarfollikel). Oesophaguskanker, waarvan ook nog niet aangetoond was, dat hij door primair woekeren van het epithelium ontstaat, werd evenzoo door Carmalt in drie gevallen beschreven.

Carmalt vond de meening van Köster, die de kankercellen uit het endothelium der lymphvaten laat ontstaan, niet bevestigd. Dunne coupes van versch geexstirpeerd carcinoma met eene Nitr.-Argent. solutie van $\frac{1}{2}$ % behandeld, vertoonden in de alveolenwanden een volkomen intact endothelium; sommige spleten, waarin de kolfvormige epithelium-uitstulpsels ingroeiden, vertoonden evenwel in het geheel geen endothelium.

Knoll ²⁾ toonde het ontstaan van een larynxcarcinoma aan uit de epithelia der slijmklieren. Een ontstaan der epithelia uit lymphoïde lichaampjes vind Knoll echter ook mogelijk.

Perls ³⁾ bevestigt de theorie van Waldeyer gedeeltelijk; voor het geval, dat hij beschrijft, neemt hij een ontwikkeling uit bindweefsel aan. Het secundair levercarcinoma laat hij in dat geval uit afgesnoerde levercellen

¹⁾ Virch. Arch. LV. p. 481, 1872.

²⁾ Knoll. Beitrag zur Geschwulstlehre. Virch. Arch. Bd. LIV.

³⁾ Virch. Arch. LVI. p. 437, 1872.

ontstaan. Eene inleidende periportale bindweefselwoekering ging vooraf.

Fetzer laat de levercellen direct in kankercellen overgaan. Bij den secundairen leverkanker laat hij evenwel de bloedvaten er aan deelnemen: het endothelium der capillaria zou in kankercellen veranderen.

Als tegenstander van de genese der carcinomata uit epithelium, treedt Volkmann ¹⁾ op, als verdediger van het ontstaan uit bindweefsel en o. a. ook uit dwarsgestreept spierweefsel.

Vadja ²⁾ laat bij carcinomata de cellen steeds direct uit de vaten ontstaan, n.l. uit de kernen, die in den vaatwand liggen.

Gussenbauer ³⁾ laat, behalve op andere wijzen, ook de ontwikkeling uit uitgewandelde witte bloedcellen, zelfs uit glad spierweefsel toe. Voor de metastase door het lichaam, vindt hij het transport van epitheliumcellen onnoodig.

Virchow, Förster, W. Müller, Klebs en anderen verdedigen de meening, dat de epitheliumcellen uit de bindweefselcellen ontstaan. Klebs heeft eene eigenaardige verklaring, waarom de bindweefselcel in het geval van carcinoma tot epitheliumcel uitgroeit. De bindweefselcel wordt namelijk, volgens hem, geïnfecteerd, waarvan het

¹⁾ Virch. Arch. L, p. 543, 1870. Zur Histologie des Muskelkrebses.

²⁾ Centralbl. f. d. Med. Wissensch. XI, 25 Juni 1873.

³⁾ V. Langenbeck's Arch. f. klin. chir. XIV, p. 561, 1872.

gevolg is, dat de jongen bij het uitgroeien dezen specialen vorm aannemen.

Rollett, Classen en anderen schrijven aan de witte bloedlichaampjes, die emigreeren, het vermogen toe tot epitheliumcellen uit te groeien.

Eene eigenaardige beschouwing over de verhouding van epithelium tot stroma leverde Boll¹⁾, die een strijd tusschen deze twee weefsels aanneemt, welke op de grenzen van beider gebied het sterkst is. Het eene weefsel overwint hier, het andere daar. De papillen der huid, de samengestelde longstructuur en andere samengestelde klieren zijn er het gevolg van. Een weefsel alleen kan spontaan zich niet vermeerderen, maar slechts in samenhang met een ander zijn vormingskracht vertoonen. Dit principe van Boll verwerpt dus een primair woekeren van het epithelium als oorzaak van den kanker. Boll zegt dan ook dat de uitdrukkingen ontwikkeling uit bindweefsel of ontwikkeling uit epithelium geen zin hebben. Het carcinoma is volgens Boll daarom als een product te beschouwen van den wederom uitgebroken grensoorlog tusschen bindweefsel en epithelium, welke oorlog in de ontwikkelingsperiode de verschillende organen doet ontstaan. Deze latere strijd wordt door de involutieperiode veroorzaakt. De physiologische prikkel, waardoor deze strijd en het ontstaan der weefsels veroorzaakt wordt, verschilt van de pathologische hierin, dat de laatste lokaal werkt en

¹⁾ Boll, Das Princip des Wachstums, 1876.

daardoor niet een orgaan, maar een atypisch product, het carcinoma voortbrengt.

Het is niet moeilijk uit de groote kankerliteratuur nog een aantal voorbeelden aan te halen, waaruit kan blijken, dat aan de meest verschillende weefsels het vermogen toegeschreven is, om kankercellen voort te brengen. Stricker's¹⁾ oordeel in deze zaak moge hier ten slotte nog een plaats vinden. Het moge waar zijn, zegt hij, dat de norma de epithelia slechts uit het binnenste of buitenste kiemblad ontstaan, de norma groeien echter geen carcinomata. Uit het feit, dat uit ééne cel, de eicel, alle soorten van cellen moeten ontstaan, besluit hij tot de mogelijkheid, dat onder sommige omstandigheden, b. v. bij kanker, ook in het extrauterine leven, epithelia langs anderen weg dan door middel der buitenste kiembladen ontstaan. Doch, ook zonder deze à prioristische beschouwing, vindt hij het voorkomen van primair carcinoma in beenderen enz. reeds bewijzend genoeg voor de meening, dat epithelium onafhankelijk van de buitenste kiembladen kan ontstaan. Bovendien meent Stricker, dat hij het onomstootelijk bewijs geleverd heeft, dat in een door hem beschreven geval van kanker, de kankercellen zich uit het dwars-gestreept spierweefsel ontwikkeld hadden. De vorming uit glad spierweefsel, door Gussenbauer aangetoond (zie boven), wordt door Stricker evenzoo

¹⁾ Stricker, Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien, 1878.

als voorbeeld aangehaald. Resumeerende vindt Stricker het bewezen, dat alle drie kiembladen de kankercellen kunnen leveren. Hij beschuldigt de al te groote neiging om te woekeren als eene oorzaak, die de grensverbreking der kiembladen ten gevolge heeft. In deze grensverbreking ziet hij de ware heterologie, daarom in hare gevolgen steeds boosaardig.

In 1878 verscheen eene verhandeling van Creighton: „The physiology and pathology of the breast.” Reeds in 1875 en 1876 had hij dezen arbeid in de medical officer's Report medegedeeld. Wegens zijn volledig onderzoek en zijne zoo afwijkende resultaten, kwam het mij noodzakelijk voor, eenigszins langer bij hem stil te staan.

Als proefdieren gebruikte hij katten, honden, schapen, konijnen en Guineesche varkentjes (*cavia cobaya*). Hij onderzoekt de mammae van deze dieren in den volkomen rustenden toestand, in 't begin der zwangerschap tot aan de geboorte van het jong (tijdperk van evolutie), in de periode van 't zogen en in den toestand die na het spenen van het jong optreedt, tot weêr de rustende toestand der mamma is teruggekeerd (tijdperk van involutie). Vervolgens onderzoekt hij, hoe de foetale mamma zich ontwikkelt, hoe de physiologische functie tot stand komt, om met die kennis toegerust, de pathologie der mamma (tumores) te bestudeeren. Als nauw daarmede samenhangend, bespreekt hij de physiologische functies der lymphklieren en hun verband tot de mamma, om in de pathologie hun waarde te bepalen.

De mamma der zogende vrouw bestaat volgens Creighton uit dicht opeen gedrongen lobuli, die slechts door een dun laagje bindweefsel van elkander gescheiden zijn. De acini, waaruit de lobuli zijn opgebouwd, zijn evenzoo door een dun laagje bindweefsel gescheiden, waarin zich een rijk capillairnet bevindt. Het epithelium, dat de acini volkomen bekleedt en de melk levert, heeft een polyedrischen vorm en is bevestigd op eene membrana propria, welke door Creighton aldus wordt beschreven: „It is seen to be a regular arrangement of delicate fibres, forming polyhedric spaces, in which the epithelial cells are set.” ¹⁾

Wordt het kind gespeend, dan ondergaat de mamma veranderingen, die haar in een toestand brengen, welke blijvend is, zoolang niet op nieuw de vrouw zwanger wordt. Deze blijvende toestand bij het volwassen meisje en de niet zwangere vrouw zal hier „toestand van rust” genoemd worden. Het proces der veranderingen zelf, dat van de zogende mamma tot dezen toestand van rust voert, wordt onder den naam: *Involutio mammae* beschreven. De veranderingen waardoor de rustende mamma tot zogende wordt, worden samengevat als *evolutio mammae*.

De rustende mamma bestaat volgens Creighton uit lobuli, die slechts het vierde van de grootte der lobuli

¹⁾ Creighton, *Physiology and Pathology of the breast*. London 1878. pag. 11.

van de zogende mamma bezitten. De acini zijn kleiner en niet meer bekleed met het polyedrisch epithelium, maar met naakte kernen, waarom hier en daar eenig protoplasma te bespeuren is. De epithelia, die bij de zogende vrouw tot 20 in één acinus voorkomen, zijn niet alleen van vorm veranderd en onregelmatig geplaatst, maar ook in aantal verminderd, daar meestal slechts een zestal in den acinus der rustende mamma aanwezig is. Het periacineuse en interlobulaire bindweefsel is sterk vermeerderd. Soms heeft eene vrij sterke vetvorming er in plaats. De membrana propria der acini is niet zoo duidelijk als bij de zogende mamma, daar zij geheel met het periacineuse weefsel schijnt samen te hangen, terwijl het schoone capillairstelsel rondom de acini van de zogende mamma, hier gedeeltelijk verdwenen is en zijn regelmatigheid verloren heeft.

De histologische veranderingen tijdens de involutio mammae, waardoor de zogende mamma rustende wordt, zijn volgens Creighton belangrijk. Vooreerst komen de veranderingen der epitheliumcellen in aanmerking. De melkbereidende epitheliumcellen leveren niet meer de melkbollen zooals bij 't zogen, maar een mucusachtig vocht. De vorm der epitheliumcellen is nu nog niet veel veranderd, daar de vacuole, waarin zich bij de normale epitheliumcel de melkbol of bollen bevinden, nog aanwezig is, maar in plaats van de melkbol een mucusachtige vloeistof bevat. Deze mucusepithelia worden afgestooten en met de mucusachtige vloeistof uit de melkbuizen ver-

wijderd. Is het involutieproces zoo ver gevorderd, dat geen vacuolencellen meer gevonden worden, dan zijn de lobuli en bijgevolg de acini reeds sterk in volumen afgenomen. De epithelia beginnen er uit te zien als de kernen, die als de typische cellen van de rustende mamma, beschreven zijn. Deze zijn echter nu nog met een duidelijke laag protoplasma omringd. Het aantal van deze kerncellen, dat tijdens de involutie geproduceerd wordt, is vrij aanzienlijk. Zij worden echter niet meer door de melkbuizen afgevoerd, daar de uitgang der acini volgens Creighton verstopt is, maar komen in het periacineuse weefsel, om van daar langs de lymphbanen weggevoerd te worden.

De productie van deze kernepithelia blijft tot aan het einde der involutie voortduren en zij zijn het, zooals reeds gezegd is, die de acini der rustende mamma bekleeden. Voor dien rustende toestand echter geheel ingetreden is, verschijnt er nl. bij de hond en andere dieren een geel gepigmenteerde epitheliumcel. Zij verschijnt tijdens de grootste productie der kerncellen slechts zelden, wordt echter menigvuldiger naarmate deze productie minder wordt. Ook deze cel wordt langs de lymphbanen verwijderd. Door haar pigment is zij steeds gemakkelijk te herkennen, zoodat haar baan volgens Creighton zonder moeite te volgen is.

Ten tweede merkt men verandering van het bindweefsel op. Creighton laat deze verandering, die bij de involutie uit vermeerdering van bindweefsel bestaat, hoofdzakelijk uit de epitheliale vormen ontstaan, die door de melkbuizen

niet meer worden afgevoerd, dus voornamelijk door de kerncellen, die volgens zijn zeggen zooveel op witte bloedcellen gelijken. De gele pigmentcellen zouden hun protoplasma op hun baan door de mamma kunnen verliezen, terwijl hun overgebleven kernen dan nog tot de bindweefselvorming zouden kunnen bijdragen.

Het proces, waardoor de rustende mamma weêr eene zogende wordt, de evolutio mammae, gaat gewoonlijk met zwangerschap gepaard. De slechte bekleeding der acini met onvolkomene epitheliumcellen moet dus in den loop der evolutie zoodanig veranderen, dat weêr de regelmatige epitheliumbekleeding der intusschen vergroote acini ontstaat. Dezelfde cellen, alleen in omgekeerde volgorde, treden nu volgens Creighton successief te voorschijn. De evolutie vangt aan met eenige vermeerdering der kerncellen, zoowel als met het optreden der gele epitheliumcellen. De gele cellen komen spoedig in grooter aantal te voorschijn, terwijl er insgelijks grootere productie van kerncellen plaats grijpt. De bloeitijd der gele cellen, die kort is, wordt door een bloeitijd der kerncellen opgevolgd, die langer van duur is en waarin een grooter aantal cellen geleverd wordt. Beide soorten van cellen worden langs de lymphbanen verwijderd. De kerncel, die in het beloop der evolutie langzamerhand meer protoplasma om zich heen verkregen heeft, verdwijnt eindelijk geheel, om plaats te maken voor een epitheliumcel, die eene vacuole vertoont en een mucusachtige vloeistof levert. Deze cellen en de mucusachtige vloeistof worden door de melkbuizen ver-

wijderd. Na deze cellen treedt de colostrumkogel op, die bollen in zich bevat, welke zeer veel met de gewone melkbollen overeenkomen. De zwangerschap is nu haar einde genaderd. Successief langs verschillende generaties is dus, in de plaats der eenvoudige kerncel, de samengestelde epitheliumcel ontstaan. De cellen die tijdens het evolutie- en involutie proces geleverd worden, noemt Creighton „waste cells.”

Het grootste aantal der waste cells wordt langs de lymphbanen naar de lymphklieren gevoerd. Het lot van deze cellen is volgens Creighton tamelijk eenvoudig. De gele cel, overal goed te herkennen, wordt in de lymphsinus der lymphklieren aangetroffen. Zij verliest haar pigment en protoplasma in haren loop door de corticale lymphsinus naar de medullaire lymphruimten der klier. Het protoplasmatisch reticulum, dat in dezen sinus is uitgespreid, zou dit bewerken. De kern, die door dit ziftingsproces vrij wordt, treedt als lymphcel eene nieuwe loopbaan in.

Voor de kerncel neemt Creighton een dergelijk lot aan. Hij besluit hiertoe deels uit analogie, deels uit de vele kerncellen, die hij in de lymphvaten vindt. Daar deze kernen echter niet van lymphcellen of witte bloedcellen te onderscheiden zijn, kon hij het niet direct bewijzen. Deze vorm van waste cells behoeft natuurlijk geene of bijna geene verandering te ondergaan, om als lymphcel op te treden.

Over de foetale ontwikkeling der mamma geeft Creighton eene van de gewone afwijkende voorstelling. Volgens

hem ontstaat ze uit het mesoderma. De kernvormige embryonale cel, die het bindweefsel enz. levert, ontwikkelt zich volgens hem tot epitheliumcel, welke ontwikkelingsmodus tot op zekere hoogte geheel overeenstemmen zou met die der vetcel. De kerncel, een vorm der waste cells bij de evolutie, evenzoo de celvorm der rustende mamma, zou identisch zijn met de kernvormige embryonale cel.

Daar Creighton dus voor de ontwikkeling van het mammaepithelium bij het embryo en tijdens de evolutie een zelfde celsoort als basis, van waar deze ontwikkeling uitgaat, aanneemt, komt hij tot het besluit, dat de foetale ontwikkeling en de evolutie, identische processen zijn.

Stelt men zich een meisje voor, dat de puberteitsjaren voorbij is, dus met mammae in toestand van rust. Wordt ze zwanger, dan treden langzamerhand zulke veranderingen in de mammae op, dat deze bij het normale einde der zwangerschap in staat zijn melk te leveren. De zwangerschap mag dus als de physiologische prikkel worden beschouwd, die tot de evolutio mammae aanleiding geeft.

Deze physiologische prikkel komt niet meer voor bij de mammae van vrouwen, welke de climacterische jaren ingetreden of gepasseerd zijn. Wel komt er echter bij zulke vrouwen in pathologische gevallen vermeerdering voor van het mamma-epithelium. Deze pathologische producten leidt Creighton evenzoo van een prikkel af, een pathologischen.

De physiologische prikkel geeft niet alleen aanleiding tot nieuwvorming van epithelium, maar bovendien ook successief tot die van het hooger staande melkgevende epithelium. De physiologische prikkel veroorzaakt dus volgens Creighton formatieve en functioneele actie in de mamma. Ontstaat bij den man carcinoma mammae dan kan volgens Creighton geen functioneele actie door den prikkel worden opgewekt. Niet zoo eenvoudig is het bij de vrouw. Elke prikkel die bij haar een carcinoma mammae ten gevolge heeft, kan ook gedeeltelijk tot eene functioneele actie voeren.

De pathologische prikkel veroorzaakt meestal niet, dat de functioneerende epithelia ontstaan, maar brengt epithelia voort, die nu eens met dezen dan weer met genen vorm van waste cells overeenstemmen. De physiologische prikkel bewerkt de evolutie der geheele mamma, terwijl de pathologische slechts eene lokale veroorzaakt.

Het effect van den pathologischen prikkel schijnt bovendien afhankelijk van den toestand, waarin de mamma verkeert op het oogenblik, dat zij er door aangegrepen wordt. Bij den man komt de functioneele actie, zooals reeds gezegd is, door een pathologischen prikkel nooit in werking. Bij de oude vrouw insgelijks weinig of in het geheel niet. Bij de vrouw tijdens de climacteria oefent zij een grooteren invloed uit, zoodanig zelfs, dat Creighton bij carcinomata mammae alle mogelijke waste cells als kankercellen gevonden heeft. Bij jongere vrouwen kunnen

de tumores mammae alle mogelijke vormen van waste cells vertoonen.

Deze beschouwingen ontleende Creighton deels uit zijne physiologische studiën der mamma, voor een ander deel echter ook uit zijn onderzoekingen der pathologische toestanden.

Hij onderzocht ongeveer 25 kwaadaardige borsttumoren van honden. De meeste mammae, waaraan deze tumoren voorkwamen, bevonden zich in toestand van rust. De tumoren circumscrip in het weefsel der rustende mamma gelegen, bleken peripherisch te groeien, daar de kleinste veranderingen van het mammaweefsel in de buitenste zone van den tumor gevonden werden. Deze eerste veranderingen bestaan volgens Creighton in eene evolutie der hier aanwezige lobuli, d. i. in een vermeerdering van het epithelium dat de acini bekleedt. Dit epithelium had in het eene geval den vorm der gele cel, in het andere der kerncel, ja zelfs in één geval den vorm van het mucus-epithelium. De cel zelve vertoont dus bij deze lokale evolutie geen afwijking van die, welke men in verschillende perioden der physiologische evolutie aantreft. De waste cells worden tijdens de physiologische evolutie alle langs lymphbanen enz. verwijderd. Bij de pathologische evolutie is dit transport in den beginne echter gering. De epithelia hoopen zich nu in de acini op, in wier lumen zij zich als vlokken instulpen. Elke zone dichter bij het centrum van den haard gelegen, vertoont die instulpingen en bij gevolg ook de acini grooter, totdat twee en meer

van zulke acini samenvloeien, waardoor grootere alveolen ontstaan met kankercellen gevuld.

De periacineuse en interlobulaire infiltratie, die Creighton evenals Waldeyer bij het carcinoma mammae beschrijft, leidt de eerste bijna geheel en al van de epitheliumcellen af, die evenals de waste cells de acini verlaten hebben. Alleen voor de gele cel was het Creighton mogelijk dit te bewijzen, daar de kerncel niet te onderscheiden is van eene veranderde witte bloedcel. Deze interlobulair gelegen kankercellen worden later nog vermeerderd als de groote alveolen met cellen ontstaan zijn, waardoor dan ten slotte interlobulair ophooping van kankercellen ontstaan, die het omringend bindweefsel uit elkander dringen. Deze ophooping zien er dan als alveolen uit, welke moeilijk van die alveolen te onderscheiden zijn, welke uit samengevloede acini ontstonden. Voor het tot deze ophooping gekomen is, ziet men de kankercellen meestal in een rij tusschen twee bindweefselbundels gelegen.

Evenals de gele cel door Creighton bij de physiologische evolutie in de lymphklieren der mamma werd aangetroffen, zoo vond hij ook, dat de kankercel langs denzelfden weg tot in die lymphklieren indringt.

In het physiologisch geval werd de epitheliumcel zonder merkbare schade voor het organisme verwijderd. Bij carcinoma ziet Creighton in dit transport de oorzaak van secundaire tumorvorming. Indirect werken daarbij verschillende factoren mede. *a.* Het aantal der vervoerde cellen is

zoo groot dat zij de lymphsinus der lymphklieren verstoppen, waardoor de getransporteerde cellen hier tot een kankerknobbel gaan uitgroeien. *b.* De lymphklieren waren vooraf reeds gezwollen omdat zij in de nabijheid van het ziekteproces gelegen zijn. Deze zwelling veroorzaakt een verdikking van het reticulum dat in het lumen der lymphsinus is uitgespannen, welke verdikking een hinderpaal is voor de epitheliumcellen, die worden aangevoerd. Een klein transport kan in dit geval dus reeds een ophooping, met de gevolgen in *a* vermeld, ten gevolge hebben. Dit uitgroeien van een kankercel geschiedt volgens Creighton, op dezelfde wijze als bij de evolutie in de foetale ontwikkeling. Creighton laat bovendien een secundaire tumorvorming in de lymphklieren toe, door middel van een uitgroeien der lymphcellen tot epitheliumcellen.

De wijze van verbreiding van het carcinoma door het geheele lichaam, werd hier en daar in de vorige bladzijden vermeld. Er bleek uit, welk gewicht men aan de kankercel voor het verbreidingsproces hechtte. De leer der kankermetastase behoort daarom ook bij de geschiedenis der epitheliumcel vermeld te worden.

Toen de leer der Krasen nog algemeen heerschte, kon men van metastase in engeren zin niet spreken, daar men zich voorstelde, dat de kankerdyskrasie zoowel tot den lokalen kankerknobbel aanleiding gaf, alsook tot de kankereruptie door het geheele lichaam.

De metastase beschouwt Virchow in dezen zin: Is

eenmaal een kankerhaardje aanwezig, dan groeit dit niet zelfstandig, actief, maar wordt grooter door toevoeging, samensmelting met andere kleine haardjes, die in den omtrek van den primairen haard ontstaan. De dochterhaardjes ontstaan tengevolge van een soort contagium, dat geleverd wordt door den moederhaard. Dit contagium, door den omtrek verspreid, geeft daar aanleiding tot kankereruptie. Het kan ook medegevoerd worden door den lymphstroom. In dat geval is de eerste plaats van aankomst gewoonlijk een lymphklier, die er dan ook ziek van wordt en waarin de kankerknobbeltjes op dezelfde wijze ontstaan, als in de weefsels die direct aan de primaire kankerknobbel grenzen. Het contagium kan ook langs de veneuse banen verspreid worden. Gaat de verspreiding langs de takken der vena portae, dan krijgt men secundaire eruptie in de lever, welke secundaire kankervorming bij alle primaire carcinomata van het darmkanaal dan ook zoo veelvuldig voorkomt. Stort de vena zich uit in het gebied der groote circulatie, dan verspreidt zich het contagium door het geheele lichaam, hetgeen eveneens gebeurt als het contagium zich langs lymphbanen en door lymphklieren een weg gebaad heeft en eindelijk gekomen is in een lymphvat, dat geen lymphklier meer te passeeren heeft, maar zich direkt in de grootere lymphstammen kan uitstorten, die in het bloedvaatstelsel voeren. Langs beide wegen wordt het geheele lichaam besmet, wordt de secundaire dyscrasie geboren. De hoofdoorzaak voor verderen groei zoowel als voor me-

tastase van den kanker is volgens Virchow dus dezelfde nl. infectie. De sappen, die door den kankerknobbel geleverd worden, veroorzaken volgens hem die infectie. Deze kwaadaardige sappen imbibeeren den omtrek der primaire haard, worden langs lymphbanen en venae weggevoerd en veroorzaken in alle drie gevallen op dezelfde wijze het ontstaan van nieuwe kankerhaarden. Virchow ontkent niet, dat de lymphstroom of de veneuse bloedstroom ook wel cellen of celderivaten medevoert. Wel echter ontkent hij ten sterkste eene uitgroeiing van medegevoerde kankercellen tot kankerknobbels. Het ontstaan van secundaire kankerknobbels geschiedt volgens hem slechts in zooverre door middel der meêgevoerde cellen, als deze de dragers zijn van de kwaadaardige sappen. Eene bijzondere soort van secundaire kanker eruptie werd door hem als disseminatie beschreven. Deze bestaat hierin, dat meêgevoerde cellen dààr blijven steken, wààr de doortocht bemoeielijkt is b. v. in de venae of lymphbanen van de plooien van het peritoneum. Zij hebben ten gevolge, dat verspreide kankerknobbeltjes ontstaan, wier plaats beantwoordt aan de plaats waar de cellen zijn blijven zitten, als of deze als zoovele zaden waren uitgezaaid. Zooals reeds gezegd is, ontstaan deze nieuwe kankerknobbeltjes volgens Virchow niet direct uit de meêgevoerde cellen maar secundair door de infectie, die, door deze cellen aangebracht, het geïnfecteerde weefsel tot kankercellen doet uitgroeien. Virchow beschouwt de infectie door middel van sappen als de meest gewone,

de infectie door middel van cellen en celderivaten als eene meer zeldzame, in beide gevallen beschouwt hij haar echter als eene humorale.

Resumeeren wij, wat over de secundaire tumorvorming gezegd is, dan zijn deze drie rubriecken te onderscheiden.

I. Primaire kankerdyskrasie.

1. De kanker komt zoowel lokaal als algemeen te voorschijn.

2. De kanker blijft lokaal, zoolang de tumor het bloed kan reinigen. Na exstirpatie wordt de dyskrasie sterker, waardoor algemeene eruptie volgt.

II. De primaire kankerknobbel produceert een gif, waarvan de secundaire tumorvorming afhankelijk is. Dit gif, aan een vocht of aan een cel gebonden, wordt door het lichaam verspreid. In beide gevallen heeft het tot gevolg dat de door hen besmette weefselementen kankercellen gaan produceeren.

III. De primaire kankerknobbel ontstond door woekering van epithelia. Weggevoerde epithelia uit den kankerknobbel groeien op andere plaatsen tot kankerhaarden uit.

De laatste wijze van secundaire tumorvorming nemen Thiersch, Waldeyer en anderen aan. Zij verwerpen eene humorale infectie, die het mogelijk zou maken, dat een bindweefselcel tot kankercel uitgroeit. Zoowel de humorale infectie als de directe proliferatie van meegevoerde kankercellen, nemen Creighton en anderen aan, als oorzaken van kankermetastase.

Cohnheim en Maas ¹⁾ trachtten langs experimenteelen weg te bewijzen, dat meêgevoerde cellen zelfstandig ergens anders zich kunnen voortplanten. Zij gebruikten als weefsel, dat vervoerd moest worden, een stukje levend periostium, hetwelk zij in de jugularis van een dier inbrachten. Als longembolus groeide dit stukje nu uit, vormde been. Na eenigen tijd verdween het nieuwgevormde weefsel.

Cohnheim en Maas beweren door deze proef bewezen te hebben, dat de meêgesleepte kankercellen tot secundaire kankerknobbels kunnen uitgroeien. Met deze bewering is Stricker het niet eens. Wilt ge bewijzen dat meêgevoerde kankercellen kunnen uitgroeien, zegt hij, experimenteer dan met kankercellen. In het later weêr verdwijnen van het door het periostium geleverde been, ziet Cohnheim eene werking van het *gezonde* lichaam. Het feit, dat de secundaire kankerknobbel niet verdwijnt, maar steeds de bekende neiging om grooter te worden vertoont, verklaart Cohnheim door eene werking van het *zieke* lichaam. Deze verklaring overtuigt Stricker echter in 't geheel niet. Hij ziet veeleer in deze afwijking een feit, dat waarschuwt, om deze proef te willen gebruiken tot staving van de meening, dat de weggevoerde cel zou gaan prolifereren.

¹⁾ Virchow's Archiv. Bd. 70. Zur Theorie der Geschwulstmetastasen.

Uit het voorgaande moge gebleken zijn, hoe de denkbeelden over het ontstaan der weefsels, meer in 't bijzonder over de ontwikkeling van het carcinoma, langzamerhand gewijzigd werden. In den bloeitijd der makroskopie heerschte de blasteemtheorie. Uit de vormen, die men successief uit de lymphe zag optreden, trachtte men zich duidelijk te maken, op welke wijze de weefsels ontstonden. Het mikroskoop had in de eerste plaats ten gevolge, dat de rij van vormen in een grooter aantal bekend werd. Men vond de cel, men wilde zelfs doorgronden, hoe zij uit het blastema ontstond, want dat zij uit het blastema ontstaan moest, daaraan twijfelde toen nog niemand. Men zocht en spoedig ook meende men gevonden te hebben. Uitvoerig werd nagegaan hoe de organisatie in het blastema tot stand komt, hoe na de celvorming de verschillende weefseldeelen uit die cellen ontstaan. Men constateerde dat niet alle blastemata dezelfde geschiktheid hadden om georganiseerd te worden. Men trachtte de invloeden te bepalen, die de organisatie beheerschen. Algemeen ontstond de overtuiging dat de chemische en physische hoedanigheden van het blastema, haar grootte, watergehalte en temperatuursgraad en bovendien een mystieke invloed van het naburige weefsel, het

organisatievermogen zoowel als de richting van organisatie beheerschen. Men gevoelde echter dat de vraag: „waarom ontstaat uit het blastema in het eene geval etter, in het ander geval een sarcoom en weêr in een derde geval kanker?” niet volkomen opgelost was. Vele hypothesen werden tot verklaring bedacht. Zoo nam Virchow ¹⁾ hiertoe een onbekende niet te bepalen eigendommelijkheid van het exsudaat aan, welke onbekende grootheid door hem „das Gedächtniss in den Exsudaten” genoemd wordt.

Bij al deze studiën over de organisatie werd het telkens meer en meer duidelijk, hoe de eenmaal aanwezige cel de basis voor de meest verschillende weefsels is. De studie van de cel trad daarom op den voorgrond. Men vormde zich meeningen over de wijze waarop zij zich zou voortplanten, men zag in hoe het geheele foetus uit ééne oorspronkelijke cel ontstaat. De meening, dat elke cel uit eene andere ontstaat, werd daardoor ten slotte geboren, zoodat geen cel meer vrij uit het blastema kon ontstaan. Het blastema trad daardoor op den achtergrond, hoewel steeds nog een voedingsvloeistof moest aangenomen worden, die den snellen groei en vermeerdering der cellen veroorzaakte. Voor het ontstaan der carcinomata nam men daarom een overvloedig uittreden van voedingsvocht op zekere plaats aan, waarmee een uitgroeien en vermeer-

¹⁾ Rud. Virchow. Über die Reform der pathologischen und therapeutischen Anschauungen durch die microscopischen Untersuchungen

Virch. Arch. Bd. I.

deren der normale weefseldeelen tot kankercellen verbonden zou zijn. Waarom de weefseldeelen nu eens tot etter, dan weer tot sarcoom en dan weêr tot kanker uitgroeien werd evenmin voldoende verklaard, als bij de vrije celvorming uit een blastema.

Aan de bindweefselcel werd door Virchow uitsluitend het vermogen toegekend zich te vermeerderen. Elk weefsel, alle tumores moesten volgens hem uit eene proliferatie van deze cellen ontstaan. Hiertegen kwam de embryogenie in verzet, die een scherpe scheiding tusschen epithelialen groei en bindweefselgroei vindiceerde. Denzelfden eisch stelden Thiersch en Waldeyer voor de ontwikkeling der carcinomata. Het was juist in dezen tijd, dat Cohnheim aantoonde, hoe door een of anderen prikkel de witte bloedcel haar bloedvat verlaat en in het omgevende weefsel indringt. Dat zij daar uitgroeien kan tot de weefsels der bindweefselgroep of de ettercel kan gaan leveren, werd spoedig aangenomen. Bijna eenparig wordt tegenwoordig dan ook aangenomen, dat de witte bloedcel de moedercel voor de weefsels der bindweefselgroep is. Tot welke verschillende celvormen zij uitgroeien kan, toonde Ziegler in zijn bekende proeven aan.

Welk een uitgebreide werkring aan de witte bloedcel ook toegeschreven wordt, de bindweefselcel verheugde zich een tijdlang in een nog meer uitgebreiden, daar ook aan haar de vorming van epithelium werd toegedacht. Doch evenals de kiembladen-theorie en de

pathologie der carcinomata zich tegen de vorming van epithelia en kankercellen uit bindweefselcellen verzetten, evenzoo verzetten zij zich tegen de vorming er van uit witte bloedcellen.

Heeft de kiembladen-theorie het recht, de witte bloedcel bij de vorming der epithelia en bij de ontwikkeling der kankercellen buiten te sluiten?

Kölliker, die zeker als een bevoegd beoordeelaar op dit gebied mag aangehaald worden, ziet in de kiembladen slechts een morphologische, geen histologisch-physiologische waarde. Het mesoderma laat hij geheel afhankelijk van het ectoderma ontstaan. Voor het kippenembryo zijn ecto- en entoderm tot het 8^{ste} à 9^{de} uur geheel gescheiden, terwijl het entoderma een samenhangende laag geworden is. Tegen het 10^{de} à 12^{de} uur der bebroeding verschijnt de verdikking van het blastoderma, als primitiefstreep bekend, die spoedig dikker wordend, de primitiefsleuf gaat vertoonen. Goede coupes leeren nu, volgens Kölliker, dat het entoderma niet helpt aan de vorming der primitiefstreep (het entoderma is hier in 't midden zeer dun), terwijl daarentegen duidelijk blijkt, dat ze eene verdikking van het ectoderma is, die gedeeltelijk naar boven uitsteekt, gedeeltelijk het entoderma naar beneden dringt. Van uit de randen der instulping groeien nu de cellen tusschen ecto- en entoderma in, om aldus het mesoderma te gaan vormen. Kölliker merkt op, hoe de vorm der cellen van 't mesoderma op de overgangplaatsen hun genese verraaft. De gewichtige organen,

die uit deze asplaat ontstaan, kunnen dus in geen geval uitsluitend aan één bepaald kiemblad worden toegeschreven.

Men zou hiertegen in kunnen brengen, dat in deze periode de scheiding der bladen nog niet volkomen is, maar dat deze eerst later volkomen wordt met hare gevolgen. Dit moge waar zijn, voor de reeds aangelegde groep organen, geldt de uitsluitende macht der kiembladen dan niet.

Vanwaar komen de epithelia der oornieren en genitalien? Kolliker zag hen in 't mesoderma ontwikkelen, zonder een afsnoering van het ectoderma ook slechts aangeduid te zien. Hij komt daarom tot deze uitspraak: Ecto- en mesoderma hangen genetisch samen, vormen te zamen één primitief orgaan, dat zoowel epitheliumvormingen als ook andere weefsels en organen van de meest verschillende physiologische waarde voortbrengt. Het verwondert Kolliker daarom niet, dat het later morphologisch gescheiden mesoderma de epithelia der oornieren en genitaalklieren voortbrengt. In het verbond van deze twee vindt hij het ontstaan van het centrale zenuwstelsel begrijpelijker, dan dat dit door het ectoderma alleen zou geleverd worden.

Het is waar, dat vele meeningen tegenover die van Kolliker staan. Remak leidt het mesoderma van het entoderma af; His leidt beide andere bladen van het ectoderma af, als subgerminale voortzettingen enz. enz. Götte bestrijdt de deelname van het ecto-

derma aan de vorming van het mesoderma. Dit leidt de epithelia der oornieren en genitalien van het ectoderma af.

Ondanks de weinige overeenstemming in het morphologische, verkreeg de kiembladentheorie grooten invloed.

De redenen hiervoor worden gevonden, als men nagaat, hoe men zich de huidorganen en klieren ontwikkeld denkt. Door zich in te stulpen zouden nl. ectoderma en entoderma op eene eenvoudige wijze al dergelijke organen voortbrengen. Afgesnoerde hoopjes ingestulpte epitheliumcellen zouden langen tijd latent blijven, om eindelijk een begeerd orgaan te leveren. De wijze, waarop Creighton en voor hem Goodsir, de mamma laten ontstaan, zonder instulping van ectoderma of entoderma, waarschuwt m.i. tegen de kiembladentheorie.

De scherpe scheiding tusschen de epitheliumlaag en het onderliggende stroma, hoewel door velen reeds vroeger bestreden, wordt evenzoo als argument gebruikt voor de onafhankelijkheid van ecto- en entoderma. Bij de beschrijving der foetale huid wordt zelfs reeds op deze scheiding gewezen. In het volgende hoofdstuk moge blijken, dat deze scheiding niet scherp is.

Waarnemingen als die van Burkhardt ¹⁾ waaruit zou blijken, dat het normale nierepithelium uit het onderliggende bindweefsel ontstaat, mededeelingen als die van

¹⁾ Das Epithel der ableitenden Harnwege.

Virch. Arch. XVII. p. 94.

Heidenhain ¹⁾, dat de epitheliumcellen der darmvlokjes door middel van een hollen steel met de bindweefselcellen en door deze met de chylusvaten der vlokken zouden samenhangen, moeten genoegzaam weerlegd zijn, wil de kiembladentheorie het recht hebben invloed uit te oefenen op het onderzoek naar het ontstaan van epitheliumcellen.

Over het argument, dat een epitheliumdefect slechts door middel van woekering van reeds bestaand epithelium kan vergoed worden, zal in het volgend hoofdstuk gesproken worden.

Overtuigd, dat andere bezwaren tegen de kiembladentheorie te berde kunnen gebracht worden, dat nog vele duistere punten op het gebied der embryogenesis bestaan, schenen mij de opgesomde bezwaren echter voldoende om de poging te rechtvaardigen, een anderen oorsprong van het epithelium aan te wijzen.

Het directe bewijs, dat epithelia alleen uit reeds bestaande epithelia ontstaan, trachtte Thiersch te leveren. Mijns inziens is het hem volkomen gelukt de anatomische samenhang aan te toonen der kankerknobbels met de huid of haar organen. Hij stelt de vraag, van waar komen al die epithelia? Het lag voor de hand hen door woekering der reeds bestaande te doen ontstaan. Gesteund voelt hij zich in die opvatting door de kiembladentheorie. In hoeverre hij daarop steunen mag, is zooeven aangetoond.

¹⁾ Die Absorptionswege des Fettes in Jac. Moleschott Unters B. IV.

In zijn afbeeldingen vertoont Thiersch beelden van kleine vergrootingen, die wel de anatomische samenhang weêrgeven, echter geen oordeel over het ontstaan der epithelia toelaten. In zijn beschrijving spreekt Thiersch echter over schijnbare overgangen tusschen epithelium en bindweefsel. Hij heeft dus voor zich zelf wel gebruik gemaakt van sterkere vergrootingen. Jammer is het, dat hij ook de beelden volgens deze vergrootingen niet afgeteekend heeft, daar het nu minder gemakkelijk is overtuigd te worden van zijn conclusie, dat het jonge woekerende epithelia zijn, die, met het morphologische beeld van jonge cel behebt, aanleiding geven dat het beeld van overgang ontstaat. Hij stipt slechts even dit gewichtig punt aan en concludeert om andere redenen, vooral om de kiembladentheorie, dat het beeld valsch is en men zich zou vergissen, als men dacht, dat dit verder ontwikkelde bindweefselcellen zouden zijn. Geen der bewijzen van Thiersch zijn daarom als beslissend aan te zien.

Ook Waldeyer schat de kiembladentheorie hoog en maakt a priori zijn gevolgtrekkingen. Het direct bewijs tracht hij te leveren door een nauwkeurig onderzoek van de meeste carcinomata. De beschrijving van het carcinoma mammae komt bijna geheel met die van Creighton overeen, hoewel deze voor den oorsprong van alle voorkomende cellen een anderen aanneemt dan Waldeyer.

Terwijl Creighton, na eene nauwkeurige bepaling van de functie der mamma, de waste cells als producten van

epitheliumwoekering heeft leeren kennen en hierdoor geleid hun beteekeenis in de pathologie bepaalt, verzuimt Waldeijer dit voor elk orgaan, waarvan hij het carcinoma beschrijft. Onbekend met de overgangsvormen van het mammaepithelium, ziet hij in alle infiltratie van periacineus en interlobulairweefsel een bindweefselproliferatie. Epitheliumcellen, tusschen de bindweefselfibrillen in rijen of onregelmatig gelegen, worden door hem eerst in een later stadium beschreven.

Bij de beschrijving van het carcinoma mammae bleek, dat Waldeyer een tumor gebruikte van den rustenden staat der mamma van eene vrouw, die de climacterische jaren voorbij was. Een groote hoeveelheid bindweefsel werd interlobulair gevonden. Het bindweefsel van de buitenste zone der knobbel hing daar zeer waarschijnlijk mede samen, daar het de karaktertrekken van reeds bejaard bindweefsel draagt. Onregelmatig er tusschen verspreid liggen atrophische lobuli, maar ook een paar lobuli in toestand van evolutie; rondom deze laatste lobuli vond hij geen bindweefselproliferatie. Niemand der latere schrijvers constateerden, zoover mij bekend is, zulk eene afwezigheid. Evenmin gelukte het op het pathologisch laboratorium alhier praeparaten van de jongste kanker- veranderingen te verkrijgen, die eene normale omgeving vertoonden. Evenzoo spreekt Creighton bij elke evolutie steeds van waste cells in het periacineuse weefsel; hij trachtte zelfs de wetten aan te toonen die o. a. het aantal van deze cellen bepalen. Zoo kwam hij tot het be-

sluit, dat de oude vrouw bij wie zich scirrhus mammae ontwikkelt, weinig waste cells zal leveren. De scirrhus mammae, bij welke Waldeyer het bedoelde feit meende op te merken, was inderdaad van eene oude vrouw, zoodat de voorwaarden voor geringe infiltratie, in den zin van Creighton aanwezig waren. Het is dus mogelijk, dat onder deze omstandigheden zulk eene geringe infiltratie kan bestaan, dat deze niet opgemerkt wordt. Bovendien mag niet uit het oog verloren worden, dat eene coupe door den lobulus geen spoor van infiltratie kan vertoonen, terwijl eene andere die in een ander niveau van denzelfden lobulus ligt wel degelijk eene infiltratie kan laten zien. De drie genoemde zaken en vooral reeds de eerste, zijn m. i. voldoende om aan de bewering van Waldeyer niet zulk een waarde toe te kennen, als hij haar geeft: immers in haar vindt Waldeyer zijn hoofdzakelijken positieven steun voor de ontwikkeling van epithelium uit epithelium.

Andere bewijzen voor zijn theorie put Waldeyer uit de scherpe grens, die de membrana propria nog in reeds vrij ver gevorderde stadia van kanker tusschen kankercellen en het evenzoo sterk geïnfilteerde stroma zou vertoonen. Vele schrijvers vonden hier evenzoo dezelfde scherpe afscheiding; andere daarentegen loochenden haar voor vele gevallen. Hoe verschillende onderzoekers zulke tegengestelde waarnemingen konden doen, wordt waarschijnlijk verklaard door den vorm van de membrana propria. Deze wordt nl. door Creighton beschreven

als een netwerk van fijne vezelen, in wier mazen de mamma-epithelia geplaatst zouden zijn. Nemen wij voorloopig aan, dat Creighton's beschrijving de juiste is, dan is het klaar, dat de dwarscoupe van een klierbuisje of klierblaasje, welke slechts eene laag epitheliumcellen vertoont, nooit eene rechte scheidingslijn als *membrana propria* kan te zien geven. Slechts dan alleen zal zulk eene scherpe lijn te voorschijn komen als de coupe niet dun genoeg is en de dikte der epitheliumlaag uit meer dan één rij cellen bestaat. Wjl de meeste doorsneden, hoe bruikbaar ook in andere opzichten, steeds het gebrek hebben dat slechts een klein gedeelte der coupe aan de hooge eischen voldoet om slechts uit één laagje cellen te bestaan, wordt het m. i. duidelijk hoe zoovele onderzoekers door de bij dikkere coupes werkelijk optredende scherpe begrenzing, op het dwaalspoor gebracht werden. Doch bestond eene *membrana propria* in den zin van Waldeyer werkelijk, zou zij dan toch wel zulk eene beteekenis hebben? Reeds *à priori* schijnt het mij onwaarschijnlijk: immers waar de wanden der kleine bloedvaten de witte bloedcellen door laten, zou daar een hinderpaal voor deze in de dunne *membrana propria* gelegen zijn? Zulk eene hinderpaal is niet waarschijnlijk. Doch ook werkelijk werd de witte bloedcel reeds tussehen de epitheliumcellen aangetoond, b. v. de wandelende cel in het corneaepithelium. Ja Waldeyer zelf was het, die naderhand witte bloedcellen tussehen het kankerepithelium beschreef. Het is daarom m. i. gewettigd, dit argu-

ment van Waldeyer evenmin als bewijzend te beschouwen.

Het stadium, waarin reeds groote alveolen met kankercellen gevonden worden, levert geen beelden, die de genese der cellen doen zien. Dit is reeds *à priori* te verwachten. De alveolen nl., die ontstaan zijn door samensmelting van meer acini, bevatten gewoonlijk cellen die op het punt zijn te gronde te gaan, of reeds gedegeneerd zijn; het stroma rond de alveolen is met veel cellen geïnfilteerd, die de meest verschillende vormen en meestal insgelijks teekenen van degeneratie vertoonen. De alveolen die ontstaan zijn in het oorspronkelijk interlobulaire weefsel, doordien de kankercellen daarheen voortgeschoven zijn (zoowel door Waldeyer als Creighton beschreven), bieden zich natuurlijk evenmin als objecten aan, waar de celgenese kan bestudeerd worden.

Waar Waldeyer, van dit stadium sprekende, zegt dat ook hier het hem niet mogelijk was een overgang van stromacellen in epithelium te kunnen constateeren, daar zal iedereen dit wel willen gelooven; het geeft echter m. i. geen recht in dat feit een steun te zoeken voor de ontwikkeling van epithelium uit epithelium.

Het is mij niet mogelijk de verschillende meeningen der andere schrijvers over de kankergenese te bespreken; voor mijn doel scheen mij dit bovendien niet noodzakelijk. Zij werden slechts vermeld om aan te toonen, hoe weinig overeenstemming er op dit gebied bestaat.

Over de onderzoekingen van Creighton behoeft nog

slechts weinig gezegd te worden. Hij laat de epithelia der mamma bij het foetus uit de gewone embryonale cel, die er meestal als een kerncel uitziet, ontstaan; bij evolutie en involutie speelt volgens hem eene dergelijke kerncel de hoofdrol, zoowel als bij de ontwikkeling van de pathologische producten. De vermeerdering van reeds bestaand epithelium geschiedt volgens hem wel endogeen, doch steeds is het weêr eene kern die geheel met de kerncel overeenkomt, die de hoofdrol in dit proces speelt. Verder is het de kerncel weêr, die het bindweefsel der mamma tijdens de involutie en het kankerscelet bij den kanker levert. Het is m. i. geoorloofd in deze kerncel niets anders te zien, dan een uitgetredene witte bloedeel; dat deze bij involutie en pathologische producten in aanzienlijke hoeveelheid optreden, wordt algemeen erkend.

Het al of niet voorkomen van primair carcinoma in de weefsels van het mesoderma is een te onzeker punt, getuige de tegenwerpingen van Waldeyer. Is op de diagnose niets aan te merken, dan komt het error loci ter hulpe. Vele schrijvers gelooven echter nog aan primair carcinoma, zonder de schuld daarvan in het error loci te zoeken, o. a. in 1878 nog Stricker ¹⁾, Eberth ²⁾ die een epithelioma der pia mater zich uit bindweefsel laat ontwikkelen, Arndt ³⁾, die evenzoo een cancroïd der

¹⁾ Stricker, vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien, 1888.

²⁾ Virch. Arch. bd. 49.

³⁾ Virch. Arch. Rd. 51.

pia mater laat ontstaan. Was het error loci buiten te sluiten, dan zou men natuurlijk wel moeten toestemmen, dat de epitheliumcellen ook uit andere cellen kunnen ontstaan. In hoe verre de theorie van het error loci gewettigd is, valt moeilijk weer te geven; zij beroept zich niet op directe feiten, waardoor een weerlegging van deze natuurlijk onmogelijk is, maar neemt de feiten die zij moet verklaren ter hulp om zich zelve te verklaren.

HOOFDSTUK II.

OVER REGENERATIE EN ONTWIKKELING VAN HET EPITHELIUM.

Vele waarnemers bestudeerden de epitheliumgroei in vivo; hunne resultaten zijn echter zeer afwijkend.

In 1866 deed Arnold de eerste proeven. Hij sneed een stuk huid uit den rug van den hond, liet eerst eenig granulatieweefsel ontstaan en sneed daarna den wondrand weg. Dit herhaalde hij eenige malen. De eerste proeven waren negatief. Daarna maakte hij een defect aan het gehemelte van den hond; hij verwijderde zelfs het periostium. Nadat eenige granulaties te voorschijn gekomen waren, verwijderde hij opnieuw de randen, enz. Hij vond toen epitheliumeilanden in het midden van het defect. Spoedig gelukte hem dit ook voor de huid. Gelijktijdig met Arnold deed Heine dezelfde proeven; diens resultaten bleven echter negatief. Daarna bestudeerde Arnold ¹⁾ de regeneratieverschijnselen onder het mikroskoop. Hij

¹⁾ Dr. Julius Arnold. Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Virch. Arch. B.l. 46.

gebruikte tot objecten de kikkertong, de cornea en het zwemvlies van den kikker, waarin hij op verschillende wijzen een klein defect maakte. Dit defect wordt nu volgens hem spoedig met een fijnkorrelige massa gevuld, waarin weldra amoeboide cellen optreden, die steeds de neiging vertoonen zich naar de randen van het defect te begeven, daar een korteren of langeren tijd doorbrengen om weer verder te gaan wandelen, zonder zichtbaar aan de epitheliumnieuwvorming mede te helpen. Langs de randen van het defect treedt daarna eene hyaline stof op, die zich uit de fijnkorrelige massa zou vormen. In deze hyaline stof nu komen volgens Arnold spleten te voorschijn, die haar in een aantal plaatjes doen vervallen. Glinsterende lichaampjes treden in die plaatjes op en worden de kernlichaampjes van de kernen, die spoedig er om heen zich laten zien; de kerninhoud is nu niet hyaline meer, maar fijnkorrelig geworden. Door transformatie van de fijnkorrelige stof in hyaline, wordt het defect aldus geheel gevuld. De fijnkorrelige stof zelve is volgens Arnold het product van het stroma, niet van het epithelium. De plaatjes vormen zich dan ook op den bodem van het defect en stijgen daarna op, tot in het niveau van het epithelium. De amoeboide cellen, die Arnold, met hun neiging om eenigen tijd aan de randen van het defect stil te liggen, beschreef, hebben volgens hem tengevolge, dat waar zij in grooter aantal optreden, de plaatvorming ook uitgebreider is. Direct helpen zij echter niet aan de epithelium-nieuwvorming. Hij meent

dit bewezen te hebben, wyl hij nooit gekleurde epithelia verkreeg als hij met cinnaber in bloedvaten of lymphruimten inspoot, terwijl de amoeboide cellen dan wel de kleurstof vertoonden. Bij geen zijner talrijke proeven, kon Arnold deeling van epitheliumcellen waarnemen, en zeldzaam zag hij een cel met twee kernen, welke cel dan nog dikwijls niet op den vrijen rand gezeten was; zelfs bij de kleine epitheliumeilandjes die hij bij zijn proeven met het gehemelte verkreeg, miste hij epitheliumcellen met twee kernen. Plantte het epithelium van dit eilandje zich door deeling voort, zegt hij, dan zou men er een aantal moeten vinden.

Tot een geheel tegenovergestelde conclusie kwamen Wadsworth en Eberth ¹⁾. Vooreerst beweren zij, dat de fijnkorrelige massa van Arnold dikwijls ontbreekt; waar zij aanwezig is, is het volgens hen waarschijnlijk, dat de nitras argenti inwerking het veroorzaakt heeft. Is zij niet in elk geval een kunstproduct, dan toch zien zij in het dikwijls afwezig zijn er van het bewijs, dat de fijnkorrelige stof een ondergeschikten rang bekleedt. Zeer zelden namen zij eene hyalinestof waar. De regeneratie geschiedt volgens hen door vergrooting der randcellen, deeling der kernen, daarna deeling van het geheele cellenlichaam. Niet op alle plaatsen van den rand is de groei echter even sterk, zoodat er uitspringende epithelium-

¹⁾ Wadsworth en Eberth. Die Regeneration des Hornhaute-pithels. Virch. Arch. Bd. 51

massa's ontstaan. In deze massa's zien zij de mogelijkheid, dat Arnold zijn eilandepithelium verkreeg, na de herhaalde afsnijding van de defectranden.

Weêr tot een ander resultaat kwam Hoffmann ¹⁾. Evenals Arnold ziet hij reeds na eenige uren eene hyalinemassa langs de randen van het defect en evenzoo hoe het defect er door opgevuld wordt. In deze stof ziet Hoffmann echter het product van ontsteking, niet de massa waaruit de epitheliumcellen zich zullen gaan opbouwen. De cellen zelf planten zich volgens hem door uitloopers voort, een soort van knopvorming. Deze uitloopers dringen tusschen de oude epitheliumcellen in en verschuiven deze mechanisch in het defect, komen voor een ander gedeelte echter ook in het defect zelve. Het einde van den uitlooper wordt steeds grooter en verkrijgt eene kern, die evenzoo met de kern der moederceel zou samenhangen, als de geheele dochterceel samenhangt met de moederceel. Den uitlooper, die beide kernen zou vereenigen, kon Hoffmann echter slechts een zeker einde vervolgen. In het begin van zijn onderzoek zag Hoffmann deze kernuitloopers aan voor zenuweindigingen, zoodat zijn oorspronkelijk plan was om te onderzoeken of soms de regeneratie van het epithelium van de zenuwen uitging.

Met eenige modificatie laat ook Heller ²⁾ de epithelium-

¹⁾ Hoffmann. Epithelneubildung auf der Cornea. Virch. Arch. Bd. 51.

²⁾ Heller. Ueber die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Erlangen 1869. Overgenomen uit Klebs enz.

cellen uit epithelium ontstaan. Eveneens Heiberg ¹⁾, die corneae kunstmatig in serum in het leven hield en de epitheliumcellen actief meent te hebben zien uitgroeien.

De meening van Klebs ²⁾ over de regeneratie van het epithelium is weer afwijkend. Als object gebruikte hij het zwemvlies van den kikker. Een defekt ter lengte van 1 à 2 m.m. en ter breedte van $\frac{1}{2}$ à 1 m.m. maakte hij er in met een fijn schaaftje, zoodat hij daardoor den meer uitgebreiden prikkel van het collodium cantharidatum enz. vermeerde. Bij goeden afloop had er dan geen emigratie van witte bloedcellen plaats, terwijl het defect in een dag volgroeide.

De wijze waarop het defekt met epitheliumcellen gevuld wordt is volgens hem tweeërlei. De eene manier vergelijkt hij met de genezing per primam intentionem. Het randepithelium zou nl. cilinders van protoplasma produceeren, welke onregelmatig in vorm naast elkander gelegen zijn en samenhangen met het randepithelium. In het protoplasma worden spoedig heldere kogels gevonden met een hyalinen inhoud, uit welke kogels de kernen zich zouden vormen. Klebs vergelijkt deze kernvorming uit protoplasma met die van het anodontenei, zooals zij door Flemming werd beschreven. De cellen zelve ontstaan uit de protoplasmacilinders door een klievingsproces, dat

¹⁾ Wiener med. Jahrb. 1871. Overgenomen uit Klebs, Arch. f. Exp. Path. enz.

²⁾ Klebs Regeneration des Plattenepithels. Arch. für experim. path. und pharmakologie. Bd. III, heft 2. 1874.

volgens Klebs overeenkomt met de klieving der eicel. Eene peristaltische beweging van het protoplasma zou aan de klieving voorafgaan. De definitieve cel met haar volwassen kern, als deze laatste een membraan en mucineinhoud gekregen heeft, is volgens Klebs voor proliferatie en regeneratie ongeschikt.

De wijze van epithelium-regeneratie, die met de genezing per secundam zou overeenkomen, bestaat hierin dat de onderste epitheliumcellen uitloopers uitsturen, die weldra grooter wordende zich eindelijk van de moedercellen losrukken en nu als contractiel protoplasma door het defekt heen wandelen, om eindelijk op te stijgen tot in het niveau van het randepithelium, juist onder het dekglasje, waar vele te samen komende elkander zouden afplatten en op die wijze een plaatje hexagonale cellen vormen. Deze toevoer van contractiele cellen duurt nu zoo lang tot het defekt geheel gevuld is. De bovenste randcellen van het defekt zenden evenzoo kleine uitlooptjes uit, die het mogelijk maken, dat de contractiele cellen zich ook met deze randcellen vast verbinden. De kernen in de contractiele cellen ontstaan weer vrij uit het protoplasma, door middel van de hyaline bollen, die reeds spoedig in de uitloopers optreden. Dikwijls zou eene overvloedige kernvorming plaats hebben. Aan de kernen van het randepithelium merkte Klebs ook wel deeling op, ja zelfs eenmaal zag hij die deeling geschieden; hierin ziet hij evenwel geen levensverschijnsel maar iets passiefs. Door het trekken en rukken van den protoplasma uitlooper zou de kern n. l. mechanisch uit elkander ge-

trokken worden en aldus te gronde gaan, dikwijls als een heldere kogel achterblijvend.

Afwijkende van deze meeningen laat v. Biesiadecki¹⁾ de regeneratie door middel van witte bloedcellen geschieden. Om dit te kunnen waarnemen moet het Rete-Malpighii in zijn geheele dikte verwijderd zijn, zonder dat de bloedsomloop in het ontbloote corium gestoord is. Bij zulk een gunstig geval ziet men, volgens v. Biesiadecki, na 6 uur witte bloedcellen uit hun vaten in het ontbloote corium uittreden; deze komen spoedig daarna op de oppervlakte van het corium, waar zij zich bewegen en allerlei vormen vertoonen. De beweging wordt langzamerhand trager, hun protoplasma wordt doorschijnender en vertoont eene ovale kern. In 12 uren is het geheele defekt met eene laag van dergelijke cellen bedekt, welke laag steeds meer naar boven wordt gedrongen door de nieuw aankomende geëmigreerde cellen; de bovenste laag wordt daarbij zichtbaar platter. In 24 uren is het defect door eenige lagen opgevuld; zij vertoonen nu echter nog geen vlakke oppervlakte, zooals het normaal epithelium dit vertoont, maar eene meer heuvelachtige, terwijl het geheel iets boven het niveau van het normale epithelium uitsteekt, hetgeen afhankelijk is van de grootere dikte der nieuwe epitheliumcellen.

1) v. Biesiadecki, Untersuchungen über Blasenbildung und Epithelregeneration an der Schimmlhaut des Frosches. Arch. f. Dermat. und Syphilis. 1870. II.

Zelf trachtte ik het regeneratie-proces eveneens na te gaan en meende daarbij de methode van Klebs te moeten volgen, daar hij, wegens de emigratie van witte bloedcellen, als gevolg van den te sterken prikkel, de proeven der andere personen afkeurt. Het gelukte mij echter niet met een snijdend instrument een epithelium-defekt te maken, zonder ook het onderliggende stroma te laedeeren, zelfs niet als met een zeer fijn lansje bij 100 malige vergrooting getracht werd, eenige epitheliumcellen los te rukken, daar de epitheliumlaag zoo veerkrachtig scheen en de cellen zoo vast onderling verbonden schenen te zijn, dat bij losrukking van het epithelium het stroma toch nog aanzienlijk leed, hetgeen bleek uit oogenblikkelijk optredende stase in de capillaria. Behalve deze toestand van het zwemvlies, die het tot een lastig object maken, maakte de slechts eenige tientallen mikromillimeters dikke laag epithelium het mij onmogelijk aan de voorwaarden die Klebs stelt, door snijden of knippen te voldoen. Er werd daarom een anderen weg ingeslagen. Na het zwemvlies goed met gedistilleerd water gereinigd en daarna zorgvuldig afgedroogd te hebben, werd op eene geschikte doorzichtige plaats een zeer klein druppeltje van een nitras argenti solutie van $\frac{1}{4}$ procent door middel van een capillairbuisje opgedroppeld. Het druppeltje vloeit bij genoegzame droogte van het zwemvlies niet uiteen, zoodat oppervlakten van epithelium met een diameter van een halve millimeter er slechts door werden aangetast. Men kan op deze wijze de zilverinwerking onder het

mikroskoop gadeslaan en constateeren dat de bloedsomloop normaal blijft. Komt de zilver-afzetting, dan sterven de epitheliumcellen spoedig af, daar reeds dikwijls met een penseel enkele cellen verwijderd kunnen worden. Gemakkelijk kan men nu onder het mikroskoop met een fijn pincet het stervende epitheliumvliesje aangrijpen en het van zijn stroma afrukken. Bij goeden afloop bleef nu de bloedsomloop geheel intact en werden de voorwaarden die Klebs stelt m. i. dus voldoende nagekomen. Voor dat het epitheliumhaardje wordt weggenomen, wordt de overgebleven *nitras argenti* zorgvuldig met gedistilleerd water weggespoeld. Het wondje wordt daarna met een dekglaasje bedekt en kan nu met sterke vergrootingen bekeken worden. In de eerste 2 à 6 uren bleef gewoonlijk de bloedsomloop normaal, hoewel meestal reeds dadelijk na wegneming van het epithelium de capillaria met bloed overvuld werden; daarna kwamen echter langzamerhand veel witte bloedcellen in de vaten, die zich langs de wanden rangschikten, vooral in de vaten, wier lumen het gewone capillairvat 2 à 3 maal overtreft. Ook onder het randepithelium bevonden zich deze met witte bloedcellen gevulde vaten. Gelijktijdig hiermede komen de witte bloedcellen ook in het weefsel buiten de vaten te voorschijn en eindelijk ziet men hen op den bodem van het defect verschijnen.

Indien deze witte bloedcellen slechts als het gevolg van ontsteking moeten beschouwd worden, dan rijst de vraag hoe het aan Klebs mogelijk was, deze ontsteking te ver-

hoeden, daar het blijkbaar is, dat de ontsteking die in het genoemde geval optrad, afhankelijk is van schadelijke invloeden, die op het blootgelegde stroma inwerken. Wijl m. i. de *nitras argenti* inwerking mag buitengesloten worden en reeds de inwerking van water en schadelijke stoffen uit de lucht voldoende zijn om de ontsteking te verklaren, schijnt het mij toe dat de gesneden defekten van Klebs onder geen betere voorwaarden kunnen geweest zijn, dan bovengenoemde.

Tot nu toe kon ik dus slechts de waarneming van *Biesiadecki* constateeren. Of de regeneratie nu verder gaat, zooals laatstgenoemde beschrijft is mij echter niet mogelijk te zeggen. Talrijke bezwaren deden zich n.l. telkens gelden. Het meest hinderlijke was, dat de ontsteking te sterk werd, zoodat de bloedsomloop eindelijk gestoord werd en zich niet meer herstelde in de bovenste lagen van het defect, waardoor dit afstierf.

Positief kan ik alleen verzekeren, dat waar het defect aan alle eischen voldeed en het ook in 16 uur weer met epithelium was volgegroeid er eene hoewel niet uitgebreide emigratie van witte bloedcellen had plaats gehad en dat het randepithelium, wier grenzen nauwkeurig bepaald konden worden en ook afgeteekend werden, niet de minste verandering ondergaan had.

Hoewel het gewenschte doel, een overgang van witte bloedcel in epitheliumcel te zien niet bereikt werd, eindigde ik om verschillende redenen deze proeven voorlooppig, overtuigd van de vele bezwaren die er aan een der-

gelijke studie verbonden zijn. De onveranderde epitheliumrand van het defect geeft m. i. hoop, dat het later gelukken zal.

Tot een beter resultaat kwam ik door de oorspronkelijke proef van Arnold te wijzigen.

Uit den kop van een hond werd een stuk huid ter grootte van een handpalm gesneden. Deze plaats werd gekozen om den hond het aflikken te beletten. De huidrand werd langs zijn geheele dikte, ter breedte van eenige millimeters met de thermo-cautère van Paquelin overal zorgvuldig verkoold en daarna de wond met een zwakke carboloplossing flink gewasschen. Dagelijks werd nu de huidrand op nieuw verkoold, zoodanig dat er geen sprake kon zijn van woekering der huidranden naar het defect. Het be-
loop van de wonden was nu gewoonlijk zoodanig dat de granulaties onophoudelijk met etter bedekt werden. Droogde deze etter tot een dun korstje in, dan werd het niet verwijderd; werd de wond echter met eene dikke korst etter bedekt dan werd deze er afgetrokken en de bodem der wond met een zwakke carboloplossing gewasschen en zeer schoon gemaakt. De dagelijksche hevige prikkel van de thermo-cautère maakte, dat de peripherische deelen van de wond steeds sterk bleven etteren, terwijl het centrum daar minder aan leed. Van een zestal honden ontstond bij twee een droog centrum in de ontzachtelijk groote peripherisch etterende wond. Toen dit centrum reeds twee weken achtereen droog gebleven was en er zelfs glanzend was gaan uitzien, werd de geheele wond er uitgesneden en in

chroomzuur gehard. Mikroskopisch bleek toen, dat het centrum met epitheliumcellen bekleed was en wel in zulk eene groote massa, dat het beeld van epithelioma genaderd werd, n.l. groote instulpingen van epitheliumcellen in de diepte van de dikke laag granulatieweefsel, waaruit zooals te verwachten was de hoofdmassa van den wondbodem bestond. De dikte van het granulatieweefsel nam naar den rand van de wond heen langzaam af; de oppervlakte er van was bedekt met vervallen ettercellen, terwijl geen spoor van epithelium kon gevonden worden. De wonden der andere honden, die steeds overal etter hadden geproduceerd, vertoonden nergens epithelium; de bovenste mazen van het granulatieweefsel vond ik gevuld met vervallende cellen. De wonden waren alle gemiddeld zes weken oud.

Zoowel de dagelijksche verkooling van den huidrand als de etterende peripherische laag geven m. i. het recht aan de centraal gelegene epitheliumcellen een genese toe te kennen, die onafhankelijk is van het randepithelium. Mocht men beweren, dat epitheliumcellen, die onophoudelijk door de huid van den proefnemer worden afgestooten en zulke die door den hond worden afgestooten op de wondvlakte kunnen geraken en daar gaan prolifereren, dan is de mogelijkheid daarvan natuurlijk niet positief te loochenen, hoewel het mij zeer waarschijnlijk toeschijnt dat epidermoide cellen, die door het levend organisme verwijderd zijn, niet meer in staat zijn om zich voort te planten.

De opmerking van Wadsworth-Eberth, dat de defektrand, ongelijkmatig groeiende, uitsteeksels in de wond kan vormen, die bij de volgende randverwijdering niet meê weggenomen worden en daardoor een centrum kunnen vormen van waar de epitheliumvorming in de wond uitgaat, moge voor de proeven van Arnold, die eerst na eenige dagen den ouden wondrand uitsneed gelden, voor de dagelijksche verkooling schijnt dit feit mij van geen waarde te zijn, terwijl bovendien de steeds etterende peripherische laag hen toch wel beletten zou verder te woekeren. Er blijft dus niets anders over, dan om de epitheliumcellen, die in het centrum van de hondenwonden ontstaan zijn, als producten te beschouwen van het onderliggende granulatieweefsel.

Dat de histologische rangschikking van het granulatieweefsel, ten opzichte van het epithelium, daarvan sporen draagt, moge blijken uit fig. I, dat ontnomen is aan een 23 dagen oude granuleerende wond van den hond. Het onderliggende granulatieweefsel ziet er reeds vrij oud uit, daar het reticulum reeds dik is en uit zeer fijne fibrillen bestaat. Als een waaier loopen deze fibrillen een eind ver tusschen het epiteliu in, om onmerkbaar tusschen de hooger gelegene epitheliumcellen te verdwijnen. In de mazen van het fibrillennet liggen slechts hier en daar cellen, die veel overeenkomst hebben met de kernen der epithelia, terwijl andere jonge cellen, die meer op witte bloedcellen gelijken hier en daar verspreid in de mazen voorkomen. De diepst gelegene epitheliumcel-

len, die meestal kleiner zijn dan de hooger gelegene, vertoonen hier en daar geen scherpe grens, daar hun protoplasma schier onmerkbaar in een maas van het granulatiweefsel ophoudt.

Fig. 2 vertoont een epitheliuminstulping bij lupus. Het geval van lupus, waarvan dit praeparaat afkomstig is, vertoonde hoofdzakelijk een kolossaal adenoma der smeerklieren met hypertrophie der epidermis en diepe instulpingen van het rete Malpighii. De cutis ziet er als chronisch granulatiweefsel uit, in wier mazen cellen liggen, die hoofdzakelijk het karakter van witte bloedcellen dragen, hier en daar echter, zoowel aan de oppervlakte als zeer ver in de diepte, er als epitheliumcellen uitzien, n.l. groote cellen met een kern.

Aan de genoemde instulping is geen spoor van scherpe scheiding tusschen epithelium en granulatiweefsel te ontdekken. In elke maas ligt een cel, echter niet in alle in fig. 2 afgebeeld; de vorm dier cel is als die der witte bloedcel, meermalen echter gelijkt ze ook op de kern van de epitheliumcel. Het net vol van zulke cellen gaat ongemerkt over in het epithelium, dat op deze plaatsen van overgang klein is en wier kernen slechts door een klein laagje protoplasma omringd is; de vezels van het reticulum kan men een eind ver tusschen deze kleine epitheliumcellen vervolgen, welke cellen aan de andere zijde in het volwassen karakteristieke epithelium overgaan.

Om uit de beelden van fig I en II te willen besluiten, dat de epitheliumcellen uit de stromacellen ontstaan zijn,

moet de bewering van Thiersch kunnen buitengesloten worden, dat de door deeling ontstane jonge epitheliumcellen het beeld van overgang veroorzaken. Neemt men die meening van Thiersch aan, dan moet men dus aan het epithelium het vermogen toeschrijven om granulatieweefsel te kunnen vormen, of wel men moet deze beelden als toevallig beschouwen, afhankelijk van de jeugdige zich deelende epitheliumcellen; beide bedenkingen vervallen echter daarom, wijl in chronisch granulatieweefsel onafhankelijk van epithelium dikwijls cellen in de mazen voorkomen, die geheel het karakter hebben van het overgangsepithelium o. a. ook in het genoemde geval van lupus, waar in zeer diepe lagen van het onderhuidsche celweefsel dezelfde beelden gezien werden. Voor het epithelium, dat onafhankelijk van ander epithelium in het centrum der hondenwonden ontstond kan de bewering von Thiersch in het geheel niet gelden. De treffende gelijkenis van beide beelden geeft m. i. het recht voor het epithelium van beide een zelfde genese aan te nemen, d. i. de vorming uit het granulatieweefsel.

Toen de pathologische huid deze beelden vertoonde, scheen het mij van gewicht ook de normale huid te onderzoeken. Sinds jaren stemmen alle onderzoekers overeen met wat Kölliker hierover zegt. Volgens hem ontstaan de eerste epidermiscellen van het foetus, door verandering van de bovenste laag cellen van het embryo. Door proliferatie van deze ontstaat een tweede laag. De bovenste laag schuift zich af als reeds eene nieuwe onder

haar te voorschijn gekomen is. Langen tijd nu schijnt de geheele epidermis uit niets dan twee lagen te bestaan, waarvan de bovenste laag uit polygonale cellen van 0.024 à 0.040 m.m. en de binnenste uit kleine cellen van 0.006 à 0.008 m.m. bestaat, welke binnenste laag als Rete Malpighii de epitheliumcellen door deeling voortbrengt. In het extrauterine leven geschiedt de aanvulling voor verloren gegane epitheliumcellen door middel van deeling der cellen van het rete Malpighii. De vaten der cutis leveren het voedsel, waardoor deze proliferatie mogelijk is. De cutis zelve groeit van binnen naar buiten, zoodat de papillen het laatst ontstaan, bij het menschelijke embryo tegen de 6de maand

De embryonale cellen van het mesoderma leveren de fibrillen der cutis, welke fibrillen achtereenvolgens te voorschijn komen in de fascia superficialis, onderhuidscheelweefsel, pars reticularis corii en ten slotte in de pars papillaris.

De aanhangers der blasteemtheorie beriepen zich op het aanwezig zijn van zeer kleine cellen in de onderste lagen van de epidermis, om tot bewijs te dienen voor hun meening dat ook de epitheliumcellen van de opperhuid zich uit een cytoblasteem zouden ontwikkelen. Kölliker loochent het bestaan van deze elementen ten sterkste en zegt bij deze gelegenheid, dat de cutis steeds scherp begrensd wordt door de onderste laag cellen van het rete Malpighii, welke cellen steeds het karakter vertoonen van volmaakte epithelia.

Deze voorstelling van Kölliker is geheel in overeenstemming met de kiembladentheorie. Moet men de onderste laag van het rete Malpighii werkelijk als matrix van de geheele opperhuid beschouwen, van een orgaan dus, dat zoovele cellen verbruikt, dan moet ook eene sterke proliferatie van die cellen aangenomen worden en bijgevolg zou men verwachten, dat zich beelden van proliferatie vertoonden en dat b.v. Kölliker zich op die beelden beriep om zijne meening te steunen. Integendeel is het juist Kölliker, die zooals reeds boven gezegd werd, het uitspreekt dat de laag van epithelium, die aan de cutis grenst, steeds *volmaakt* epithelium is; noch deeling noch overgangen van deeling wees hij aan. Er bestaat daarom m. i. geen enkelen grond de bewering van Kölliker aan te nemen, terwijl de histologische beelden, die ik van de foetale en pas geboren huid verkreeg, m. i. het recht geven een dergelijken oorsprong van de epidermiscellen te ontkennen.

Konijnenfoetus van 10 à 14 dagen werden onder chroomzuur van hun amnion bevrijd en in chroomzuur van $\frac{1}{8}\%$, daarna van $\frac{1}{4}\%$ gehard. Tusschen vlier gelegd en met gom en glycerine bedekt, werden zij daarop in alcohol van 25 graden gehard, waardoor de geheele massa snijdbaar werd. Transversale coupes vertoonden nu een huid, die op de meeste plaatsen slechts uit een of twee lagen epithelium bestond, welke epitheliumcellen van boven bezien, er als regelmatige zeshoeken uitzagen. De cutis en daaronder liggende deelen bestaan nog hoofd-

zakelijk uit cellen, die meestal in een meer of minder fijn net van vezels gelegen zijn. Long- en leverweefsel zijn goed te herkennen, terwijl vooral het vele kraakbeenweefsel in het oog valt; buizen met duidelijk en fraai epithelium werden hier en daar gevonden, zonder dat ik echter met zekerheid kon bepalen, tot welk orgaan zij behoorden.

De fig. 3, 4 en 5 stellen transversale coupes van de huid voor. Aan hen valt op, dat het bovengezeten epithelium slechts de grens schijnt te vormen van het onderliggende granulatiweefsel. De ronde kern der epitheliumcel van fig 3, stemt in vorm geheel overeen met de ronde cel, die zich in de mazen van het reticulair weefsel bevindt, terwijl hetzelfde gezegd kan worden van de ovale cel, die zich in het onderliggende weefsel bevindt. Het reticulum van fig. 3 en 4 is zeer fijn; haar hoofdrichting is hoofdzakelijk parallel aan de vrije huidrand. De onderrand van het epithelium loopt in het algemeen evenwijdig aan den vezelloop van het reticulum, vormt echter evenmin als deze eene rechte lijn, maar eene die telkens iets naar boven of beneden uitsteekt, naarmate de epitheliumcel hooger of lager er op geplaatst is of naarmate een maas van het reticulum meer of minder uitsteekt. De epitheliumcellen zijn gewoonlijk regelmatig in eenzelfde richting naast elkander geplaatst, hetgeen het meest in het oog valt door de richting der kernen, daar niet altijd een scheidingslijn tusschen twee naast elkander gelegene cellen te zien is. Waar deze lijntjes

duidelijk zijn, valt ook dadelijk hun samenhang met het onderliggende reticulum in het oog. In fig. 5 ziet men de vorming der cutis; zij komt klaarblijkelijk overeen met hetgeen Kölliker beschreef. De diepst gelegen lagen der cutis bestaan nl. uit langgerekte ovale cellen, die een beeld van fibrillen geven, terwijl achtereenvolgens, naar boven gaande, deze ovale cellen hun normale grootte gaan vertoonen. De ovale cellen maken hier blijkbaar de hoofdmassa van het weefsel uit, hoewel ook fijne vezels, die hoofdzakelijk parallel met den vrijen huidrand loopen zich er tusschen bevinden. Boven op dit cutisweefsel nu zijn cellen geplaatst, die kernen bevatten, wier as loodrecht staat op de lengteas der cutiscellen, waarmede zij eene treffende overeenkomst hebben. Genoemde bovenste cellen nu, zijn ongetwijfeld de epitheliumcellen der foetale huid, waarvan ik mij overtuigde door het bekijken van de omliggende deelen van het praeparaat. Fig. 6 is een plaats uit een praeparaat, welke niet met zekerheid kon bepaald worden. De vrije rand vertoonde overal epithelium, dat op verder gelegen plaatsen het meest met huidepithelium overeenstemde, terwijl hier en daar instulpingen naar binnen gingen. Zooals reeds gezegd is, kon ik niet met zekerheid bepalen, tot welk orgaan dit epithelium behoort, wel was het duidelijk dat ik hier met eene epitheliumlaag te doen had. Dezelfde plaatsing der kernen valt hier nog in sterkeren graad op, dan in fig. 4 en 5: duidelijk staat de lengteas der bovengelegen cellen of kernen, hoe men haar ook noemen wil, loodrecht op de lengteas

der onderliggende cellen van het stroma. Eenige fijne fibrillen in het stroma ziet men zich voortzetten in de epitheliumlaag. In fig. 7 ziet men een halvemaansvormige buis, die aan de meeste zijden door kraakbeen omgeven is, hetwelk hier niet is afgeteekend. Tot welk orgaan zij behoort is mij evenmin bekend. De verhoudingen van het epithelium tot omgevend weefsel zijn hier echter even karakteristiek, behoeven niet verder omschreven te worden.

Ten slotte is in fig. 8 een transversale doorsnede afgeteekend van de huid van het bovenste ooglid van het pasgeboren konijn. Het verdroogde verhoorde epithelium is slechts gedeeltelijk weergegeven. In het midden van het praeparaat steekt een haar uit, terwijl nog drie doorsneden haren in het cutisweefsel te zien zijn. Het cutisweefsel bestaat uit fibrillen, wier richting hoofdzakelijk parallel is aan den vrijen huidrand, voor een ander deel echter concentrisch om de haren zijn gerangschikt.

In de mazen die door de fibrillen gevormd worden, bevinden zich meestal cellen, die dikwijls er uitzien als witte bloedcellen, echter ook zulke, die overeenkomen met de spoelvormige kern der reuzencel of met de kern der epitheliumcellen. Zij komen in grooter aantal voor naast de haren en aan den benedenrand van het huidepithelium. Duidelijk moge uit dit praeparaat blijken, hoe diep de fibrillen van het cutisweefsel in de epitheliumlaag der huid doordringen en hoe weinig scherp cutis en epidermis van elkander gescheiden zijn.

In het kort kom ik daarom, ondanks de kiembladen-theorie, tot deze conclusie: de epitheliumeel ontstaat door middel van de witte bloedcel. Gesteund voel ik mij hierin door de uiteenlopende meeningen over de genese der kankercel, in het eerste hoofdstuk vermeld. Waarschijnlijk vind ik haar om de beelden, die ik van de normale foetale en pasgeboren konijnenhuid verkreeg. Geen andere verklaring schijnt mij voor het epithelium, dat op de granuleerende wond ontstond, gewettigd.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Acute endocarditis en acuut gewrichtsrheumatismus zijn, waar zij gelijktijdig voorkomen, te beschouwen als uitwerkselen van denzelfden prikkel.

II.

De hypertrophie der linker hartkamer, onafhankelijk van klinisch waarneembare klapvliesgebreken, zoo veelvuldig voorkomende in het beloop der chronische interstitieele nephritis, kan niet als het gevolg worden beschouwd van vermeerderden weerstand, dien het arterieele bloed in zijn baan door de zieke nier ontmoet.

III.

Het epithelioma contagiosum behoort tot de acute infectieziekten.

IV.

Bij pernicieuse anaemie verwachte men geen heil van transfusio sanguinis.

V.

Inspuiting in eene vena, van een half procents oplossing van keukenzout in gedistilleerd water, behoorde als eene rationeele therapie bij cholera aangewend te worden.

VI.

Dermoidkysten in het ovarium zijn niet, zooals Waldeyer beweert, het gevolg van parthenogenesis.

VII.

Scrophulose is het gevolg van een zwakken toestand der vaatwanden.

VIII.

Elk oedema moet als ontstekingsoedeem worden beschouwd.

IX.

Het verminderen van de pulsatie in eene slagader, peripherisch van een aneurysma gelegen, is niet geëvenredigd aan de quantiteit bloed, die de onderzochte arterie doorstroomt.

X.

De processen, die ten grondslag liggen aan diphtheritis en gangraena nosocomialis, zijn identisch.

XI.

Indien men bij carcinoma mammae langs operatieven weg genezing hoopt te verkrijgen, verwachte men haar slechts na exstirpatie van de geheele mamma.

XII.

Colostrumbollen zijn onvolkomen ontwikkelde epitheliumcellen van de acini der mamma.

XIII.

Diabetes mellitus zoowel als sommige blaas- en urethra- ziekten bij den overigens normalen man, hebben somtijds steriliteit ten gevolge. Een gering watergehalte van het sperma kan evenzoo de oorzaak van steriliteit zijn.

XIV.

Ten onrechte beschouwt men de mamma als eene sterk ontwikkelde smeerklier.

XV.

De lever vormt het ureum.

XVI.

Het *ulcus corneae serpens*, door Horner mycotische keratitis genoemd, behoort antiseptisch behandeld worden. De verbanden met Boorzuur van O. Just zijn hiervoor aan te bevelen.

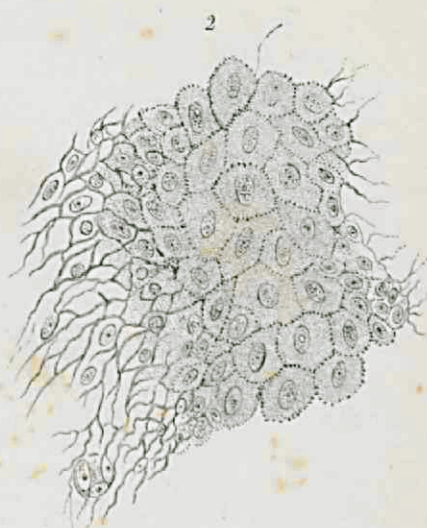
XVII.

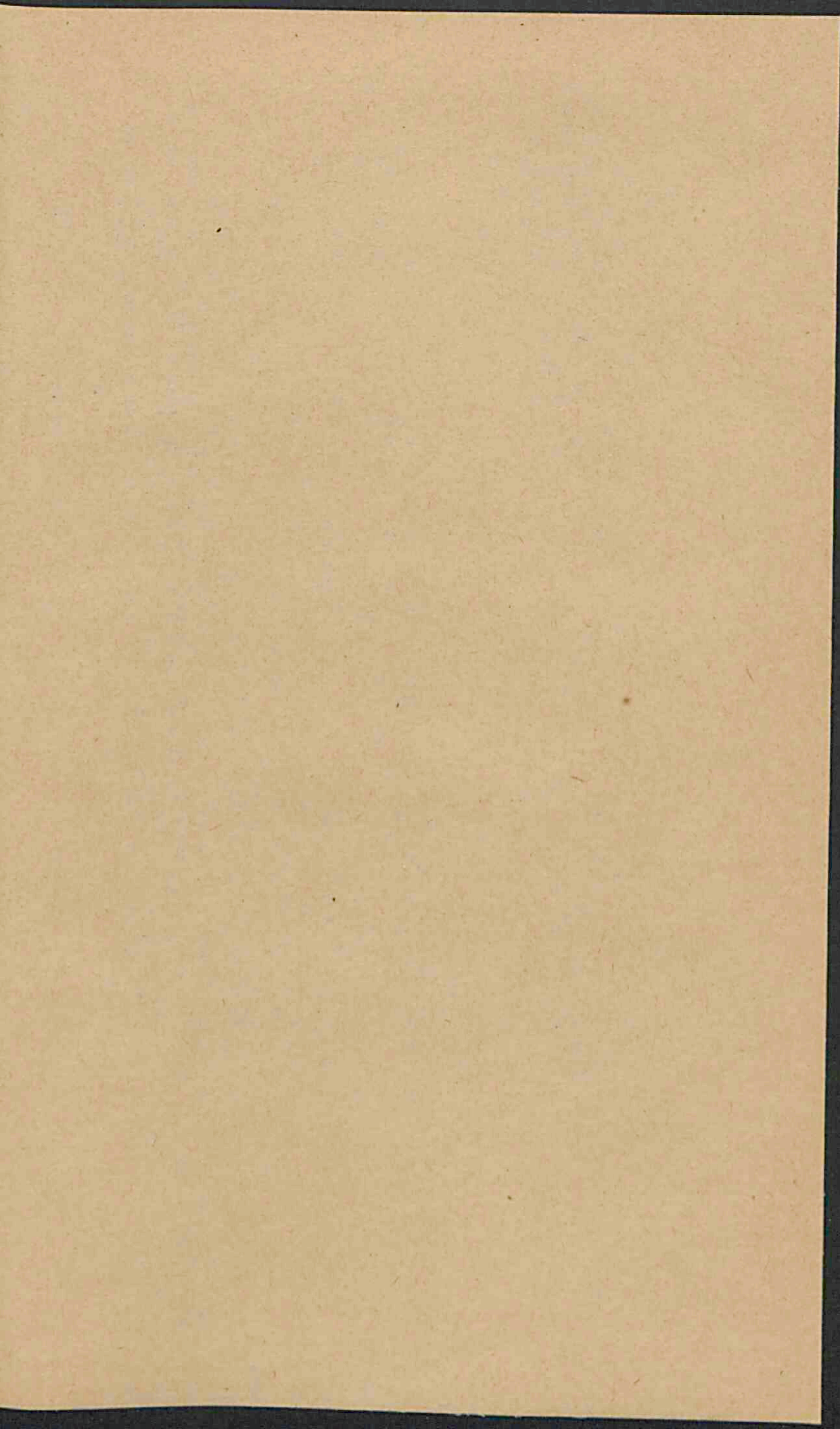
Atropine in den vorm van Atropine-Vaseline zelf is in de privaatpraktijk en bij kinderen te verkiezen, boven de waterige oplossing van *sulphas atropini*.

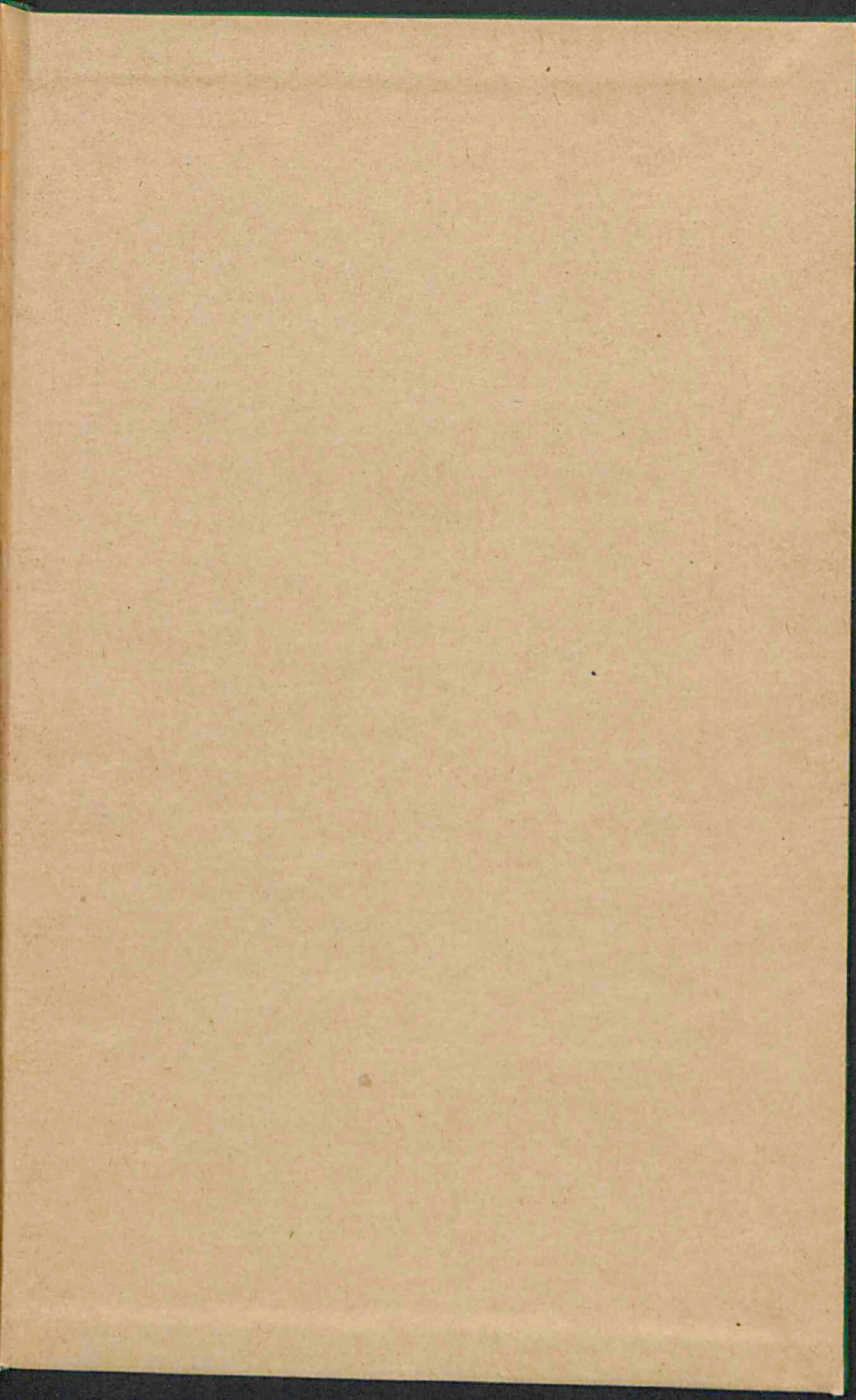
XVIII.

Voor steden boven 20.000 inwoners is het tweeledige rioolstelsel (stelsel van Liernur) financieel ver boven het spoelstelsel te verkiezen.

Uit een sanitair oogpunt beschouwd, overtreft het Liernur stelsel het spoelstelsel bovendien aanmerkelijk.







U
18