



Over primaire epitheliale bloedvormende gezwellen in de lever van het schaap

<https://hdl.handle.net/1874/287179>

Aug 192, 1927

**Over primaire epitheliale bloedvormende
gezwellen in de lever van het schaap**

(Adenoma et adenocarcinoma hepatocellulare hæmatoplasticum)

BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

H. S. FRENKEL

s.
cht

1

OVER PRIMAIRE EPITHELIALE BLOEDVORMENDE
GEZWELLEN IN DE LEVER VAN HET SCHAAP
(ADENOMA ET ADENOCARCINOMA HEPATOCELLULARE
HAEMATOPLASTICUM)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT



3969 3712

Diss. Utrecht 1927

OVER PRIMAIRE EPITHELIALE BLOED- VORMENDE GEZWELLEN IN DE LEVER

■■■■■ VAN HET SCHAAP ■■■■■

(ADENOMA ET ADENOCARCINOMA HEPATOCYLLULARE HAEMATOPLASTICUM)



PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE VEEARTSENIIKUNDE AAN
DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. A. NOORDTZIJ, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, VOLGENS
BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSI-
TEIT, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER VEEARTSENIIKUNDE TE
VERDEDIGEN OP **DONDERDAG 7 JULI 1927**,
DES NAMIDDAGS 5 UUR, DOOR

HERMAN SALOMON FRENKEL,

DIERENARTS, HOOFD DER VETERINAIRE AFDEELING VAN
HET CENTRAAL LABORATORIUM VOOR DE VOLKS-
GEZONDHEID, GEBOREN TE UTRECHT



BIBLIOTHEEK DER
RIJKSUNIVERSITEIT
UTRECHT.

1927

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS, UTRECHT

Aan de nagedachtenis van mijn Ouders.

Trouw aan de goede traditie, grijp ik deze gelegenheid gaarne aan, om allen van wie ik onderwijs in de veeartsenijkundige wetenschappen mocht ontvangen en die daardoor hebben bijgedragen tot mijn wetenschappelijke vorming, mijn dank te betuigen.

In de eerste plaats gaat deze dank uit naar mijn helaas te vroeg overleden leermeester, Dr. H. MARKUS, wiens assistent ik het voorrecht had gedurende eenige jaren te zijn. Zijn groote nauwgezetheid en critische geest, gepaard gaande aan een rijke ervaring en niet het minst zijn welverzorgde voordrachten, wekten in mij reeds vroeg de liefde voor de pathologische anatomie. Hij behoort zeker tot die figuren, die om hun wetenschappelijke gaven, zoowel als om hun persoonlijke eigenschappen, mij in dankbare herinnering zullen blijven.

Hooggeleerde SCHORNAGEL, onafscheidelijk zijt Gij met de herinnering aan de onvergetelijke jaren van mijn assistentschap verbonden. De dagelijksche vriendschappelijke omgang met U — destijds prosector — heeft mij deze periode tot een der aangenaamste van mijn loopbaan gemaakt. Immers was ik, wanneer er moeilijkheden van wetenschappelijken aard waren te overwinnen, in de eerste plaats op U aangewezen en het was U nooit te veel mij op de U eigen aange-name en oorspronkelijke wijze, voorlichting te geven, waarbij mij steeds bleek, dat Uw uitgebreide kennis gegrondvest was op ervaring, verkregen door eigen aanschouwing. Het aandeel dat Gij hebt gehad in mijn pathologisch-anatomische ontwikkeling, is dan ook zeer belangrijk geweest en was stellig oorzaak, dat mijn belangstelling voor de pathologische anatomie onverflauwd is gebleven. Een dubbel groot genoegen is het mij daarom, dat Gij mijn promotor hebt willen zijn en dat ik thans in de gelegenheid ben U voor dit alles dank te zeggen.

Een gevoel van groote piëteit dwingt mij Dr. C. W. BROERS hier te herdenken. Slechts korten tijd mocht ik onder dezen begaafden en beminnelijken man werkzaam zijn. Maar deze tijd is voldoende geweest om mij de overtuiging te schenken, dat met hem een der bekwaamste en sympathiekste hygiënisten is heengegaan en hem in mijn dankbare herinnering te doen voortleven.

Zeer geachte MEERBURG, als scholier van de H.B.S. mocht ik de eerste beginselen op het gebied der scheikunde van U leeren; ik had toen niet kunnen

denken dat ik nog eens onder U werkzaam zou zijn. Laat ik U de verzekering geven dat, met de opvattingen die Gij van het Directoraat hebt, het mij een lust is met U te mogen samenwerken.

Ook U, zeer geachte BERGER, wil ik gaarne op deze plaats van mijn groote erkentelijkheid getuigen voor alles wat Gij tot heden voor mij gedaan hebt en voor het groote vertrouwen dat Gij in mij hebt gesteld. Uw organisatorische gaven en de vlotheid waarmee Gij schier onoverkomelijke moeilijkheden weet te overwinnen, hebben steeds mijn bewondering afgedwongen. Het verband waarin ik sedert het inwerking treden der vleeschkeuringswet tot U sta, is mij, niet het minsi door Uw vriendschappelijke gezindheid jegens mij, hoogst aangenaam. Ik hoop ook in de toekomst Uw vertrouwen te mogen behouden.

Zeër geachte HOEFNAGEL, U als chef te hebben gehad, wil zeggen het leven van den optimistischen kant te hebben leeren zien, menschenkennis te hebben opgedaan en vooral met menschen van allerlei slag te hebben leeren omgaan, kortom allerlei invloeden te hebben ondergaan, die voor het verdere leven van het grootste nut kunnen zijn en vrij te zijn gebleven van überhygiënische opvattingen. Waar mij de groote waarde van dit alles duidelijk voor oogen staat, kunt Gij er U van overtuigd houden, dat ik U steeds dankbaar zal blijven.

Waarde CLARENBURG, het zij mij vergund U nogmaals mijn hartelijken dank te betuigen voor de groote bereidwilligheid waarmee Gij het grootste gedeelte van het onderzoekingsmateriaal voor mij hebt verzameld. Ik behoef U nauwelijks te zeggen, dat ik de samenwerking met U op hoogen prijs stel en hoop dat deze nog lang voortgang zal mogen hebben.

Waarde HOOGLAND. Gaarne breng ik U mijn dank voor de bereidwilligheid waarmee Gij mij eenige series praeparaten ter inzage afstond, en voor de hulp, mij bij het vervaardigen van eenige micro-fotografiën geboden. Uw veel omvattend, voorbeeldig proefschrift is mij in meerdere opzichten zeer nuttig geweest.

Het is mij zeer aangenaam, mijn vrouw te bedanken voor de groote belangling, die zij steeds in mijn werk getoond heeft en den steun, dien ik daarbij heb mogen ontvangen.

Ten slotte geldt mijn dank allen, die mij op eenigerlei wijze bij de bewerking van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

HOOFDSTUK I

1. INLEIDING

In Juni 1924 bracht *Dr. A. Clarenburg* van het abattoir te Amsterdam een door hem bij de keuring van een schaap gevonden lever met tumor ter onderzoek mede naar de veterinaire afdeeling van het Centraal laboratorium voor de Volksgezondheid.

Aanvankelijk liet het zich aanzien, dat we hier niet met een zeer belangrijk geval te doen hadden en sprak ik het vermoeden uit dat de tumor een eenvoudig adenoom of adenocarcinoom zou zijn. Het microscopisch onderzoek bevestigde in eerste instantie dit vermoeden. Er waren echter eenige merkwaardigheden bij op te merken, die in hooge mate mijn belangstelling wekten. Deze waren nl. het veelvuldig voorkomen van kleine groepjes cellen, die door hun donkere kernkleuring van de groote tumorepitheelcellen afweken. Bovendien trof mij de aanwezigheid van reuzencellen, die deden denken aan de megakaryocyten uit het beenmerg.

Aanvankelijk was ik geneigd, deze celgroepjes te houden voor kleine ontstekingshaardjes van meer chronisch karakter en meende dat het groepjes lymphocyten waren. Bij nadere beschouwing echter bleken de cellen, waaruit deze groepjes bestonden, van een zoo heterogene morphologie te zijn, dat ik de gedachte aan ontstekingshaardjes spoedig liet varen. Ik werd hierin gesterkt door het feit, dat in het omringende volkomen normale leverweefsel geen enkel der bovengenoemde haardjes werd gevonden. Het moest dus een eigenaardigheid van de tumor zijn. Al spoedig dacht ik aan een mogelijke bloedvorming in het gezwel en meende hiervoor een aanknoopingspunt te hebben in de functie der embryonale lever, nl. in de haematopoëse.

Het verdere onderzoek bevestigde deze veronderstelling.

In een korte mededeeling, welke ik omtrent deze bevinding in de vergadering der Ned. Patholoog-anatomen-vereeniging van 13 December 1924 deed, en waarvan in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde een verslag verscheen, zette ik mijn bevinding, die ik als een voorloopige beschouwde, uiteen.

Ik vatte het plan op het onderzoek zoo mogelijk over meerdere gevallen uit te strekken, aangezien ik meende dat uit dit onderzoek omtrent de genese (niet omtrent de oorzaak) van primaire epitheliale levergezwollen een ruimer inzicht zou zijn te verkrijgen en dat mijn bevindingen getoetst zouden kunnen worden aan analoge gevallen bij andere dieren en bij den mensch. Bovendien meende ik in de localisatie der bloedvorming ten opzichte van de epitheliale structuren een onderwerp van studie te zien, waaruit een bijdrage omtrent de kennis der haematopoëse in het algemeen, zooals deze in de embryonale lever der zoogdieren plaats vindt, zou zijn te verkrijgen. Hierdoor bestond uitzicht op de mogelijkheid om door vergelijking met de bloedvorming in de embryonale zoogdierlever, mijn standpunt te bepalen in de onlangs weer naar voren gebrachte vraag of de bloedvormende cellen in de embryonale lever al of niet van de leverepitheliën afstammen.

Ten slotte zag ik in de haemopoëse van deze gezwollen een sterk argument voor de embryonale oorsprong van dergelijke primaire levertumoren.

Sinds het onderzoek van deze eerste levertumor van het schaap kwamen door bemiddeling van *Dr. Clarenburg* nog een vijftal dezer gezwollen in mijn bezit, die alle voldoende verschilpunten vertoonden om een afzonderlijke beschrijving dezer gevallen te rechtvaardigen.

In een periode van $2\frac{1}{2}$ jaar kwamen dus in het geheel 6 gevallen ter onderzoek. Hoe groot het aantal der geslachte schapen geweest is, waarop deze 6 gevallen gevonden zijn, is mij niet bekend, maar men kan wel aannemen, dat primaire epitheliale levergezwollen bij het schaap niet tot de zeldzaamheden behooren.

Wij leven thans in het tijdperk van het experimenteele kanker-onderzoek en men zou zich kunnen afvragen of een zuiver morphologische studie nog wel van voldoende belang kan worden geacht. Ik meen deze vraag bevestigend te moeten beantwoorden aangezien elke nieuwe bijdrage tot onze kennis van den bouw der gezwollen het inzicht in de biologie ervan kan vermeerderen.

2. WERKWIJZE

Het bestudeeren der gezwellen bracht voldoende onderlinge verschillen aan het licht om een afzonderlijke beschrijving, zoowel macroscopisch als microscopisch, noodzakelijk te maken. Aangezien verschillende bestanddeelen der tumoren in de te beschrijven gevallen geheel met elkaar overeen komen, zullen zij meer speciaal in die tumoren worden behandeld, die zich het best daartoe leenen.

De weefselstukjes, welke als regel van het verse materiaal konden worden genomen, werden meestal gefixeerd in Helly en in 10 0/0 formaline. Steeds werden bevriesmicrotoomcoupen gemaakt en werd een groot aantal stukjes uit het omringende normale leverweefsel onderzocht.

De bevriesmicrotoomcoupen werden ter dikte van 10 micra-, de paraffinecoupen ter dikte van 4.5 micra gesneden.

Schapenembryonen (ook eenige van rund en varken) van de meest uiteenlopende afmetingen werden, hetzij in hun geheel, hetzij alleen de lever ervan, in Helly gefixeerd en in paraffine ingesloten. Meestal werden de kleinste schapenembryonen geheel in serie opgesneden.

Van de schapengezwellen werden ter bestudeering van ruimtelijke structuur en bloedvorming-localisatie steeds min of meer groote seriën gesneden.

De kleurmethoden, welke werden toegepast, waren de volgende:

1. Haemaluin-eosine.
2. Haemaluin-van Gieson (haematoxyline Delafield-van Gieson).
3. Sudan III en nylblauwsulfaat voor vet- en lipoïd-kleuring.
4. Giemsa (methode volgens May Grünwald).
5. Ehrlich-Biondi-Heidenhain,
6. May Grünwald-Giemsa (methode Pappenheim) alle voor de kleuring van de haemopoëtische reeks.
7. Kleuring volgens Mallory (1 0/0 fosformolybdaenzuur-Säure-fuchsin-Anilinblau-Goldorange) voor fijne bindweefselstructuren en secreetcapillairen.
8. Oxydase reactie volgens de door W. Schultze aangegeven methode met 1 0/0 alcalische oplossing van alphanaphtol en 1 0/0 waterige oplossing van dimethylparaphenyleendiamine, op de bloedvormende cellen in de tumoren.

De fotografieën der tumoren en eenige microfoto's werden in het pathologisch instituut der Veeartsenijkundige faculteit vervaardigd.¹⁾

De overige microfotografieën zijn gemaakt met de „Phoku” van Zeiss. De met dit apparaat verkregen fotografieën zijn weliswaar klein, terwijl men er ook nog niet elke gewenschte vergrooting mede bereiken kan, maar de gemakkelijke opstelling werkt het maken van een grooter aantal opnamen in de hand.

De gebezigde lenzensystemen waren:

Objectief apochromaat 16 mm. en negatieflens L.

1/7 hom. immersie en negatieflens H.

Microscopische metingen werden verricht met de oculair-micro-meter 3 van Zeiss bij $\frac{1}{7}$ hom. immersie en berekend volgens de tabellen van Zeiss.

Onderzoek op dubbelbrekende bestanddeelen in de tumoren geschiedde met het polarisatiemicroscop van Zeiss.

Teekeningen werden hetzij uit de hand, hetzij met behulp van het teekenprisma (Zeiss) vervaardigd.

¹⁾ Gaarne breng ik hier Prof. Schornagel mijn welgemeenden dank voor zijn groote bereidwilligheid in deze.

HOOFDSTUK II

MACROSCOPISCHE- EN MICROSCOPISCHE BESCHRIJVING VAN ZES BIJ HET SCHAAP WAARGENOMEN GEVALLEN VAN PRIMAIR EPITHELIAAL LEVERGEZWEL

Eerste geval.

Macroscopisch onderzoek.

Het gezwel werd gevonden in de lever van een 1 $\frac{1}{2}$ -jarig schaap. Het bevindt zich in de rechter leverkwab en heeft een zeer hobbelige oppervlakte. De capsula Glissoni loopt erover heen, op sommige plaatsen den indruk gevend alsof ze onder sterke spanning staat. De tumor is van een vrij regelmatig ovalen vorm, met een langste as van 10.5 cM. en een kortste as van 7 cM. De kleur is bont; grauwwitte knobbelige gedeelten worden door grauwroode afgewisseld, terwijl op sommige plaatsen de tumor zeer bloedrijk schijnt te zijn.

Van de rechter leverkwab wordt in hoofdzaak het onderste gedeelte door het gezwel ingenomen. De vrije scherpe rand van dit gedeelte is verdwenen en door tumorweefsel vervangen. Uitwendig gezien lijkt het of de tumor geleidelijk in het omringende leverweefsel overgaat. Op doorsnede daarentegen wordt een scherpe grens tegenover het normale leverweefsel gezien in den vorm van een dunne bindweefselkapsel, die de geheele tumor omgeeft en a.h.w. een voortzetting is van de capsula Glissoni.

De kleur der sneevlakte is bruinrood en grauwrood tot grauwwit en herinnert op enkele plaatsen eenigermate aan die van embryonaal leverweefsel. Er is weinig teekening, alleen op enkele plaatsen is de sneevlakte licht-gemarmerd, hetgeen door een varieerend bloedgehalte wordt teweeg gebracht. Het overigens gelijkmatige aspect doet weinig bindweefsel verwachten. De knobbelige bouw,

die men uitwendig waarneemt, komt hier weinig tot uiting. Enkele gedeelten bevatten kleine haematomen.

De consistentie van het gezwel is weeker dan van het normale leverweefsel en is op sommige plaatsen eenigszins mergachtig.

Het leverweefsel vertoont geen afwijkingen. Levercirrhose ontbreekt geheel; metastasen zijn noch in de lever noch elders in het lichaam gevonden.

Microscopisch onderzoek.

Voor een beter inzicht in het geheel zal eerst een beschrijving van verschillende gezichtsvelden worden gegeven, om daarna zoo mogelijk naar het verband te zoeken tusschen de uiteenlopende beelden, die zijn waargenomen. Dit is vooral ook van belang met het oog op andere tot deze groep behorende gezwellen, die krachtens hun groei of door de vorming van metastasen een maligne karakter dragen en toch veel overeenkomst in bouw met zuiver adenomateuze typen vertoonen. Een uitvoerige beschrijving der verschillende beelden van dezen tumor maakt het mogelijk overeenkomstige beelden bij de volgende te beschrijven gevallen kort aan te geven, onder verwijzing naar het voorafgegane.

Beeld 1. De tumor is opgebouwd uit een dicht netwerk van stroma. De mazen van het netwerk worden opgevuld door smalle epitheelstrengen. Deze epitheelstrengen varieeren niet zeer in grootte en tintie. De kernen der epitheelcellen zijn van gelijkmatige grootte, meestal rond tot ovaal en blaasjesachtig. De strengen zijn veelal met platte endotheelcellen bekleed, echter sluit niet overal het stroma precies tegen het epitheel aan en blijven ruimten tusschen stroma en epitheel. In de epitheelcellen bevinden zich vacuolen, die door sterke vettige degeneratie dezer cellen worden veroorzaakt. De



Fig. 1. Enkelvoudige vertakte tumorepitheeltrabekel.

epitheelstrengen zijn over het algemeen solide en vormen een sterk vertakt anastomoseerend stelsel; de regelmatige rangschikking der normale lever wordt niet bereikt (fig. 1).

Wel ziet men enkele capillairen, die door hun wijdte aan een centraalvene doen denken.

Hier treffen we een beeld aan, dat vrijwel

volkomen in bouw met dien van de embryonale lever overeenkomt, speciaal met die uit vroege stadia (embryo schaap 4—6 mM.).

Verder ziet men hier enkele reuzencellen met veel protoplasma en een donker gekleurde kern, waarin een nog donkerder gekleurd kernlichaampje is te zien. Deze cellen zijn vaak voorzien van groote protoplasma uitloopers; de kernen zijn enkelvoudig, sterk gelobd of meervoudig.

Beeld 2. Dit gezichtsveld grenst aan het onder 1 beschrevene. Men ziet, hoewel beide gezichtsvelden onmiddellijk aan elkaar grenzen, een anderen anatomischen bouw. Men zou het beeld kunnen vergelijken met twee verschillend gekleurde vloeistoffen in een vat, die zich niet met elkaar gemengd hebben. Was de kernkleuring in de bovenbeschreven smalle strengen sterker, hier treedt de kleuring van het protoplasma meer op den voorgrond. De ruimten tusschen de epitheelstrengen zijn breeder en opgevuld door een fijnmazig draderig netwerk, waarin zich een fijnkorrelige massa bevindt, die door eosine rood wordt gekleurd. Dicht tegen de epitheelcellen bevinden zich cellen met langgerekte kern en protoplasma-uitloopers, die onderling anastomoseeren, aldus een syncytium vormend. Vaak is een draderig omhulsel om de epitheelstreng gelegen, meestal op eenigen afstand ervan. Zeer zeker heeft dit draderig omhulsel om het balkje gezeten en is door de fixatie, waarbij het tumorweefsel is geschrompeld, vrij komen te liggen.

Ook hier zijn de epitheelstrengen soliede. Ze bestaan echter uit meer cellen dan de onder 1 beschreven strengen en zijn ongeveer 3 tot 4 cellen breed, terwijl de eerste slechts 1 tot 2 cellen breed zijn.

Een eigenaardig beeld, dat ook in de embryonale lever voorkomt, is een sinusachtige inbochting in de trabekel, waarin zich het stroma uitstulpt (fig. 2).

Over het algemeen zijn er weinig kerndeelingsfiguren in het tumorweefsel.

Groepjes op lymphocyten gelijkende cellen, die zich tusschen de capillairen en de levercellen bevinden, wijzen op extra capillaire bloedvorming. De levercellen

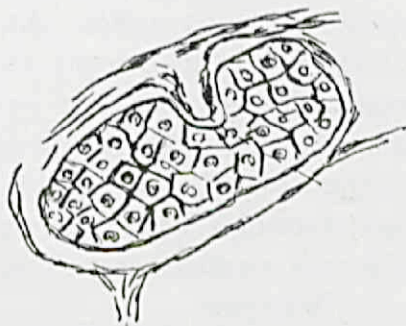


Fig. 2. Trabekels met nis, waarin capillairstroma uitgestulpt.

worden daar a.h.w. ingedrukt. De groepjes bloedcellen bevinden zich in de bovenbeschreven sinueuze inbochtungen der trabekels.

Als mogelijke verklaring voor de sterkere woekering van den tumor in dit gedeelte, zou men kunnen denken aan andere drukverhoudingen, te meer daar de capillairen en ook de tusschengelegene extracapillaire ruimten hier breeder zijn. Er komen zeer wijde capillairen in voor, welker wand slechts uit een enkele laag endotheelcellen bestaat. De tusschen de epitheelstrengen gelegen ruimten zijn soms zeer verbreed door een korrelige met eosine zich rood kleurende massa, die blijkbaar uit detritus van roode bloedcellen bestaat. In deze gedeelten zijn vele epitheelcellen en ook endotheelcellen met zwarte pigmentkorrels beladen.

Beeld 3. Opvallend is hier de uitgebreide bloedvorming, die reeds bij kleine vergrooting kenbaar is aan talrijke door haemaluin donkergekleurde kernen. Men zou geneigd zijn te denken aan ontstekingsinfiltraatjes; echter missen ze onderling verband, zijn scherp omschreven, het omringende weefsel vertoont geen veranderingen die op ontsteking wijzen en de groepjes bieden vaak onderling een verschillend aspect zoodat men tot de overtuiging komt met verschillende stadia van een ontwikkelingsproces te doen te hebben. De overeenkomst met wat men bij de bloedvorming in de embryonale lever waarneemt is zóó groot, dat men als zeker kan aannemen dat in dezen tumor haemopoëse plaats heeft.

Nergens is eenig verband tusschen de haemopoëtische cellen en de gezwelepitheeliën waar te nemen. Men ziet hier groepjes extracapillair gelegen cellen, die een vrij groote min of meer doorzichtige kern hebben of celgroepjes met kleine donkergekleurde kernen weinig of althans weinig duidelijk zichtbaar protoplasma. Ook ziet men vaak in één groepje cellen van verschillend type vertegenwoordigd n.l. groote protoplasmarijke cellen met duidelijke blaasjesvormige kern (eosinophil protoplasma) én op lymphocyten gelijkende vormen; ten slotte ook kernhoudende roode bloedcellen en erythrocyten.

Beeld 4. Behalve de min of meer uitgesproken organoïde groei als bovenbeschreven ziet men vaak velden waar van een neiging tot orgaanvorming geen sprake is. De epitheelcellen vormen een

gelijkmatig veld, waarin door capillairen eenige teekening wordt gebracht. Op deze plaatsen ontbreekt bloedvorming. De aanwezigheid van reuzencellen wijst er op, dat bloedvorming daar heeft plaats gehad.

De reuzencellen komen blijkbaar daar het meest voor, waar het verval in den tumor het sterkst is. Hun functie is waarschijnlijk een phagocytaire. In het plasma van een reuzencel met groote gelobde kern werden meerdere pycnotische kerntjes gezien. Bij nauwkeurig zoeken worden dergelijke cellen meer gevonden. Het is echter vaak moeilijk uit te maken of celrestjes werkelijk in het protoplasma gefagocyteerd zijn, dan wel op het protoplasma liggen. Het feit echter, dat men om de kernresten vaak vacuolen waarneemt, pleit ervoor, dat ze gefagocyteerd zijn, ook het vinden van een, door haemaluin slechts zwak blauw gekleurd vlekje in het protoplasma. Er komen ook reuzencellen voor, die een groot aantal roode bloedcellen in hun protoplasma hebben opgenomen. De megakaryocyten hebben hier dus klaarblijkelijk de functie van macrophagen, een functie die ook wel wordt aangenomen voor de megakaryocyten uit het beenmerg.

Merkwaardig is nog, dat in de pigmenthoudende gedeelten, waar ook veel reuzencellen voorkomen, dezelaatste geheel vrij van pigment blijven. Op grond hiervan is men geneigd voor de megakaryocyten een electieve phagocytose te veronderstellen.

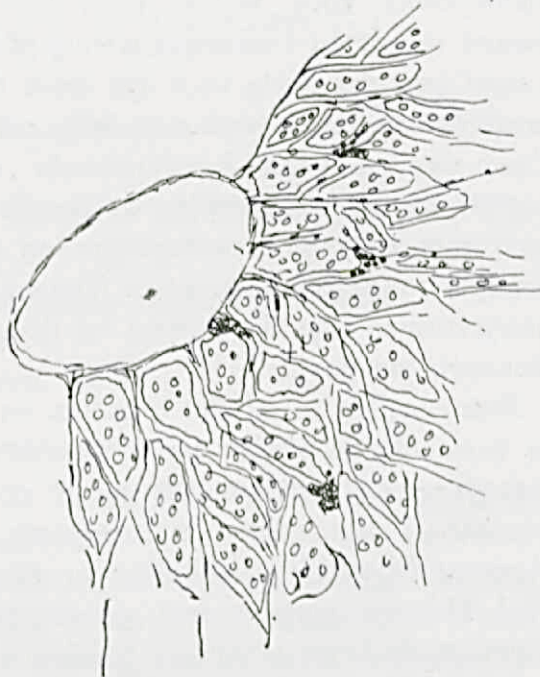


Fig. 3. Perivasculaire trabeculaire groei.

Beeld 5. Het epitheliale element kan ook uitgesproken perivasculaire groei te zien geven. Het groeit dan om wijde vaten, die iets dikker van wand zijn dan capillairen (fig. 3). Hier wordt eenigermate de normale radiaire rangschikking der leverceltrabekels om de vena centralis nagebootst. De trabekels zijn meestal 4 tot meer cellen breed.

Samenvatting.

Het type van dit gezwel is overwegend adenomateus; over het algemeen worden organoïde vormingen aangetroffen, opgebouwd uit epitheel en een capillair stroma. De breedte en celrijkdom der trabekels is varieerend. Het capillaire stroma vormt een netwerk in welks mazen de anastomoseerende epitheeltrabekels liggen. In de cellen hiervan worden zeer spaarzaam karyokinesen gevonden. De epitheelstrengen zijn meestal bekleed met spoelvormige endotheelcellen. Er worden capillairen aangetroffen, die veel gelijkenis vertoonen met de vena centralis der normale lever. Ook vindt men hier en daar een aanduiding van radiairen bouw, zooals in het normale levereilandje te zien is. Enkele gedeelten van dezen tumor, vooral daar waar de epitheeltrabekels 1 tot 2 cellen breed zijn, gelijken nagenoeg volkomen op embryonaal leverweefsel.

Tusschen de capillairen en het epitheliale weefsel komen groepjes kleine cellen voor, welker kern zeer donker met haemaluin gekleurd wordt en welke zeer weinig protoplasma bezitten. Daarnaast komen groepjes cellen voor met meer doorschijnende kern en meer protoplasma. Soms vindt men beide celvormen in een zelfde groepje. Ook worden vaak kernhoudende roode bloedcellen waargenomen en op plasmacellen gelijkende elementen. Eveneens cellen met sterk eosinophil protoplasma en een doorschijnende, blaasjesachtige, ronde of ovale kern. (Bovendien vindt men allerlei overgangsvormen van dit celtype tot de polymorphkernige eosinophile leucocyt, zie geval 2.)

Reuzencellen in allerlei grootten en ontwikkelingsstadia en ook in verschillende stadia van degeneratie, worden veelvuldig aangetroffen. Ze gelijken het meest op de megakaryocyten uit het beenmerg; zijn echter monstrueuzer. In de structuur der kern-elementen bestaan verschillen; er zijn nl. reuzencellen met zeer veel kleinere kernen, met groote grofgelobde of met een sterk ingesnoerde kern, waardoor gelijkenis met het polynucleaire type ontstaat. Deze cellen hebben klaarblijkelijk het vermogen om celletjes in zich op te nemen. Men treft er nl. roode bloedcellen en kernen in aan, die in vacuolen gelegen zijn, zoodat men de overtuiging krijgt dat deze reuzencellen phagocytair werkzaam zijn (fig. 4, a, b, c, d en e).

Waarschijnlijk verdwijnen de reuzencellen in loco, aangezien men hen in alle stadia van necrobiose kan aantreffen, nl. van verdichting der chromatine, pyknose, karyorrhesis en karyolysis.

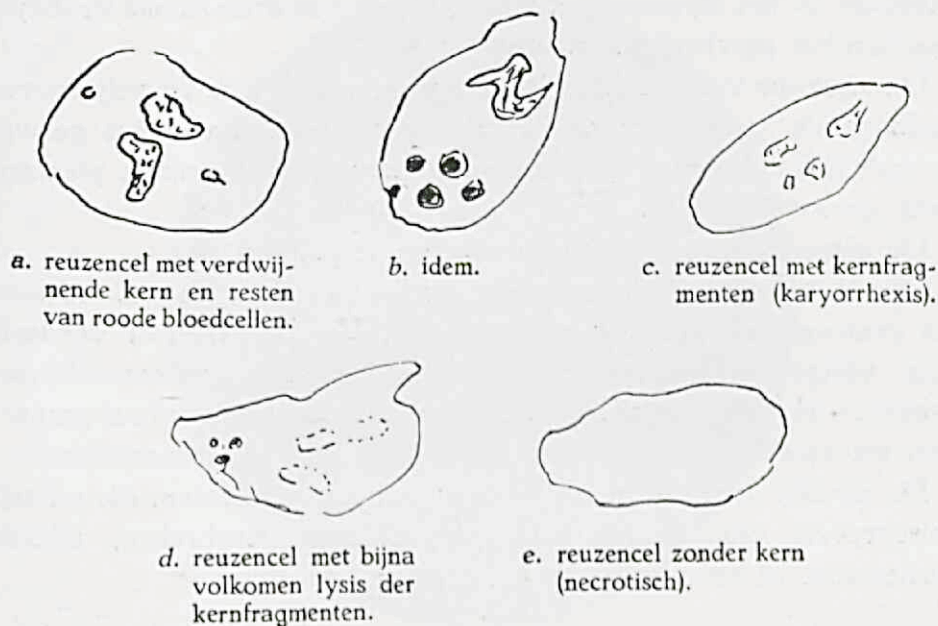


Fig. 4. Magakaryocyten in phagocytose en necrobiose.

In het tumor-vrije gedeelte van de lever werd geen bloedvorming gevonden.

Diagnose: *Adenoma hepatocellulare haematoplasticum*.

Tweede geval.

Macroscopisch onderzoek.

Levergezwel, gevonden bij de keuring van een schaap, dat geen klinische verschijnselen had vertoond.

Het gezwel bevindt zich in de *rechter leverkwab* en strekt zich over het geheele distale gedeelte ervan uit. De oppervlakte is zeer knobbelig en onregelmatig en is zoowel aan de *facies visceralis*, als aan de *facies diaphragmatica* zichtbaar. De knobbels varieeren in grootte van hennepzaad tot kastanje. In het centrum liggen de grootste knobbels. De consistentie is iets harder dan van normaal leverweefsel. De kapsel welke de tumor bekleedt, is van ongelijkmatige dikte, zoodat op sommige plaatsen de tumor wèl, op

andere plaatsen niet duidelijk doorschemert. Uitwendig is de kleur van het gezwel over het geheel geelachtig grauwwit met zwak-roode schemering. Aan de periferie waar de tumor met kleine knobbels in het leverweefsel dringt, worden zij door smalle strookjes leverweefsel gescheiden.

De viscerele vlakte strekt zich aan weerszijden van de vrij erover verlopende galblaas uit. Het grootste gedeelte van het gezwel bevindt zich rechts van de galblaas. De kapsel is op enkele plaatsen sterk gevasculariseerd.

De afmetingen van het gezwel zijn: $12 \times 9 \times 8$ cM.

Op de snee vlakte ziet men groote bindweefselstrengen, die naar het centrum van het gezwel verlopen. Het bindweefsel verdeelt deze vlakte in meerdere velden en veldjes. In het centrale gedeelte is de tumor necrotisch. De kleur is over het geheel grauwegeel tot zwak rood en herinnert aan die van pancreasweefsel.

De portale lymphklieren bevatten enkele metastasen, die scherp omschreven zijn. Intrahepatische metastasen ontbreken, alsook cirrhotische of parasitaire veranderingen.

Microscopisch onderzoek.

Beeld 1. Het stroma is flink ontwikkeld en bestaat uit een net

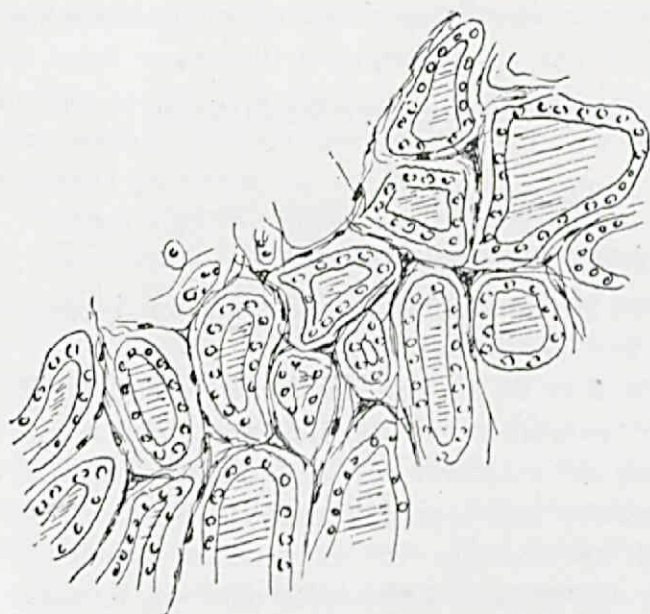


Fig. 5. Tubuleus gedeelte met capillair stroma (inhoud in de lumina).

van capillairen. De mazen van dit netwerk zijn opgevuld door tubuleuze epitheliale vormingen, welke onderling anastomoseeren en die als regel bekleed zijn met eenlagig epitheel. In de lumina der onregelmatig gevormde tubuli bevindt zich een door eosine gelijkmatig rood gekleurde massa, waarin soms enkele kernen of ge-

degenereerde cellen worden aangetroffen. Soms zijn de lumina dezer klierachtige elementen zoo wijd, dat ze het karakter van cysten

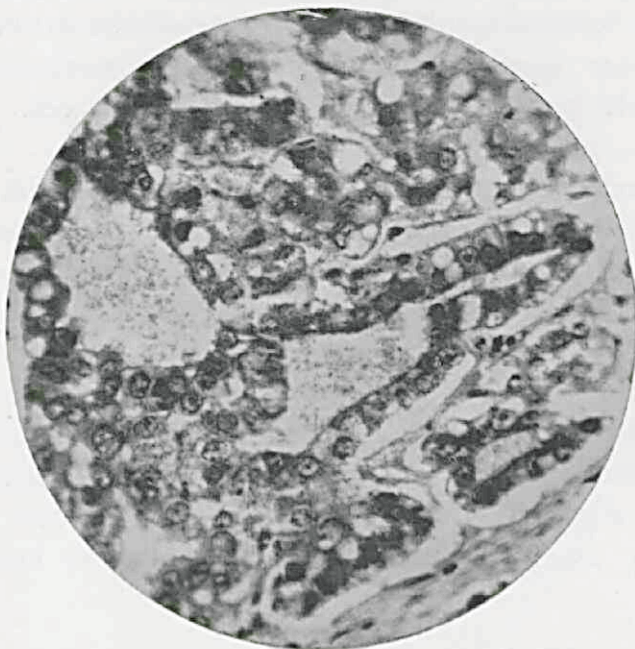


Fig. 6. Microfoto, vergr. 300 $\times$.
Buisvormingen (levergezwel schaap).

aannemen (fig. 5 en 6). Het maakt de indruk dat deze buisvormige elementen uit soliede epitheelstrengen ontstaan, doordat ze centraal hol worden. De epitheelcellen zijn over het algemeen zeer vervet en rijk aan vacuolen (fig. 7).

Het stroma schijnt soms zeer breed en ijl, terwijl in het midden ervan een capillair verloopt als een zeer fijn, bijna enkelvoudig gelijnd strengetje. Bij sterke vergrooting echter blijkt de verbreiding van

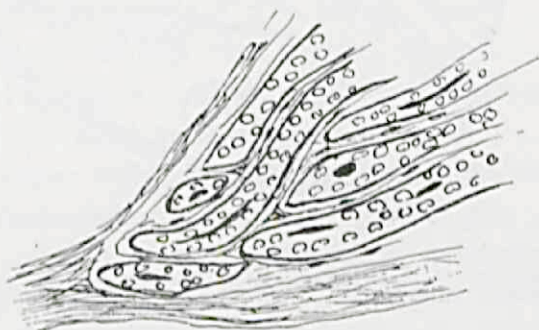


Fig. 7. Beginnende vorming van lumina in epitheelstrengen.

het stroma te berusten op een degeneratie van de epitheelcellen. Door deze degeneratie zijn de gedeelten der epitheelcellen, die aan

het stroma grenzen, sterk gevacuoliseerd en wekken aldus den schijn van een netvormig verbreed stroma.

Macroscopisch viel de samengesteldheid van dezen tumor op. Deze bleek te bestaan uit een groot aantal kleinere en grootere kwabjes, door meer of minder breede bindweefselstrooken gescheiden. Microscopisch komt deze verdeeling ook zeer duidelijk uit.

Bloedvorming is zeer fraai te zien. Eigenaardig is dat er kwabjes zijn waarin de bloedvorming geheel ontbreekt, terwijl deze wel voorkomt in kwabjes die er onmiddellijk aan grenzen en er vaak slechts door een smalle bindweefselstrook van gescheiden zijn.

Beeld 2. In een ander gedeelte van het gezwel zijn de woekeringsverschijnselen sterker. De tubuleuze (cysteuze) nieuwvorming is hier van dien aard, dat op sommige plaatsen papillen zijn ontstaan. De vacuolaire degeneratie is hier iets minder, zoodat het stroma wat smaller schijnt (fig. 8). In de groote lumina bevindt

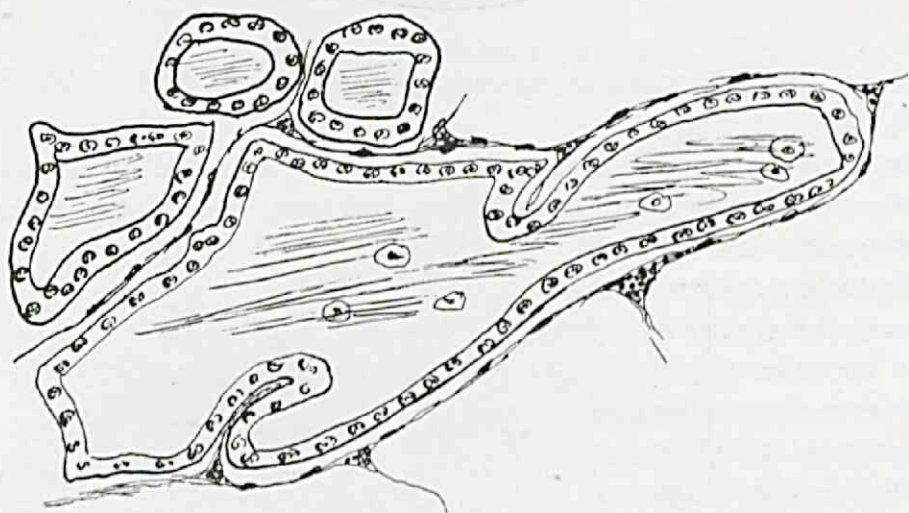


Fig. 8. Cysteuze verwijding der tubuli met papilvorming en gedesquameerde cellen.

zich een eiwitachtige massa met gedegenerieerde cellen. De gelijkenis met mammaweefsel in functie is zeer groot. Van bloedvorming is in deze blijkbaar sterker woekerende gedeelten niets te zien.

Beeld 3. Geheele kwabjes bestaan uit gelijkmatig gewoekerd epitheel en stroma, zonder organoïde bouw en vertoonen het beeld van een carcinoma medullaire. Men ziet hier een perivasculaire groei, gelijkend op die van wat men wel perithelioom noemt (fig. 9).

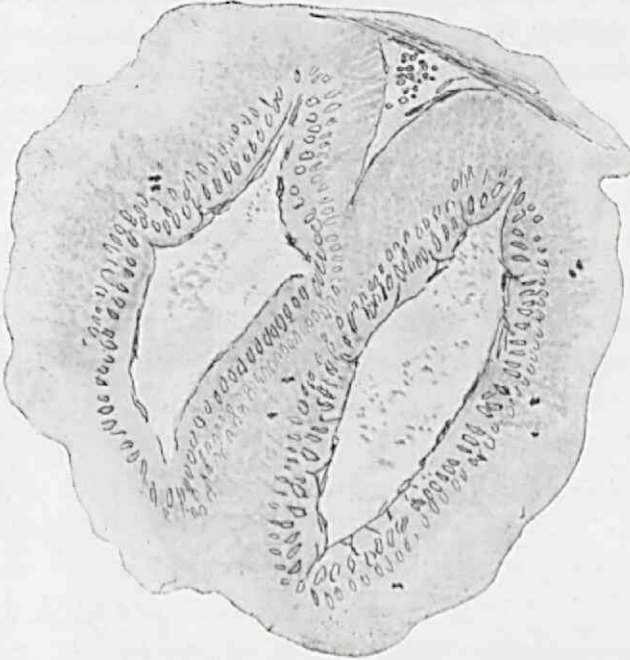


Fig. 9. Perivasculaire medullaire groei, met vele kerndeelingsfiguren.

Deze groeiwijze komt overeen met die, welke ook reeds bij het eerste geval beschreven is, met dit verschil dat van een groei in den vorm van perivasculaire trabekels niets te zien is (zie fig. 3). Dit wijst dus wel op een sterker woekering. Het weefsel heeft a.h.w. minder gelegenheid gekregen het meer normale karakter te bereiken. Men kan hier spreken van een belangrijk mindere rijpheid.

Verder wijst op een sterkere woekering en snellere groei, het veel grootere aantal kerndeelingsfiguren, dat hier te vinden is. De epitheelcellen groeien „en masse” om de capillair gebouwde bloedvaten, zonder dat men capillairen tusschen de cellen waarneemt. Deze groeiwijze werd in het eerste geval nergens aangetroffen.

Soms retraheert de celmantel ver van het centrale bloedvat. Dit is echter zeker een kunstproduct, dat ten gevolge van de fixatie optreedt.

In dit medullaire perivasculaire gedeelte is nergens bloedvorming te zien, hetgeen m.i. te verklaren is uit het feit, dat het gezwel hier te zeer anaplastisch is om de functie van embryonaal leverweefsel te benaderen. Het is niet onwaarschijnlijk dat alle groei-energie voor de snelle uitbreiding van het epitheliale element van het gezwel noodig is.

Omtrent den vorm van de epitheelcellen valt op te merken, dat

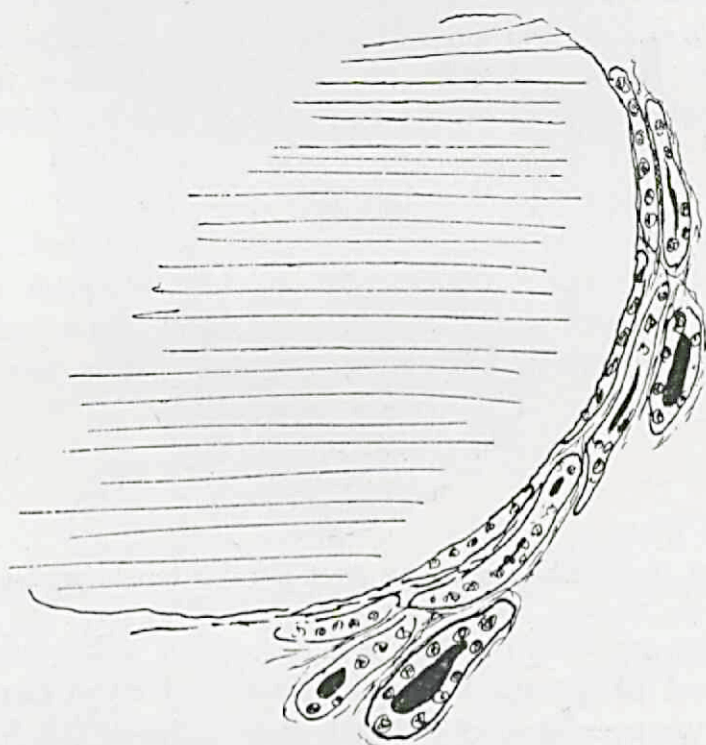


Fig. 10. Maligne groeiend gedeelte (gearceerd) verdringt het organoïd gebouwde deel.

deze langgerekter en spoelvormig is; ook zijn de afmetingen geringer dan in de organoïd gebouwde gedeelten.

Aan de periferie van deze medullaire kwabjes, ziet men vaak strooken met buisvormige structuur. Men vindt gedeelten waarbij tubuleus weefsel a.h.w. wordt ingeklemd tusschen twee kwabben medullair weefsel.

Het is van belang deze elkaar rakende vormen met elkaar te vergelijken en te zien of hier de eene vorm in de andere overgaat, dan wel of de eene door de andere verdrongen wordt. Gaat

men daarbij uit van de opvatting dat benigne groei wel in maligne groei kan overgaan en niet omgekeerd, dan kan men in een gezwel waar deze twee groeikwaliteiten naast elkaar voorkomen, het benigne gedeelte in den regel als het oudere beschouwen. (Meer ontwikkelde rijpere bouw pleit voor grootere benigniteit; onrijpe bouw en groot aantal kerndeelingen pleit voor maligniteit.) Wanneer men bovendien in de tubuleus gevormde gedeelten nog bloedvorming waarneemt, — hetgeen naar mijn meening wijst op een evenwichtiger ontwikkeling — dan kan men aannemen dat deze deelen meestal de oudste zijn. Ze worden door de medullaire gedeelten verdrongen. Een overgang van tubuleus in medullair weefsel ziet men niet. Bij kleine vergrooting ziet men een schijnbare overgang; inderdaad bestaat er echter een scherpe scheiding tusschen medullair- en tubuleus gedeelte. De expansieve groei van het medullaire kwabje drukt het aangrenzende tubuleuze kwabje in, zoodat de lumina in de lengterichting gestrekt worden (fig. 10). De as der tubuli komt loodrecht op de groeirichting van het medullaire gedeelte. Meestal worden de onmiddellijk aangrenzende lumina geheel dichtgedrukt. De cellen der tubuli zijn belangrijk smaller dan die van verder verwijderde buisjes. Dit is dus een bewijs dat de grootste groeidruk van het medullaire kwabje uitgaat. Midden in de snelgroeijende kwabjes worden nog wel enkele doorsneden van buisjes aangetroffen in welker onmiddellijke nabijheid nog verschijnselen van bloedvorming te zien zijn.

Onwillekeurig rijst hierbij de vraag hoe men deze naast elkaar voorkomende groeikwaliteiten beschouwen moet. Komen zij van den aanvang af naast elkaar voor, is dus de eene eigen aan een kiem met factor voor maligniteit, de andere aan een met factor voor benigniteit, of is benigne karakter in maligne overgegaan? Hoewel er niets te bewijzen valt, ligt het wel het meest voor de hand aan te nemen dat de maligne- uit den benignen groei ontstaat. Beschouwen we het gezwel als geheel, dan zien we daarin weefsel optreden dat andere elementen met rijperen bouw verdringt; zelfs zien we in dat snelgroeijende weefsel enkele tubuli die er op kunnen wijzen, dat op de plaats waar thans de atypische groei bestaat, een rijper weefsel geweest is. In deze meening worden we nog versterkt door verschijnselen van bloedvorming, kenbaar aan extracapillair gelegen donker gekleurde cellen. We krijgen den indruk,

dat het adenoom „ontaard” is. Deze ontaarding zou ik met *Borst* zóó willen opvatten, dat op een gegeven oogenblik blastomateus weefsel gevormd wordt, dat niet meer de kenmerken van evenwichtigen groei heeft, maar sterke atypie gaat vertoonen en steeds verder van de normale structuur gaat afwijken. *Borst* stelt zich voor dat bij dergelijke gezwellen maligne groeiende gedeelten optreden, die de neiging hebben de oudere goedaardige gedeelten te verdringen, zooals we ook hier hebben kunnen opmerken. Hij meent dat bij dergelijke tumoren de potentie tot ontaarding latent aanwezig is en slechts tijdelijk door locale of algemeene remming bedwongen is. Ook *Jaffé* heeft een dergelijke opvatting. Naar mijn meening echter is deze voorstellingswijze gewrongen. We zouden dan moeten aannemen, dat er cellen met goedaardige groeipotentie en zulke met zoowel goed- als kwaadaardige groeipotentie gevormd werden. Vanwaar deze willekeur? We moeten immers voor andere gezwellen, b.v. het lipcarcinoom, het experimenteele muizencarcinoom, enz., ook aannemen dat ze ontstaan uit oorspronkelijk normale cellen, die maligne groei-eigenschappen verkrijgen, welke niet latent aanwezig waren. Waarom zou men in oorspronkelijk goedaardige gezwellen het bestaan van een dubbele potentie aannemen, om de z.g. maligne ontaarding te verklaren? Naar mijn meening moet men, voor het ontaarden van een benignen tumor en voor het maligne worden van normaal weefsel, overeenkomstige oorzaken aannemen. Misschien kunnen we het maligne worden van een goedaardig gezwel eerder verwachten, omdat hier het blastomateuze milieu reeds bestaat.



Fig. 11. Vertakking van het bindweefsel, in capillair stroma overgaand. Ombuigingsfiguur van het bindweefsel.

Beeld 4. Een eigenaardig verschijnsel wijst erop, dat de groeirichtingen in den tumor zich herhaaldelijk wijzigen. Deze wijziging in groeirichting hangt vermoedelijk samen met den druk, welke door de kapsel, die de tumor omgeeft, en het omringende leverweefsel wordt uitgeoefend. Een uiting van dezen druk kan men zeer duidelijk zien in het volgende (fig. 11):

Een breede bindweefselstrook, die van de gezwelkapsel stamt en zich weer

in smallere schotten vertakt om tenslotte in het gezwelstroma over te gaan, buigt zich, vóórdat deze oplossing in het capillaire stroma plaats vindt, om, zoodat de richting der fibrillen tegengesteld aan die van de oorspronkelijke strook verloopt. Dit verschijnsel wordt m.i. teweeggebracht door verschil in groeisnelheid van bepaalde tumorgedeelten.

Bindweefselvertakkingen, zooals in fig. 11 afgebeeld, komen in minder uitgesproken mate ook in de normale lever voor. Hier gaan ze uit van de capsula Glissoni en leveren ten slotte het stroma

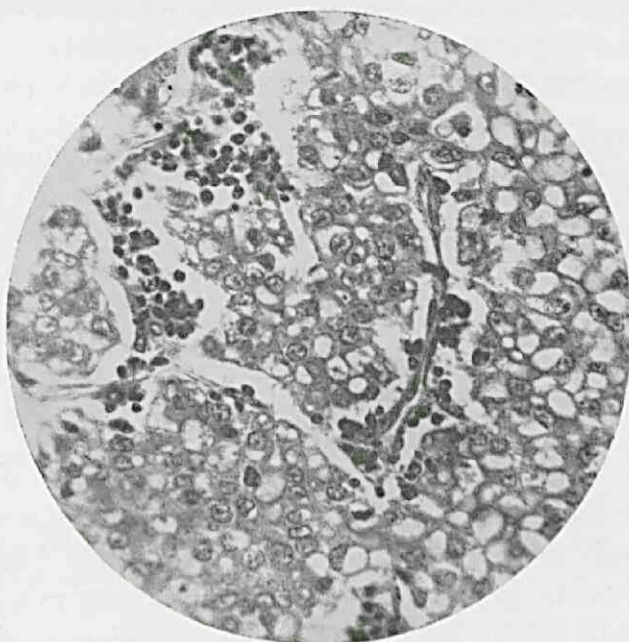


Fig. 12. Microfoto, vergr. 300 $\times$ (levergezwel schaa).
Overzichtsbeeld van haemopoëse (hypestrophische endotheelcellen, haemoponiën, haemoblasten, enz.) Het stroma vormt zijwaartsche vertakkingen.

voor de lever, evenals hier het stroma voor den tumor geleverd wordt. Bij het gezwel blijft ook het innige verband tusschen kapsel en parenchym bestaan. In de normale lever bestaat echter een evenwichtigheid tusschen de groei van kapsel en parenchym, terwijl die in den tumor blijkens de buigingen als bovenbeschreven, ontbreekt.

De leverkapsel zendt een capillair stroma tusschen de leverstrengen. Dit mesenchymateuze weefsel heeft in een bepaald stadium van het embryonale leven haemopoëtische eigenschappen. In het gezwel is dit gebonden zijn van haemopoëse aan pericapillair weefsel (mesenchym), zeer duidelijk (fig. 12). Telkens ziet men aan de

takjes van het stroma bloedvorming optreden, en wel volmaakt onafhankelijk van het epitheliale element.

In een voorloopige mededeeling, in de „Verslagen en mededeelingen van de Volksgezondheid”, schreef ik hierover: „Het beeld dat de haemopoëse vertoont, kan men vergelijken met den groei van druiven aan een tros, waarbij het mesenchymweefsel de rol van de takjes vervult.”

Beeld 5. Aan den rand van het gezwel bestaat infiltratieve groei in de kapsel en in het omringende leverweefsel.

In deze perifere gedeelten van den tumor ontbreekt bloedvorming.

Beeld 6. Uitgebreide coagulationecrose der medullaire gedeelten en verkalking in deze necrose. Bloedvorming heeft in deze necrotische velden, waarin men den perivasculairen groei nog herkennen kan, ontbroken. De necrose, die hier waarschijnlijk op belangrijke circulatiestoornissen berust, behoort tot de kenmerken van malignen groei.

De bloedvorming.

Hoewel in den eerst beschreven tumor en ook in de nog te beschrijven tumoren bij het schaap, de bloedvorming steeds fraai te zien was, biedt dit gezwel zoodanig overzichtelijke beelden, dat de haemopoëse in dit geval waargenomen, uitvoerig zal worden beschreven. Deze zal bij de nog volgende gevallen slechts worden aangeduid aangezien ze met de hier te geven beschrijving overeenkomt.

De haemopoëse is aan dit geval zoo goed te bestudeeren omdat tubuleuze bouw, hier hoofdzakelijk aanwezig, zich a.h.w. afzijdig ten opzichte der bloedvorming gedraagt. De scheiding tusschen stroma en parenchym, die in de embryonale lever, waar deze beide componenten innig met elkaar verweven zijn, zoo moeilijk te constateeren is, blijkt hier scherp uit te komen. In het eerst beschreven geval, waarin beelden te zien zijn, die vrijwel volkomen met die van de embryonale lever overeenkomen en waarin ook de haemopoëse in de nissen der trabekels plaats vindt, staat men voor dezelfde moeilijkheden als in de embryologie: de plaatsbepaling der haemopoëse is moeilijker, zóó zelfs, dat er strijd is omtrent de vraag, of

de bloedvorming uitgaat van het mesenchym, dan wel van het epithelium der normale embryonale lever. Ook wat de bloedvorming der gezwellen betreft, had ik bij de bestudeering van tumor I de neiging om met *Max Aron* e.a. aan te nemen, dat deze haar oorsprong in de levercellen vindt, bij tumor II kwam ik geheel daarvan terug.

Beschouwt men de capillairen uit het stroma, dan kan men bij de endotheelcellen verschillende typen opmerken. Sommige hebben nl. een langgerekte, bleeke en doorschijnende kern, terwijl andere in het bezit zijn van een meer bolvormige, met haemaluin donker gekleurde kern. In plaats echter van gekeerd te zijn naar het lumen van het capillair, ziet men de kern vaak gericht naar de buitenzijde ervan (fig. 13). Ook zijn er cellen, die a.h.w. op weg zijn zich van den buitenwand van het capillair los te maken. Ze zijn van langgerekten of polygonalen



Fig. 13. Haemogoniën aan capillairwand (buitenzijde).

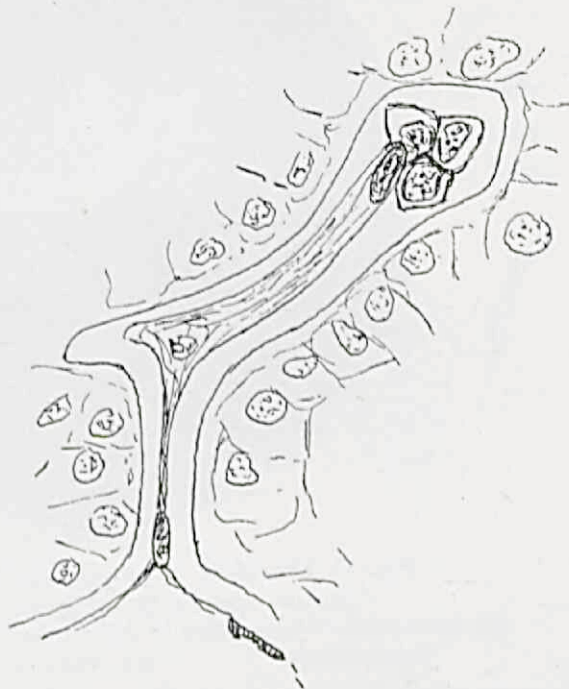


Fig. 14. Haemogoniën in sinus, aan buitenzijde van een capillair gelegen.

vorm en voorzien van een groote donkergekleurde kern. Ze vormen blijkbaar met den capillairwand een organisch geheel, aangezien ze bij de schrompeling, die tijdens de fixatie is opgetreden, met den capillairwand zijn medegegaan en niet met de levercellen (fig. 14 en 15).

Van dit postmortale verschijnsel kan men gebruik maken als argument voor de opvatting dat deze extracapillair gelegen cellen met het stroma samenhangen.

Men krijgt hier op eenvoudige manier een ontleding langs physico-chemischen weg, die men op andere wijze niet licht bereiken zou.

De grootste der pericapillaire cellen hebben veelhoekigen vorm en een duidelijk waarneembaar protoplasma. De kern is groot, rond tot ovaal en heeft een donker gekleurden rand, terwijl het centrale

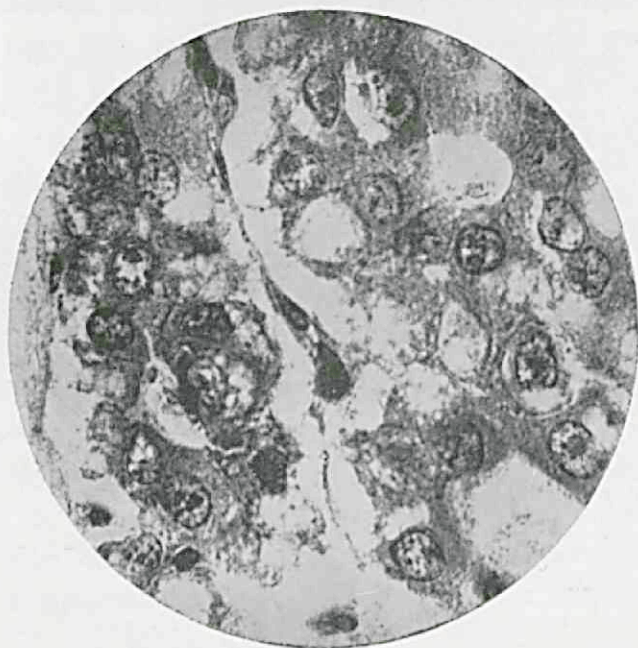


Fig. 15. Microfoto, vergr. 700 $\times$ (levergezwel schaaap).
Ontstaan van haemogoniën uit endotheelcellen
(verschillende differentiatie vormen).

gedeelte meer doorschijnend is en chromatine-korrels en -draden bevat (haem. eos.) (fig. 16 en 17). Vaak vindt men deze cellen in deeling en kan men allerlei stadia van karyokinese te zien krijgen. De grootste vormen ervan, die overeenkomen met de haemogoniën van *Mollier*, hebben een lichtere kern die meer blaasjesachtig is. Van deze cellen heb ik nooit met zekerheid een mitose kunnen vaststellen. Vrij zeker gaan ze over in de bovenbeschreven cellen met donkerder kern en minder protoplasma, die zich door karyokinese

vermenigvuldigen. Vaak liggen ze pal tegen den vaatwand en maken volkomen den indruk van getransformeerde endotheelcellen.



Fig. 16.

a. haemogonie.
grootste celbreedte
 8.25μ
langste as van de kern
 6μ

b. haemoblast.
grootste celbreedte
 6.75μ
middellijn kern
 5.25μ

c. haemoblast in mitose.

Meer naar de epitheelcellen toe, volgen de cellen met donkergekleurde kernen, zóódanig ten opzichte van de haemogoniën gelegen, dat de gedachte aan het ontstaan zijn uit deze voor de hand ligt. Zooals te verwachten is, liggen vaak beiderzijds van het capillair celgroepjes, die nu eens uitsluitend uit haemogoniën bestaan, dan weer uit een bonte mengeling van haemogoniën, haemoblasten, kernhoudende roode bloedcellen en erythrocyten (fig. 18). Wanneer men die vele celtypen vereenigd ziet is het groepje meestal groter. De kleinere groepjes bestaan bij onderzoek in serie in den regel uit haemogoniën (fig. 19) of uit cellen met donkerder gekleurde kern en minder protoplasma, die *Mollier* haemoblasten noemt (fig. 20). (De haemoblasten worden door hem weer onderverdeeld in haemoblasten I en II, hetgeen met de grootte samenhangt.)

In de extracapillaire celgroepjes komen haemoglobine-houdende cellen voor, met zeer donker gekleurde kern (pyknotisch). In enkele dezer cellen is de kern nog slechts even zichtbaar, blijkbaar verdwijnend.

In meerdere haemoglobine-houdende cellen worden kerndeelings-

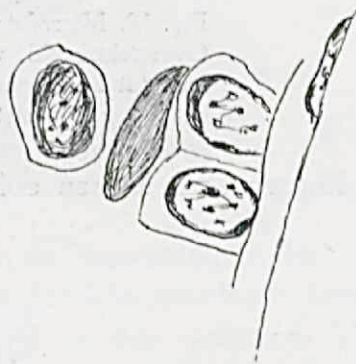


Fig. 17. Haemogoniën op capillairwand.

figuren waargenomen, die vaak zeer donker gekleurd zijn en gemakkelijk kunnen worden verward met karyorrhexis.

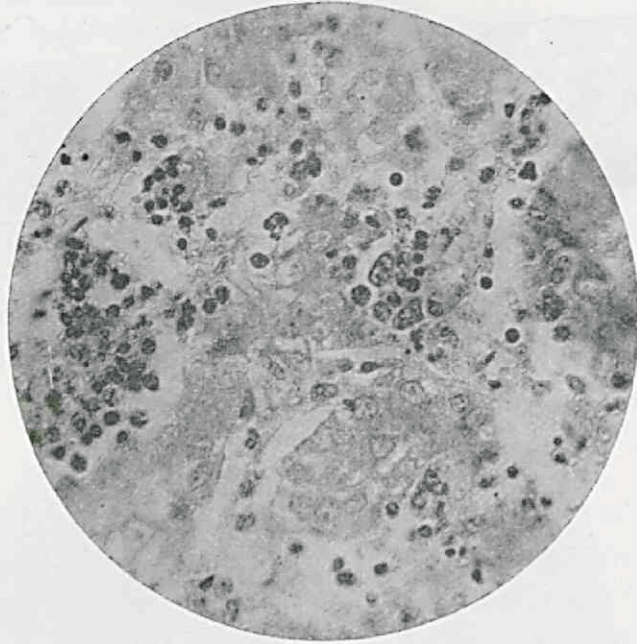


Fig. 18. Microfoto, vergr. $300\times$ (levergezwel schaap). Overzichtsbeeld van bloedvormend stroma, waarin men tot haemogoniën gedifferentieerde endotheelcellen ziet. (Giemsa kleuring.)

Reuzencellen komen ook hier weer in allerlei stadia van ont-

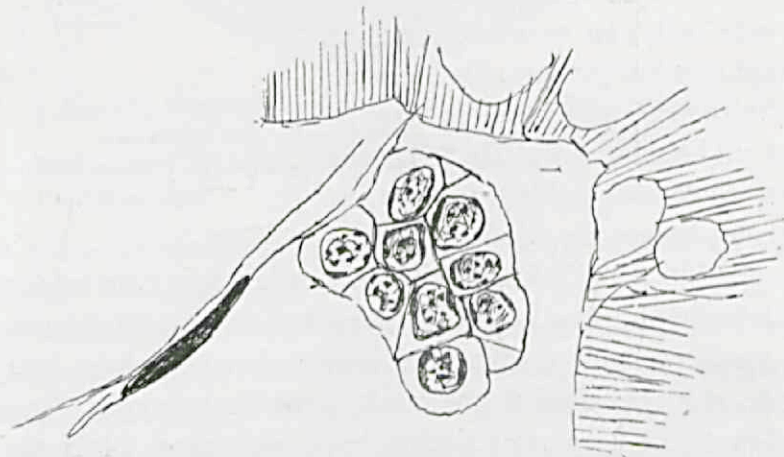


Fig. 19. Groepje extracapillaire haemogoniën (afmeting cel $9\ \mu$, kern $7.5\ \mu$).

wikkeling en verdwijning voor. Ze houden verband met het bloedsformingsproces en schijnen eveneens uit de capillairendotheliën te ontstaan, door herhaalde deeling van de celkern, waarschijnlijk langs amitotischen weg, aangezien ik nimmer een karyokinese bij

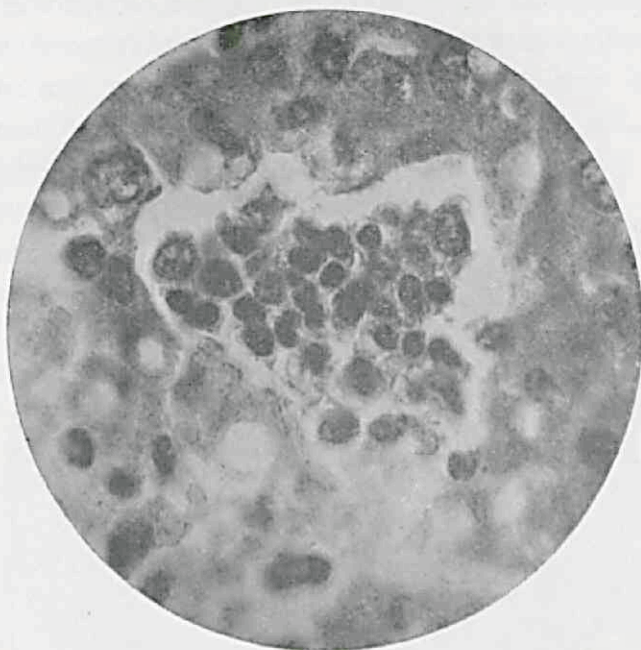


Fig. 20. Microfoto, vergr. 700 $\times$ (levergezweel schaap). Groepje bloedcellen in trabeculaire nis, in hoofdzaak bestaande uit haemoblasten (donkere kernen) en enkele haemogoniën (grootere cellen met lichte kern).

deze megakaryocyten te zien kreeg en de insnoeringen der kern op amitose wijzen. Zoo zouden zij dus dezelfde moedercel hebben als de haemogonie en waarschijnlijk zelfs uit deze ontstaan. Voor deze opvatting pleit de waarneming, dat er vele éénkernige reuzencellen worden gezien, die eigenlijk niets anders lijken te zijn dan hypertrophische haemogoniën. In deze eerste stadia worden reeds roode bloedcellen gefagocyteerd (fig. 21).

Voor een nauwkeuriger onderscheiding der verschillende celsoorten, die tot de bloedsvormende elementen behooren, is kleuring van praeparaten met een specifieke methode noodzakelijk. In hoofdzaak vond de methode van May Grünwald met Giemsa's kleurstof toepassing, daar de andere reeds vroeger genoemde methoden minder fraaie resultaten gaven en vaak omslachtiger waren.

De kleuring met Giemsa werd verricht op materiaal gefixeerd in Helly's vloeistof; in materiaal gefixeerd in formaline gelukt deze kleuring niet of zeer onvoldoende.

Bij deze kleuring blijkt in de eerste plaats zeer duidelijk de negatieve houding, die het epitheliale element tegenover de bloedvormende cellen inneemt. Terwijl n.l. de bloedvormende cellen bijna steeds een duidelijk gekleurde kern en een meestal goed

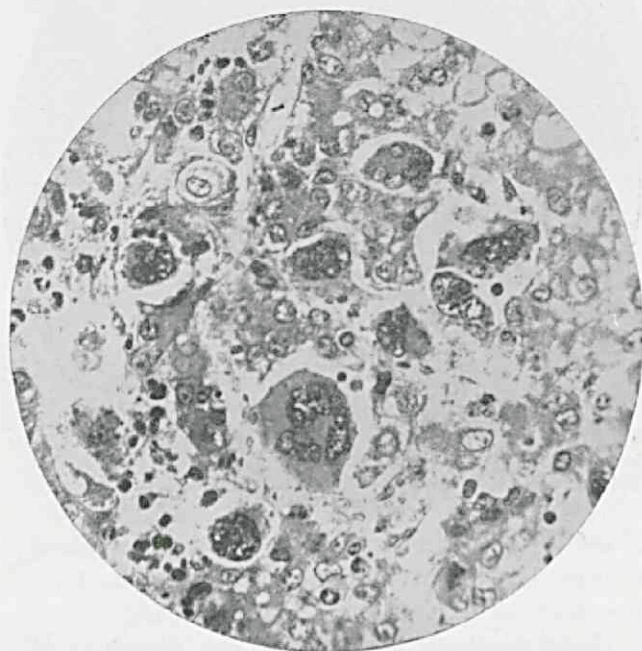


Fig. 21. Microfoto, vergr. 300 $\times$ (levergezwel schaap).
Verschillende ontwikkelingsstadia van megakaryocyten.
(Sommige met enkelvoudige ovale kern, andere met gelobde kern).

gekleurd protoplasma vertoonen, worden alle epitheelcellen gelijkmatig fletsrood (rose) gekleurd en neemt de kern slechts een zwak blauwe kleur aan. Tusschen de epitheelcellen en de grootste of kleinste bloedvormende cellen bestaat dan ook niet de minste coloristische overeenkomst. Hiertegenover zou echter kunnen worden aangevoerd, dat in een vroeger stadium dit verband wel bestaan heeft en dat, wanneer men maar een voldoende jeugdig stadium van het gezwel te onderzoeken kreeg, dit verband wel te vinden zou zijn.

Het histologisch onderzoek van den tumor geeft echter verschillende stadia der bloedvorming te zien, vanaf de haemogonie tot de erythrocyt. In een en dezelfde coupe kan men de geheele ontwikkelingsreeks vervolgen, waarbij men nooit een overgangsbeeld van een epitheelcel in een bloedvormende cel te zien krijgt, zooals door *Max Aron* voor de embryonale zoogdierlever wordt aangegeven.

De tegenstelling tusschen epitheel en haemopoëtisch stroma komt al heel duidelijk op den voorgrond waar de tumor een uitgesproken tubuleus karakter heeft aangenomen.

Er is naar mijn meening (en dit geldt voor al deze gezwellen), geen enkele aanleiding, aan een genetisch verband tusschen bloedvormende cellen en epitheliaal element te denken. Althans bestaat dit verband niet in directen zin.

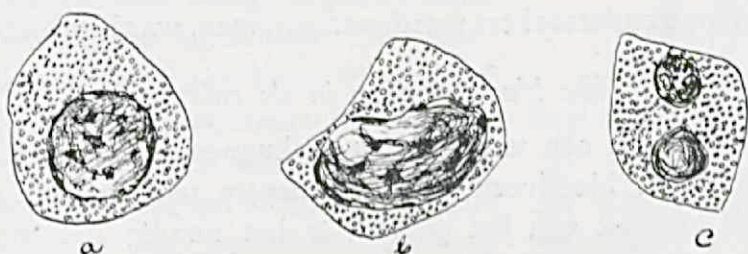


Fig. 22. Haemogoniën met eosinophile korreling.

Het blijkt dat niet alle cellen, die men in een met haemaluin-eosine gekleurd praeparaat gelijkelijk voor haemogoniën houdt, zich tegenover Giemsa's kleurstof hetzelfde gedragen. Er zijn n.l. haemogoniën te zien met groote blaasjesvormige, zich blauw kleurende kern, waarvan de chromatine vaak in korrels aan den rand gelegen is en de grootere chromatinelichaampjes meer in het centrale gedeelte der kern. Soms vertoont de kern een indeuking (zie fig. 22), soms ziet men in een cel twee kernen, die beide een donkerder blauwe kleur hebben dan die der eenkernige. In het protoplasma is een duidelijke *eosinophile korreling* aanwezig, waardoor men op de gedachte komt, dat de eosinophile leucocyten ook uit de haemogoniën ontstaan en hier een differentiatie van protoplasma en kern plaats heeft, daarna celdeeling, terwijl voor het ontstaan van erythrocyten opeenvolgende celdeelingen en differentiaties noodig zouden zijn.

De meeste haemogoniën missen echter de eosinophile korreling. Ze hebben een zwak rood, soms ook een zwak blauw gekleurd protoplasma, (dit wisselende kleuringsresultaat schijnt samen te hangen met het tijdstip waarop het weefsel wordt gefixeerd).

De haemoblasten hebben meestal een blauwgrijs of zwak rood gekleurd protoplasma en een donkerblauw gekleurde kern.

De erythroblasten hebben een zeer donker gekleurde kern en een sterk eosinophil protoplasma. Ze zijn belangrijk grooter dan de erythrocyten en worden vaak in mitose aangetroffen.

Bij de normoblasten kan men opmerken dat het zeer donkere en geschrompelde kerntje zich hoe langer hoe slechter kleurt en er op een gegeven moment niets meer dan een schim te zien is op de plaats waar het kerntje geweest is. Soms ziet men ook wel dat het kerntje in stukjes uiteen is gevallen (karyorrhexis) en opgelost wordt (lysis). Van een uitstooten van het geheele kerntje zooals door sommige onderzoekers wordt aangenomen, was hier niets te zien.

De bloedvorming in de ruimte.

Ten einde zich een voorstelling te kunnen maken omtrent de ligging van de bloedvormende celgroepjes ten opzichte van het epitheliale element van het gezwel, is het noodig dat men deze groepjes aan serie-coupen bestudeert.

De vorm der bloedgroepjes blijkt dan inderdaad veel overeenkomst met een druiventros te bezitten; ook blijkt een groepje dat bij beschouwing der enkele coupe slechts haemogoniën bevatte, inderdaad grootendeels uit deze cellen te bestaan. Echter ziet men ook wel verdere differentiatie-producten van deze. Eigenaardig is het verder te zien hoe een groepje vaak met het stroma meebuigt, zoowel in het vlak van de coupe als in de overige vlakken van de ruimte. Het blijkt, dat men vaak contact vindt tusschen bloedcelgroepjes, waar men dit in de enkele coupe niet verwachten zou. Hieruit kan men afleiden dat het bloedvormende weefsel een met het stroma *samenhangend geheel* vormt.

De voorstelling van het geheel wordt echter nog gemakkelijker wanneer men het epitheliale element nader in serie bestudeert. Men verkrijgt dan een beter inzicht in de verhouding tusschen epitheel en stroma.

Het blijkt dat de klierlumina, die men in de eerst gekozen coupe

als afzonderlijke, geheel door stroma omgeven doorsneden zag, in verder volgende coupes samenhangen (fig. 23).

Reproduceert men bepaalde gedeelten van eenzelfde gezichtsveld in opeenvolgende coupes door middel van plasticine en maakt men van de op elkaar passende lumina een afgietsel met gesmolten paraffine, dan blijkt het dat men te doen heeft met een vertakt buizensysteem, met een vertakte tubuleuze klier. Deze buizen zijn door stroma omgeven. De bloedcel-groepjes liggen om de buizen, deze soms spiraalvormig omvattend.

De lymphklier metastase.

Zooals bij de macroscopische beschrijving reeds was aangegeven, bevonden zich in de portale lymphklieren eenige oogenschijnlijk scherp omschreven metastasen. De metastasen waren lichter van kleur (grauwwit) dan het overigens normale lymphklierweefsel. Microscopisch onderzocht, blijken deze metastasen gezeteld te zijn in de periphere gedeelten der lymphklier, zooals te verwachten was.

Bij kleine vergrooting ziet men een gelijkmatigen bouw zonder dat men in staat is eenige organoïde structuur op te merken. Bij een vergelijking met den primairen tumor komt het beeld geheel overeen met het medullair-perivasculaire gedeelte. Buis- of strengvorming ontbreekt in alle metastasen. Ze groeien infiltratief destrueerend. De lymphfollikels worden geheel verdrongen. Soms vindt men niet ver van de periferie nog resten van de follikels geheel door tumorweefsel omgeven. Aan de randen der metastasen wordt nog wel aanduiding van een soliede alveolaire bouw gezien.

Zeer sterk zijn de verschijnselen van degeneratie, waardoor bijna alle cellen gevacuoliseerd zijn. Deze degeneratie blijkt bij onderzoek van met Sudan gekleurde preparaten, een vervetting te zijn. De geringe overblijfselen, die men van het lymphklierweefsel met



Fig. 23. Schematische voorstelling van buizen, stroma en bloedvorming.

name aan de randen der metastasen ziet, zouden doen vermoeden, dat ook hier bloedvorming plaats heeft. Bij nauwkeurige beschouwing van deze deeltjes lymphklierweefsel, ziet men echter, dat ze alle het type van lymphocyten bewaard hebben en nergens het polymorphe celtype vertoonen zooals dat bij de bloedvorming in den primairen tumor wordt aangetroffen.

Het is ook niet waarschijnlijk dat in de metastasen van een bloedvormenden tumor haemopoëse zou optreden, omdat in den primairen tumor, die zooals we aannemen een gemengd karakter draagt, slechts de maligne groeiende bestanddeelen zullen metastaseeren en dat zijn in dit geval de medullair-perivasculaire gedeelten. Daaromtrent hadden we reeds opgemerkt dat in verband met het maligne karakter, haemopoëse ontbreekt.

De tumorcellen vertoonen een groot aantal kerndeelingsfiguren.

Samenvatting.

De tumor bestaat uit epithelium met netvormig capillair stroma. De epitheliale vormen zijn tubuleus. De tubuli zijn vertakt en anastomoseeren onderling, zooals uit de bestudeering van seriën blijkt. Het epitheel der tubuli is eenlagig. In de lumina der buisjes bevindt zich een door eosine gelijkmatig rood gekleurde massa, waarin soms enkele kernen of gedegenerateerde cellen worden aangetroffen. Soms zijn de lumina der buisjes zóó wijd, dat ze het karakter van cysteuze verwijdingen aannemen, zelfs met papilvorming. De epitheelcellen zijn zeer vervet en daardoor sterk gevacuuliseerd. Bloedvorming is aanwezig, echter minder regelmatig verspreid dan in het eerste geval. Sommige gezwelkwabjes vertoonen in het geheel geen bloedvorming, terwijl dit wél het geval is in onmiddellijk daarnaast gelegen kwabjes, die er slechts door een smalle bindweefselstrook van gescheiden zijn.

Er komen gedeelten in den tumor voor, die het type van een medullair perivasculaair groeiend carcinoom hebben. De bloedvorming ontbreekt hier geheel. Het epithelium is rijk aan mitosen en is sterk anaplastisch.

Tubuleuze gedeelten worden door naburige medullaire gedeelten verdrongen. Hierbij ontstaat atrophie der aangrenzende tubuli, welker lumina zich loodrecht plaatsen op de groeirichting van het medullaire gedeelte.

Eigenaardige ombuigingen van stroma en parenchym wijzen op een bestaande disharmonie tusschen den groei van zekere gedeelten van het gezwel onderling en die van tumor en kapsel.

Op verschillende plaatsen ziet men necrose met verkalking. De necrotische gedeelten betreffen vrijwel uitsluitend de maligne groeiende kwabjes.

In preparaten gekleurd volgens May Grünwald laten de verschillende cellen der bloedvormende reeks zich gemakkelijk onderscheiden; deze zijn:

1. Groote protoplasmarijke cellen met groote ronde of ovale blaasjesvormige kern, waarvan de chromatine vaak in korrels aan den rand gelegen is en de grootere chromatinelichaampjes meer in het centrale gedeelte der blauw gekleurde kern liggen. In het protoplasma is soms een duidelijke eosinophile korreling aanwezig, in de meeste cellen ontbreekt deze en kleurt het zich zwak rood tot zwak blauw. De cellen met eosinophile korreling zijn waarschijnlijk voorstadia van eosinophile leucocyten. Deze beide celsoorten komen overeen met de haemogoniën van *Mollier*.

2. Cellen met blauwgrijs of zwak rood gekleurd protoplasma en een donkerblauw gekleurde kern. Ze zijn van kleinere afmetingen dan de eerstgenoemde cellen en worden vaak in mitose aangetroffen.

Ze komen overeen met de haemoblasten van *Mollier* en worden in twee verschillende grootten gevonden.

3. Cellen met sterk door eosine gekleurd protoplasma en zwartblauwe kern (haemoglobine-houdende cellen) die vaak in mitose gezien wordt (Erythroblasten).

4. Cellen met zeer donker blauw kerntje dat pyknotisch of dat verdwijnend is en dan steeds minder goede kleuring vertoont, of waarvan nog slechts een schim is overgebleven. Niet zelden ziet men ook dat het kerntje in stukjes uiteengevallen is.

5. Erythrocyten.

De bloedvormende celgroepjes bevinden zich extracapillair tusschen het stroma en de tubuli. Ze bestaan of uit één celsoort of uit meerdere. De haemogoniën liggen meestal het dichtst bij het capillair; de haemoblasten dichter bij het epitheel.

Een direct genetisch verband tusschen epitheel en bloedvormend element wordt niet gezien.

De lympklier-metastase heeft medullaire-perivasculaire bouw. De epitheelcellen zijn in hooge mate vervet, waardoor de structuur weinig overzichtelijk is.

Bloedvorming ontbreekt, hetgeen in overeenstemming is met het ontbreken der bloedvorming in de medullaire gedeelten van den primairen tumor. Het gezwelweefsel groeit infiltratief en destrueerend, zoodat van het lymphklierweefsel in de randgedeelten der klier nog slechts resten zijn overgebleven. Deze resten kunnen den schijn van bloedvorming wekken; ze blijken echter te bestaan uit dezelfde celletjes, die ook in het normale lympklierweefsel voorkomen, n.l. uit lymphocyten.

Diagnose: *Adeno-carcinoma hepatocellulare haematoplasticum*.

Derde geval.

Macroscopisch onderzoek.

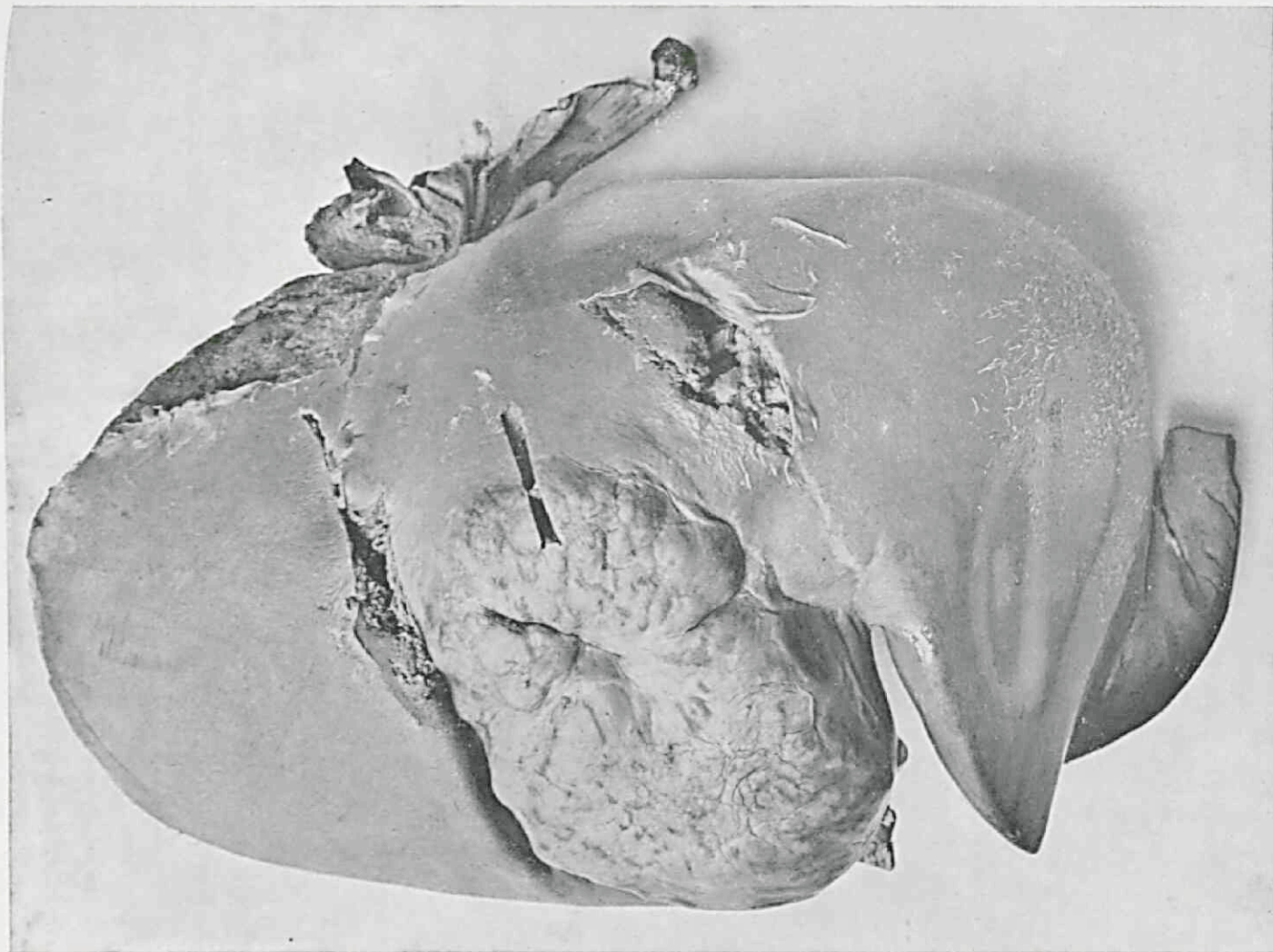
Levergezwel bij de keuring van een schaap gevonden, dat geen klinische verschijnselen had vertoond. Het gezwel bevindt zich in de *rechter leverkwab* en neemt vrijwel het geheele mediale gedeelte ervan in. Meer speciaal ligt het gezwel in het gedeelte tusschen de galblaas en de incisura, welke het rechter van het linker levergedeelte scheidt. Het blijft echter nog op eenigen afstand van de galblaas en wordt ter linkerzijde begrensd door een der hoofdtakken van de vena hepatica, die er onmiddellijk langs verloopt. De tumor is zuiver ovaal van vorm en vertoont aan de middenrifzijde een knobbeligen bouw. De knobbels varieeren van hennepzaad- tot boongrootte. Het geheele gezwel is omgeven door een kapsel, die pleksgewijs gevasculariseerd is. Op één plaats aan de middenrifzijde is het gezwel ingedeukt, door bindweefsel-retractie. Dit wijst op regressieve veranderingen in het gezwel.

Tusschen het tumorweefsel en het normale leverweefsel bestaat een scherpe grens in den vorm van een dunne kapsel.

Op doorsnede is het gezwel in velden verdeeld, die in grootte varieeren. Deze velden zijn alle min of meer duidelijk door bindweefsel van elkaar gescheiden.

De kleur van het gezwel is grauwwit met zwakroode nuanceering.

De consistentie is even vast of iets vaster dan die der normale lever.



Adenoma hepatocellulare haematoplasticum in de rechter leverkwab van het schaap (derde geval).

De lange as van het gezwel bedraagt 12 cM., de korte as 8 cM.

Aan de lever zijn geen veranderingen te zien; met name ontbreken cirrhotische, of parasitaire nieuwvormingen.

Metastasen in de lever, in de portale lymphklieren, of in andere organen zijn niet gevonden.

Microscopisch onderzoek.

Dit gezwel vertoont vrijwel overal het tubuleuze type, zoodat de beschrijving ervan, mede in verband met de minder fraaie beelden (rotting en daarna fixatie in formaline) en de overeenkomst met het eerste geval, kort kan zijn. Gedeelten met capillaire, nauwe en wijde lumina, wisselen elkaar af.

In het centrale gedeelte is sterke bindweefselvorming, waardoor het gezwelweefsel a.h.w. cirrhotisch is.

Bloedvorming is aanwezig, echter minder uitgebreid dan in de vorige gevallen. Hier en daar vindt men enkele groepjes haemogoniën en haemoblasten, die extra-capillair gelegen zijn, terwijl op sommige plaatsen ook enkele reuzencellen in regressie worden aangetroffen.

Samenvatting.

Tubuleuze tumor met netvormig capillair stroma, centrale regressie en bindweefselwoekering. Geringe uitbreiding van bloedvorming.

Diagnose: *Adenoma hepatocellulare haemotoplasticum.*

Vierde geval.

Levergezwel bij de keuring van een éénjarig schaap gevonden. Het dier had bij oppervlakkig onderzoek vóór de slachting geen opvallende ziekteverschijnselen vertoond en bood ook bij de sectie geen pathologische veranderingen, behalve een kippenei-groot knobbelig gezwel. Het is gezeteld aan de onderzijde van de vena cava caudalis, in het bovenst gedeelte van de *rechter* leverkwab, juist daar waar zich het processus caudatus van de lobus Spigheli bevindt en deze grootendeels zelf innemend. Ook deze tumor wordt aan één zijde onmiddellijk begrensd door een tak van de vena hepatica, zonder dat deze echter wordt doorgroeid. De capsula Glissoni bedekt het gezwel geheel. Op enkele plaatsen

onder de capsula is tusschen deze en het gezwelweefsel nog een smalle strook atropisch leverweefsel overgebleven. Op doorsnede blijkt de kapsel het geheele gezwel te omgeven, althans voor zoover dit met het bloote oog is vast te stellen.

Het gezwelweefsel is op doorsnede iets vaster van consistentie dan het normale leverweefsel en heeft een grauwwitte tint met roode nuanceeringen erin.

Het centrale gedeelte doet denken aan de hilus van een lymphklier, is vrijwel geheel tot bindweefsel geworden en ligt onder de sneevlakte. Vanuit dit bindweefselcentrum gaan schotten door het tumorparenchym, dat er bol omheen staat, als onder spanning. In het bindweefselcentrum, nabij het bolstaande parenchym, liggen nog enkele hennepzaad- tot gierstkorrelgrootte tumoreilandjes. Buiten de gezwelkapsel, in de nabijheid van het gezwel, lijkt tumorweefsel in een bloedvat te liggen. Dit is echter twijfelachtig.

De lever vertoont overigens noch cirrhotische, noch andere veranderingen.

Microscopisch onderzoek.

Opvallend is hier, zooals reeds bij de macroscopische beschrijving van het gezwel werd opgemerkt, de groote hoeveelheid bindweefsel, waardoor een verdeeling in kleine en zeer kleine veldjes heeft plaats gevonden en enkele gedeelten zelfs aan een scirrus herinneren. Het normale leverweefsel is verdrongen, men ziet nog verdrukte atrophische resten ervan te midden van het gezwelweefsel.

Over het geheel genomen komt de bouw van dit gezwel met die van het eerste overeen; men ziet nl. soliede, meerdere cellen breede epitheelstrengen, gelegen in een wijd vertakt capillair stroma. Er komen ook gedeelten in voor, die uit epitheliale vormsels met lumen bestaan. Deze lumina wijken echter in zooverre af van wat we in geval II gezien hebben, dat ze vaak zeer nauw zijn, terwijl de epitheelcellen cilindrischen vorm hebben, en hun kernen geheel basaal gelegen zijn (fig. 24). Wanneer men in preparaten, gekleurd met haemaluin-eosine, niet scherp toeziet, merkt men vaak het uiterst fijne capillaire lumen niet eens op en meent men met een soliede trabekel te doen te hebben. De overtuiging dringt zich dan ook aan ons op, dat deze lumina in soliede epitheeltrabekels ontstaan en dat de tubuli met wijdere lumina, zooals deze in voor-

gaande gevallen zijn beschreven, ontstaan zijn uit vormingen met zeer nauw lumen, doordat zich een afscheidingsproduct vormde dat niet kon worden afgevoerd (stuwing).

De beelden, die door verschillende onderzoekers in primaire leveradenomen bij den mensch zijn waargenomen en als „rozetten” zijn beschreven, zijn in dit gezwel zeer fraai te zien (fig. 25).

Bloedvorming is bijna overal in het gezwel overvloedig aanwezig, ook reuzencellen in allerlei stadia van ontwikkeling en degeneratie. Vaak worden ook roode bloedcellen in het protoplasma der reuzencellen gevonden.

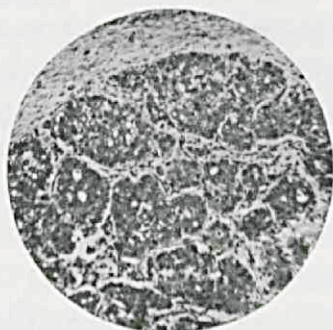


Fig. 24. Microfoto „Phoku”
 $\frac{1}{7}$ hom. immersie negat. lens L.
 Overzichtsbeeld van stroma en
 trabekels met lumina en hoog
 cilindrisch epitheel (tumor IV)
 (levergezwel schaap).

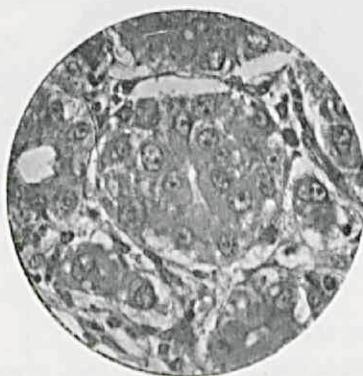


Fig. 25. Microfoto „Phoku”
 $\frac{1}{7}$ hom. immersie negat. lens H.
 „Rozet” met capillair lumen, door
 haemopoëtisch stroma omgeven
 (levergezwel schaap).

In de breede interstitia, die gevormd zijn ten koste van het epitheel, zijn nog dikwijls bloedvormende cellen overgebleven, die weinig verdere ontwikkeling in de haemopoëtische reeks vertoonen. Het zijn grootendeels cellen van het type der haemoblasten. Behalve deze celtypen treft men er ook enkele haemoglobine-houdende cellen aan. Blijkbaar hebben de bloedvormende cellen aan den druk van het woekerende bindweefsel, beter weerstand kunnen bieden dan het epitheel, hetgeen zou kunnen pleiten voor een eventueele beweeglijkheid van de bloedvormende cellen, waardoor ze zich naar het groeiende bindweefsel kunnen voegen. De reuzencellen, welke hier gevonden worden, laten bijzonderheden zien, die mij in de meening versterken dat ze tot de macrophagen behooren en zich

uit de haemogoniën ontwikkelen of althans van dezelfde cel afstammen, nl. van de vaatwandcel.

In het protoplasma van deze cellen vindt men naast goed gekleurde roode bloedcellen, schimmen ervan *die als donkere vlekjes (zwak rood gekleurd) vaak in groot aantal te zien zijn*. De kern der megakaryocyten is vaak buitengewoon groot, fantastisch van vorm, doorschijnend, met fraai netwerk en knooppunten van chromatine (fig. 26). Het protoplasma van deze vitaal uitziende cellen,

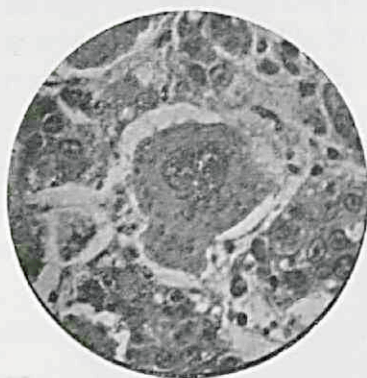


Fig. 26. Microfoto, „Phoku” $\frac{1}{7}$ hom. immersie, neg. lens H. Phagocyteerende megakaryocyt, in het protoplasma waarvan roode bloedcellen en -schimmen.

is sterk ontwikkeld. Vaak gaat donkerder kleur der kern met geringere hoeveelheid protoplasma gepaard. Soms lijkt het of naast de groote kernmassa nog enkele kleinere kernen afzonderlijk in het protoplasma liggen. In coupenseries echter blijken deze schijnbaar afzonderlijke kernen in den regel door een smalle uitlooper met het groote convoluut verbonden te zijn.

Het stroma van dit gezwel werd speciaal bestudeerd aan preparaten gekleurd volgens Mallory en afkomstig van weefselstukjes gefixeerd in de vloeistof van Helly.

In deze preparaten is buitengewoon fraai de verdeeling in regelmatig en onregelmatig gevormde veldjes te zien. Tevens is ook zeer duidelijk het vertakken van breede bindweefselstrooken in steeds smaller wordende strookjes, die ten slotte een fraai anastomoseerend netwerk vormen, in welks mazen het epitheliale element van den tumor ligt. Dit was echter ook reeds zichtbaar in preparaten gekleurd met haemaluin-eosine, of met haemaluin van Gieson. Wat in de volgens Mallory gekleurde preparaten treft, is het beeld bij sterke vergrooting, waarbij men fijne draden te zien krijgt, die tusschen capillairwand en epitheelcellen liggen. Naast de capillairwand, waarvan men niet eens altijd zeker is of men wel met een capillairwand te doen heeft, maar die dikwijls uit een aantal fijne, vaak onderbroken draadjes blijkt te bestaan, ziet men fijne, min of meer spiraalvormig verloopende draadjes, die parallel met de capillairen gelegen zijn. Het is juist in het verloop van

deze draadjes dat men de bloedvormende cellen ziet liggen. Bij Mallory kleuring laat zich dus weer duidelijker de extra-capillaire ligging dezer cellen in mesenchymateus weefsel vaststellen.

Het zijn niet alleen de fibrillen van het stroma, die met Mallory blauw gekleurd worden; ook de reeds vroeger beschreven lumina worden begrensd door een scherp afgeteekend blauw lijntje. Deze scherpe begrenzing is in preparaten gekleurd met haemaluineosine als een donkerrood lijntje zichtbaar, echter belangrijk minder duidelijk. De fijnste lumina worden met de kleuring volgens *Mallory* zóó fraai afgeteekend dat ze onmiddellijk in het oog vallen. Ook de instulpingen van het stroma in de nissen der epitheelbuizen en -strengen komen hiermede beter uit.

Het stroma dringt zeer ver in tusschen, de oogenschijnlijk aangesloten epitheelstrengen, soms midden in een dergelijke streng een verwijding en daardoor a.h.w. een lumen vormend (fig. 27). Treft men zoo'n lis van het stroma juist in dwarsrichting, dan ziet men het verband met den oorsprong van het stroma niet en lijkt het of men met een op zichzelfstaand lumen te doen heeft. Hoewel ik hierover geen zekerheid heb kunnen verkrijgen zou ik geneigd zijn aan te nemen, dat de scherpe begrenzing der lumina van het stroma afstamt.

Vaak ziet men ook blauw gekleurde draden over de epitheelcellen verlopen. Dit herinnert aan de opvatting van *Mollier* betreffende de embryonale lever n.l. dat daar gedurende een bepaald stadium een reticulum bestaat, dat a.h.w. strak om

de epitheelstrengen getrokken is. Neemt men dat hier ook aan, dan wordt tevens verklaarbaar, dat men vaak bloedvormende cellen ziet, die met het tumorepitheel in één vlak gelegen zijn, zonder dat deze nochtans in genetisch verband staan met de gezwelepitheeliën, zooals dit door *Max Aron* e.a. voor het embryonale leverepitheel wordt aangenomen.

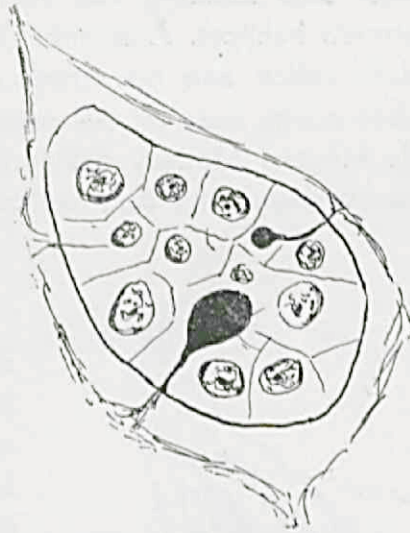


Fig. 27. Stroma met lumina der vrijwel soliede trabekels in verbinding staande.

Deze misvatting is des te gemakkelijker mogelijk naarmate het gezwel formaties te zien geeft, die den bouw van vroege stadia der embryonale lever nabij komen (soliede trabekels) (Zie: geval I).

In preparaten gekleurd met haemaluin-eosine of met Giemsa ziet men deze over het epitheel verloopende draden niet; desniettenstaande ziet men vaak haemopoëtische cellen temidden der gezwelcellen, m.m. embryonale levercellen. Deze schijnbeelden deden mij bij het onderzoek van het eerste geval ertoe overhellen, de haemopoëse van de epitheelcellen af te leiden.

Door de onvermijdelijke schrompeling worden bovendien meestal, bij de gebruikelijke fixatiemiddelen, de fijne fibrillaire verbindingen tusschen stroma en epithelium verbroken, zoodat ook daardoor de schijn gewekt wordt van een ontbrekend contact tusschen het netvormige stroma en het epithelium.

In de lumina der epitheelbuizen ziet men vaak een cel, die zich door haar kleuring van het epitheel onderscheidt en die tot het stroma behoort. Aanvankelijk was ik geneigd bij het vinden van deze cellen aan een artefact te denken, aan de mogelijkheid, dat deze cellen daar bij het snijden toevallig terecht gekomen zijn. In de volgens Mallory gekleurde preparaten ziet men echter dikwijls het verband van deze cellen met het peritubulaire weefsel (fig. 28).

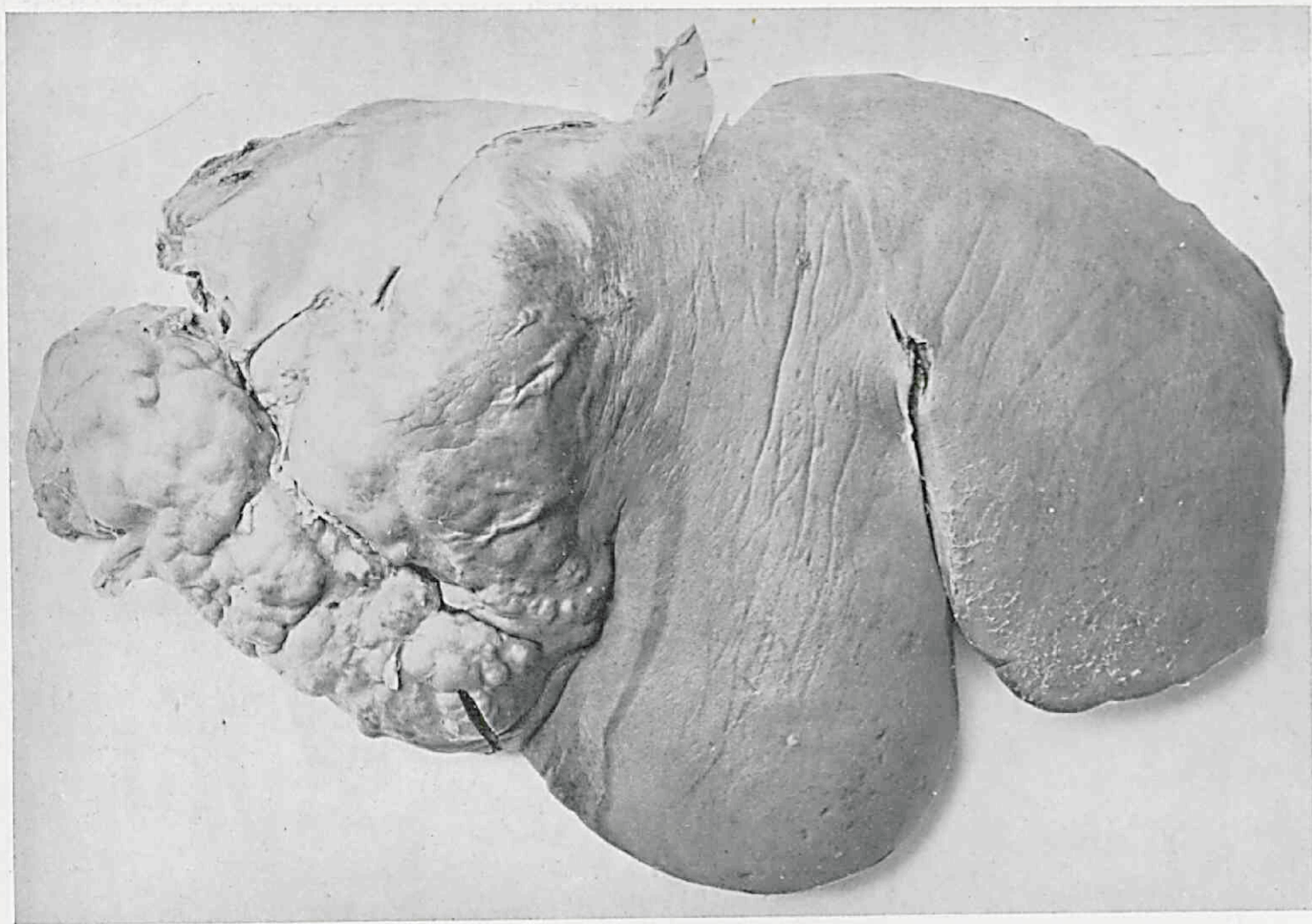
Samenvatting.

Tumor bestaande uit epithelium met netvormig capillair stroma. De epitheliale vormen zijn tubuleus en trabeculair. De trabekels zijn 4 tot 5 cellen breed. Er zijn tubuli met wijde en nauwe lumina (rozetten vorming). Soms ziet men in een oogenschijnlijk soliede trabekel een ter nauwernood zichtbaar capillair, dat in preparaten gekleurd met haemaluin-eosine door een scherpgeteekend rood lijntje begrensd wordt en zich in Mallory preparaten blauw kleurt.



Fig. 28. Epitheelbuis, waarin reticulum-cel.

In laatstbedoelde preparaten is het pericapillaire stroma als een fijndraderig netwerk te zien. In dit netwerk liggen de bloedvormende cellen. Het fibrillaire weefsel dringt zeer



Adeno-carcinoma hepatocellulare haematoplasticum in de rechter leverkwab van het schaap (vijfde geval).

ver in de oogenschijnlijk aaneengesloten epitheelstrengen, daarin a.h.w. een lumen vormend. Waarschijnlijk staat de scherpe begrenzing in verband met het stroma.

De blauwe draden, die men over de epitheelcellen kan zien verlopen, geven steun aan de meening, dat er om het epitheel der embryonale lever in een bepaald stadium een a.h.w. strak aangesloten reticulum bestaat. Hierdoor is verklaarbaar, dat bloedvormende cellen wel eens in één vlak met tumorepitheliën kunnen worden aangetroffen en aldus aanleiding tot verwarring omtrent de afstamming der bloedcellen kan ontstaan.

In de lumina der tubuli worden vaak cellen aangetroffen, die tot het haemopoëtisch weefsel behooren en die daarmede meestal door fijne fibrillen verbonden zijn.

Bloedvorming is bijna overal in het gezwel te vinden, ook reuzencellen in allerlei stadia van ontwikkeling en regressie. Het karakter van macrophagen treedt hier sterk op den voorgrond. Men vindt megakaryocyten met goed gekleurde roode bloedcellen en schimmen ervan, die in vacuolen liggen en nog slechts even rood gekleurd worden.

Diagnose: *Adenoma hepatocellulare haematoplasticum*.

Vijfde geval.

Macroscopisch onderzoek.

Lever afkomstig van een volwassen schaap, dat op het abattoir te Rotterdam gekeurd werd. Het tumorvrije levergedeelte vertoont geen enkele afwijking in kleur, noch in consistentie. De rechter leverkwab wordt bijna geheel ingenomen door een kinderhoofdgroote tumor, die zoowel aan de middenrifs- als aan de ingewandsvlakte van de lever zichtbaar is.

De geheele lever met gezwel weegt 2240 gram. Het gezwel heeft een hobbelige oppervlakte en is over het algemeen zachter van consistentie dan het normale leverweefsel. Enkele gedeelten voelen echter vaster aan. Op sommige plaatsen daarentegen is het gezwel zóó week, dat men er zeer gemakkelijk met den vinger door zou kunnen drukken. Waar het leverweefsel aan het gezwel grenst, is het atrophisch.

Op doorsnede valt de typische bouw op, die tot nu toe bij al

deze primaire tumoren werd waargenomen en die met zekerheid het primaire karakter van deze gezwellen laat vaststellen. Dit gezwel bestaat nl. uit een groot aantal kleine gezwellen, die door bindweefsel van elkaar gescheiden zijn. Aan den rand van den tumor is het bindweefsel soms zóó gering ontwikkeld, dat het den schijn heeft alsof het epitheel onmiddellijk aan het leverweefsel grenst, zonder daarvan door een kapsel gescheiden te zijn. Het centrale gedeelte van het gezwel bestaat grootendeels uit bindweefsel, waarin nog kleine epitheelilandjes zijn overgebleven. Het bindweefselrijke centrum zendt onregelmatige uitloopers in de perifere zônen van het gezwel, die rijker zijn aan epitheliaal weefsel. Onmiddellijk om het bindweefselcentrum bevindt zich een zône van necrotisch weefsel, dat een gummi-achtige consistentie heeft. In dit gedeelte treft men enkele haemorrhagische plekjes aan, terwijl het overigens een groenachtige tint heeft. Om deze necrotische laag volgt er een, die overwegend uit epitheliaal gezwelweefsel bestaat, waaromheen zich deels de capsula Glissoni, deels atrophisch leverweefsel als begrenzend laag bevindt.

In de onmiddellijke nabijheid van den tumor heeft zich blijkbaar een metastase gevormd. Er is tenminste geen verband tusschen deze hazelnootgrootte tumor en het grootte gezwel te zien. Metastasen in de regionale lymphklieren of in andere organen werden niet gevonden.

Zeër waarschijnlijk is het centrale bindweefselrijke gedeelte van het gezwel het oudste. Aannemende dat de voeding van dit gedeelte te wenschen heeft overgelaten, zal hier aanvankelijk necrose zijn opgetreden. Van het omringende bindweefsel uit, heeft bindweefselregeneratie plaats gehad. De hieromheen gelegen necrotische zône moet ook weer plaats maken voor bindweefsel, dat uit het centrum van het gezwel stamt; vandaar dat men breede stroken bindweefsel ziet, die naar de periferie smaller worden. De centrale bindweefselmassa is door een dikke bindweefselstreng met den tumorkapsel verbonden.

Op deze wijze wordt het gezwel, voortdurend verder necrotiseerend, van uit het centrum door bindweefsel vervangen.

Dergelijke centrale bindweefselnieuwvormingen werden in meer of minder sterke mate ook in de gevallen II, III en IV waargenomen.

De uitgebreide necrose en de aanwezigheid van een metastase in den lever, wijzen op het maligne karakter van het gezwel.

De kleur van het epitheliale weefsel is over het algemeen grauwwood.

Microscopisch onderzoek.

Ook deze tumor bevat weer epitheeltrabekels; ze zijn 4—5 cellen breed en gelijken op de trabekels, zooals ze reeds voor het eerste geval beschreven zijn. In enkele dezer trabekels is een zeer fijn lumen zichtbaar. Het stroma is smal en bestaat uit capillairen. In het epithelium zijn talrijke mitosen te zien. Overgang van trabeculo-tubuleuze groeiwijze in een perivasculaire-medullaire. Het grootste gedeelte van het gezichtsveld bij kleine vergrooting wordt hier ingenomen door gelijkmatig woekerend epitheel, met weinig stroma. Zeer groote necrotische gedeelten (coagulatienecrose) met verkalking. Perivasculaire radiaire groei (capillair, soms zeer nauw, soms wijd) zooals beschreven in tumor II, fig. 29.

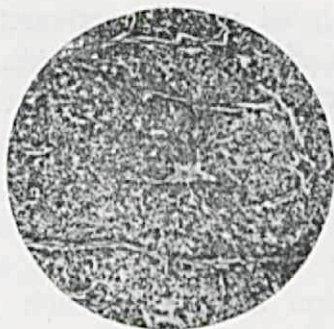


Fig. 29. Microfoto, „Phoku”
 $\frac{1}{7}$ hom. imm. negat. lens L.
 Perivasculaire groei.



Fig. 30. Microfoto, „Phoku”
 $\frac{1}{7}$ hom. imm. negat. lens L.
 Perivasculaire celmantels,
 daaromheen necrose.

In al deze gedeelten is geen spoor van haemopoëse te zien, ook worden hier geen megakaryocyten gevonden. Sterke vervetting van de epitheelcellen, waardoor ze smaller schijnen dan ze inderdaad zijn en het stroma daarentegen breder schijnt.

Waar perivasculaire en medullaire groei bestaat, kan men vrij zeker maligniteit aannemen. In dit verband pleit afwezigheid van bloedvorming ook voor maligniteit.

De epitheelcellen zijn hier ook weer veel onrijper dan in de zuiver adenomateuze gedeelten en hebben geringer afmetingen. Midden in de medullaire gedeelten vindt men necrotische plekken en bloedingen.

Het ligt voor de hand, dat in gezwellen met sterken groei, waarbij het voedende stroma slechts tot geringe ontwikkeling is gekomen, circulatiestoornissen optreden, die vettige degeneratie en ten slotte necrose ten gevolge hebben. De cellen, die onmiddellijk om het bloedvat liggen, vertoonen niet een zoo sterke degeneratie als de meer verwijderde, die veel sterker gevacuoliseerd en minder gaaf van aspect zijn dan de eerstgenoemde cellen. Blijkbaar zijn de voedingsomstandigheden van de cellen om het bloedvat gelegen de beste. De gunstige invloed van de nabijheid van het bloedvat laat zich in een sfeer van ongeveer 3 à 4 cellen breedte vervolgen. Men kan dit beeld (zie fig. 30) vergelijken met wat men bij de huid ziet: hier verkeerden n.l. ook de cellen, die het dichtst bij het voedende milieu gelegen zijn, in de beste condities (*stratum germinativum*).

Hieruit laat zich afleiden, dat de groei van de perivasculaire epitheelcellen uitgaat en dat deze groei zich radiaal uitbreidt. Het eerst zal men dan ook de regressie-verschijnselen en ten slotte de necrose zien op die plaatsen, welke het verst van het bloedvat verwijderd zijn. Inderdaad treft men uitgebreide necrotische gedeelten aan, waarbij zich alles in den toestand van coagulatie-necrose bevindt, behalve de bloedvaten met een smalle laag cellen erom, die hun normale kleurbaarheid en vorm nog betrekkelijk goed bewaard hebben.

Naast deze „maligne” gedeelten krijgt men beelden van rustigen groei te zien. De epitheeltrabekels zijn smaller, het organoïde karakter treedt meer op den voorgrond, waarbij smalle lumina in de trabekels en wijde buizen met eenlagige epitheelbekleding. Als uiting van den meer evenwichtigen groei, treden de verschijnselen van haemopoëse op in den vorm van enkele verspreide reuzencellen in het stroma, dat hier weer duidelijk ontwikkeld is en meer in harmonie met het epitheel blijkt te verkeerden. Terwijl hier overigens van bloedvorming niets is te zien, vindt men in enkele reuzencellen wel roode bloedlichaampjes, die waarschijnlijk gefagocyteerd zijn. In hoeverre dit wijst op een afgeloopen bloed-

vorming is niet met zekerheid te zeggen, maar hoogstwaarschijnlijk is dit wel het geval, te meer waar ook deze reuzencellen vaak zeer gedegenereerd zijn.

Slechts sporadisch wordt een enkel groepje haemoblasten gevonden, dat op een lymphocytenhoopje gelijk.

De epitheelstrengen kunnen eigenaardige beelden te zien geven, waarbij meerdere dezer strengen als vertakkingen uit één enkele ontstaan. Vaak zijn deze zich sterk vertakkende strengen zeer lang.

De oudste gedeelten van den tumor kunnen hoogstwaarschijnlijk evenzeer minder bloedvorming gaan vertoonen als de lever van het bijna voldragen foetus. Er is geen reden om ook niet hetzelfde aan te nemen voor het haemopoëtische proces, dat zich in het gezwel afspeelt. In de meest centraal gelegen gedeelten van het gezwel vindt men dan ook geen bloedvorming. In de maligne groeiende gedeelten ontbreekt deze — zooals reeds bij geval II werd opgemerkt — evenzeer. Alleen in sommige perifere gedeelten in afzonderlijke, door bindweefsel omgeven kwabjes, wordt haemopoëse gevonden.

Men is geneigd aan te nemen, dat er voor het tot stand komen der bloedvorming een zekere symbiose tusschen stroma en parenchym noodig is. Deze wijze van samenleven heeft alleen dan plaats, wanneer het chemisme van de tumorepitheliën aan bepaalde voorwaarden beantwoordt. Dit is klaarblijkelijk niet het geval wanneer de gezwelcellen oud worden en ook niet wanneer ze maligne eigenschappen verkrijgen.

Samenvatting.

Zeër groote, waarschijnlijk oude, tumor, die de geheele *rechter leverkwab* betreft. Uitgebreide bindweefselnieuwvorming in het centrum en eveneens uitgebreide necrose; slechts aan de periferie een zone van vitaal epitheliaal gezwelweefsel. In de onmiddellijke nabijheid van het groote gezwel bevindt zich een metastase.

Microscopisch zijn gedeelten te zien met perivasculairen en medullairen groei naast tubuleuze- en trabeculaire gedeelten. Bloedvorming alleen te vinden in geheel door bindweefsel omgeven aan den rand van het gezwel gelegen kwabjes.

In de necrotische gedeelten blijven de cellen, welke direct om de capillair gebouwde vaten gelegen zijn, het langst voor necrose

gespaard; hoe verder van het voedende bloedvat gelegen, des te meer de regressieve veranderingen der cellen gevorderd zijn.

Diagnose: *Adeno-carcinoma hepatocellulare haematoplasticum*.

Zesde geval

Gezwel gevonden in de lever van een één-jarig vrouwelijk schaap, dat bij oppervlakkig onderzoek gedurende het leven geen opvallende klinische verschijnselen had vertoond.

Bij de sectie werd een vervetting van de nieren en een parasitaire aandoening van de longen gevonden. De lever is in het tumorvrije gedeelte vervet, waardoor de teekening der levereilandjes duidelijker zichtbaar is. Ze is gelijkmatig gezwollen. De portale lymphklieren, die nog in de normale samenhang met de lever verkeerden, zijn gezwollen en eenigermate verhard, echter is met het bloote oog van metastasenvorming in deze klieren niets te bespeuren. Wel vertoont een der klieren bloedingen in het randgedeelte.

In het midden der lever, zich uitstrekkend in de rechter, maar het meest in de linker leverkwab, bevindt zich een zeer groote tumor, waarvan de grootste afmeting 20 cM. bedraagt, gemeten langs de horizontale as van de lever, de hoogte bedraagt 18 cM. en de dikte ongeveer 10 cM. Bij nauwkeuriger onderzoek blijkt echter ook deze tumor tot de rechter leverhelft te behooren en is de overwegend linksche ligging slechts schijnbaar. De localisatie van dit gezwel komt n.l. geheel overeen met die van het derde geval en is ook links van de galblaas, daarvan op enkele centimeters afstand verwijderd, terwijl het links begrensd wordt door de onmiddellijk erlangs loopende vena hepatica-tak en wel door dezelfde als in het derde geval, n.l. van links gerekend door den derden hoofdstam.

De leverkapsel is, waar deze over het gezwel verloopt, verdikt en heeft op enkele plaatsen een blauwachtig witte kleur. Het gezwel is hobbelig, bestaat uit een groot aantal grootere en kleinere knobbels, varieerend van erwt- tot appelgrootte. Aan de periferie bevinden zich de kleinste knobbels, terwijl de grootere en grootste centraal gelegen zijn; op enkele plaatsen zijn kleine bloedingen zichtbaar. Een gedeelte van het gezwel voelt hard en kraakbeenig aan, terwijl de tumor verder over het algemeen zachter van consistentie is dan het omringende leverweefsel. Bij insnijden blijkt

dit harde gedeelte te bestaan uit een halvevuist-groote bloed-uitstorting.

Over het geheel genomen is het gezwel scherp omschreven en heeft voor een gedeelte de vena porta als begrenzing, zonder deze echter ergens te perforeren. Aan de ventrale zijde van den tumor is het leverweefsel tot een smalle atrophische strook samengedrukt.

De sneevlakte is voor het grootste gedeelte gelijkmatig: groote gladde velden met eigenaardig gebogen, smalle bindweefselbegrenzungen, waaromheen kleinere kwabjes en kwabben, die in hun groeirichting met deze boogvormige begrenzing medegaan. Hier kan men met het bloote oog zien, wat in een der vorige gevallen reeds microscopisch beschreven is, n.l. het ombuigen van centraal groeiend weefsel wanneer er een disharmonie tusschen de groei van gezwel en kapsel of tusschen verschillende gedeelten van het gezwel onderling optreedt.

Op sneevlakte ziet men ondanks de groote afmetingen van het gezwel (het grootste der onderzochte gevallen bij het schaap) geen uitgebreide necrotische processen.

De kleur der boven het omringende leverweefsel uitstekende sneevlakte is grauwwood, evenals die van den eerstbeschreven tumor, waarop deze veel gelijk. De sneevlakte is eenigszins pasteus evenals van een zeer vervette lever. Strijkt men met den vinger-top erover dan blijft een doffe plek achter. Reeds bij beschouwing met het bloote oog moet een hooge graad van vervetting worden aangenomen. Enkele groene gedeelten doen aan de mogelijkheid van de aanwezigheid van galkleurstoffen denken.

Door de sterke ontwikkeling van het gezwel, is de rechter leverkwab geheel gediformeerd. Deze is nl. veel smaller geworden, wat vooral aan de viscerale vlakte duidelijk te zien is. De ductus cysticus is in een boog naar rechts gedrongen; ook het boven-gedeelte van de galblaas vertoont deze richtingsverandering. Galblaas zoowel als ductus cysticus zijn vrij van veranderingen.

Intra-, noch extrahepatische metastasen zijn gevonden.

Microscopisch onderzoek.

De beelden in bevriesmicrotoomcoupes komen in hoofdzaak met die van het vijfde geval overeen. Ook hier is uitgebreide vervetting en coagulatie-necrose en komen beelden voor, die op snellen groei

wijzen. Bloedvorming en reuzencellen worden veel gezien in de organoïd gebouwde gedeelten. Waar geen haemopoëse meer te zien is, worden nog wel reuzencellen gevonden. Deze reuzencellen zijn vaak pyknotisch; hun protoplasma is vaak kleiner dan in vroeger beschreven gezwellen. In het protoplasma bevinden zich resten van roode bloedcellen.

Vele tumorkwabjes zijn opgebouwd uit zuiver adenomateus weefsel, waarbij het epitheel grillig gevormde tubuli met wijde lumina laat zien, die soms cysteuze verwijdingen vertoonen.

Groote bloedingen en perivasculaire groei. In deze gedeelten ontbreekt bloedvorming.

Vele gezwelkwabjes met bloedvorming gelijken zeer veel op embryonaal leverweefsel.

De vervetting is in zóó sterke mate aanwezig, dat men uitgestrekte velden te zien krijgt, die een netstructuur vertoonen, waarvan de mazen door de resten van de epitheelcellen gevormd worden. Preparaten, gekleurd met Sudan III of Nijlblauwsulfaat, geven een grootdruppelige vervetting te zien. In de met Nijlblauwsulfaat gekleurde preparaten, wordt niet al het vet gelijkmatig rood gekleurd, soms zelfs kan men in één vetdruppel een donkere en een

lichte tinctie waarnemen, hetgeen doet denken aan de mogelijkheid dat hier zoowel isotrope als anisotrope vervetting bestaat.

In coupes gekleurd volgens Mallory, krijgt men zeer gedetailleerde structuren te zien. Het lumen der tubuli wordt begrensd door een blauw gekleurd min of meer gerafeld lijntje. Het lumen is echter niet steeds eenvoudig rond of ovaal, zooals men gewoonlijk in coupes, met haemaluin-eosine gekleurd, te



Fig. 31. Een tusschen de tumorepitheliën zich vertakkend uitgezet galcapillair.

zien krijgt, maar het vertakt zich tusschen de cellen van het buisje (fig. 31). Deze vertakkingen zijn het wijdst in de nabijheid van het

lumen en worden naar de basaalzijde van den tubulus steeds nauwer, zoodat de begrenzing ten slotte één enkel draadje schijnt. Dit draadje gaat weer over in het peritubulaire fibrillaire weefsel, dat te vergelijken is met „Gitterfasern”. Zooals reeds eerder beschreven is, bestaat er vaak door min of meer breede mesenchymstrooken een verband tusschen lumen en interstitium (fig. 33).

Dikwijls is ook een staafjeszoom te zien. In hoeverre deze staafjeszoom gedurende het leven bestaat, dan wel een kunstproduct is, waag ik hier niet met zekerheid uit te spreken (fig. 32). In den regel ziet men ze aan epitheelcellen, die gevulde lumina omgeven, welker inhoud zich van den wand getretraheerd heeft. De mogelijkheid bestaat, dat bij deze retractie een structuur aan de epitheelcellen ontstaat, die veel overeenkomst vertoont met staafjes.

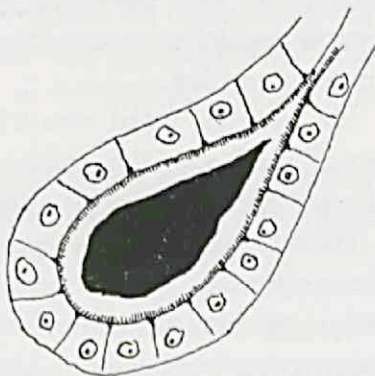


Fig. 32. Fijne staafjesvormige bekleeding der epitheelcellen.

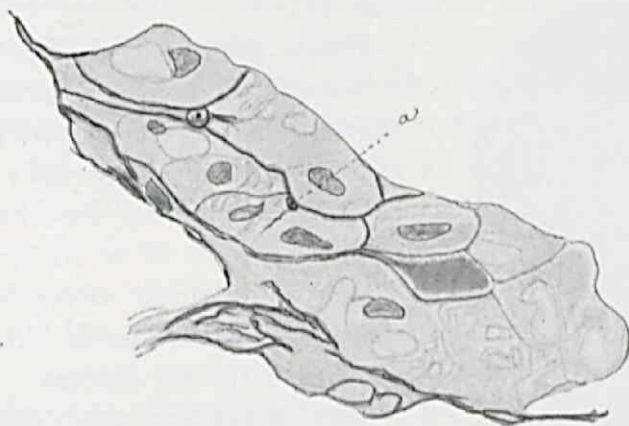


Fig. 33.

Lumen van tubulus, met door *Mallory* blauw gekleurden inhoud. Van dit lumen is een fijn draadje te vervolgen, dat bij *a* uitkomt in een fijn kanaaltje, waar meerdere cellen bij elkaar komen. In dit kanaaltje is een blauw stipje zichtbaar. Verder zijn de met het lumen samenhangende draden te vervolgen tot aan het peri-epitheliale stroma, waarin ze overgaan. (Teekening vervaardigd met het teekenprisma, naar een preparaat, gekleurd volgens *Mallory*.)

Oxydase reactie.

Bij eenige gevallen, en speciaal in dit geval, werd de oxydase-reactie op bevroesmicrotoomcoupes verricht, van materiaal, gefixeerd in 10 % formaline. Deze reactie werd toegepast om na te gaan of er onder de bloedvormende elementen cellen voorkomen, die op grond van een positieve reactie en mede in verband met hun morphologische eigenschappen, tot de myeloïde cellen gerekend kunnen worden.

De reactie werd verricht volgens de door *W. Schultze* aangegeven methode, die echter wel eens het bezwaar heeft, dat de blauwe kleur, bij positieven uitslag, in de omgeving uitloopt.

Het bleek, dat de grootere cellen der bloedvormende reeks (haemogoniën, haemoblasten I en II?), een positieve reactie te zien gaven en blauwe granula in het protoplasma herbergden, soms in zóo groote hoeveelheid, dat de kern erdoor bedekt werd. Van de fijnere histologische structuur is meestal niet veel meer te zien, zoodat men vaak gissen moet of men met haemogoniën of met haemoblasten te doen heeft. Ook worden vaatwandcellen met blauwe granula in hun protoplasma aangetroffen. De gezwel-epitheliën bevatten geen blauwe granula (fig. 34).

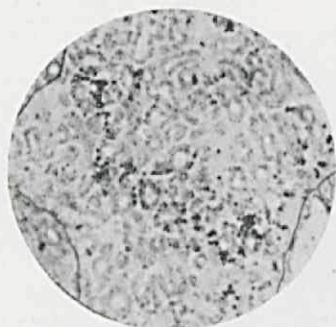


Fig. 34. Microfoto „Phoku”
 $\frac{1}{7}$ hom. immersie negatieflens
 L. Positieve oxydase-reactie
 (levergezwel schaap).

Soms ziet men in het lumen der tubuli ook een cel met positieve oxydase-reactie, waaruit, in verband met hetgeen reeds vroeger is gezegd omtrent de cellen in de lumina der tubuli, de waarschijnlijkheid is af te leiden, dat ze van mesenchymateuzen oorsprong zijn en verband houden met de bloedvormende elementen uit het stroma.

Het optreden van een positieve oxydase-reactie in de haemopoëtische cellen, en het ontbreken ervan in de tumor-epitheliën kan ook nog als argument gelden tegen de opvatting, dat de levercellen zelf de moedercellen der haemopoëtische reeks zijn.

Onderzoek van het vet der tumorepitheliën met het polarisatie-microscop.

Hierbij blijkt, dat in de epitheelcellen dubbelbrekende kristallen voorkomen, die na verwarming en volgende afkoeling de karakteristieke kruisfiguren te zien geven. Dit was reeds te verwachten bij de kleuring met Nijlblauw-sulfaat, waar zooals gezegd, niet alle vetdruppels zich homogeen rood kleurden. De dubbelbrekende kristallen bevinden zich in de vacuolen der epitheelcellen naast isotroop vet. Het anisotrope element is in belangrijk mindere hoeveelheid aanwezig dan het isotrope.

Het onderzoek van den inhoud der tubuli op eventueel aanwezige galbestanddeelen (cholestherine) door middel van gepolariseerd licht, gaf een negatieven uitslag.

De reactie van *Gmelin* op galkleurstoffen werd eveneens met negatief resultaat verricht. Wel meende ik soms een zwak groene kleur in den inhoud der tubuli te zien optreden, maar dit was zóó onzeker, dat ik daaraan geen waarde wil hechten.

Samenvatting.

Zeer groote tumor, welke zich zoowel in de linker als in de rechter leverhelft bevindt. Microscopisch treft men er alle beelden in aan, die reeds bij de voorgaande gevallen beschreven zijn, n.l. solide strengen, tubuli, perivasculaire- en medullaire groei, necrose, bloeding en bloedvorming. Oxydase reactie van de haemogoniën en haemoblasten(?) positief, daarentegen negatief van de gezweleptitheliën.

De begrenzing der lumina wordt zichtbaar in preparaten, gekleurd volgens *Mallory*, als een blauw lijntje, dat met het periepitheliale fibrillaire weefsel verband houdt. Soms is aan de epitheelcellen een naar het lumen gerichte staafjeszoom op te merken. De mogelijkheid, dat deze staafjes kunstproducten zijn, is niet uitgesloten.

Met het polarisatie-microscop onderzocht, blijkt er naast isotroop-, ook anisotroop vet in de vacuolen der epitheelcellen voor te komen, echter slechts in een betrekkelijk geringe hoeveelheid.

De inhoud der tubuli bevat geen dubbelbrekende bestanddeelen, hetgeen pleit tegen de galachtige natuur ervan. Ook verloopt de reactie van *Gmelin*, op dezen inhoud, negatief.

Diagnose: *Adeno-carcinoma hepatocellulare haematoplasticum.*

HOOFDSTUK III

BLOEDVORMING IN PRIMAIRE HEPATOCELLULAIRE LEVER ADENO-CARCINOMEN BIJ HET RUND

De vraag doet zich voor of ook bij andere dieren, in soortgelijke gezwellen als van het schaap, bloedvorming is te vinden. Daardoor zou de betekenis van deze bevinding in waarde stijgen; dan zou blijken dat bloedvorming in deze gezwellen niet slechts een eigenaardigheid van het schaap is, maar misschien een eigenschap van overeenkomstige gezwellen bij meerdere zoogdieren. Hierdoor zou weer de mogelijkheid ontstaan, den oorsprong van al deze gezwellen van uit één standpunt te bezien.

Hoogland, die in zijn belangrijk proefschrift over het primaire levercarcinoom bij de dieren, een beschrijving geeft van een twintigtal bij de verschillende huisdieren (hond, kat, rund, paard, enz.) voorkomende levergezwellen, diagnostiseert ze als adeno-carcinoom of als adenoom. Van vele dezer gezwellen worden fraaie microphotographische afbeeldingen gegeven. Bij deze afbeeldingen zijn in verband met mijn onderzoekingen vooral opvallend, die, welke van de gevallen D 1736 en D 1638 gegeven worden (geval III en IV), wegens de treffende overeenkomst met de beelden der door mij beschreven gevallen bij het schaap. Men ziet hier nl. ook een uitgesproken capillair stroma, dat een netwerk vormt, welks mazen worden opgevuld door massieve epitheliale vormsels, waarin echter vaak na toepassing van een speciale kleurmethode (galcapillairenkleuring volgens *Schultze*) fijn-capillaire lumina te zien zijn.

Uit de uitvoerige beschrijving waarvoor naar het bovengenoemde proefschrift verwezen zij, ontleen ik het volgende:

„De lever is afkomstig van een geslacht rund (D. 1736) in vrij goeden voedingstoestand en is sterk vergroot; doorzaaid met tumoren van verschillende grootte. In de *rechter*¹⁾ leverhelft vindt men een

¹⁾ Cursiveering van mij (Fr.).

dubbelduistgrooten, sterk gekwabden tumor, bovendien enkele tumoren van aardappelgrootte en zeer veel kleinere, tot juist zichtbare toe, verdeeld in de lever. De allergrootste vertoonen een geringe bindweefselkapsel, terwijl vrijwel alle scherp begrensd zijn ten opzichte van het leverweefsel en als regel een compressie van het omringende leverweefsel te zien geven."

„De groote galgangen zijn matig verdikt en verwijden en bevatten distomen en detritus."

Microscopisch bestaat de tumor uit epitheelstrengen door een capillair stroma omgeven. In de strengen vindt men hier en daar, doch betrekkelijk zeldzaam, kleine ronde of iets gerekte holten, die op het eerste gezicht aan vacuolen doen denken, doch waaromheen als het ware een bepaalde groepeerings der tumorcellen bestaat, nl. met de kernen van de holten afgekeerd.

Zooals uit de beschrijving blijkt, komt de bouw van deze primaire levertumor overeen met dien, welke bij de meeste van de bovenbeschreven gezwellen van het schaap wordt aangetroffen.

Het lag voor de hand, om ook hier aan de mogelijkheid van het voorkomen van bloedvorming te denken.

Dr. *Hoogland* was zoo welwillend mij, met toestemming van professor *Schornagel*, de reeksen van microscopische preparaten van twee zijner gevallen van levercarcinoom bij het rund ter inzage af te staan. (D. 1736 en D. 1638.)

Het bleek mij nu, dat bloedvorming in deze beide gezwellen aanwezig was. De beelden, welke ik te zien kreeg, kwamen geheel overeen met die, welke ik voor het schaap beschreef. De uitgebreidheid der bloedvorming was echter geringer dan meestal bij het schaap werd gevonden. Zoo zag ik, behalve de cellen der bloedvormende reeks, ook, echter sporadisch, megakaryocyten.

De reden, waarom met name in het gezwel D. 1736 weinig uitgebreide bloedvorming werd waargenomen, moet gezocht worden in den vermoedelijk grooteren ouderdom er van en in het, over het algemeen, maligne karakter.

Deze redenen zijn door mij ook reeds ter verklaring aangevoerd voor het pleksgewijs ontbreken van bloedvorming bij eenige der schapengezwellen.

De leeftijd van het rund D. 1736 is niet bekend.

Het rund D. 1638 was 6 jaar oud en had, ook weer in de

*rechter leverhelft*¹⁾, een ongeveer dubbelvuistgrootte tumormassa, van grijswitte kleur en vrij weke consistentie. *Hoogland* heeft in dezen tumor, tusschen de gezweltrabekels, eilandjes waargenomen, die hem op het eerste gezicht doen denken aan infiltraathaardjes en die ook eenigszins op het infiltraat in de cirrhotische levergedeelten gelijken. „Bij nader onderzoek echter blijkt het, dat deze haarden meestal niet uit ontstekingscellen bestaan, althans men kan de cellen niet bij de bekende typen onderbrengen. Men vindt hier kleine celletjes (3—6 mikra) met een donkere ronde kern en een plasma, dat vaak eosinophil lijkt, soms meer oranje-rood gekleurd is.”

Hoogland is geneigd, hier op grond van de door mij beschreven bloedvorming in soortgelijke tumoren bij het schaap en de onderzoekingen van *Peyron* bij den mensch, te denken aan bloedvorming.

De reeds gegeven beschrijving van de bloedvorming in de primaire levergezwollen bij het schaap, ontslaat mij van het geven eener geheel analoge beschrijving der bloedvorming in de rundergezwollen. Ik meen ermede te mogen volstaan met erop te wijzen, *dat bij het rund primaire hepatocellulaire tumoren voorkomen, die in hun bouw volkomen op die van het schaap gelijken en waarin eveneens bloedvorming gevonden wordt.*

¹⁾ Cursiveering van mij (Fr.).

HOOFDSTUK IV

LITERATUUR BETREFFENDE HET PRIMAIRE LEVER- CELLEN ADENOOM EN -ADENOCARCINOOM BIJ HET SCHAAP

Omtrent de primaire epitheliale levergezwellen bij het schaap, is in de literatuur nog slechts weinig te vinden. Het meerendeel der oudere beschreven gevallen is hoogst onvolledig en onvoldoende uitgewerkt, terwijl vaak een beschrijving van den histologischen bouw geheel ontbreekt.

Gilruth vermeldt een geval, dat bij keuring werd gevonden. Het schaap verkeerde in goeden voedingstoestand en alle organen, met uitzondering van de lever, waren normaal. In de middelste kwab van de lever, onder de kapsel en ongeveer in het midden, was een groote circumscripte tumor aanwezig, die blijkbaar geheel was ingekapseld. Op doorsnede bleek het gezwel uit een zeer zacht, roodachtig grijs weefsel te bestaan, dat uit kwabjes was opgebouwd, die gemakkelijk konden worden verwijderd.

Bij microscopisch onderzoek werden smalle epitheelbuizen gezien, bestaande uit groote cellen. Deze cellen waren sterk gevacuoliseerd en geleken niets op normale levercellen. In de omgeving was het leverweefsel atrophisch, blijkbaar door druk van de nieuwvorming.

Uit deze beschrijving valt op te maken, dat men hier zeker met een primaire epitheliale levertumor te doen heeft. De kleur, de consistentie, de gekwabde bouw, de kapsel, die het gezwel omgeeft, wijzen erop, dat deze tumor overeenkomt met de verschillende door mij beschreven gezwellen. Ook de microscopische structuur, nl. tubuli, opgebouwd uit sterk gevacuoliseerde groote epitheelcellen, wijst in deze richting.

Over de diagnose wordt door den schrijver niets vermeld; ook

wordt niet gesproken over eventuele benigniteit of maligniteit. Een vergelijking met een metastatisch niercarcinoom doet aannemen, dat *Gilruth* het gezwel voor kwaadaardig houdt. De ligging van het gezwel komt overeen met die van de gevallen 3 en 6 door mij beschreven.

Hodgson beschrijft een geval van een cysteus carcinoom in de lever van een schaap. De lever wordt bijna geheel door gezwelweefsel ingenomen, terwijl het leverweefsel overigens geheel cirhotisch is. Op sneevlakte ziet men in den tumor cysten en solide weefsel van grijsachtiggele kleur. De compacte gedeelten van het gezwel zijn over het algemeen bolvormig. Wanneer deze compacte knobbels de grootte van een kers bereiken, verweken ze centraal en worden tot cysten, die bloed en detritus bevatten. De galblaas en de galgangen zijn intact, maar de portale lymphklieren vertoonen metastasen. Het geheele dier is slechts weinig vermagerd en vertoont geen icterische verschijnselen.

Een microscopisch preparaat van een klein knobbeltje vertoont typische celnesten van epitheliaal karakter, ingesloten door een duidelijk uitkomend netwerk van capillair stroma.

Wegens het ontbreken der overige ingewanden, kon niets omtrent een eventueel voorkomen van metastasen in andere organen worden vermeld. De schrijver is van meening hier hoogstwaarschijnlijk met een secundair carcinoom te doen te hebben. Uit deze beschrijving valt niet met zekerheid op te maken of hier een primair dan wel een secundair gezwel aanwezig is. De groote uitgebreidheid van den tumor en de — zij het ook zeer onvolledige — microscopische beschrijving, pleiten wel voor het primaire karakter. Voor de bestudeering van de primaire epitheliale levergezwellen bij het schaap heeft deze mededeeling slechts weinig waarde.

Het door *Koch* beschreven geval, betreft zonder twijfel geen primair levergezwel, zoodat een uitvoerige vermelding ervan hier achterwege kan blijven.

Kitt vermeldt in zijn handboek het voorkomen van adenomen in de lever van het schaap en beschrijft ze als noot- tot ei- tot vuistgroote gezwelhaarden, die enkelvoudig of multipel midden in het leverweefsel liggen, scherp begrensd zijn en vaak de Glissonsche kapsel onregelmatig omhoog duwen. Het gezwelweefsel is grauw-wit tot geelachtigrood, zeer week en promineert boven de snee-

vlakke. Soms echter is het sterk met bindweefsel doorwoerd. De macroscopische beschrijving wordt vergezeld door een fraaie afbeelding van een carcinoom in de lever van het schaap, echter ontbreekt een microscopische beschrijving. Opmerkelijk is het feit, dat de afgebeelde tumor zich in de *rechter* leverhelft bevindt.

Joest vermeldt in zijn handboek een geval van leverceladenoom ter grootte van een kinderhoofd. Primair levercarcinoom werd ook door hem bij het schaap waargenomen. Over deze gezwelsort der huisdieren zegt *Joest* in het algemeen, dat het meestal omvangrijke nieuwvormingen zijn, die gewoonlijk scherp tegenover de omgeving zijn afgegrensd, vaak een geheele kwab beslaan, soms zelfs bijna de geheele lever. Meestal is het gezwel door kleine dochterknobbels omgeven (rund), die langs de intrahepatische bloed- en lymphbanen tot stand komen. De serosa bekleeding is vaak verdikt en vaatrijk. De oppervlakte is hobbelig, de kleur grauwwit, grauwegeel, of grauwrood, soms geelbruin of geelgroen. De consistentie is vrij stevig of week; in het laatste geval bestaat soms pseudofluctuatie.

De sneevlakte vertoont meestal een scherp tegen de omgeving begrensde tumorweefsel, dat eenigszins promineert. Het gezwel kan haemorrhagiën, vervetting en necrose in de centrale gedeelten vertoonen.

De levercelcarcinomen komen bij de zoogdieren en de vogels voor en bestaan uit epitheelcellen, die op levercellen gelijken; echter zijn de tumorcellen meestal iets grooter dan de normale levercellen; hun cytoplasma wordt anders gekleurd, terwijl de kern en het kernlichaampje(s) duidelijker uitkomen.

De epitheelcellen voegen zich aaneen tot solide alveool- of strengachtige nesten, omgeven door weinig bindweefsel of capillairen (carcinoma solidum).

In andere gevallen vormen de kankercellen onregelmatige buizen met min of meer sterk ontwikkelde lumina, die galbestanddeelen kunnen bevatten. De carcinomen met balken- en buizentype worden door velen adenocarcinomen genoemd. De carcinomen met buistype vormen de overgang tot de galgangcarcinomen. Deze door *Joest* voor de primaire epitheliale levergezwellen bij de huisdieren in het algemeen gegeven beschrijving, past ook zeer goed voor die van het schaap in het bijzonder. Getoetst aan de beschrijving, welke door *Hoogland* wordt gegeven van de bedoelde gezwellen bij het rund,

blijkt ze ook hier zeer wel van toepassing te zijn. De opmerking echter, dat carcinomen met buistype den overgang vormen tot de galgangcarcinomen, lijkt mij vooralsnog eenigszins gewaagd, aangezien het nog de vraag is of men geheel gerechtigd is van een overgang te spreken tusschen eerstbedoelde typische gezwellen en het eveneens typische galgangcarcinoom. In de door mij beschreven gevallen bij het schaap werden nooit beelden gezien, die het bestaan van zulke overgangen kunnen demonstreeren.

Joest heeft een geval van levercarcinoom bij het schaap beschreven, waarbij het rechter $\frac{2}{3}$ deel van de lever door een gezwel wordt ingenomen, dat zich nagenoeg van den dorsalen tot den ventralen rand uitstrekt. De nieuwvorming blijkt de lever in haar volle dikte te hebben doorgroeid. De oppervlakte van het gezwel is onregelmatig gekwabd; de kleur grauwood en de consistentie iets zachter dan die van normaal leverweefsel. In tegenstelling met hetgeen *Joest* omtrent de begrenzing der levercarcinomen in zijn handboek zegt, vertoont deze nieuwvorming geen scherpe begrenzing. De sneevlakte is grauwood, verdeeld in knobbels van verschillende grootte, door bindweefsel van elkaar gescheiden. Geen metastasen, ook niet in de lever zelf; geen distomatose. Microscopisch bestaat het gezwel uit polygonale levercellen met vrij groote, chromatine-arme, blaasjesvormige kern. Mitosen worden in matig aantal gevonden. Structuur van acini ontbreekt. Hier en daar treden in het gezwelweefsel lymphocytenhaardjes op, die scherp begrensd zijn.

Joest vat het gezwel op als een carcinoom (carcinoma solidum).

De microscopische afbeelding, door *Joest* gegeven, komt geheel met die van door mij beschreven gevallen overeen. Het is echter geen zuiver carcinoma solidum, hetgeen men bij nauwkeurig bezien van deze afbeelding gemakkelijk kan opmerken, aangezien men meerdere trabekels aantreft, waarin zich een nauw lumen bevindt. Dit door *Joest* beschreven gezwel behoort dus ook tot den trabeculo-tubulairen vorm van de primaire levergezwellen.

De lymphocytenhaardjes, die *Joest* vermeldt, en waarvan hij geen nadere beschrijving geeft, zijn naar alle waarschijnlijkheid centra van haemopoëse.

Volgens *Joest* zijn de primaire levergezwellen voor het meerendeel van ontwikkelingsstoornissen af te leiden (hamartiën), hetgeen

door hem ook voor de adenomen wordt aangenomen. Hij geeft daarvoor echter geen nadere motiveering.

*John*e vermeldt in een jaarrapport een door hem waargenomen geval van carcinoom in de lever van een schaap. Deze vermelding heeft echter slechts statistische waarde, omdat een beschrijving ontbreekt.

Trotter vond ook enkele gevallen van primair adenocarcinoom bij het schaap. De meeste schapen, bij welke hij gezwollen zag, verkeerden in goeden voedingstoestand, enkele waren vermagerd. Volgens hem is in den regel slechts één gezwel aanwezig, dat in een *willekeurig* deel van de lever gezeteld kan zijn. Een min of meer duidelijke bindweefselkapsel bevindt zich meestal tusschen tumor en lever.

Of inderdaad de meening van *Trotter*, dat de gezwollen in ieder willekeurig gedeelte van de lever kunnen zetelen, juist is, of wel dat bepaalde factoren van invloed kunnen zijn op de localisatie, zal later worden besproken.

Parascandolo vond bij een schaap, dat sedert vier maanden ziek was, klinisch een levertumor, dien hij operatief verwijderde. Het gezwel bevond zich in de *rechter* leverkwab en was kippenei-groot. Een maand na de operatie was het schaap weer volkomen hersteld.

Bij microscopisch onderzoek bleek het gezwel een carcinoom te zijn.

Hoewel men, zonder een uitvoerige microscopische beschrijving van het geval, geen zeker oordeel kan hebben, lijkt het, in aanmerking genomen de kleine afmetingen van het gezwel, aannemelijker dat we hier te doen hebben met een adenoom, zooals ook *Hoogland* reeds heeft vermoed.

Brieg beschrijft een levergezwel bij het schaap, dat gevonden werd in de *rechter* leverkwab. De nauwkeurige beschrijving heeft vrijwel uitsluitend betrekking op het macroscopische beeld. Dit gezwel was 14 cM. lang, 13.5 cM. breed en 7 cM. dik en had een knobbelige oppervlakte. Het tumorweefsel promineerde boven de sneevlakte en had een consistentie, welke ongeveer met die van normaal leverweefsel overeenkwam. De over het algemeen bleekgele kleur gaf den indruk, dat het tumorweefsel sterk vethoudend was. De leverlymphklieren bevatten geen metastasen.

Microscopisch bleek het gezwel een leveradenoom te zijn. Verdere mededeelingen omtrent het microscopische beeld ontbreken.

HOOFDSTUK V

BESCHOUWINGEN OVER EN NAAR AANLEIDING VAN HET ADENOMA EN ADENOCARCINOMA HEPATO- CELLULARE HAEMATOPLASTICUM BIJ HET SCHAAP

Zooals uit het voorafgaande literatuuroverzicht blijkt, is aan het primaire leveradenoom en adenocarcinoom van het schaap tot heden slechts weinig aandacht geschonken, niettegenstaande, zooals thans gebleken is, juist deze gezwellen bij het schaap een belangrijk studiemateriaal vormen, waaraan vele belangrijke vraagstukken kunnen worden vastgeknoopt. Immers, wanneer we onze kennis van deze gezwellen bij het schaap, vergelijken met die, welke men over soortgelijke tumoren bij den mensch in den loop der jaren verkregen heeft en met de beschrijvingen door *Hoogland* van overeenkomstige tumoren van het rund gegeven, ziet men al spoedig, dat een nadere bestudeering, vooral uit een oogpunt van vergelijkende pathologie, noodzakelijk is.

Thans volgt een samenvattende beschrijving van het macroscopisch aspect der tumoren en van het microscopisch aspect van elk der opbouwende elementen, in verband met de voornaamste gegevens uit de literatuur der dierlijke en menschelijke pathologie.

A. Het Macroscopische Beeld der Gezwellen.

Voor de beschrijving van het macroscopische beeld der gezwellen is het vrijwel onverschillig, of men met een adenoom of met een adenocarcinoom te doen heeft. De beelden, welke men in beide gevallen te zien krijgt, komen zóózeer met elkaar overeen, dat men zonder meer meestal niet in staat is te zeggen, of een bepaald gezwel goed- dan wel kwaadaardig is. De meeste dezer tumoren zijn nl. vrij scherp omschreven, hetgeen in verband staat met de meestal aanwezige bindweefselkapsel, die het geheel omgeeft. Deze kapsel

kan eenigermate in dikte variëeren, is echter in den regel niet meer dan enkele mM. dik en is te beschouwen als gedeelte van de Glisson'sche kapsel. Meer dan eens kan men opmerken, dat zich tusschen tumorweefsel en kapsel op sommige plaatsen een smalle strook atrophisch leverweefsel bevindt, te kennen aan de donkerbruine kleur.

Soms is de kapsel, ter plaatse waar de tumor aan de oppervlakte van de lever raakt, of zelfs er boven uitsteekt, zóó dun, dat de kleur van het tumorweefsel er door schemert; soms echter is de dikte zoodanig, dat men slechts een blauwachtige of melkwitte kleur ziet. De kapsel kan aan de oppervlakte in mindere of meerdere mate gevasculariseerd zijn.

Steeds vertoonen de gezwellen een onregelmatig hobbelig aspect, en herinneren aan hersenen, omhuld door het harde hersenvlies. De consistentie is meestal weeker dan van normaal leverweefsel, behalve wanneer zich veel bindweefsel in den tumor heeft ontwikkeld.

Op doorsnede ziet men, hetzij een vrijwel homogene vlakte, die boven de snee vlakte van de lever promineert en waarin door bindweefselstrooken een verdeeling is aangebracht, of men ziet talrijke, in grootte sterk varierende velden en veldjes, als uiting van even zoovele knobbels en knobbeltjes, waaruit het gezwel is opgebouwd. Deze verdeeling wordt tot stand gebracht door een gecompliceerd bindweefselnet, dat verband houdt met de tumorkapsel. De mazen van dit onregelmatige netwerk van bindweefsel worden door tumorweefsel opgevuld. Wanneer het gezwel geen regressie vertoont, liggen de grootste knobbels in het centrale gedeelte en de kleinste perifeer. Bestaat er echter centrale regressie, waarna bindweefselvermeerdering is opgetreden, dan kunnen ook centraal zeer kleine haarden worden aangetroffen (cirrhosis van het gezwel).

Is er weinig verdeeling door bindweefsel op de snee vlakte te zien, dan is de consistentie van het gezwel zeer week en komt overeen met die van hersenweefsel.

De kleur varieert nogal sterk; deze kan n.l. zijn: grauwwood en eenigermate gemarmerd, grauwwit, grauwgeel, geelwit, soms pleksgewijs groenachtig, of met die van pancreasweefsel overeenkomend. Alle beschreven gezwellen vertoonen in meer of minder sterke

mate vervetting van het parenchym, waardoor de sneevlakte meestal een matglanzend aspect heeft, er opaque uitziet. In enkele gevallen ziet men in het centrum uitgebreide necrose en bindweefselnieuwvorming. Soms is deze bindweefselnieuwvorming zóó uitgebreid, dat het gezwel een indeuking vertoont, zooals vaak bij gezwollen en specifieke ontstekingen gevonden wordt. Ook worden wel uitgebreide bloedingen waargenomen. Sommige dezer bloedingen kunnen zelfs een groot gedeelte van den tumor beslaan en tot ware haematomen worden. Wanneer men macroscopisch necrotische gedeelten ziet, kan men vrijwel zeker maligniteit aannemen, terwijl ook bloedingen erop kunnen wijzen. Ook kan men aannemen, dat de aanwezigheid van kleine knobbeltjes in de tumorkapsel een uiting van maligniteit is.

Zoo zijn er dus wel enkele macroscopische kenmerken te vinden, die maligniteit doen vermoeden. Het ontbreken dezer kenmerken sluit echter een kwaadaardig karakter niet uit.

Intra-hepatische metastasen ontbreken meestal. In één geval werd metastaseering in de portale lymphklieren gevonden, zonder intra-hepatische metastase; in een ander geval werd één intrahepatische metastase gevonden (althans voor zoover het onderzoek van het preparaat een beoordeeling toeliet). Ook wordt een uitbreiding in de continuïteit waargenomen, te kennen aan kleine, knobbelige gezwelspruitsels, welke in het omringende leverweefsel dringen en van elkaar gescheiden zijn door smalle strookjes atrophisch leverweefsel. Soms ziet men onmiddellijk om deze uitspruitsels een laagje bindweefsel. Ook deze groeiwijze wijst op maligniteit van het gezwel.

De grootte der tumoren kan varieeren, tusschen die van een aardappel (of kleiner, afhankelijk van het stadium waarin men ze aantreft) en die van een manshoofd. Omtrent de maten, welke deze gezwollen kunnen bereiken, laat zich echter weinig met zekerheid zeggen, aangezien de onderzochte gevallen steeds afkomstig waren van schijnbaar gezond geslachte dieren. Om dezelfde reden is ook geen zekerheid te verkrijgen omtrent het al of niet constant voorkomen van metastasen. Met nadruk zij erop gewezen, dat het tumorvrije leverweefsel geen cirrhosis, noch andere veranderingen vertoont.

Over het algemeen komen de macroscopische kenmerken van deze hepatocellulaire gezwollen bij het schaap overeen met de ken-

merken, welke door *Siegenbeek van Heukelom*, *Goldzieher* en *v. Bokáy*, *Ribbert*, *Yamagiwa (Kika)* e.a. voor overeenkomstige gezwellen bij den mensch worden opgegeven. *Yamagiwa* geeft als kenmerk voor het parenchym-carcinoom tegenover het galgang-carcinoom, het voorkomen van intrahepatische metastasen naast een grooteren primairen tumor. Dit werd in één geval ook bij het schaap gevonden.

B. Het microscopische beeld der gezwellen.

1. *Het Parenchym en het Stroma.*

In de adenomen en adeno-carcinomen der schapenlever komen dezelfde microscopische beelden voor. In den regel vinden we parenchymcellen, die groote overeenkomst vertoonen met levercellen. Ze zijn echter meestal grooter, hun plasma, in preparaten gekleurd met haemaluin eosine, is meestal licht van kleur. Ze kunnen gerangschikt zijn in strengen ter dikte van 1 à 2 cellen en vormen dan trabekels die, ook wat hun lengte betreft, veel gelijken op normale levertrabekels; de normale radiaire rangschikking ontbreekt echter vrijwel steeds. Soms komen echter ook zeer lange, zich dichotoom vertakkende en weer anastomoseerende epitheelstrengen voor. Men krijgt een veel onregelmatiger beeld te zien dan in een normale lever. De smalle trabekels gelijken, ook al door het ontbreken van radiaire rangschikking, veel op de balkjes in vroege ontwikkelingsstadia van de embryonale zoogdierlever.

De trabekels kunnen echter ook meerdere (b.v. 4 à 5) cellen breed zijn. Vaak ziet men dan een ander kenmerk van de embryonale lever tijdens de bloedvorming optreden, n.l. eigenaardige uithollingen in de zijvlakten der trabekels. Deze uithollingen zijn het best te vergelijken met nissen in een muur, zijn soms zelf weer voorzien van een zijnis, waardoor 2 loodrecht op elkaar staande uithollingen in de trabekel te zien zijn.

Deze tumoren met typisch embryonale leverbouw, bezitten een capillair stroma, dat een fraai netwerk vormt, in welks mazen de strengen en trabekels gelegen zijn. Dit stroma vormt zijtakken, uitspruitingen in de nissen der trabekels en voltooit aldus de groote overeenkomst met de embryonale lever; want ook hier houden deze nissen verband met de haemopoëse. Ze ontstaan waarschijnlijk door een druk, die een uitspruiting van het stroma op de tumorcellen uitoefent. De lumina der capillairen zijn soms zeer nauw;

ook wijde bloedsinussen komen voor, als in de embryonale lever. Ze liggen of vrijwel onmiddellijk tegen de epitheelstrengen aan, of er van gescheiden door een zeer fijn fibrillair laagje. Dit laagje wordt duidelijker bij meerrijige trabekels, die soms radiaal gerangschikt kunnen liggen om een capillair gebouwd wijd bloedvat, aldus veel overeenkomst vertoonend met de om de centraal vene radiaal gelegen trabekels in het normale levereilandje.

Tubuli en rozetten.

Vaak ziet men in de tumortrabekels een zeer fijn, opvallend scherp omgrensd kanaaltje. Dergelijke kanaaltjes zijn in formaline-preparaten, gekleurd met haemalun-eosine, reeds vrij duidelijk te zien. Ze worden tot de meest voorkomende epitheliale vormsels in deze tumoren, nl. tot de tubuli. Deze buizen vormen een vertakt stelsel met onderlinge anastomosen. De breedte der lumina kan zeer sterk variëren, soms kan men zelfs spreken van cysteuse verwijdingen. De wanden dezer tubuli zijn vrijwel steeds met een éénlagig epitheel bekleed, dat soms met het omringende stroma als een papil in het lumen uitsteekt. Ook hier draagt het stroma overal een capillair karakter, hetgeen door *Yamagiwa* als een bewijs voor de afstamming dezer gezwellen van levercellen wordt aangegeven.

De tubuleuze vormen worden door de meeste onderzoekers vergeleken met overeenkomstige vormen in de embryonale lever. Echter vindt men ze daar nooit in zóó uitgesproken zin, als hier soms het geval is. Daar blijven de lumina der buisjes meestal zeer nauw en ziet men slechts 3 à 4 cellen om een capillair lumen, waarbij die cellen kubisch tot zelfs min of meer cilindrisch kunnen zijn. In de tumoren daarentegen kan men buizen te zien krijgen, gevormd door een grooter aantal cellen.

Siegenbeek van Heukelom beschrijft deze tubuli en geeft er fraaie afbeeldingen van. Hij houdt hen voor atypische nabootsingen van galgangen en heeft er ook cysteuse verwijdingen aan opgemerkt. Toch legt hij geen verband tusschen deze buisjes en galgangen en is m.i. terecht van meening, dat ze op veranderde levercellen terug te voeren zijn.

Men kan gemakkelijk allerlei overgangsvormen vaststellen tusschen de trabekels met zeer fijne lumina en deze wijdere buizen. Zelfs

ziet men niet zelden bij onderzoek van coupenseries hoe een zeer fijn capillair lumen in een trabekel zich geleidelijk verwijdt, waardoor de trabekel tot tubulus wordt. Men kan hieruit de voorstelling afleiden, dat de epitheelvormingen van solide, tot capillair, tot tubuleus kunnen worden.

Zooals werd aangegeven, vindt men deze fijne capillaire vormen ook in de embryonale levertrabekels, wanneer er van capillaire galgangen nog niets te zien is. Men twijfelt er dan niet aan, de cellen, die deze capillairen begrenzen, voor levercellen te houden.

Herxheimer en *Fischer* laten de tubuleuze vormen en de z.g. „rozetten” der tumoren, uit galgangepitheel ontstaan. Hiervoor bestaan echter naar mijn meening geen voldoende gronden, wanneer men de tumorbeelden vergelijkt met die uit de normale organogenese van de lever en vooral ook met die van de lever der vogels (fig. 35).

Bij bestudeering van de embryonale lever ziet men als eerste vorming solide epitheelstrengen ontstaan van het karakter der trabekels, aanvankelijk uit een enkele celry opgebouwd. In latere perioden treden trabekels op van meerdere cellen dikte. Hierin neemt men zeer nauwe lumina waar, beelden, die in

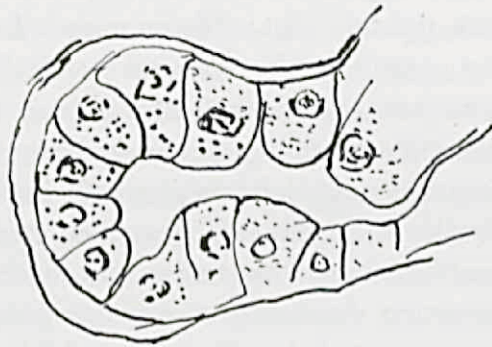


Fig. 35. Microscopisch beeld der normale vogellever.

de onkologie met den naam „rozetten” worden aangeduid en die men ook post embryonaal in de lever der vogels aantreft.

De leverstructuur der vogels is nl. goed te vergelijken met die der zoogdieren gedurende bepaalde embryonale stadia, is echter overzichtelijker. Men ziet beelden, die volkomen met de tubuli en vooral met de capillaire epitheliale vormen der tumoren overeenkomen. Dat de bekleedende cellen leverepitheliën zijn, lijdt geen twijfel.

Ook bij levercelhyperplasie ziet men zeer fijne capillairen tusschen de levercellen optreden, beelden, die evenzeer veel overeenkomst met de rozetten vertoonen.

Herxheimer zegt, dat de levercellen ontogenetisch uit de galgangen ontstaan, hetgeen op grond van de embryologie zeker als onjuist te beschouwen is. Wat den bouw der tumoren betreft, zouden volgens *Herxheimer* algemeen pathologische gronden ervoor pleiten, dat de tubuli de uitgangsvormen zijn. Deze zouden dan tot solide celmassa's worden. In de metastasen wordt nl. vaak een trabeculaire of geheel medullaire rangschikking der epithelia gevonden. Daar nu in de metastasen vormen zouden worden aangetroffen, die het meest van het weefseltype van den moederbodem afwijken, zooals *Fischer* opmerkt, maakt *Herxheimer* de m.i. onjuiste gevolgtrekking, dat de solide celmassa's de eindschakel en de tubuli het vroegere stadium vertegenwoordigen en dat het carcinoma niet van de levercellen, maar van de galgangen afstamt. Hij vond dan ook bij de doorgroeïngen der vaten steeds soliden en nooit tubuleuzen bouw.

Het argument door *Fischer* naar voren gebracht, lijkt mij ook niet geheel juist. Metastasen uit een malignen tumor behoeven niet steeds verder van het weefseltype van den moederbodem af te wijken dan de primaire tumor. Het wordt n.l. vaak gezien, dat juist metastasen een duidelijker organoïden bouw vertoonen dan de primaire tumor. Menig primair huidcarcinoom, dat in structuur sterk afwijkend is van den normalen bouw van de huid, vormt in een lymphklier een metastase met veel rijper beeld. Hetzelfde wordt in de groep der maligne mamma-gezwellen waargenomen. Evenzoo kunnen uit het primaire schildkliercarcinoom van den hond, dat vaak een zeer anaplastisch beeld te zien geeft, waaraan schildklierweefsel niet of zeer moeilijk te herkennen is, metastasen in de longen ontstaan, die een duidelijke alveolaire structuur bezitten en waarin we zelfs de aanwezigheid van colloïd kunnen opmerken.

Zoo ook vond ik in de lymphkliermetastase, in het tweede geval aanwezig, een structuur geheel overeenkomende met die van den primair tumor. Waar we nu in den tumor beelden aantreffen, waarvan we maligniteit kunnen aannemen (in casu de medullaire, perivasculaire gedeelten), is een ontstaan der metastase uit tubuleuze gedeelten onwaarschijnlijk te achten.

Op deze onwaarschijnlijkheid is o.a. door *Yamagiwa* gewezen; ook *Hoogland* acht de afleiding door *Herxheimer* en *Fischer* zeer onwaarschijnlijk. *Hoogland* grondt zijn meening op het feit, dat hij,

door middel van de galcapillairenkleuring volgens *Schultze*, de overeenkomst met de galcapillairen der normale lever kon aantoonen, hetgeen ik volkomen heb kunnen bevestigen.

De kleuring volgens *Mallory* geeft nadere bijzonderheden omtrent structuur van trabekels, rozetten en tubuli. Het zijn niet alleen de bindweefselfibrillen van het stroma, die door deze kleuring een blauwe tint aannemen, ook de lumina (zoowel die der trabekels als die der wijdere buizen) worden scherp begrensd door blauw gekleurde lyntjes. Hierdoor worden de lumina vaak fraai afgeteekend. De begrenzing van het lumen is echter geen regelmatig gebogen lijn, gelijk men bij kleuring met haemaluin-eosine zou meenen, maar heeft spitse zijtakken (zie fig. 31). Het lumen zet zich voort tusschen de epitheelcellen, zich vernauwende, om bij de basale gedeelten der tumorcellen een enkel draadje te zijn, dat in het peritubulaire stroma overgaat. Dergelijke vormingen worden ook door *Ribbert* in zijn *Geschwulstlehre* beschreven en afgebeeld. Ze kunnen volgens hem tot in de fijnste zijtakjes met gal gevuld zijn en komen blijkbaar overeen met de normale galcapillairen.

Het stroma vertoont bij deze kleuring ook eigenaardigheden, die bij kleuring met haemaluin-eosine niet voor den dag komen, althans niet duidelijk. Vooreerst kan men opmerken, dat tusschen het bloedcapillair en het tumorepitheel een zeer fijn reticulum voorkomt, dat uit fijne, geslingerde draadjes bestaat. Rondom het epitheliale weefsel, hetzij dit een streng of een tubulus is, ziet men nog een smalle, blauw gekleurde zoom.

Vanuit deze zoom kan men vaak een blauw gekleurd draadje zien verlopen, dat, hetzij in een capillair lumen van een z.g. rozet uitkomt, of wel het lumen van een vrijwel solide, meercellige trabekel begrenst, terwijl ook meermalen dergelijke draadjes continu vanaf het peri-epitheliale fibrillaire weefsel tot aan de blauw gekleurde binnenbekleding van een tubulus te vervolgen zijn, daarin a.h.w. overgaande. De vraag doet zich voor, welke waarde aan deze bevinding moet worden toegekend. Men zal niet licht geneigd zijn verband te leggen tusschen het peri-epitheliale, fibrillaire stroma en de vorming der lumina via de fibrillen, die tusschen de epitheelcellen zouden dringen. Velen zullen aannemen, dat het „Kittleisten” zijn, die zich hier met Mallory blauw kleuren, dat het ectoplasma der levercellen een andere samenstelling heeft dan het overige

plasma en het vermogen heeft zich blauw te kleuren met Mallory. Men gaat echter twijfelen aan een dergelijke verklaring, als men ziet, dat niet tusschen alle tumorcellen dit blauwe streepje verloopt.

De meeste onderzoekers nemen zonder meer aan, dat op een gegeven oogenblik in de soliede epitheelstreng een capillair kanaaltje ontstaat, waaruit men zich verder het ontstaan van tubuleuze vormen denken kan, aangezien men van epitheel-capillair tot tubulus allerlei overgangen kan vinden. Bij geen der onderzoekers van het primaire hepatocellulaire levergezwel heb ik echter de vraag gesteld gezien, hoe het ontstaan van het capillairtje, dat aan het lumen van de „rozet” beantwoordt, verklaard moet worden.

We komen hier vanzelf tot de vraag, of de galcapillairen al of niet in het bezit zijn van een eigen wand. Een groot aantal onderzoekers ontkennen het voorkomen van een wand bij galcapillairen, ze veronderstellen eenvoudig, dat iedere levercel een gootvormige uitholling heeft, die tegen een soortgelijke van een aangrenzende cel komt te liggen, om aldus een gemeenschappelijk kanaaltje te vormen.

Volgens *Hering* bezitten de galcapillairen geen eigen wand, maar begrenzen de levercellen een cylindrisch lumen.

Ook *Oppel* zegt, dat geen eigen wand aanwezig is, maar dat de oppervlakte van de levercel, waar deze het capillair begrenst, mede in verband met de functie van galsecretie in het lumen van de eindgang, een gecompliceerden bouw gaat vertoonen.

De meesten, die een eigen wand aannemen, beschouwen dezen als een differentiatieproduct van het ectoplasma der levercellen. *Reinke* neemt echter een uitzonderingspositie in, het galcapillair afleidende van het bindweefsel. Volgens hem is elke levercel omgeven door een fijne kapsel, die in verbinding met bindweefsel staat en zich als bindweefsel kleurt. Deze bindweefselmembranen omhullen de geheele levercel, evenals elders de membrana propria de geheele klier omgeeft; ze vormen tevens den wand der galcapillairen. De bindweefselcellen, die deze formatie tot stand brengen, zijn volgens *Reinke* identiek met de cellen, die de lymfscheede vormen (lymphendotheelcellen).

In hoeverre deze opvatting geheel juist is wil ik daarlaten, maar toch meen ik, dat de beelden, die ik waarnam, pleiten voor de

opvatting van *Reinke*, die verband gelegd heeft tusschen het trabeculaire bindweefsel (de Gitterfasern) en de galcapillairen.

Merkwaardig is verder ook nog een beeld, dat ik in sommige der tubuleuze vormingen meende te zien en dat weer duidelijker is in preparaten, gekleurd volgens *Mallory*, nl. zeer kortje staafjes aan de zijde der epitheelcellen, die aan het lumen grenst. Zooals boven gezegd, is het lumen begrensd door een smal, blauw gekleurd laagje en nu ziet men de korte staafjes vanuit dit laagje in het lumen uitsteken. Een positief antwoord op de vraag, of we hier te doen hebben met een tot de cel behorende vorming, dan wel met een tengevolge der fixatie opgetreden kunstproduct, kan ik niet geven, te meer daar de staafjes slechts dan te zien zijn, wanneer de tubuli een inhoud hebben. Deze inhoud nl. vult nooit het geheele lumen, maar is steeds eenigszins van den wand getrehaerd. De mogelijkheid lijkt mij dan ook niet uitgesloten, dat bij die retractie een gedeelte van den inhoud aan den wand is blijven kleven en in korte draadjes is uitgetrokken. Ik vermeld deze bevinding mede in verband met het feit, dat *Sokoloff* een leveradeno-carcinoom met trilhaarepitheel beschreven heeft. Het betreft een tumor in de rechter leverkwab van een man, gepaard gaande met intrahepatische metastasen, metastasen in de portale lymphklieren en uitzaaiing in het peritoneum. De tumor vertoont tubuleuzen bouw; de tubuli zijn opgebouwd uit ongelijkmatige epitheelcellen, die met trilhaar bekleed zijn. *Sokoloff* neemt aan, dat het een primair gezwel is, op grond van het feit, dat in de lever cysten kunnen voorkomen, met trilhaarepitheel. Hij denkt zich drie ontstaans-mogelijkheden, n.l. hetzij uit „versprengte Keime” of misschien organen, hetzij uit levercellen, hetzij uit galgangepitheel. Voor de afleiding van het gezwel laat *Sokoloff* dus genoeg mogelijkheden. Voor mij is het echter de vraag of niet elders dan in de lever een primaire tumor te vinden ware geweest, te meer waar *Kaufmann* dit geval beschrijft als een unicum en de afbeeldingen, die *Sokoloff* geeft, in het geheel geen gelijkenis vertoonen met de tot nu toe bekende vormen van primair levercarcinoom.

Wanneer deze gezwollen maligne eigenschappen krijgen, kunnen ze hun rijpen, organoïden bouw verliezen. Het duidelijkst ziet men dat in de soliede epitheelstrengen, die soms kunnen worden tot

uitgebreide velden van epithelialen groei, waarin men veel kern-deelingsfiguren kan opmerken: het typische beeld van carcinoma medullare ontstaat. Hierin ontbreekt de harmonische samenvoeging van epitheel en stroma, gelijk deze in het adenoom wordt gevonden. Het evenwicht tusschen epitheel en stroma is geheel ten gunste van het epithelium verbroken. Niettemin ziet men in den bouw dezer medullaire vormingen nog vaak de trabekel als grondvorm. Terwijl men in enkele der goedaardige gedeelten, gelijk reeds werd medegedeeld, meerdere cellen breede trabekels ziet, evenals in het normale levereilandje radiair om een bloedvat gerangschikt, kan men in maligne veranderde gedeelten die radiaire formatie om een bloedvat eveneens te zien krijgen, met dit verschil echter, dat de epitheelcellenrijen, zonder door capillairen gescheiden te zijn, bijna geheel tegen elkaar aan liggen. Hier ziet men het verbroken zijn van het evenwicht tusschen stroma en epitheel ten gunste van het laatste. Dat de voeding van de radiair geordende epitheel-massa's geschiedt vanuit het enkele bloedvat is te concluderen uit het feit, dat de cellagen, het dichtst bij het bloedvat gelegen, in de beste conditie verkeerden en de meer perifere cellagen een steeds sterker mate van regressie vertoonen (in den vorm van sterke vervetting), om tenslotte in necrose over te gaan.

2. *De bloedvorming in de gezwellen.*

Over bloedvorming in levergezwellen zijn in den loop der jaren verscheidene mededeelingen in de literatuur gedaan. Deze mededeelingen betroffen echter vrijwel uitsluitend angioomachtige nieuwvormingen, waarbij de haemopoëse steeds een min of meer atypisch karakter droeg.

Behalve dat de bestudeering van het eigenaardige verschijnsel van bloedvorming in tumoren tot een eenigermate dieper inzicht in de biologie van deze kan leiden, biedt het onder bepaalde omstandigheden de gelegenheid een studie van de haemopoëse te maken. Men heeft daarbij het voordeel, dat men meestal in één en hetzelfde gezwel alle stadia der haemopoëse kan bestudeeren, terwijl men daarentegen voor de bestudeering der bloedvorming, zooals deze in de embryonale lever der zoogdieren plaats vindt, stellig een geheele reeks embryonen van verschillende leeftijd zou hebben te bewerken.

Dit was voor mij aanleiding om de levergezwellen van het schaap ook uit een haematologisch oogpunt te onderzoeken.

Zooals reeds vroeger is gezegd, zijn de structuren in de gezwellen overzichtelijker vergeleken met die van embryonale levers, waardoor men minder te kampen heeft met moeilijkheden in de interpretatie van verschillende beelden, moeilijkheden, die oorzaak zijn geweest van lijnrecht tegenover elkaar staande opvattingen.

De vraag doet zich hier echter al dadelijk voor, of men de conclusies, welke men bij bestudeering der bloedvorming in de gezwellen verkrijgt, mag laten gelden voor de haematopoëse der embryonale lever. Vergelijkingen met levers van schapenembryo's op verschillende ontwikkelingsstadia en bestudeering der desbetreffende literatuur hebben mij de overtuiging geschonken, dat er tusschen deze beide bloedvormingsprocessen een vèrgaande overeenkomst bestaat.

Een vraag, die hier ten nauwste mede samenhangt, is die van de verhouding der haemopoëse tot het geheel van het gezwel. Moet men de bloedvorming beschouwen als een tumorbestanddeel in den zin van één der samenstellende componenten van een menggezwel, of kunnen we haar vergelijken met een secretieproduct van een klier, dat alleen dan gevormd wordt, wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan?

We hebben gezien dat de haemopoëse het fraaist optreedt in de adenomen en in de adenomateuze gedeelten van de adenocarcinomen van de lever. In de carcinomateuze gedeelten of daar waar een beginnende carcinoom-vorming te vermoeden is, ontbreekt de bloedvorming geheel, evenals in de metastasen. Hieruit valt op te maken dat ze plaats vindt, wanneer er a.h.w. een biologische evenwichtstoestand bestaat tusschen het epitheel en het stroma; dan slechts kan de haemopoëtische potentie van het stroma tot uiting komen. De bloedvorming in deze gezwellen is dan ook geen neoplastische vorming sui generis, maar, evenals in de embryonale lever, te beschouwen als een uiting van symbiose tusschen epitheel en stroma. Deze symbiose verdwijnt, wanneer door maligniteit van één der componenten, i.c. het epitheel, het evenwicht verstoord wordt.

Ik laat hier thans in het kort mijn bevindingen betreffende de bloedvorming volgen.

De bestudeering van de verschillende gevallen bracht mij ertoe aan te nemen, dat de moedercel der roode bloedcellen ontstaat uit de *endotheelcel* en wel doordat deze zich metamorphoseert en zich van den vaatwand vrij maakt. Men zou kunnen spreken van een endotheelcel, die haar kern niet gekeerd heeft naar de zijde van het vaatlumen, maar naar de buitenzijde ervan. Deze cellen worden polygonaal, hun protoplasma vertoont, in Giemsa-preparaten, basophile kleuring en hun kern bestaat uit een doorschijnend karyoplasma, waarin de chromatine in draden en klompjes gerangschikt ligt. De cellen hebben een grootste afmeting van 8 à 9 μ , terwijl de langste as van de meestal ovale tot ronde kern, 6 μ bedraagt. Vaak ziet men groepjes in een trabeculaire nis, geheel bestaande uit deze moedercellen. Door mitose ontstaat uit de moedercel, cellen van kleinere afmetingen met eveneens nog basophil protoplasma en polygonalen vorm. De grootste hebben een afmeting van ongeveer 6 tot 7 μ , terwijl de kern, die meestal rond tot ovaal is, 5.25 μ meet. Deze vertoont een kenmerkend verschil met die der eerst beschreven cel, ze bezit n.l. een belangrijk minder doorschijnend karyoplasma. We zien haar vaak in mitose, waarbij de grove donker gekleurde chromosomen opvallend zijn. Men treft onder deze cellen exemplaren aan, die een eenigszins eosinophil protoplasma krijgen en waarvan de kern steeds donkerder gekleurd wordt. Hier naderen we meer het type van de erythroblast, die ook nog vaak fraaie kerndeelingen vertoont. Ten slotte ontstaat hieruit de roode bloedcel, waarin nog een pyknotisch kerntje te zien is, dat vaak in de cel wordt opgelost in zijn geheel, of wel, eerst in rhexis en daarna in lysis overgaat.

Behalve roode bloedcellen ontstaat uit de moedercellen ook nog een andere celsoort. Het protoplasma der haemogonie gaat n.l. eosinophile korreling vertoonen, terwijl de vorm aanvankelijk dezelfde blijft. De chromatine is bij deze acidophile cellen vaak in korrels aan den rand, en in grootere klompjes meer in het centrum der kern gelegen. Soms ziet men in een cel twee kernen van donkerder kleur. Vaak ook vertoont de kern een indeuking. Het ligt zeer voor de hand hier een ontstaan van eosinophile leucocyten aan te nemen. Voor de genese der leucocyten zouden dan minder opeenvolgende metamorphen noodig zijn, dan voor die der roode bloedcellen. De vaatwandcel differentieert zich, deelt

zich en wordt tot leucocyt, terwijl voor het ontstaan der roode bloedcel eenige kerndeelingen noodig zijn.

Belangrijk is het feit, dat ook in de gezwellen, evenals door vele onderzoekers bij de bloedvorming in de embryonale lever wordt aangenomen, de roode bloedcellen en de eosinophile leucocyten, dezelfde moedercel hebben, n.l. de haemogonie.

Behalve de genoemde cellen komen ook nog reuzencellen in de gezwellen voor, die evenals de haemopoëtische elementen extracapillair gelegen zijn. Ze stammen eveneens van de endotheelcellen af. In tumorpreparaten kan men zeer goed de verschillende stadia hunner wording observeeren en daaruit hun genese afleiden. De kern der endotheelcel, welke naar het epitheel gekeerd is, gaat sterk hypertrophieeren en wordt tot reuzenkern. Door metamorphose en amitotische kerndeeling worden deze cellen soms meerkernig, vaak echter wekt een sterke insnoering op verschillende plaatsen den schijn van veelkernigheid.

In de lumina der capillairen werden nooit kernhoudende roode bloedcellen gevonden. Het periphere bloed, dat in één geval kon worden onderzocht, vertoonde geen afwijkingen van den norm.

Het lijkt mij niet zonder belang deze hier kort weergegeven bevindingen te toetsen aan de voornaamste publicaties, die over de bloedvorming in de embryonale lever der zoogdieren verschenen zijn.

We kunnen daarbij de overzichtelijke indeeling van *Max Aron* als leidraad nemen.

Hij geeft een indeeling in twee groepen, die weer onderverdeeld worden, n.l.

- I. De bloedcellen worden beschouwd als te zijn ontstaan uit extrahepatische elementen. (*Allochtone theorie.*)
 - a. De bloedcellen ontstaan in de area vasculosa en worden via den bloedstroom naar de lever gebracht, (*v. d. Stricht v. Kostanecki, Jolly, Parat, e.a.*).
 - b. De moedercel der bloedcellen is een zwerfcel, die, hetzij in de circulatie, hetzij in het bindweefsel der leveraanleg gekomen is, (*Saxer, Askanazy*).
 - c. De bloedcellen worden afgeleid van zwerfcellen voortkomende uit het mesenchym van het septum transversum (*Maximow*).

- II. De bloedcellen worden afgeleid van elementen, die eigen zijn aan de leveraanleg. (*Autochtone theorie.*)
- A. De bloedcellen ontstaan uit het vasculaire endothelium,
 - a. hetzij direct uit de endotheelcellen (*M. B. Schmidt, Jost, Schridde, Lobenhoffer*).
 - b. hetzij door voorafgaande vervorming der endotheelcellen in reuzencellen, waaruit de roode bloedcellen ontstaan (*Neumann (1874); Kuborn*).
 - B. De bloedcellen worden afgeleid van de mesenchymcellen der leveraanleg (*Mollier, Neumann 1914*).
 - C. De bloedcellen worden afgeleid van de levercellen (*Janosik, Max Aron*).

Allochtone theoriën

- I. a. *De roode bloedcellen worden afgeleid van in de lever gemigreerde of getransporteerde cellen, die van de vesicula umbilicalis stammen.*

Voorop dient te worden gesteld, dat de tumoren zich onder andere omstandigheden bevinden dan de embryonale lever, die gedurende een zekere periode van de ontogenese de invloed van bloed uit de area vasculosa ondergaat. Waar we bij de gezwellen met in zich zelf afgesloten vormingen te maken hebben, kunnen we wat betreft de haemopoëse, die erin plaats vindt, een import van primordiale bloedcellen van buitenaf, die zich daar op typische plaatsen verder zouden ontwikkelen, uitsluiten. Immers zou men dan ook elders in de lever en misschien in andere organen deze cellen kunnen verwachten. Het eenige, wat men zich nog zou kunnen denken, is, dat gedurende het embryonale leven een gedeelte van de lever met mesenchym en bloedvaten, voorzien met bloedcellen uit de area vasculosa afkomstig (volgens allochtone opvattingen), zou zijn geïsoleerd en dat daaruit een gezwel zou zijn ontstaan.

Deze veronderstelling lijkt mij onwaarschijnlijk, waar ik in de capillairen nooit primitieve bloedcellen aantrof. We moeten voor de bloedvorming in de tumoren een locale genese aannemen, gelijk bij de beschrijving der afzonderlijke gevallen gebleken is. Maar daarmede wordt dan tevens de opvatting veroordeeld, dat de roode

bloedcellen zouden ontstaan door import van primitieve cellen in de embryonale lever. *We hebben in de tumoren als het ware een experimenteele bloedvorming voor ons, waarbij ieder mogelijke import van primordiale bloedcellen uitgesloten is.* Deze bloedvorming wijst erop, dat ook in de embryonale lever aan import niet behoeft te worden gedacht. Ik geloof dan ook niet te ver te gaan, wanneer ik, op grond van hetgeen ik in de tumoren waarnam, alle theoriën onjuist acht, volgens welke de bloedvorming in de embryonale zoogdierlever uit geïmporteerde primitieve bloedcellen ontstaat.

Van der Stricht, von Kostanecki, Parat en Jolly leiden de bloedvorming in de embryonale lever van geïmporteerde primitieve roode bloedcellen (erythroblasten) af. Hun opvattingen zijn, op grond van de boven besproken argumenten, m.i. onjuist.

Van der Stricht neemt in het bloedvormingsproces twee stadia aan. Gedurende het eerste zou bloedvorming slechts in inter-trabeculaire capillairen plaats vinden, door sterke deeling der van de dooierblaas stammende erythroblasten. In het tweede stadium zouden door de reeds bestaande capillairen uitspruitsels gevormd worden, die in het leverparenchym dringen en blind eindigen, de z.g. intra-trabeculaire capillairen. In deze „capillaires hématopoétiques”, zou het bloedvormingsproces zich voortzetten. De endotheliale bekleeding zou discontinu worden, zoodat de cellen buiten het capillair in onmiddellijk contact met het leverparenchym zouden kunnen komen. In hoofdzaak echter zouden ze van het leverparenchym door een endotheelwand gescheiden blijven.

Deze indeeling in inter- en intra-trabeculaire capillairen is echter kunstmatig. Wel vormen de capillairen zijwaartsche uitspruitsels, doch deze geven slechts aanleiding tot de vorming van nissen in de trabekels, terwijl de eigenlijke bloedvorming *buiten* het lumen plaats vindt. Ongetwijfeld zijn het de groote ophooping van kernhoudende, vaak zich deelende, primitieve roode bloedcellen geweest in de uitgebochte levercapillairen, die *van der Stricht* ertoe brachten, verband aan te nemen tusschen deze geïmporteerde, geprolifereerde bloedcellen en de eigenlijke bloedvorming.

v. Kostanecki's conceptie omtrent de bloedvorming komt vrijwel met die van *van der Stricht* overeen, met dit verschil, dat hij zich den endotheelwand der „bloedvormende capillairen” geheel

continu voorstelt. Er bestaat volgens hem in de lever geen eigenlijke bloedvorming, maar slechts een voortgezette ontwikkeling, binnen de capillairen. De axiale stroom voert daarbij voortdurend de voltooide cellen af, die telkens uit meer wandstandige cellen zijn voortgekomen. Van een dergelijk proces krijgt men, ook in de embryonale lever, echter nooit iets te zien. Het eenige nieuwe gezichtspunt, door *Kostanecki* gegeven, is de afleiding van erythrocyten en polynucleaire leucocyten van één gemeenschappelijke stamcel.

Bij *Parat* treffen we een combinatie aan van een oudere en een nieuwere opvatting. De oudere opvatting is die van *van der Stricht*. *Parat* laat echter zijn primitieve bloedcellen uittreden buiten het bloedvat en ontkent terecht het voorkomen van speciale bloedvormende capillairen. Overigens ontstaat volgens *Parat* de grootere haemogonie uit de kleinere, indifferente lymphocytachtige cel, die weer uit de primitieve roode bloedcel is ontstaan. Hij geeft voor de genese der haemogonie (moeder cel der roode bloedcel volgens *Mollier*) uit de kleinere cel echter geen enkel argument. Bij zijn onderzoekingen komt hij voor een dilemma, nl. dat op een bepaald oogenblik de voorraad primitieve roode bloedcellen verbruikt is, terwijl toch steeds nieuwe haemogoniën verschijnen. Maar dan is de ontwikkeling der lever en van het mesenchym zóóver gevorderd, dat een andere ontstaanswijze mogelijk is geworden, nl. die door *Mollier* aangegeven. Zooals we later zullen bespreken, leidt deze de haemogoniën van mesenchymateuse, interhepatische elementen af.

Parat kent aan de levercellen een voedende rol toe met betrekking tot de bloedvorming. De afbeeldingen door hem gegeven zouden wel daarvoor kunnen pleiten en inderdaad ziet men vaak een zóó innig verband tusschen lever- en bloedcellen, dat een dergelijke voorstelling aannemelijk schijnt.

Toch zou ik zonder meer, niet voor de tumorepitheliën althans, een dergelijke voedende functie durven aannemen, omdat er in de gezwollen beelden voorkomen, waarin tusschen de bloedvormende en de epitheelcellen geen direct contact bestaat, b.v. bij de tubuleuze vormingen. Ook zijn bij den mensch meerdere angiomen met, weliswaar intracapillaire, bloedvorming beschreven, zonder dat de bloedcellen in enig verband met de levercellen stonden. De pa-

thologie waarschuwt ons hier tegen min of meer aantrekkelijke bespiegelingen.

Ook volgens *Parat* phagocyteeren de megakaryocyten roode bloedcellen.

I. b. *De bloedcellen ontstaan uit zwerfcellen, aanwezig in de circulatie of in het bindweefsel der leveraanleg.*

De opvatting, dat de bloedvorming zou uitgaan van kleine zwerfcellen (primäre Wanderzellen), zooals *Saxer* aanneemt, die voortgekomen zouden zijn uit een gemeenschappelijken aanleg van bloed en vaten, lijkt mij onaannemelijk, als zijnde in strijd met de, ook naar mijn meening, locale genese van het bloed in de embryonale lever. *Saxer* neemt ook een gemeenschappelijke stamcel voor roode en witte bloedcellen en een extra-capillaire bloedvorming aan. Voor zoover *Saxer* meent, dat de bloedcellen ontstaan uit primäre Wanderzellen, die zich in het mesenchym van de leveraanleg bevinden, nadert hij de moderne opvattingen omtrent de bloedvorming. De moedercel der roode bloedcel heeft echter een vrij groot formaat en een bij Giemsa-kleuring heldere, ronde tot ovale kern, in tegenstelling met de zwerfcellen van *Saxer*.

Askanazy beschouwt zoowel de bloedvorming in de embryonale lever, als die welke ontstaat in de lever tengevolge van anaemie of cachexie, als afleidbaar van geïmporteerde cellen. Wat betreft de embryonale bloedvorming gelden weer dezelfde opmerkingen als voor de andere aanhangers der allochtone theorie. Op de vraag of de opvatting van *Askanazy* juist is, wat het geïmporteerd zijn van bloedvormende cellen in de lever bij anaemische toestanden betreft, kan ik geen antwoord geven, omdat ik dit niet onderzocht. Het lijkt mij echter niet waarschijnlijk.

I. c. *De bloedcellen worden afgeleid van zwerfcellen voortkomende uit het mesenchym van het septum transversum.*

Maximow vormt de schakel tusschen de aanhangers der allochtone en die der autochtone theorie. In het mesenchym van het septum transversum, waarin de levertrabekels zich ontwikkelen, ziet hij „zwerflymphocyten” met vertakt protoplasma en amoeboïd karakter, overeenkomende met de primäre Wanderzellen van *Saxer*.

Deze ontstaan echter volgens hem door transformatie uit mesenchymcellen. In de lever bevinden ze zich tusschen endotheelwand en levercellen. Uit deze zwerfcellen ontstaan nu „echte Lymphocyten”, die met de haemogoniën van *Mollier* overeenkomen. *Maximow* neemt echter ook beelden waar, die zouden doen gelooven, dat de endotheelcellen zèlf in lymphocyten overgaan. Hij ontkent deze mogelijkheid, m.i. terecht, niet, waar volgens hem beide celsoorten eenzelfde origine hebben. Uit het feit, dat *Maximow* zegt, beelden gezien te hebben, die aan een ontstaan uit endotheelcellen doen denken, maak ik op, dat zijn preparaten hem geen volkomen zekerheid gaven. Ik acht mij echter ter andere zijde niet gerechtigd om, op grond van mijn ervaringen bij de gezwellen opgedaan, mesenchymcellen als mogelijke stamcellen van roode bloedcellen en van de cellen der myeloïde reeks uit te sluiten, te meer daar de mesenchymcellen vaker als stamcellen van alle bloedelementen zijn beschouwd (*Dantschakoff*). *Maximow* acht ook een intracapillaire bloedvorming mogelijk, uit lymphocyten, die zich tot megaloblasten en roode bloedcellen zouden transformeeren. Behalve roode bloedcellen ontstaan uit de „grootte lymphocyten” myelocyten met amphophile of acidophile granulaties, en zelfs de megakaryocyten. Wanneer men de intravasculaire bloedvorming en tevens het ontstaan der grootte lymphocyten uit mesenchymcellen buiten beschouwing laat, stemmen mijn waarnemingen in de gezwellen geheel met die van *Maximow* in de embryonale lever overeen.

II. Autochtone theoriën.

A. De bloedcellen ontstaan uit het vasculaire endothelium.

b. *Neumann* en ook *Kuborn* zijn van meening, dat de endotheelcellen de eigenlijke moedercellen van de roode bloedcellen zijn. Zij denken zich het proces als volgt: De endotheelcellen der capillairen nemen zeer in volume toe en worden tot reuzencellen; nu worden in het plasma, door condensatie ervan, roode bloedcellen gevormd, die later vrij en in de circulatie komen. Buiten alle twijfel hebben zij haemopoëse met phagocytose verward. Toch treft hier de afleiding van zoowel roode bloedcellen als reuzencellen van endotheelcellen.

a. *M. B. Schmidt* heeft gezien, dat de endotheelcellen der

capillairen zoowel naar het lumen toe, als naar de buitenzijde, bloedcellen kunnen vormen en wel roode en witte. De eerste differentiatie zou tot witte bloedcellen leiden, waaruit dan de roode zouden ontstaan. Het lijkt me niet uitgesloten dat de z.g. intracapillaire bloedvorming inderdaad, evenals bij *van der Stricht*, *Kostanecki* e.a., een proliferatie is.

De opvatting van *Jost*, die de haemopoëse in de embryonale lever van rund en schaap bestudeerde en deze geheel intracapillair zag verlopen, door transformatie van endotheelcellen, lijkt me op grond van mijn waarnemingen onjuist. Daarentegen is er veel te zeggen voor de meening van *Schridde* en van *Lobenhoffer*, die de bloedvorming, extracapillair, afleiden van de endotheelcellen. De roode bloedcellen en de cellen der myeloïde reeks hebben volgens *Schridde* en *Lobenhoffer* echter een andere moedercel, die zich uit de endotheelcel ontwikkelt. Volgens *Schmidt* en *Lobenhoffer* vormt zich om de extracapillaire bloedgroepjes een endotheliaal wandje, een vorming, die ik in de tumoren nooit waarnam en die lang niet door alle onderzoekers wordt genoemd.

B. De bloedcellen worden afgeleid van de mesenchymcellen van den leveraanleg.

Een der vooraanstaande onderzoekers van de bloedvorming der embryonale zoogdierlever is *Mollier*, wiens nomenclatuur der verschillende cellen in de bloedvormingsreeks door velen, wegens de groote overzichtelijkheid, aanvaard wordt. Ook ik leerde er, bij bestudeering der bloedvorming in de gezwellen, de groote bruikbaarheid van kennen, hoewel men toch bij dergelijke indeelingen, de bezwaren van kunstmatigheid ondervindt.

Mollier staat eigenlijk zeer dicht bij *Maximow*. Hij laat n.l. zijn haemogoniën ook door differentieering uit mesenchymcellen ontstaan. Ze kunnen zich deelen en zich tot groote groepen vereenigen. De cellen, uit de haemogoniën ontstaan, hebben steeds kleiner afmetingen; het zijn de haemoblast I en II, die beide, evenals de haemogonie nog basophil protoplasma hebben, echter donkerder kern dan deze. In het protoplasma der haemoblast II ziet men een lichte eosinophilie ontstaan, de overgang tot de erythroblast, waaruit dan de erythrocyt gevormd wordt. Het vermogen zich langs mitotischen weg te vermeerderen is ook aan de erythroblasten

eigen. *Neumann*, die in 1874 de roode bloedcellen van de reuzencellen afleidde, sloot zich later bij de opvattingen van *Mollier* aan.

C. *De bloedcellen worden afgeleid van de levercellen.*

Een zeer afwijkende opvatting van het ontstaan der roode bloedcellen in de embryonale lever heeft *Janosik* (1902) verkondigd, die de continuïteit der levertrabekels met de bloedcellen voldoende argument achtte, om den entodermalen oorsprong van de laatste aan te nemen, die dus vanzelf dan extracapillair moet zijn. Deze opvatting heeft tot 1922 geen aanhangers gevonden, toen *Aron* haar, op grond van zijn onderzoekingen verricht bij embryo's van mensch, schaap en varken, weer nieuw leven gaf.

Terwijl de meeste onderzoekers de bloedvorming afleiden van mesodermale elementen, maakt *Aron* hierop een uitzondering door haar ontstaan uit entodermale elementen, n.l. uit de levercellen aan te nemen. Hij hecht in dit verband bijzondere beteekenis aan de donkere en de lichte levercellen (*cellules foncées et cellules claires*) en kent aan de „cellules claires” een speciale rol toe bij de vorming van de moedercel, waaruit de roode bloedcel ontstaat.

Maar, behalve de roode bloedcellen, zouden ook de cellen der myeloïde reeks uit deze moedercel ontstaan. De wording van de moedercel, uit de heldere levercel, geschiedt door differentiatie van het protoplasma, waarvan *Aron* een uitvoerige beschrijving geeft, die ik hier achterwege zal laten.

De zoo gevormde haemogoniën — om de benaming van *Mollier* te volgen — treden soms afzonderlijk op, soms als „*amas hématopoétique*”, waarin een groot deel der levertrabekels a.h.w. omgezet wordt. Aldus zou de lever te vergelijken zijn met een holocrine klier.

De afbeeldingen door *Aron* gegeven, en niet minder diens uiteenzettingen, hebben iets overtuigends. Inderdaad was ik, na het lezen van *Aron's* beschouwingen en na een vergelijking met enkele microscopische preparaten van het eerste geval, dan ook geneigd aan de juistheid van *Aron's* opvatting te gelooven, omdat het contact tusschen bloedvormende cellen en epitheelcellen zoo innig is. Vooral had ik die neiging sterk bij die gedeelten der tumoren, waarin zich trabekels met nissen bevinden, die bloedvormende cellen herbergen. Deze cellen kunnen n.l. zóó ver in de tumor-

trabekel gedrongen zijn, dat op de plaatsen van aanraking dezer beide celsoorten de tumorepitheliën, evenals in de embryonale lever de levercellen, atrophisch worden. Men kan, zooals begrijpelijk is, door het innige contact van de bloedvormende cellen met die der trabekel bij verschillende doorsneden beelden te zien krijgen, die verwarring teweeg brengen, waarbij b.v. een ingedrukte levercel aan de *randen*, een bloedcel echter *vol* getroffen wordt. Zóó ontstaat dan het schijnbeeld van een bloedcel, die in een epitheelcel zou liggen.

Een verder onderzoek van de bloedvorming in de gezwellen en later ook van een reeks schapenembryo's, gaf mij de overtuiging van de onjuistheid van *Aron's* zienswijze.

Het heeft ook van andere zijde niet aan kritiek op *Aron's* publicatie ontbroken. *Jolly* verklaart de afleiding door *Aron* gegeven eenvoudig voor onaannemelijk, zonder deze kritiek nader te motiveeren.

Peyron, die zich aanvankelijk door *Aron* liet overtuigen, herneemt spoedig het classieke standpunt: „... mais en ce qui concerne la doctrine de l'évolution hématopoétique des éléments de la travée, après nous être ralliés d'abord aux démonstrations d'*Aron*, nous avons été plutôt ramenés à la notion classique de l'origine mésenchymateuse par l'étude des ébauches hépatiques trouvées dans un cas d'embryome du coccyx....”

De conclusies, waartoe ik bij de bestudeering der bloedvorming in de levergezwollen bij het schaap (en het rund) gekomen ben, zijn:

- I. dat men de haemopoëse in de levergezwollen te beschouwen heeft als een plaatselijke vorming, geen verband houdende met van buiten ingevoerde stamcellen;
- II. dat de haemopoëse in de embryonale lever der zoogdieren, op grond van de groote overeenkomst met die in de gezwellen, eveneens een plaatselijke is;
- III. dat de haemopoëse uitgaat van mesenchymale elementen (hier van de endotheelcellen) en niet van de epitheelcellen;
- IV. dat de haemopoëse in de primaire, hepatocellulaire adenomen en adenocarcinomen beschouwd moet worden als uiting van een zekere symbiose tusschen epitheel en stroma, en niet als een neoplasmatische vorming sui generis.

C. Bloedvorming in andere gezwellen.

Volledigheidshalve wil ik hier de belangrijkste gevallen vermelden, waarbij men bloedvorming in gezwellen vond en wel voornamelijk die, welke in de lever zijn waargenomen.

Hommerich was de eerste, die in een, bij een $1\frac{1}{2}$ -jarig kind in de lever gevonden angioomachtig gezwelletje, dat hij *hamartoma haematoplasticum* noemde, bloedvorming meende te hebben gevonden. Hij zag n.l. celophooping in uitgezette capillairen, die bleken te bestaan uit alle elementen der foetale bloedvorming, ook reuzencellen en zegt dat de analogie met de haemopoëse in de foetale lever volkomen is. Deze intravasculaire bloedvorming, als we hier van bloedvorming mogen spreken, komt echter in het geheel niet overeen met de embryonale, lijkt eerder een plaatselijke proliferatie. Over de vraag, of de vaatendotheliën hierbij een rol spelen, wordt niets vermeld.

B. Fischer beschrijft een geval van primair angio-endotheliom in de lever van een volwassen man. De lever is doorzaaid met zwartachtig-roode knobbels, die onscherp tegenover het leverweefsel begrensd zijn. De gezwellen hebben het aspect van een in bloedgedrenkte spons. Histologisch worden ontelbare bloedlacunen, bekleed met woekerend endotheel, gevonden, waarvan de kernen allerlei vormen vertoonen. Overal vindt men bloedvorming door de neoplastische cellen (roode en witte reeks). De witte bloedcellen bevinden zich in direct anatomisch verband met het geprolifereerde endothelium, hetgeen wijst op hun plaatselijk ontstaan.

Kahle beschrijft een geval van een angiosarcom, dat haemogoniën en leucocyten vormt. De beschrijving komt met die van *Fischer* overeen. Ook *Kahle* neemt een lokaal ontstaan der myeloïde elementen aan en wel uit het capillair-endothelium. De oxydase-reactie was bij vele elementen positief.

Schönberg vermeldt twee overeenkomstige tumoren met vorming van roode en witte bloedcellen, waarbij positieve oxydase-reactie werd waargenomen. *Falkowsky* deelt een geval mede van angiomen in de huid, de lever en de milt bij een kind van 4 weken en vindt histologisch syncytiale vormingen, ontstaan uit de endotheliën, met multiële bloedvormende haarden.

Peyron en *Corsy* hebben, in samenwerking met *Surmont*, het eerst in Frankrijk een geval van haemangioendotheliom beschreven.

Zij vonden in de lever van een 65-jarig man, die tengevolge van chronischen icterus overleed, een uitzaaiing van haemorrhagische haarden, die in continuïteit met het leverparenchym waren. Tusschen het vaatendotheel en het epitheel bestond een soort reticulum, van de vaatwand uitgaande. De endotheelcellen waren zeer ongelijkmatig ontwikkeld. Tusschen vaatwand en epitheel vonden zij stamcellen van de erythro- en leucoblastische reeks. De schrijvers vatten deze cellen op als een *endotheliale proliferatie*.

Ook het gezwel door *Peyron, Corsy, Surmont, Robert* en *Gleize-Rambal* beschreven, dat operatief uit de lever van een 41-jarige vrouw werd verwijderd, lijkt, voor zoover uit de eenigszins onduidelijke beschrijving is op te maken, meer op een angioom-achtigen tumor dan op een epitheliaal gezwel, zooals de schrijvers dat meenen te moeten aannemen. Het voorkomen van bloedruimten binnen de epitheliale strengen van den tumor, is anders moeilijk te verklaren. Zelf zeggen zij dan ook: „souvent la confluence de ces formations glandulaires à parois amincies, qui s'adossent et se rompent, donne lieu à de curieuses figures, rappelant celles d'un angiome.”

Dergelijke beelden werden tot heden niet in de primaire hepatocellulaire adenomen en adenocarcinomen gezien en pleiten sterk tegen de juistheid der opvatting van bovengenoemde schrijvers.

Heijiro Nakayama beschrijft in een artikel over congenitale sacraaltumoren bloedvorming in embryonaal leverweefsel, dat in een dezer gezwollen gevonden werd. Een overeenkomstig, meer uitgewerkt geval, beschrijven *Ménétrier, Peyron* en *M^{me} Bertrand-Fontaine* bij een foetus van 6 maanden.

Bij deze endotheliale gezwollen is dus haemopoëse reeds lang bekend, maar zij is anders te beschouwen dan de bloedvorming in de primaire leveradenomen en -adenocarcinomen. Bij de bloedvormende angiosarcomen is de matrix der bloedvorming zelf het essentieele bestanddeel van het gezwel en kan men de bloedvorming beschouwen als een woekeringsproces dezer matrix. Het leverepitheel speelt bij de bloedvorming in deze tumoren geen rol. Interessant zou het in dit verband zijn te weten, of in eventueele extrahepatische metastasen ook bloedvorming optreedt. (De vraag doet zich voor of de bloedvorming, die optreedt bij tumoren, waarvan het neoplastische weefsel in engeren zin zelf matrix voor de bloedvorming is, ook als neoplasma is te beschouwen, en, of, in

geval van maligniteit, gelijk die voor bijna al deze gezwellen wordt aangenomen, elk der differentiatie producten maligne eigenschappen kan bezitten. Zoo ware een genese van leucaemie denkbaar, ook zonder eigenlijke tumorvorming.)

Bij de haematoplastische epitheliale levergezwellen zijn de verhoudingen juist omgekeerd; hier is het epitheliale element te beschouwen als het eigenlijke tumorweefsel en is de bloedvorming vergelijkbaar met de physiologische bloedvorming der embryonale lever.

In de veterinaire pathologie kennen we beengezwellen in de mamma van den hond, waarin beenmergvorming is gevonden. Hetzelfde kunnen we aantreffen bij de pachymeningitis ossificans bij den hond, die volgens *Joest* niet als een ontstekingsproces, maar als een choristoom op te vatten is.

D. Het ontstaan der primaire haematoplastische leverceladenomen en -adenocarcinomen.

Wanneer men over het ontstaan der primaire bloedvormende levergezwellen een oordeel wil geven, kan men daarbij niet voorzichtig genoeg zijn. Waarnemingen, die aanvankelijk sterk voor de embryonale genese dezer tumoren lijken te pleiten, blijken later slechts wankelende argumenten te geven. Ook vindt men in een vergelijkende studie van overeenkomstige gezwellen bij den mensch geen steun van beteekenis voor deze opvatting. Bij den mensch immers hebben de primaire parenchymateuze levercarcinomen en ook de adenomen vermoedelijk geen gemeenschappelijken oorsprong. Hier blijkt de meerderheid dezer gezwellen met levercirrhose gepaard te gaan en meestal niet onder een bepaalden, vrij hoogen leeftijd op te treden. (*Siegenbeek van Heukelom, Polak Daniëls, Yamagiwa, Snijders en Straub, e.a.*) *Yamagiwa* neemt aan dat deze tumoren ontstaan uit levercirrhose. De ontwikkelingsgang is dan: levercirrhose, knobbelige hyperplasie, adenoom, adenocarcinoom, enz. De knobbelige hyperplasie zou hier bijna steeds de matrix vormen voor het ontstaan der parenchymateuze leverkanker. *Snijders* en *Straub* gaan iets verder, door aan te nemen, dat de kankerverwekkende prikkel ook de levercirrhose tengevolge kan hebben en dat daaruit het carcinoom ontstaat. Zoo verklaren zij het ontstaan

van carcinoom zonder cirrhose, waarbij de prikkel zoodanig zou inwerken, dat voor het optreden van cirrhose a.h.w. geen tijd meer bleef en het carcinoom direct ontstond. Zij houden vast aan het samengaan van carcinoom met cirrhose, vooral ook, omdat zij in een oogenschijnlijk normale lever met carcinoom microscopisch cirrhotische veranderingen vonden.

Blumberg neemt voor het ontstaan van carcinoom zonder cirrhose een locale laesie aan, die tot reparatorische woekering van levercellen aanleiding gaf, (Primaire luetische laesie.) *Yamagiwa* en *Kika* daarentegen nemen in een geval van adenocarcinoom bij een 20-jarigen man de ontwikkeling uit embryonalen aanleg aan. Ook voor de gevallen bij kinderen wordt door hen een embryonaal ontstaan aangenomen. De groote meerderheid der gevallen echter berust volgens hen op hyperplastische vormingen, zijn dus hyperplaseogene gezwellen in den zin van *Schwalbe*. Voor deze opvatting van de genese der meeste gevallen bij den mensch is veel te zeggen, vooral wanneer men de statistische gegevens omtrent het gelijktijdig voorkomen van primair levercarcinoom en cirrhose nagaat.

Toch zijn er wel onderzoekers, die, ondanks het samengaan van cirrhose en carcinoom, een embryonalen aanleg op elken leeftijd aannemen. Zoo heeft nog onlangs *Hans Rosenbusch*, steunende op de theorie van *Schaper* en *Cohen*, de meening verdedigd, dat deze gezwellen zouden ontstaan uit ongedifferentieerende embryonale cellen, (*Indifferenzzonen* van *Schaper* en *Cohen*), waardoor tevens het multicentrisch ontstaan een ongedwongen verklaring zou vinden.

Ribbert neemt aan, dat deze gezwellen uit ontstekingen en cirrhose ontstaan, minder vaak uit embryonale storingen.

Ten slotte moet men m.i. ook rekening houden met de mogelijkheid, dat de cirrhose het gevolg van het carcinoom is.

Wanneer echter verschijnselen van cirrhose en ontsteking, of zelfs elke pathologische verandering, in het tumorvrije leverweefsel ontbreken, moeten we naar een andere formeele genese zoeken. De meeste onderzoekers nemen dan zonder meer een *embryonale genese* aan, die, hoewel aantrekkelijk voor onze voorstelling, toch meestal slechts theoretische waarde bezit. Heeft men eenmaal een met het bloote oog zichtbaren tumor voor zich, dan kan men immers weinig met zekerheid omtrent zijn eersten aanleg zeggen

en is alles, wat er uit het morphologische waarnemen omtrent de genese wordt medegedeeld, slechts hypothese.

De schapen, waarbij de levergezwellen gevonden werden, waren alle van jeugdigen leeftijd, volgens mededeeling van 1 tot $1\frac{1}{2}$ jaar oud. De gedachte aan een embryonalen oorsprong der tumoren ligt, in verband met dezen jeugdigen leeftijd, wel zeer voor de hand, niettegenstaande juist bij jeugdige individuen het verloop van het carcinomateuze proces buitengewoon snel kan zijn (*Philipp, Mieremet, Snijders en Straub*). *Philipp* geeft aan, dat het ziekteproces 5 weken tot 8 jaar duren kan. Hij meent, dat voor het ontstaan dezer gezwellen bij kinderen de prikkelings-theorie de meeste beteekenis heeft en grondt deze meening op het feit, dat men in de ziektegeschiedenissen meermalen trauma met het ontstaan der gezwellen in verband brengt. Het wil mij voorkomen, dat het plaatsen van een vraagteken achter deze meening niet overbodig is.

Het ontbreken van cirrhose en ook de afwezigheid van parasieten, als de zoo frequent in de schapenlever voorkomende *Distomum hepaticum*, doet mij de mogelijkheid van een hyperplaseoëen ontstaan uitsluiten.

Wanneer ik er toe kom een embryonalen oorsprong voor het meest waarschijnlijk te houden, meen ik daarvoor enkele argumenten, in verband met elkaar, te kunnen aanvoeren, n.l.:

- a. Den jeugdigen leeftijd der schapen.
- b. Den histologischen bouw, waarbij vooral de bloedvorming belangrijk is.
- c. De localisatie.

De histologische bouw op zichzelf behoeft, zooals we reeds eerder zagen, nog geen argument te zijn. Trabekels met nissen maken hierop echter een uitzondering; zij werden voor zoover mij bekend, bij overeenkomstige gezwellen van den mensch, niet nadrukkelijk beschreven. Zij wijzen op embryonalen bouw en staan in embryonale levers in verband met de haemopoëse.

Extramedullaire bloedvorming ziet men bij verschillende processen in het volwassen lichaam. Onder de ziekten, waarbij deze extramedullaire bloedvorming wordt aangetroffen, noemen we verschillende anaemieën, cachectische toestanden (b.v. in verband met

carcinoom), vergiftigingen (experimenteel). Deze bloedvorming kan dan behalve in de lever, ook in de nier of in de bijnier optreden. In de lever vindt men de haemopoëtische haarden dan meestal in den vorm van periportale infiltraten (*M. B. Schmidt*), in de nieren om de bloedvaten op de grens van merg en bastsubstantie (*Goor-maghtigh, Schridde, Kratzeisen en Ballhorn*), in de bijnier in het lumen van de capillairen (*Ssyssojew*), in de Peyersche plaques (*Latta*). Verder vindt men bloedvorming in de bovengenoemde angiomen van de lever (mensch).

Opvallend bij de meeste dezer ziekten is, dat de haemopoëse zich afspeelt in de lumina der bloedvaten.

Het zeer typische bij de primaire levergezwellen van het schaap daarentegen is de *extracapillaire* bloedvorming, welke geheel overeenkomt met die in de embryonale lever.

Wat betreft de localisatie der gezwellen is het opvallend, dat ze, in de door mij waargenomen zes gevallen, steeds in de *rechter* leverhelft voorkwamen. Hierbij moet dan onder rechter leverhelft het rechter gedeelte van de vroeg-embryonale lever worden verstaan. Blijkens afbeeldingen van dergelijke gezwellen, door *Kitt en Joest* beschreven, waren ook deze in de *rechter leverkwab* gelocaliseerd. Een overeenkomstig gezwel in de lever van een ree, door *Dietrich* beschreven, bevond zich eveneens in de rechter kwab. Terloops zij hier vermeld, dat *Dietrich* in het interstitieele weefsel van dezen tumor rijkelijk kleine ophoopingingen van meestal mononucleaire leucocyten gezien heeft. Deze celophoopingingen doen het mij waarschijnlijk voorkomen, mede in verband met hetgeen in de levergezwellen van het schaap gevonden is, dat we ook hier met haemopoëse te doen hebben.

Trotter vond, dat de levergezwellen bij het schaap, zoowel als bij het rund, in een willekeurig gedeelte van de lever kunnen voorkomen. Het is echter de vraag, aangezien *Trotter* het geheel zeer oppervlakkig beschrijft, of deze onderzoeker wel met voldoende nauwkeurigheid de plaats der gezwellen in de lever bepaald heeft.

Snijders en Straub geven bij den mensch, voor het voorkomen van tumoren in rechter en linker leverhelft, een verhouding op van 3:1. We mogen hieruit zeker wel een praedispositie van de rechter leverhelft voor de ontwikkeling van het adenoom en dus ook van het adenocarcinoom aannemen.

De localisatie van de schapengezwellen was, gezien van de viscerale vlakte van de lever, als volgt:

1e geval: in rechter leverkwab, rechts van de galblaas, ventraal.

2e geval: in rechter leverkwab, ventrale gedeelte om de galblaas heengrijpend.

3e geval: in rechter leverkwab, links van de galblaas, tusschen deze en de incisura umbilicalis.

4e geval: in rechter leverkwab, basale gedeelte van processus caudatus en lobus caudatus.

5e geval: in rechter leverkwab, dorsaal.

6e geval; in rechter leverkwab, als in derde geval.

Er lijkt eenig verband te bestaan tusschen de ligging der gezwellen en het verloop der hoofdstammen van de *venae hepaticae*. Men vindt constant zes van dergelijke stammen, door middel waarvan men nu de localisatie van de gezwellen nauwkeurig kan bepalen. Men vindt dan voor geval 3 en 6 inderdaad een volkomen gelijke ligging, n.l. worden beide tumoren ter rechter zijde onmiddellijk begrensd door de 3de stam van de linker vena hepatica. Zoo wordt in het vierde geval het gezwel onmiddellijk door de zesde stam, die het bloed van de processus caudatus naar de vena cava posterior voert, begrensd. De gezwellen 1, 2 en 5 behooren alle min of meer duidelijk tot de gebieden van de vierde en vijfde stam van de *venae hepaticae*.

Zonder hiermede een verband tusschen de gezwelgenese en de ontwikkeling der bloedvaten in de lever te willen suggereeren, is hier toch aan de mogelijkheid van een ontwikkelingsstoornis te denken, aan een dysontogenie, waardoor een bepaalde localisatie van het gezwel tot stand komt. Hoe we ons die stoornis moeten denken, is voorloopig nog duister. De *Cohnheimsche* theorie der „abgesprengte Keime”, de theorie der hamartieën van *Eugen Albrecht*, de theorie der progonoblastomen van *Mathias*, die de tumoren op atavistischen bodem laat ontstaan, voor welke opvatting in verband met de localisatie wel wat te zeggen zou zijn, het zijn alle met min of meer overtuigende argumenten omkleede hypothesen, die onze voorstelling te hulp moeten komen.

Men zou zich het embryonale ontstaan der gezwellen in de lever ook nog als volgt kunnen denken:

Aangezien de gezwellen met zuiver adenomateus karakter geheel met een kapsel omgeven zijn, die te beschouwen is als een capsula Glissoni, is bij mij de vraag gerezen of het ontstaan dezer adenomen geen verband zou kunnen houden met ontwikkelingsanomalieën dezer capsula. Ik kan mij n.l. de mogelijkheid denken, dat in een zeer vroeg stadium van ontwikkeling der lever, wanneer de leveraanleg uitgroeit in het mesenchym van het septum transversum, hierin een dubbele plooï zou kunnen optreden, waardoor een zeker gedeelte van den leveraanleg zou kunnen worden afgezonderd. Hieruit zou dan een hamartoom, later hamartoblastoom, kunnen groeien, een gezwel, dat eenigszins vergelijkbaar is met een dermoïdcyste.

Ik geloof echter, dat men voorloopig nog het verstandigst doet, alleen van *dysontogenetische* gezwellen te spreken.

Schwalbe wil bij de dysontogenetische tumoren de z.g. „*onkogenetische Terminationsperiode*” vaststellen, het tijdstip in de ontogenese van het orgaan, waarop de ontwikkelingsstoornis plaats vond. Het is echter allereerst de vraag, of de bepaling van deze periode wel mogelijk is. Wanneer we het voor de schapengezwellen zouden willen doen, moeten we zeer ver in de ontogenese terug gaan. We vinden immers gedeelten, bestaande uit trabekels met stroma van het vroege embryonale type, naast gedeelten met structuur van een later embryonaal type, zonder dat we met eenige zekerheid kunnen zeggen, welke der formaties in het gezwel de oudste is. Daarvoor zouden we immers eerst moeten weten, of uit verder ontwikkelde, minder ver ontwikkelde vormen kunnen ontstaan, m.a.w. of ook binnen het kader der embryonale genese anaplastische veranderingen mogelijk zijn, hetgeen ik wel veronderstel. Ook de haemopoëse helpt ons bij de bepaling der terminatieperiode weinig en wel, omdat we haar gelijktijdig te zien krijgen in de meest uiteenlopende fasen.

Hieruit blijkt wel, dat bij gecompliceerd gebouwde gezwellen als deze levertumoren, de bepaling onmogelijk is. Hoe jonger echter het gezwel is en hoe gelijkmatiger van bouw, des te beter kunnen we het met bepaalde embryonale ontwikkelingsstadia vergelijken en daaruit het ontstaansmoment gissen.

LITERATUURLIJST

- Albrecht, Eugen.* Grundproblemen der Geschwulstlehre. Frankf. Ztsch. Bd. 1, 1907.
- Aron, M.* L'Origine du sang dans le foie embryonnaire chez les mammifères. Arch. de morphologie générale et expérimentale no. 10, 1922.
- Askanazy.* Beiträge zu den Beziehungen zwischen Missbildung und Geschwulstbildung, etc. Arb. aus dem Path. Inst. Tübingen, Bd. 6, 1908.
- Transplantation embryonaler Gewebe. Wiener mediz. Wochenschrift, 43, 1909.
- Ueber die physiologische und Pathol. Blutregeneration in der Leber. Virchows Archiv Bd. 205, 1911.
- Baumann, K.* Ueber Geschwulstbildung bei Tieren: Adenom der Rehleber und Sarkom-artige Tuberkulose der Hundelunge.
- Bersch.* Ueber primäre epitheliale Lebergeschwülste, mit besonderer Berücksichtigung der Leberkarzinome und ihrer Metastasenbildung im Knochensystem. Virchows Archiv Bd. 251, 1924.
- Blumberg, F. B.* Ueber das Adenoma malignum Hepatis. Inaug. Diss. Leipzig, 1911.
- Borst, M.* Allgemeine Pathologie der Geschwülste, 1924, Leipzig.
- Brieg, Aage.* Adenom i. Leveren hos et Faar. Maandschrift f. Dyr-laeger, Bd. 30, blz. 200, 1918.
- Charnock Bradley.* Morphology and development of the mammalian liver. Journal of anatomy and physiology, vol XLIII, 1908.
- Dietrich.* Ein Leberadenom beim Reh. Arb. a. d. Path. Inst. Tübingen, Bd. 5, blz. 295, 1906.
- Dantschakow.* Ueber die Entwicklung des Knochenmarks bei den Vögeln und dessen Veränderungen bei Blutentziehungen und Ernährungsstörungen. Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. 74, 1909.
- Eggel.* Ueber das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901.
- Falkowski, v.* Mesenchymale Hamartome in der Leber und Milz. Zieglers Beitr. Bd. 57, 1914.
- Fischer, B.* Ueber ein primäres angioendotheliom der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 12, 1913.
- Frenkel, H. S.* Een hamartoblastoma in de lever van het schaap (voorloopige mededeeling). Jaarverslag van het Centraal Laboratorium voor de volksgezondheid, 1924.
- Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, Dec. 1924.
- Géraudel.* Le parenchyme hépatique et les voies biliaires sont deux formations génétiquement indépendants. Journal d'anatomie et de physiologie, 43me année, bl. 410.

- Gilruth, J. A.* Epithelial tumour in the liver of a Ewe. *The Veterinarian*, Bd. 75, blz. 543, 1902.
- Goldzieher u. v. Bokay.* Der primäre Leberkrebs. *Virchows Archiv*, Bd. 203, blz. 75, 1911.
- Goormaghtigh.* L'oedème congénital généralisé du nouveau-né. *Annales d'anatomie pathologique*, t. 2, blz. 413, 1925.
- Herxheimer.* Ueber das primäre Leberkarzinom. *Centralblatt. f. allgem. Path. u. path. Anatomie*, Bd. 17, blz. 724, 1906.
- Hodgson, J. F.* A case of cystic cancer in the liver of a sheep. *Journal of comparative path.* Bd. 16, blz. 269, 1903.
- Hommerich.* Hamartoma haematoplasticum. *Frankf. Zeitschr.* Bd. 1, 1907.
- Hoogland, H. J. M.* Het primaire levercarcinoom bij de dieren. Proefschrift, Utrecht, 1926.
- Jaffé, R.* Beitrag zur Frage der maligne Entartung gutartiger epithelialer Geschwülste. *Frankf. Zeitsch.* Bd. 21, 1918.
- Janosik.* Le développement des globules sanguins chez les Amniotes (geciteerd naar Aron, l. c.), 1902.
- Joest, E.* Leberkrebs beim Schaf. Bericht ü. d. kön. Tierärztl. Hochschule z. Dresden, blz. 184, 1917.
- — Spezielle path. Anat. der Haustiere, Bd. 2, blz. 202, 1920 en Bd. 2, blz. 481.
- Johne.* Ein Fall von Karzinom der Leber beim Schaf. *Berichte ü. d. Veterinärwesen im Königr. Sachsen.* Bd. 40, blz. 52, 1895.
- Jolly, J.* *Traité technique d'hématologie.* Paris A. Maloine, 1923.
- Jost,* Beitrag zur Lehre von der Blutentwicklung des embryonalen Rindes und Schafes. *Archiv f. mikroskop. Anat.* LXI, 1903.
- Kahle.* Ueber ein Haemogoniën und Leukozyten erzeugendes Angiosarkom in zirrhotischen Leber. *Virchows Archiv*, Bd. 226, blz. 44, 1919.
- Kaufmann, E.* *Lehrbuch der speziellen path. Anatomie*, 1922, Bd. 2, blz. 751.
- Kitt, Th.* *Pathol. Anat. der Haustiere*, Bd. 1, blz. 675, 1905.
- Koch, M.* Multiple Krebsknoten der Leber eines Schafes. *Verh. d. Deutsch. pathol. Gesellsch.* Bd. 15, blz. 544, 1904.
- Kölliker.* *Zeitschr. f. rat. Medizin.* IV, 1846 (gecit. naar Jolly l.c.).
- Kostanecki, v.* Die embryonale Leber und ihre Beziehung zur Blutbildung. *Anatomische Hefte*, Bd. III, 1892.
- Kratzeisen u. Ballhorn.* Ueber angeborene Erythroblastose der Leber. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde*, Bd. 39, blz. 314, 1925.
- Kuborn.* Du développement du sang et des vaisseaux dans le foie embryonnaire. *Anat. Anzeiger*, Bd. V, no. 10, 1890.
- Latta, J. S.* The histogenesis of dense lymphatic tissue of the intestine (lepus): a contribution to the knowledge of the development of lymphatic tissue and blood-cell formation. *The American journal of Anatomy.* Vol. 29, No. 2, 1921.
- Lobenhoffer.* Ueber extravaskuläre Erythropoëse in der Leber unter path. u. normale Verhältnissen. *Zieglers Beiträge*, Bd. XLIII, 1908.
- Löhlein.* Drei Fälle von primärem Leberkarzinom. *Zieglers Beiträge*, Bd. 42, blz. 531, 1907.

- Mathias.* Die Lehre von den Progonoblastomen. Virchows Archiv, Bd. 236.
- Maximow.* Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. LXXIII, 1909.
- Ménétrier.* Peyron et Mme Bertrand-Fontaine, Embryome de la région sacro-coccygienne chez un fœtus de six mois. Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer, 17 ième année, T. XIII, 1924.
- Meyer, E.* Ueber Blutbildung in Milz u. Leber bei schweren Anaemien. Verh. d. D. Path. Gesellsch. 1905.
- Meyer.* Terminologie und Morphologie der Säugetierleber nebst Bemerkungen über die Homologie ihrer Lappen. Inaug. Diss. Hannover 1911.
- Mieremet.* Das primäre Leberkarzinom beim Säuglinge. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 17, 1920.
- Möllendorf, W. u. M. v.* Das Fibrozytennetz im lockeren Bindegewebe; seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme am Stoffwechsel. Zeitschrift f. Zellforschung u. mikrosk. Anat. Bd. 3, H. 4, 1926.
- Mollier.* Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. LXXIV, 1909.
- Nakayama, H.* Ueber kongenitale Sakraltumoren. Archiv. f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. 19, 1905.
- Nattan-Larrier.* Le tissu myeloïde du foie fœtal. Arch. d. Med. exp. et d'anat. path. t. XVI, 1904.
- Neumann.* Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Archiv. f. Heilkunde. Bd. XV (gecit. naar Mollier l. c.)
- — Neuer Beitrag zur Kenntniss der embryonalen Leber. Archiv. f. Mikrosk. Anat. Bd. LXXXV, 1914.
- Oppel.* Lehrbuch der vergleichende mikrosk. Anat. Bd. III.
- Parascandolo, C.* La cura chirurgica dei neoplasmi del fegato a proposito di un carcinoma epatico in un pecora. (Ref. Frick: Jahresberichte Ellenberger und Schütz. Bd. 21, blz. 130, 1901.)
- Parat.* Contribution à l'étude des rapports des cellules sanguines avec les cellules hépatiques dans le foie embryonnaire du cobaye. Thèse de Paris. 1923.
- Peyron, Corsy, Surmont Robert.* Gleize-Rambal. Sur l'origine et l'histogénèse des tumeurs du foie. Néoplasie à éléments argentaffines issue de la travée hépatique. Bulletin du cancer. Bd. 13, blz. 695, 1924.
- Peyron, Corsy et Surmont.* Sur l'origine et l'évolution cellulaire des tumeurs du foie. L'endothéliome sanguin et les rapports de son histogénèse avec quelques problèmes d'embryologie générale et expérimentale. Bulletin du cancer, 1926.
- Philipp.* Ueber Krebsbildungen im Kindesalter. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5, 1907.
- Polak-Daniels, L.* Bijdrage tot de kennis der histogenese van primaire leverkankers. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneeskunde II, 1904.
- Reinke.* (Geciteerd naar Oppel l. c.)
- Rénon, Geraudel et Monier-Vinard.* L'Hépatome, tumeur primitive du foie. Presse médicale. Bd. 18, 1910.

- Ribbert, H.* Das karzinom des Menschen. 1911, Bonn.
- Geschwulstlehre. 1914, Bonn, blz. 570.
- Saxer.* Ueber die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen. Anat. Hefte. Bd. VI, 1895.
- Schaper u. Cohen.* Ueber zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehungen zur Regeneration und Geschwulstbildung. Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. Bd. 19, 1905.
- Schönberg.* Das Haemangioendotheliom der Leber. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 20 '23.
- Schmidt, M. B.* Ueber Blutzellenbildung in Leber und Milz. Zieglers Beitr. Bd. XI, 1892.
- Schridde.* Ueber extravasculäre Blutbildung bei angeborener Lymphozytaemie und kongenitaler Syphilis. Verh. d. D. Path. Gesellsch. 1905.
- Die angeborene allgemeine Wassersucht. Münchener mediz. Wochenschrift. 22 Febr. 1910.
- Schridde.* Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. Verh. d. D. Path. Ges. Dresden, 1907.
- Schwalbe, E.* Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. I Teil Allgemeine Missbildungslehre.
- Ueber die Genese der Geschwülste, beurteilt nach den Erfahrungen der Missbildungslehre. Vichows Archiv. Bd. 196, 1909.
- Siegenbeek van Heukelom.* Das Adeno-Karzinom der Leber mit Cirrhose. Zieglers Beiträge. Bd. 16, blz. 341, 1894.
- Snijders en Straub.* Over het primair levercarcinoom in de tropen. Geneeskundig Tijdschr. v. Ned. Indië, deel LXII, 1922.
- Sokoloff.* Ein Adenokarzinom mit Flimmerepithelzellen in der Leber. Virchows Archiv. Bd. 162, 1900.
- Stricht, v. d.* Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Archives de Biologie 1892, blz. 199.
- Trotter.* Primary adenocarcinoma of the liver. Journal of comparative path. and therap. vol. XVII, 1904.
- Yamagiwa.* Zur Kenntniss des primären parenchymatösen Leberkarzinoms „Hepatoma“. Virchows Archiv. Bd. 206, 1911.

STELLINGEN

I.

De invasie van de lever van varken, schaap en rund door *Distomum hepaticum* geschiedt in hoofdzaak langs haematogenen weg.

II.

De tuberkelbacil van *Calmette* en *Guérin* is tuberculigeen.

III.

De bac. *Paratyphi B.* (*Aertrycke*) is van de bac. *Paratyphi B.* (*Schottmüller*) in den regel zoowel langs cultureelen en serologischen weg, als door het voedingsexperiment te onderscheiden.

IV.

De pyelonephritis bacteritica van het rund ontstaat in hoofdzaak langs haematogenen weg.

V.

De haemopoëse in de embryonale lever der zoogdieren is een plaatselijk proces („local origin”).

VI.

De xanthoomcellen, welke in sommige gezwellen om de bloedvaten worden aangetroffen, ontstaan uit perivasculaire elementen.

VII.

Alvorens een beslissing te nemen omtrent het al of niet kiemhoudend zijn van vleesch, dient men, bij afwezigheid van macros-

copisch zichtbare koloniën, een bacterioscopisch onderzoek van het op de voedingsbodem gebrachte materiaal te verrichten.

VIII.

Waar in het keuringsregulatief van boutvuur wordt gesproken, dient dit in pathologisch-anatomischen zin te worden opgevat.

IX.

Zoowel uit een hygiënisch als uit een economisch oogpunt is een internationale regeling der vleeschkeuring gewenscht.

X.

De mastitis, veroorzaakt door streptococcen, is in den regel door het microscopisch onderzoek van het melksediment te diagnostiseeren.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE

UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO, ILLINOIS

INHOUD

Bladz.

Hoofdstuk I

1. Inleiding	9
2. Werkwijze	11

Hoofdstuk II

Macroscopische en microscopische beschrijving van zes bij het schaap waargenomen gevallen van primair epitheliaal lever- gezwel	13
Eerste geval	13
Tweede „	19
Derde „	40
Vierde „	41
Vijfde „	47
Zesde „	52

Hoofdstuk III

Bloedvorming in primaire hepatocellulaire lever-adenocarcino- men bij het rund	58
---	----

Hoofdstuk IV

Literatuur betreffende het primaire levercellen-adenoom en -adenocarcinoom bij het schaap	61
--	----

Hoofdstuk V

Beschouwingen over en naar aanleiding van het adenoma- en adenocarcinoma hepatocellulaire haematoplasticum bij het schaap	66
A. 1. Het macroscopische beeld der gezwellen	66
B. 1. Het microscopische „ „ „	69
2. Het parenchym en het stroma	69
3. De bloedvorming in de gezwellen	76
C. Bloedvorming in andere gezwellen	87
D. Het ontstaan der primaire haematoplastische levercel-adenomen en -adenocarcinomen	90
Literatuurlijst	96
Stellingen	100

ERRATA

Onderschrift fig. 12, pag. 27. Lees: (*hypertrophische* endotheelcellen, *haemogoniën*, haemoblasten, enz.)

Onderschrift fig. 13, pag. 29. Lees: *Haemogoniën* aan capillairwand.

Onderschrift fig. 15, pag. 30. Lees: *differentiatie-vormen*.

Onderschrift fig. 21, pag. 34. Lees: Verschillende ontwikkelingsstadia van *megakaryocyten*.
