

1885

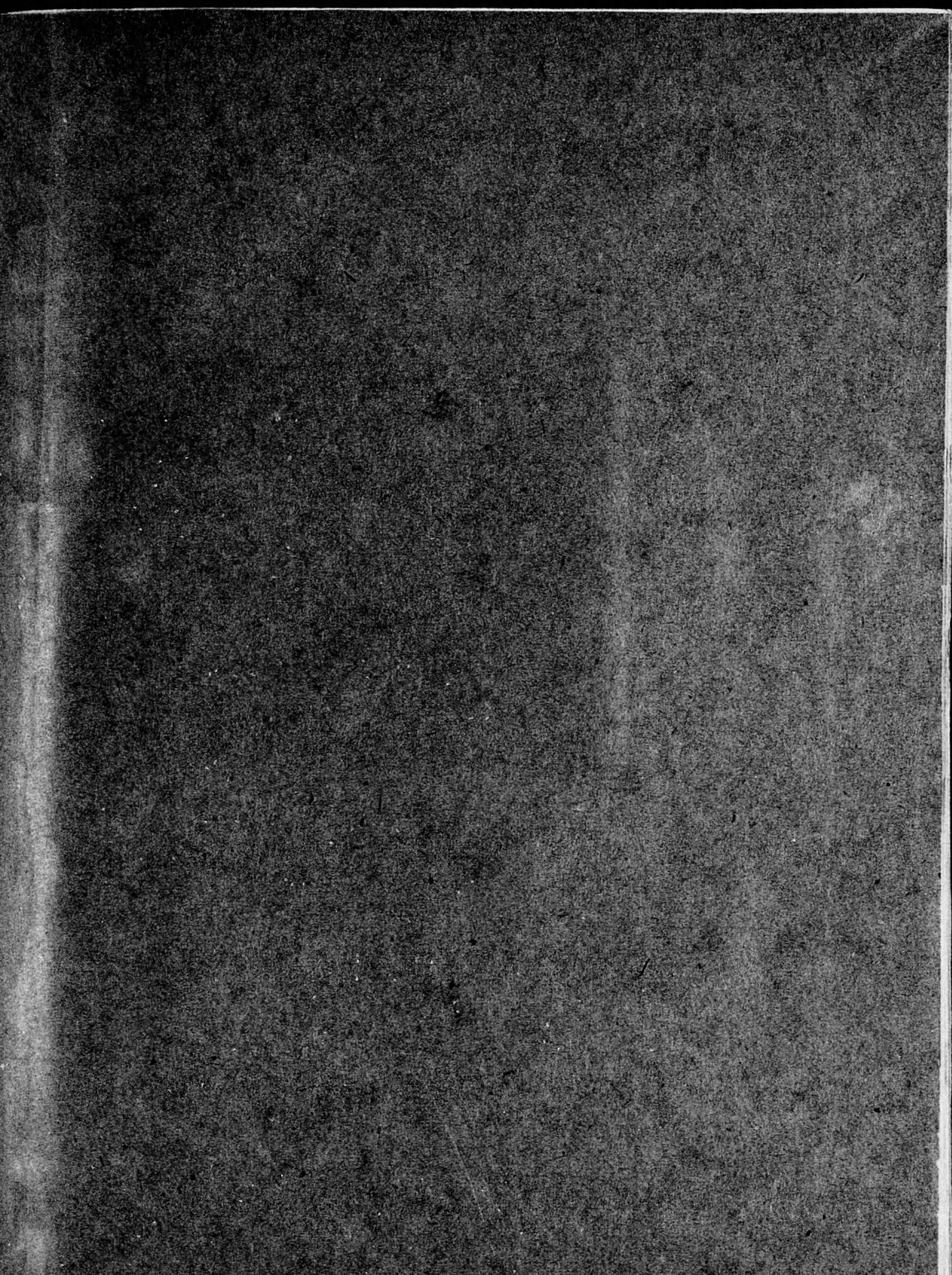
PATHOLOGISCH BINDWEEFSEL.

PROEFSCHRIFT

DOOR

D. E. SIEGENBEEK VAN HEUKELOM.

LEIDEN,
S. C. VAN DOESBURGH.
1885.



PATHOLOGISCH BINDWEEFSEL.

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



1174 6298

PATHOLOGISCH BINDWEEFSEL.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

D^r. J. P. N. LAND,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Vrijdag den 18^{den} December 1885, des namiddags te 3 uren,

DOOR

DANIEL ELIZA SIEGENBEEK VAN HEUKELOM,

GEBOREN TE POUDEROYEN.



LEIDEN,
S. C. VAN DOESBURGH.
1885.

~~~~~  
GEDRUKT BIJ P. W. M. TRAP, LEIDEN.

De Hooggeleerden

SIMON THOMAS,

ZAAIJER,

DOYER,

HUET,

ROSENSTEIN,

MAC GILLAVRY

en VAN ITERSON,

leden der Geneeskundige Faculteit, zij het mij vergund  
te danken voor al hetgeen ik in de laatste jaren aan  
onderricht, hulp en aanmoediging en niet het minst  
aan welwillendheid en vriendschap van hen mocht



genieten. De lessen van den ontslapen HEYNSIUS zullen mij steeds in aangename herinnering blijven.

De Hooggeleerden

VAN BEMMELEN,

BIERENS DE HAAN,

FRANCHIMONT,

VAN GEER,

HOFFMANN,

LORENTZ

en SURINGAR,

leden der Faculteit voor Wis- en Natuurkunde, die mij in den aanvang mijner studiën zoo vriendelijk hielpen en leidden, verzoek ik overtuigd te zijn, dat hunne moeite niet aan een ondankbare is besteed.

Moge, Hooggeachte Promotor, onze vriendschap blijven toenemen; Uw raad en ervaring blijven mij dan van zelf bewaard.

## INHOUD.

|                                                 |      |     |
|-------------------------------------------------|------|-----|
| INLEIDING . . . . .                             | pag. | 1   |
| HOOFDSTUK I, Geschiedkundig overzicht . . . . . | »    | 13  |
| » II, Wijze van onderzoek . . . . .             | »    | 29  |
| » III, Het materiaal . . . . .                  | »    | 40  |
| » IV, Beschrijvend gedeelte . . . . .           | »    | 48  |
| » V, Conclusiën . . . . .                       | »    | 102 |
| VERKLARING DER AFBEELDINGEN . . . . .           | »    | 125 |
| STELLINGEN . . . . .                            | »    | 131 |





## I N L E I D I N G.

---

Heeft in de normale histologie het fundamenteele leerstuk van den bouw en het ontstaan van het bindweefsel voor vroegere en latere onderzoekers zijne groote moeielijkheden en thans nog onopgeloste raadselen gehad, zoo kan men zeggen dat in pathologisch anatomischen zin de zaak nog veel ingewikkelder en duisterder wordt.

Zelfs bij het groote verschil dat in de normale histologie de verschillende bindweefsels aanbieden, naar mate hunne anatomische plaats en hunne physiologische beteekenis dat onderscheid bepalen, zoo kan men daar toch nog steeds van een zeker schema uitgaan bij het onderzoek naar den bouw. De regelmatigheid die de bouw der pezen aanbiedt, geeft ons een sleutel tot de kennis van het verwarde onderhuidsche bindweefsel, en de arachnoïdea met hare bijna geïsoleerde bundels en buitengewoon groote met endotheel

bekleede lymphebanen heeft reeds menig wenk gegeven voor den bouw van het losse interstitieele bindweefsel. Vliezen, pezen, gewrichtsbanden en interstitieel weefsel bieden zelfs bij hun groot onderling verschil sommige constitutioneele overeenkomsten aan, die veroorloven ze uit één gezichtspunt te beschouwen.

De bindweefselcel, de verschillende soorten tusschen-celstof, de fibril, de elastieke vezel en de endotheel-bekleding mogen elk voor zich nog zoo vele op te lossen raadselen aanbieden, men vindt ze met hunne derivaten toch overal terug en men kan zich over hunne verhoudingen eenige voorstelling maken.

Geheel anders ligt de quaestie bij de path. anat. beschouwing van het bindweefsel in abnormale weefsels. Niet dat men verwachten moet daar elementen te vinden, die in het kader der normale weefselleer hunne analoga niet vinden, doch de verbreking van het evenwicht der krachten, om het zoo eens te noemen, die in het gezonde lichaam het leven der elementen beheerschen en hun groei en vorm bepalen, maakt dat men er op rekenen kan overal op monstrueusen elementengroei te stooten. En niet alleen daar zal men de afwijkingen vinden in den groei en de grootte der elementen, maar ook de hoeveelheid en hoedanigheid hunner producten zal eene andere geworden zijn. Men moet zich, naar ik meen, voorstellen dat in het pathologisch aangedane weefsel de krachten, die op de cel inwerken van hare geboorte af tot haar eind toe (moge dit eenvoudige opruiming zijn of omzetting in georganiseerde niet levende stof) in hunne

verhouding gestoord zijn, zoodat de resultante eene andere dan de normale is. Zij zal dan gestoord worden òf in haren groei òf in de voortbrenging van de producten, waartoe zij in normale omstandigheden geroepen was. Die stoornis in haren groei kan in vier richtingen plaats grijpen. De impuls daartoe, de vitaliteit kan in het eene geval niet toereiken om de van buiten komende weerstanden en stoornissen te overwinnen, — zij zal atrophisch blijven; in een ander geval zullen die weerstanden in verhouding tot hun vitaliteit te gering zijn, — zij wordt hypertrophisch. Een derde mogelijkheid is dat zij door abnormale verhoudingen om zich heen een abnormalen vorm zal verkrijgen, doch voor zoover onze kennis gaat, is het leven en het wezen der cel (afgezien van haar producten) onafhankelijk van den uitwendigen vorm, en hoeveel verschil deze derde mogelijkheid kan geven in hare functie, zoo is de cel zelf daardoor niet veranderd. De vierde mogelijkheid is de verandering in samenstel der cel en hiermede komen wij tot de verandering in de voortbrenging der producten. Zoolang wij in eene cel niet veel anders kunnen differentieeren dan kern en kernscelelet, protoplasma, paraplasma, korreling of homogeniteit, vacuolen en neerslagen, zoo lang zal wel het voornamelijk criterium van het onderscheid en samenstel der cel gevonden moeten worden in het verschil harer producten.

De stoornis die door de verbreking der krachten, welke op de cel werken, in de voortbrenging harer producten aangebracht wordt, is misschien nog van meer belang voor de path. anat. dan de genoemde



atrophie en hyperthophie en ik wil op dit punt theoretisch wat nader ingaan, om mijne beschouwingen later te toetsen aan de leer van het pathologisch bindweefsel.

Wij kennen tot nu toe geene cel die niet òf in alle, òf in sommige tijden van haar bestaan, producten levert, en theoretisch is dat ook onmogelijk. Wil een element leven zoo moet het ten eenigen of ten allen tijde voeding verwerken en excreten uitscheiden. Voor een gedeelte zullen die producten verwijderd worden, doch in andere gevallen worden zij ten bate of indirect ten nadeele van het georganiseerde wezen gebruikt, waarvan hare productrice een element vormt. Nu zullen in zeer weinige gevallen, zoo ooit, die producten ten allen tijde blijven zooals ze op het oogenblik der afscheiding zijn, en ze zullen naarmate de omstandigheden waarin ze verkeeren, naarmate van hunne omgeving, langzamer of sneller van aard veranderen, om eindelijk een vorm aan te nemen waarin ze òf uitgescheiden worden, òf definitief als deel van het organisme hun rol gaan vervullen.

Beschouwt men nu een zoodanig product van het cel-protoplasma, dan is theoretisch denkbaar dat in elk stadium van verandering daarvan eene verbreking van het normale evenwicht der krachten ook op dat product werkt, en dat kan gebeuren op het oogenblik van uitscheiding, even goed als dan wanneer het reeds uitgescheiden is en bezig is zich te veranderen.

Het is verder mogelijk dat de verbreking van de physiologische omstandigheden het gevolg is van werkingen buiten de productiecel, terwijl de stoornis ook

kan komen uit de cel zelf, die gestoord is. Bijv. de cel kan door een stoornis geprikkeld zijn tot het overvloedig afscheiden van product, en dat product kan weder eene zekere hoeveelheid vloeistof (lymphe of bloed) noodig hebben om zijn eindstadium te bereiken. Wordt nu door die te groote productie de toevoer van vloeistof naar verhouding te gering, zoo heeft men in het product eene verandering te wachten, die afhankelijk is van de stoornis der productiecel. Is daarentegen door eene of andere stoornis van buiten de vloeistofstroom verminderd, zoo zal zich dezelfde verandering in het product voordoen, die nu echter afhankelijk is van verstoring van evenwicht buiten de productiecel om.

Zooals ik reeds zeide is er geen bezwaar aan te nemen, dat in alle stadiën van wording van die celproducten stoornissen van het physiologisch evenwicht kunnen intreden. Integendeel, men kan en mag zich voorstellen dat sommige stadiën van ontwikkeling der celproducten bijzonder vatbaar zullen zijn voor zekere bijzondere stoornissen, en dat dus ten allen tijde de celproducten in hunne wording van hunne gewone banen vertraagd of afgeleid of tot stilstand gebracht kunnen worden.

En als men nu bedenkt dat er ook in het pathologisch gestoorde weefsel waarschijnlijk geene andere krachten werken, dan in het normale, zoo is het waarschijnlijk, dat al is ook de resultante dier krachten niet meer physiologisch, toch de uitwerking der enkele krachten dezelfde zullen zijn als vroeger.

Daarom mag men verwachten dat in de plaats van

de normale eindstadiën der celproducten in pathologische weefsels, die producten gevonden zullen worden of in vertraagde ontwikkeling, of in stilstand ter halverwege, of door te snelle ontwikkeling in overrijpheid, om het zoo eens te noemen, of wel geheel afgedwaald van hun weg in een geheel ander eindstadium dan het normale. Daar echter steeds dezelfde krachten, zij 't ook in andere verhoudingen, inwerken en wel steeds in een physiologisch organisme eene oneindigheid van combinatiën dierzelfde krachten voorkomt, zoo kan men nauwlijks denken dat er een eindproduct gevormd wordt, dat in een physiologisch organisme nooit wordt gevonden.

Integendeel! De stoornissen zullen waarschijnlijk veelal inwerken nadat de eerste moleculaire scheiding van het celprotoplasma en product reeds plaats vond, en nadat daarmee reeds een zekere baan aangewezen was, waarin de producten zich moeten gaan veranderen. Is dat eens geschied zoo zullen de stoornissen, zoo ze tot andere eindstadiën leiden, waarschijnlijk stoffen leveren physiologisch nauw verwand met het normale eindproduct.

Beschouwen wij nu speciaal het bindweefsel in pathologische weefsels, zoo moeten daarop onze bovenstaande zuiver theoretische beschouwingen van toepassing zijn, en wij willen eene poging wagen ze in groote trekken in overeenstemming te brengen met hetgeen de ervaring leert, om dan daaruit van zelf de quaestie te zien opkomen, aan wier oplossing wij de hand willen slaan, al is ze nog niet geheel te geven.



Zonder nu nog in bijzonderheden te willen treden, zonder een woord te spreken over den oorsprong van het pathologische bindweefsel, zaken die ons later zullen bezig houden, willen wij nu slechts beproeven dat bindweefsel na te gaan in het licht der zoo even aangevoerde theoretische beschouwing.

Dat er in pathologische weefsels vermeerdering van bindweefsel plaats heeft, is zeker. Niemand zal het ontkennen al is de oorsprong ook betwistbaar. Dat bij die vermeerdering de bindweefselcellen tusschencelstof afscheiden (op welke wijze blijft daargelaten) is zeker. Dat die tusschencelstof het product is van de cel, spreekt niemand tegen. Wij hebben dus hier *en celgroei en vorming van producten*. Bij de storing van *physiologisch evenwicht*, dat wij veronderstellen aanwezig te zijn door over pathologische weefsels te spreken, zullen wij ook volgens onze beschouwingen moeten vinden

1. *Atrophie der bindweefselcellen*, d.i. onvolgende uitgroeiing of vermindering van volume door verval. Bij de zeer verschillende grootte der histologische elementen zal het wel altijd uiterst moeilijk zijn uit te maken of een klein bindweefselement eenvoudig uit zijn natuur klein zal blijven, dan of men werkelijk met een door ongunstige omstandigheden atrophisch gebleven individu voor zich heeft. Terwijl het bij kliercellen dikwijls gelukt de door ongunstige omstandigheden (b.v. druk) atrophisch geworden elementen aan te toonen, zal dit bij het bindweefsel moeilijk ja, onmogelijk worden, doordien oude normale

bindweefselcellen zulke geringe afmetingen kunnen krijgen, dat men ze voor atrophisch zou aanzien;

2. Hypertrophie. Hiervan heeft men voorbeelden in de reuzencellen van groot-cellige sarcomen en kaakgezwellen.

De quaestie daargelaten of die reuzengroei veroorzaakt wordt door de eigenaardigheid der cel, dan wel door invloeden van buiten, zoo is het niet tegen te spreken dat hier het physiologisch evenwicht van groei verbroken is en dat daaraan de reuzencel zijn ontstaan te danken heeft.

3. Verandering in vorm der cel. Doch ook hier geldt dat de uitwendige vorm der cel aan hare eigenschappen d. w. z. aan haar wezen weinig afdoet en dat die vorm voornamelijk afhangt van uitwendige omstandigheden en van den vorm harer eigene producten.

En daarmee komen wij

4<sup>o</sup> aan die producten en wel, nu wij over bindweefsel spreken, meer bepaald tot de tusschencelstof. Den oorsprong daarvan, of ze werkelijk een uit- en afscheidingsproduct der cel is, dan wel eene verandering van het protoplasma, zullen wij hier niet behandelen, ons is voorloopig het onbetwistbaar feit voldoende, dat op eene of andere wijze door het weeke protoplasma een product wordt gevormd dat normaliter stevig en vast is, 't zij dat het den vorm van fibrillen, of dat van kraakbeen of been aanneemt, naarmate de physiologische omstandigheden dit vereischen.

Terwijl nu physiologisch iedere plaats van het organisme hare eigene behoeften heeft en daaruit een

physiologisch evenwicht voor de celgroei wordt gevormd, waardoor de tusschencelstof eene der bovenstaande eindstadiën bereikt, is dat evenwicht in pathol. weefsels verbroken en zal het van den aard der stoornis die aangebracht is afhangen, op welk oogenblik en in welken zin de normale evolutie van de tusschencelstof gestoord zal worden. Als voorbeelden van eenvoudigen aard kunnen wij hier die gevallen nemen, waar het evenwicht verbroken wordt door eene ons eenigszins bekende kracht, en waar de stoornis voortdurend zoodanig inwerkte dat die evolutie ook slechts in eene richting werd veranderd. Dan moet men een weefsel verwachten waarin de tusschencelstof ook gelijkelijk veranderd is, en wel zal men kunnen verwachten dat het pathol. product des te meer gelijken zal op een of ander normaal weefsel, naarmate de aangebrachte stoornis meer overeenkomst zoude hebben met eene of andere physiologische kracht.

Dit nu vindt men in werkelijkheid zoo: b. v. in de exerceerbeenderen van den musc. deltoïdes waar de ontelbare malen aangebrachte stoot het analogon is van de door den arbeid der spieren tallooze malen uitgeoefenden druk en spanningsverandering in de lengteas onzer beenderen. Dit vindt men ook weder in de pathologische slijmbeurs, waar de abnormale verschuiving der weefselementen de tusschencelstof den vorm van synovia doet aannemen; terwijl als derde voorbeeld het kraakbeen moge gelden, dat zich aan de uiteinde der beenderen bij gerececeerde gewrichten vormt.



Beschouwen wij nu in het algemeen het pathologisch bindweefsel en de pathol. bindweefselvorming met het oog op de tusschencelstof, zoo treft ons dadelijk dat wij hier bij de oneindigheid van variatiën welke die weefsels ons aanbieden twee uitersten in den vorm van de tusschencelstof vinden, en wel:

- 1°. de tot volle ontwikkeling gekomen tusschencelstof en
- 2°. de in de eerste stadiën van ontwikkeling gebleven tusschencelstof.

Tot de eerste reken ik niet alleen het in oude ontstekingshaarden en litteekens gevormde sterk fibrillaire weefsel, maar ook de tusschencelstof der osteomen en chondromen, welke allen eindvormen voorstellen die niet voor verdere ontwikkeling vatbaar zijn.

Tot de tweede behoort de tusschencelstof der eigenlijke sarcomen en myxosarcomen.

De quaestie die uit die verdeeling voortvloeit en die ik mij ten onderzoek stelde is deze:

Kan er een anatomisch onderscheid gevonden worden tusschen de celementen van het pathol. bindweefsel die ter eene zijde eene tot volle ontwikkeling gerakende tusschencelstof leveren; ter andere zijde een product leveren dat daartoe niet geraakt; zoo ja, welke is die? Of zoo dit anatomisch onderscheid niet gevonden wordt:

Is er dan misschien ook grond aan te ne-

men dat dit onderscheid niet ligt in de cellen, doch in omstandigheden buiten de cel om, welke omstandigheden dan weder zouden kunnen werken òf op de physiologische eigenschappen der cel, òf wel direct op de ontwikkeling van de tusschencelstof zelf.

Om die zoo ruim gestelde vraag een meer concreten vorm te geven heb ik daarvan het volgende bijzondere geval genomen:

Kan er een onderscheid worden aange-  
toond tusschen de elementen van een klein-  
cellig sarcoom en die in een ontstekings-  
gebied, dat tot de vorming van fibrillair  
bindweefsel leidt? en wel in de eerste  
plaats tusschen de celementen, in de  
tweede plaats tusschen de tusschencel-  
stof?

In beide weefsels vindt men kleine cellen, zoowel spoelvormige als ronde. Intusschen verhouden zich hunne producten zeer ongelijk, en de quaestie is nu of voor dat physiologisch verschil eene anatomische basis te vinden is. Gelukt dit niet, dan kan men aannemen dat met onze hulpmiddelen dit verschil nog niet te vinden is; doch de mogelijkheid is ook te stellen dat er geen verschil is en men de zaak buiten de cel om moet zoeken in invloeden, die op de tusschencelstof direct werken, zie hoofdstuk V. Dat de verschillende verhoudingen van dit laatste weder grooten invloed moeten

hebben op de cellen zelf is natuurlijk en ook die invloed ware na te gaan.

Ik gevoel mij verplicht voor ik de vraag zelf ga behandelen, eerst een kort overzicht te geven van den tegenwoordigen stand der kennis van het normale zoowel als van het pathol. bindweefsel, gesteund op de meeningen van vroeger tijden, om daarna mee te deelen wat mijne onderzoekingen opleverden.

---



# I.

---

## **Geschiedkundig Overzicht.**

Zonder te treden in al de waarnemingen en meeningen die de toongevende histologen over de ontwikkeling der verschillende soorten van bindweefsel en van zijn bestanddeelen ten beste geven, wil ik beproeven over den groei en de elementen van het bindweefsel de theoriën zoo scherp mogelijk tegenover elkander te stellen.

Ik mag dadelijk afzien van alle inzichten die den tijd van SCHWANN voorafgingen. Eerst toen de cel als individu en de tusschencelstof als iets principieels daarvan verschillend werd aangezien, eerst toen kon de vraag rijzen: Hoe ontstaat het bindweefsel en zijne elementen?

Wat nu de bindweefselcel zelf betreft zoo hebben over den oorsprong daarvan, nadat VIRCHOW zijn bindweefsellichaampjes gevonden had, in hoofdzaak de volgende controversen bestaan.

Ten eerste: zijn de bindweefselcellen derivaten van andere bindweefselcellen, of wel ontstaan zij uit de steeds in het bindweefsel aanwezige leucocythen? Dat is eene fundamenteele quaestie, welke, als ik de literatuur goed nazie, eigenlijk slechts terloops door de normaal histologen is aangeroerd. Dat strijdperk is door hen liefst vermeden en opengelaten voor de pathol. histologen, voor wien de zaak ook meer practisch belang heeft, al is principieel de quaestie voor de normale histologie natuurlijk ook uiterst belangrijk. Wij komen later hierop uitvoerig terug.

Een tweede controverse, die welke betrekking heeft op den vorm der cellen is waarschijnlijk door RANVIER en WALDEIJER afgedaan. Langen tijd heeft vooral VIRCHOW de meening verdedigd dat de bindweefselcellen voor verreweg het grootste gedeelte bestonden uit met uitloopers voorziene, naar alle richtingen tamelijke afmetingen hebbende lichaampjes, welke uitloopers met elkander in verbinding stonden. De tegenpartij zag zijne lichaampjes voor kanalen aan en beproefde aan te toonen, dat de eigenlijke bindweefselcel die kanaaltjes begrenste, en voor het grootste gedeelte uit zeer platte membraanachtige cellichamen met platte kernen bestond. RANVIER behaalde hier de overwinning en door en na hem is de meening steeds meer en meer versterkt, dat de bindweefselcel als vliesje de bindweefselbundels ter eene zijde, de lymphespleten ter andere zijde begrenzen. Ook is men er toe gekomen, zooal niet de identiteit, dan toch de analogie van bindweefselcel en endotheliumcel te gaan inzien.

Als nu, behalve de quaestie van den oorsprong der bindweefselcellen, die elementen niet veel strijd meer geven, zoo zien wij geheel iets anders wanneer wij de tusschencelstof beschouwen. Op dat veld is bitter gestreden en nog is de zaak niet afgedaan. Zoo men de strijdvraag zou moeten formuleeren, zoude ze aldus moeten luiden: Ontstaat de tusschencelstof door de differentiatie van het celprotoplasma en daarop volgende afsplitsing, of wel scheidt de cel eene homogene tusschencelstof uit, die later een fibrillairen vorm aanneemt? doch in een enkelen zin is de zaak niet samen te vatten. Hier kruisen zich de meeningen naar alle richtingen, en terwijl de ouderen zooals SCHWANN eenvoudig aannamen dat de buitenste lagen van het celprotoplasma in verbinding bleven met de uitloopers der cellen en zich tot tusschencelfibrillen metamorphoseerden, namen anderen (HENLE, KÖLLIKER) aan dat de fibrillen uiteengevallen homogene tusschencelstof waren, welke verandering zonder eenige tusschenkomst der cellen plaats greep. Daar tusschenin en daarnaast zijn talrijke afwijkingen van meening verkondigd. VALENTIN nam aan dat de fibril eigenlijk steeds een uitlooper bleef en iedere cel er slechts twee vormde. M. SCHULTZE liet de buitenste lagen tot bindweefsel-fibrillen overgaan en slechts het meest nabij de kern gelegene protoplasma behouden blijven. HERTWIG laat uit de homogene tusschencelstof de fibril ontstaan, onder invloed der cellen. Het is, zooals de zaak thans staat, niet mogelijk te zeggen aan welke zijde de waarheid zal blijken te liggen. Het schijnt dat RANVIER



werkelijk heeft kunnen aantoonen dat er behalve de uitloopers der cellen nog fibrillen in zeer jeugdig onderhuidsbindweefsel voorkomen, die volstrekt niet in samenhang met de cellen staan. Men moet echter ook toegeven dat de afsplijting van fibrillen van de cel af niet te ontkennen valt, en iedere histoloog zal wel eens beelden ontmoet hebben zooals wij geven in fig. 18, waar ontegenzeggelijk de fibrillen in een direct genetisch verband staan tot de cellen.

Deze beelden zijn echter afkomstig van pathol. weefsels. Wij willen dan nu ook het pathol. histol. gebied betreden en de daar vroeger geldende en nu nog verdedigde meeningen in 't kort uiteenzetten.

Hier vindt men nog scherper de beide fundamentele vragen terug: vanwaar de bindweefselcel en hoe ontstaat de tusschencelstof? — doch terwijl men in de normale histologie die beide vragen, om het zoo eens uit te drukken, naast elkander behandelen kan, moet men ze hier na elkander stellen. Hier is de eerste quaestie geworden tot eene vraag naar den oorsprong van de talrijke celementen, die men in pathol. weefsels vindt, waar vroeger slechts spaarzame bindweefselcellen te vinden waren. De tweede luidt: wat is het lot dier elementen als ze eens hunne plaats veroverd hebben?

In de eerste vraag ligt het uitgangspunt van twee wegen, die door het pathol. histol. gebied loopen en die een zoo geheel verschillenden loop nemen, dat het onmogelijk is ze beide tegelijk te volgen: wij meenen den weg, die leidt tot de kennis der ontste-

kingsnieuwvorming en die welke in het zoo duistere gebied der nieuwvorming zonder ontsteking d. w. z. der nieuwvorming bij uitnemendheid zoo genoemd, voert.

Behandelen wij eerst de verschillende meeningen die geheerscht hebben over het ontstaan van de bindweefselcel in de ontstekingsnieuwvorming, zoo heeft daarin VIRCHOW's meening, dat bij de ontsteking een of andere prikkel de bindweefselcellen zoude doen opzwellen, zich deelen en vermeerderen, oppermachtig gegolden, zoowel voor de ettervorming als voor het celinfiltraat der plastische ontstekingshaarden. COHNHEIM (hoewel niet hij, maar WALLER (1846) de eerste ontdekker der diapedesis geweest is) gaf aan die opvatting een stoot, dien ze niet lang overleefde en het feit dat het celinfiltraat evenals de etter zijn ontstaan aan per diapedesis uitgetreden leucocythen te danken had, werd algemeen aangenomen. Hiermede was echter nog volstrekt niet beslist of na de diapedesis, wanneer geene ettervorming plaats greep, de leucocythen te beschouwen waren als bindweefselementen. Opnieuw ontbrandde de strijd over de quaestie, of het later vermeerderd gevonden bindweefsel eenvoudig te beschouwen was als het veranderde celinfiltraat, dan wel of het bij of na de opruiming der leucocythen ontstond uit de vroeger daar ter plaatse aanwezige bindweefselcellen. Dit is ook de quaestie die ons interesseert en wij kunnen COHNHEIM hier ter plaatse verlaten om ons tot ZIEGLER te wenden, die deze zaak experimenteel nage-

gaan heeft. ZIEGLER's onderzoekingen<sup>1)</sup> zijn te bekend om er hier uitvoerig van te gewagen, doch zijn resultaten zijn de volgende.

De uitgetreden leucocythen nestelen zich waar ze plaats kunnen vinden en gaan voor het grootste gedeelte ten gronde. Een gedeelte echter groeit in omvang, verandert daarbij van vorm, verkrijgt uitloopers, die naarmate van plaats en gelegenheid in de lengte gestrekt zijn of naar alle richtingen gaan. Zodoende verkrijgt men cellen van allerlei vorm en grootte, van de eenvoudige ronde cel af, tot de gestrekte spoelcel en penseelcel, en deze hebben het vermogen zich door karyokinese te vermeerderen. Gaat de kerndeeling te snel voor de protoplasmadeeling dan verkrijgt men reuzencellen<sup>2)</sup>, gaan beide processen proportioneel even gauw dan ontstaan de zoo verkeerd genoemde epitheliöidecellen, of zooals ZIEGLER ze ook beter noemt, de fibroblasten. Deze nu splitsen fibrillen af en worden vaste bindweefsellichaampjes.

Dat is ZIEGLER's resultaat van zijn onderzoek over het lot der leucocythen, zooals hij ze gewonnen heeft tusschen de capillairruimten zijner glasplaatjes. Hij loochent verder volstrekt niet, dat er van uit de ter

<sup>1)</sup> ZIEGLER, *Experim. Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel-elementen*, 1875.

ZIEGLER, *Untersuchungen über pathol. Bindegewebs und Gefäßneubildung*, 1876.

<sup>2)</sup> Reeds hier wensch ik er op te drukken, dat hoewel ZIEGLER bij zijne experimenten wel degelijk de tuberkelreuzencel op het oog had, ik in deze studie geheel van die elementen afzie en met reuzencellen de groote veelkernige cellen, die men in gezwollen vindt, bedoel.



plaatse reeds vroeger aanwezige bindweefselementen ook nieuwe cellen ontstaan, en meent slechts dat de quaestie vanwaar de nieuwe bindweefselcellen komen in dubbel zin beantwoord moet worden; n. l.:

- 1°. van de ter plaatse reeds aanwezige cellen;
- 2°. van de uit de leucocythen ontstane fibroblasten.

Over de verhoudingen waarin in gegeven omstandigheden de beide ontwikkelingen naast elkander verlopen, kan hij geen antwoord geven.

Zijne meeningen werden bestreden door BAUMGARTEN, MARCHAND, e. a. die slechts alleen in de reeds bestaande bindweefselcellen het bouw materiaal zagen voor de lateren. ZIEGLER laat zich kortelijk over hunne aanvallen uit, door te zeggen, dat zij niet volgens zijne methode hebben gewerkt en hunne experimenten veel minder bewijskracht bezitten. Zijne methode zelf echter sluit volstrekt de vorming van de fibroblasten uit de endotheliaalbekleding der bindweefselbundels van het onderhuidsche en interstitieele weefsel niet uit, zelfs al geeft hij positief aan, dat de fibroblasten, niet alleen aan den rand, doch ook midden in de capillairruimten te vinden waren. Vooral heeft dat bezwaar nog al gewicht, omdat bekend is, dat de endotheliën zoo uiterst gemakkelijk in deeling en woeking geraken en het schuiven van een glasplaatje in de buikholte of in het interstitieele bindweefsel toch altijd een vrij grooten prikkel blijft.

Wanneer men nu bedenkt dat ZIEGLER zelf het waarschijnlijk acht dat, hoe sterker de onsteking is, de bestaande weefselementen des te minder zelf mede

doen, en als men ziet dat een leerling van ZIEGLER, Dr. KRAFFT, bij het bestudeeren der periostale callusvorming zegt:

»Ein grosser Theil der zufolge der Entzündung auftretenden Wanderzellen geht zu Grunde und liefert »dabei wahrscheinlich Material für die sich vermehrenden Zellen. Ein anderer Theil der Wanderzellen »nimmt die Zerfallsproducte des zertrümmerten Gewebes und des ausgetretenen Blutes in sich auf und »jede Zelle gewinnt dabei an Grösse. Eine kleine Zahl »von Wanderzellen vergrössert sich, erhält bläschenförmige Kerne und ist wahrscheinlich befähigt »Bindegewebe, vielleicht auch Gefässwandelemente zu »bilden;» — dan blijkt daaruit dat de zaak toch nog niet recht gevestigd is. Immers de ontsteking bij callusvorming is vrij aanzienlijk en men moest veronderstellen volgens ZIEGLER, dat daar de weefselcellen weinig, de leucocythen veel elementen moesten leveren. Het omgekeerde blijkt en men vraagt nu met eenige reden: als bij heftige ontsteking de leucocythen zoo weinig elementen leveren, wat zal er dan b. v. bij chronische ontsteking van hunne productiviteit overblijven?

ZIEGLER bestudeerde behalve zijn glasplaatjes het granuleerend oppervlak en daarin vindt hij dezelfde elementen als tusschen zijn glasplaatjes; hij indentificeert dan ook de processen op beide plaatsen.

Op het voetspoor van COHNHEIM maakt ZIEGLER verder geen onderscheid tusschen acute- en chronische ontsteking met betrekking tot zijne algemeene pathol.

histologische beschouwingen. Ja, het afzonderlijke begrip van chronische ontsteking vindt men in het geheel niet, in het algemeen deel van zijn Handboek. Stilzwijgend dus onderstelt hij, evenals COHNHEIM dit in zijne Voorlezingen doet, dat het chronisch ontstekingsproces (laat ik het liever de sclerose noemen) met de acute ontsteking alleen in den tijd van het verloop verschilt.

Nemen wij echter aan dat ZIEGLER's bewering juist is, dat van het nieuw gevormd bindweefsel naarmate van de heftigheid van den prikkel naar verhouding meer of minder geleverd zal worden door het ter plaatse bestaande weefsel en door de toegestroomde leucocythen, zoo zoude het kunnen zijn dat juist daardoor de chronische ontsteking zich werkelijk van de acute geheel onderscheidde, en dat, zoo er bij de acute ontsteking betrekkelijk nog al leucocythen tot bindweefselcellen gemetamorphoseerd werden, dit bij de chronische ontsteking zoo goed als in 't geheel niet plaats greep.

Naast deze glasplaatjesproeven echter liep nog een tweede rij proefnemingen, die door SENFTLEBEN, BUBNOFF en RAAB, leerlingen van COHNHEIM aan de eene, door BAUMGARTEN en THIERSCH aan de andere zijde gedaan werden. Zij bestudeerden de organisatie van den thrombus in onderbonden vaten, en terwijl de eersten tot het resultaat kwamen dat die organisatie alleen afhankelijk was van de ingeslopen leucocythen, beweerde de tegenpartij dat de woekering der endotheliën en het indringen van bindweefsel in de onder-



bindingsplaatsen de organisatie bezorgden, — dat de leucocythen eene ondergeschikte rol spelen.

Over en weer werden de proeven genomen met levende vaten, doode stukken arterie, stukjes long, enz. doch geen der partijen geeft den strijd nog op. BAUMGARTEN beweert dat er in het lumen van doode stukjes arterie, die goed ter weerszijden afgebonden in de buikholte gebracht worden, geen bindweefsel-nieuwvorming plaats vindt, en dat het door SENFTLEBEN daar gevonden bindweefsel afkomstig is van de omliggende granulatiën, die door spleten of vasa vasorum, of kleine arterietakken naar binnen woekeren. SENFTLEBEN houdt staande dat hij nieuw bindweefsel vindt en dat dit afkomstig is van door den arteriewand heen gedrongen leucocythen. Onbevooroordeeld moet men zeggen, dat op zijn minst de vorming van bindweefsel uit leucocythen ook op deze wijze niet absoluut geleverd is en er werkelijk een voor SENFTLEBEN gevaarlijk feit bestaat, dit namelijk, dat hoe juister en voorzichtiger de proeven genomen worden de bindweefselvorming des te minder is.

Doch hoe dit zij, het blijkt uit het bovenstaande dat op het oogenblik ZIEGLER, SENFTLEBEN en hunne school, het ontstaan van leucocythen in bindweefselcellen aannemen en dat hunne tegenstanders dit loochenen; dat ZIEGLER gematigd als hij in alle uitingen is, ook hier zich niet doctrinair voordoet, doch de proliferatie der bestaande bindweefselementen ook toegeeft en dat in de toepassing zijner leer een zijner leerlingen minstens zeer voorzichtig is en noodig vindt, in casu, het woord

»waarschijnlijk” in te voegen. Geheel beslist is de zaak dus nog niet, maar men kan toch zeggen dat op het oogenblik de beide heerschende meeningen aldus tegenover elkander staan, dat beide partijen de vorming van jong bindweefsel uit ter plaatse bestaand weefsel toegeven, en de eene daarnaast het ontstaan van bindweefsel uit leucocythen aanneemt, terwijl de andere dit loochent.

Daarmede is nu nog slechts de helft afgedaan van onze taak met betrekking tot de verschillende meeningen over het ontstaan van pathol. bindweefselcellen. Wij staan nu voor het vraagstuk van den oorsprong der cellen in de niet-ontstekingsachtige nieuwvorming: in de tumoren. Ten overvloede wil ik nog vooropstellen dat alles wat hier volgt slechts doelt op bindweefsel gezwollen, en ik de diblastische tumoren geheel ter zijde stel.

In deze quaestie heerscht merkwaardige eensgezindheid voor zooverre het de bij de ontsteking zoo belangrijke leucocythen betreft. Niemand betwijfelt en ieder een gelooft, dat de nieuwgevormde cellen ontstaan uit oudere daar ter plaatse aanwezige elementen. Mag misschien ook BOLL <sup>1)</sup>, die van het ontstaan uit indifferente embryonale cellen spreekt, in de verte aan leucocythen gedacht hebben, zoo is er toch bijna geene stem die opgaat tegen het denkbeeld dat de elementen in sarcomen, fibromen, enz. uit op de plaats aanwe-

<sup>1)</sup> BOLL, Archiv für Mikr. Anatomie, 1871.

zige elementen ontstaan; alleen kan er strijd zijn over de quaestie wat dat voor elementen zouden zijn, d. w. z. of de eerste elementen der nieuwvorming uit gewone bindweefselcellen, dan wel uit embryonale cellen zouden ontstaan.

Zooals men ziet zijn wij in tegenstelling met de ontsteking op geheel ander gebied gekomen. Daar had men te kiezen of men de leucocythen, of wel de vaste elementen als progenitoren zoude beschouwen, daar had men dus werkelijk twee anatomische grondslagen waarop de strijders voortbouwden; hier vinden wij aan de ééne zijde de nuchtere observatoren, die willen zien om te gelooven, aan de andere zijde de geniale hypothesenbouwers.

Gelijk men weet zijn er slechts drie ernstige hypothesen gesteld over de aetiologie der tumoren, die men de traumatische, de infectieuse en de embryonale kan noemen. Hier waar wij slechts over den oorsprong der elementen handelen, kan ons de infectieuse in zoover onverschillig zijn, omdat zij wat den oorsprong der elementen betreft met de traumatische samenvalt. De vraag nu: »vanwaar de nieuwe elementen in de bindweefsel tumoren?» werd tot COHNHEIM's tijd eendrachtig beantwoord met: »uit proliferatie der in loco aanwezige gewone bindweefselcellen.»

Daartegen kwam COHNHEIM op en hij stelde de bekende hypothese dat bij de allereerste embryonale ontwikkeling kiemen zouden verdwaald zijn, of liever nog, dat in de vroegste stadiën hier en daar onverbruikt materiaal zoude zijn blijven zitten, dat later



op eens bij geschikte gelegenheden zich zou gaan ontwikkelen en tumoren vormen.

COHNHEIM komt tot die hypothese eigenlijk per exclusionem; hij zegt toch uitdrukkelijk, Vorlesungen pag. 634: »Es bleibt aber nur Eines übrig, nämlich die embryonale Anlage." Dat is nu eigenlijk in eene wetenschap, waarin bijna dagelijks door nieuwe hulpmiddelen, nieuwe wegen, niet gevormd doch ontdekt worden, slechts eene matig sterke bewijsvoering en het is niet te verwonderen, dat hoe enthustias een groot deel der pathologen over de hypothese was, er stemmen opgingen, die de algemeene geldigheid daarvan zeer in twijfel trokken. Vooral de indirecte bewijzen tot staving zijner hypothese lokten van vele zijden bestrijding uit; en als men ook ziet dat hij pag. 649 zijner Vorlesungen zegt, dat »man vielmehr tief in die Embryonalzeit zurückgehen muss, wenn man das histologische Prototyp eines Spindel oder Rundzellensarkoms haben will"; en hij het veel eenvoudiger vindt dat er van den eersten aanleg af een hoopje spoelcellen »dichtgedrängt" (!! bleef liggen, dan vraagt men zich af, of hij vergeet dat hij circa 300 pagina's vroeger uit leucocythen, langs spoelcel en fibroblast bindweefsel liet ontstaan.

Dan sluit men zich nog liever bij ACKERMANN aan,<sup>1)</sup> als hij (pag. 2021) de geheele verwerping van den traumatischen oorsprong der tumoren als overdrijving beoordeelt.

---

<sup>1)</sup> Die Histogenese und Histologie der Sarkome von TH. ACKERMANN. (VOLKMANN's Sammlung klinischer Vorträge, N°. 233 und 234).

COHNHEIMS theorie interesseert ons slechts in zoo-verre, als daardoor voor de bindweefselcellen in de neoplasmata een ander oorsprong aangegeven wordt als vroeger en wel een uit embryonale cellen. Over den aard dier embryonale cellen nu heeft HASSE <sup>1)</sup> eene theoretische beschouwing ten beste gegeven en een onderscheid gemaakt tusschen »proliferationsfähige Elemente” en »proliferationsunfähige Elemente”, welke eerste overeen zouden komen met de embryonale resten. ZIEGLER kan zich met dit onderscheid maar half vereenigen en meent dan ook dat daarmede alle onderscheid opgeheven is tusschen de cellen van een embryo en de toch zeer zeker aanwezige »proliferationsfähige Elemente” van den volwassene.

Hij kan zich verder de embryonale kiem in het organisme moeilijk voorstellen, want zegt hij, òf zij blijft embryonaal, is dus voor het omringende weefsel een vreemd lichaam en wordt geresorbeerd, òf zij moet door aan de physiologie van het organisme deel te nemen haar embryonaal karakter verliezen, òf zij ontwikkelt zich tot een zelfstandig deel van het organisme, wordt dus reeds direct een congenitaal gezwel.

Hoewel ik nu de dringende noodzakelijkheid van de resorbtie in de eerste casuspositie niet geheel billijk, zoo komt het mij voor dat men zich het voortbestaan als zoodanig van eene embryonale kiem moeilijk kan voorstellen, en wanneer wij nu de epithelium formatiën laten rusten, dan is dunkt mij ook het zoeken naar

---

<sup>1)</sup> Die Beziehungen der Morphologie zur Heilkunde. Leipzig, 1880.

embryonale elementen volkomen overbodig, dáár waar men over eene nieuwvorming spreekt, die het karakter draagt van het alomtegenwoordig bindweefsel.

Zoo toch niemand tegenwoordig, zelfs ZIEGLER niet, ontkent dat bij ontstekingsnieuwvorming een deel der nieuwe elementen ontstaan uit de oude, daar ter plaatse aanwezige bindweefselcellen, dan is het klaar dat die oude cellen het vermogen hebben zich te vermeerderen, nog voor proliferatie vatbaar zijn, en ik voor mij kan dan evenmin als ZIEGLER een verschil denken tusschen eene embryonale bindweefselcel en eene die in het volwassen lichaam bezig is zich te deelen. Het komt alles aan op den stoot die gegeven wordt aan eene normale bindweefselcel om tot proliferatie over te gaan; neemt men aan, en dat moet men doen, dat een zoodanige stoot gegeven kan worden, dan ligt daarin reeds de mogelijkheid tot het zich verder typisch vermeerderen der elementen tot eene atypische massa, en dan ligt daarin tevens eene verklaring van het onloochenbare feit dat werkelijk bindweefsel tumoren zoo vaak op traumatischen bodem zich ontwikkelen.

Hoe het typisch ontwikkelen der bindweefselcellen (zooals verder zal blijken dat werkelijk het geval is) hier bij de tumoren atypische massa's vormt, is het raadsel dat opgelost moet worden en daartoe brengt de embryonale theorie zelfs geen steentje bij. Waarom de zich deelende fibroblasten of de in loco aanwezige bindweefselelementen in ontste-



kingshaarden normaal bindweefsel in gewenscht beperkte massa leveren, terwijl in gezwollen en de ontwikkeling van het individu en die der massa zoo geheel verschillend zich verhoudt, dat is weder ons uitgangspunt, dat is de vraag die wij gesteld hebben.

Over de meeningen der auteurs, wat betreft de vorming der tusschencelstof in pathol. weefsel, kunnen wij kort zijn, daar wij hier weder dezelfde inzichten vinden als bij het normale bindweefsel. ZIEGLER geeft voor ontstekingsnieuwvorming beide vormen en afsplijting van fibrillen en het ontstaan daarvan uit eene homogene substantie aan. ACKERMANN, TILLMANS, NEUMAN, e. a. houden zich aan de afsplijting; BIZZOZERO aan de vorming uit amorphe substantie. Die zaak zal ons later nog uitvoerig bezig houden en ik wil daarom er hier niet verder over uitweiden.

---

## II.

---

### **Wijze van onderzoek.**

Het spreekt van zelf dat bij een onderzoek als het onderhavige, van een experimenteel onderzoek slechts uitermate weinig sprake kan zijn. De quaestie der aetiologie der gezwollen bekommerde mij niet rechtstreeks en het eenige wat tot een klein experiment aanleiding kon geven, was het doen ontstaan van een ontstekingshaard of granuleerend oppervlak ter vergelijking met de uit chirurgische hand of bij de sectie ontvangen tumoren. Dit maakt dan ook dat ik daarover kort kan zijn en alleen te vermelden heb, dat ik mij een granuleerend oppervlak bezorgde door van een konijn een grooten huidlap weg te knippen, symmetrisch op den rug tusschen en op de schouderbladen. Na zes dagen was onder een doelmatig verband de wond goed granuleerend geworden. Het dier werd afgemaakt, het granuleerend oppervlak uitgesneden en gehard. Bij inwendig onderzoek vertoonde het dier geen kaashaarden.

Wanneer men van dit waarlijk niet groote experi-

ment afziet, was mijn onderzoek zuiver histologisch en als zoodanig microscopisch. Nu kon ik twee wegen inslaan om te beproeven een onderscheid te vinden tusschen de meer genoemde elementen en wel 1°. kon ik mij wenden tot de contouren van cellen, kernen en tusschencelstof, of 2°. kon ik beproeven microchemische reactiën te vinden.

Op den eersten weg heb ik zelfs niet de eerste schrede gezet, en wel om de volgende redenen.

Mijn materiaal moest uit den aard der zaak wat de eene helft (de tumoren) betreft, bestaan uit verzamelde, gedeeltelijk oude, doch zeker alle geharde weefsels, en slechts het toeval kon mij van versehe, met eenig succes te dissocieeren tumoren voorzien. Doch ook de ontstekingsnieuwvorming is niet zoo gemakkelijk elk oogenblik versch te krijgen. Om de elementen van geharde weefsels te gaan dissocieeren, daartoe voelde ik geene roeping, niet zoozeer omdat ik er geen kans toe zag, dan wel omdat de resultaten dier bewerking toch altijd maar onder reserve en controle te gebruiken zijn. Verder had voor mij de dissociatiemethode een groot nadeel en dat was, dat in de door mij te onderzoeken weefsels zeer veel verschillende soorten van elementen naast elkander voorkomen, die veel op elkander gelijken, zonder gelijk te zijn. Zal men die na dissociatie allen juist kunnen terugvoeren tot hetgeen ze zijn? Ik betwijfel dit sterk.

Deze overwegingen deden mij besluiten de microchemische zijde van het vraagstuk te bestudeeren, waarbij natuurlijk het onderzoek naar den vorm der



elementen niet was uitgesloten, voorzoverre dat bij het onderzoek van sneden te verrichten is.

Bij de wijze van praepareeren stond het beginsel voorop, zooveel mogelijk de objecten op gelijke wijze te behandelen. Slechts met alcoholpraeparaten werden alcoholpraeparaten vergeleken, terwijl waar het noodig was op andere wijze te harden, ook zooveel mogelijk op analoge wijze geharde objecten daarmee vergeleken werden. Één bezwaar was niet geheel te vermijden, en dat was het verschil in ouderdom der praeparaten, doch vooral gold dit de in alcohol bewaarde tumoren en deze kon ik in twee categoriën splitsen, hetgeen de zaak eenvoudig maakte. Er waren toch in de collectie op het Pathol. anat. Laboratorium sarcomen van ouden datum, die zeer goed geconserveerd waren en zich gewoon en fraai lieten kleuren, terwijl de tweede categorie bestond uit slappe bedorven praeparaten, die niet meer te tingeerden waren en dus direct werden uitgeschoten. De ouderdom der goed geconserveerden nu gaf practisch geen bezwaar.

Gelijk gezegd werd leverde de alcoholpraeparaten het grootste deel van het materiaal. Waar zulks noodig en doenlijk was werd de methode van fixatie van FLEMING aangewend, bestaande in het zoo mogelijk nog levend of onmiddellijk na exstirpatie inbrengen van het praeparaat in eene mengsel van

|           |    |               |
|-----------|----|---------------|
| 10 deelen | 1% | Osmiumzuur    |
| 5         | »  | 2% Azijnzuur  |
| 25        | »  | 1% Chroomzuur |
| 60        | »  | water.        |

Daarin werd het tweemaal 24 uur gelaten, om dan na goed uitgespoeld te zijn in alcohol gehard te worden.

De stukjes werden niet te groot genomen (circa 1—2 cM. in elke dimensie). Zooals later zal blijken bij de beschrijving der praeparaten, leverde die methode voor bijzondere doeleinden hare voordeelen op, doch de alcoholfixatie, als ze goed toegepast wordt, was voor mijn doel ook zeer bruikbaar.

De geharde objecten werden in een microtoom gesneden; de sneden in met alcohol gevulde fleschjes bewaard. Ik maakte steeds groote hoeveelheden sneden, die ik bewaarde, wat voor latere vergelijkingen en controle zeer gemakkelijk en aangenaam is.

Het streven was nu zoo mogelijk eene kleuring te vinden, die van de elementen der onstekingsnieuwvorming andere beelden gaf dan van de sarcoomelementen. In hoeverre ik daarmee slaagde zal uit mijn onderzoek blijken, doch hier zij slechts opgegeven wat mijne ondervinding was bij de toepassing der verschillende kleuringsmethoden, en de redenen waardoor ik tot de door mij gebruikten kwam.

De verschillende karmijnsoluties als: Pikrokarmijn, boraxkarmijn, Thierschkarmijn, aluinkarmijn en aluincochenille, enz. bleken allen veel te grove beelden te geven. De kernkleuring wordt daardoor te gelijkmatig als men de karmijn als zoodanig gebruikt, terwijl anders de kleuring te diffuus over het geheele praeparaat is.

Dit neemt niet weg dat voor diagnostische doeleinden de karmijn nog altijd eene eerste plaats zal inne-

men. Waar het niet geldt de fijnste details te zien, doch spoedig tot eene meening te komen is de karmijn onwaardeerbaar.

Ik zag dus van de karmijn direct af en wendde mij tot de haematoxyline. Daarmede vermijdt men de diffuse kleuring der karmijnpraeparaten en de onaangename opzwellling der boraxkarmijnpraeparaten in den zuurhoudenden alcohol; men heeft eene scherpe en te vertrouwen kernkleuring, een fraai en gemakkelijk reagens op kernfiguren, en boven alles eene constante kleuring. Doch er is een »mits.» Hoe bruikbaar de kleurstof ook zij, ze moet goed bereid en goed geconserveerd worden.

Ik gebruik, nadat ik reeds vroeger herhaaldelijk onaangename ervaringen opgedaan had met hetgeen de Duitsche schrijvers onrijpe en overrijpe haematoxyline vloeistoffen noemen, een recept van FREY, doch eenigszins gewijzigd.

Eene standaardvloeistof wordt bereid door een 3% alcoholische oplossing in 99% alcohol te maken van de gewone geëcrilliseerde haematoxyline. Men bereidt dan eene 3% aluinoplossing, die gefiltreerd wordt en nu worden in 100 deelen dier solutie 5 deelen der alcoholische oplossing onder omroeren ingedruppeld. Nu luidt volgens FREY het recept verder zoodanig, dat men maar een dag of acht moet wachten en dat dan de vloeistof goed kleurt; verder waarschuwt ieder tegen het troebel worden der vloeistof, hetgeen voortdurend filtreeren noodig maakt, zoolang tot eindelijk alle kleurstof weg is. Men heeft dus aan de eene zijde eene oplossing die voortdurend in kleurvermogen afneemt, en waarvan het geraden is slechts weinig te gelijk te bereiden, terwijl aan de andere zijde de lange voorbereiding maakt, dat, zoo men niet dagelijks de kleurstof gebruikt, men telkens verlegen is en dan weder lang moet wachten voor men van goede kleurstof voorzien is.

Wanneer men nu echter dadelijk na de indruppeling de vloeistof in de warmte zet, goed afdekt (doch niet in gesloten flesch) en zorgt dat de vloeistof de temperatuur van 40° C. houdt, dan kleurt ze na een paar uren reeds zeer fraai. Men filtreert nu voor alle zekerheid



(want ik kreeg zelden een praecipitaat of een bedekkend vliesje) de vloeistof in een zuivere, met een weinig alcohol en daarna met carbol uitgewasschen flesch, waarin het quantum vloeistof ongeveer past. Nu voegt men eene goede hoeveelheid 1—2% acid. carb. toe, totdat de vloeistof na schudden en openen der flesch duidelijk naar carbolzuur riekt, en dan heeft men een goedkleurende en niet spoedig bedervende oplossing. Van tijd tot tijd wordt er wat carbolzuur bijgedaan, dat schaadt de kleurstof volstrekt niets. Men vult voor het gebruik een kleiner fleschje met de vloeistof, sluit dat met een trechttertje met filter, waardoor men de vloeistof bij gebruik filtreert en men gooit, zoodra de kleuring wat langzamer gaat, den inhoud van het kleine fleschje weg, spoelt goed om en vult uit de grootere.

Die oplossing gebruik ik tienmaal verdund, en zoo men geen alcohol met de sneden in de oplossing brengt, blijft een schaaftje dier tienmaal verdunde oplossing bij mij dagen lang zonder praecipitaat, terwijl de groote flesch met kleurstof zich een jaar of langer met onveranderd kleurvermogen conserveert.

Men laat de sneden er in liggen tot ze donker paarsch zien (zijn ze zwart dan zijn ze te sterk gekleurd en blijven licht diffuus), brengt ze dan weder in water met een scheutje 3% aluinoplossing en laat ze daarin onder voortdurend keeren, tot ze helder blauw zien; dan afspoelen in gedistilleerd water en insluiten.

Op deze wijze krijgt men eene fraaie, zuivere en duurzame kleuring van de kerndraden, en voor kerndeeling is deze methode ook zeer goed. In fijnheid van details staat ze echter achter bij de aniline kernkleuringen.

De geheele rij der aniline kleurstoffen werd door mij beproefd; al dadelijk kon ik een groot gedeelte, als voor mij onbruikbaar, afzonderen, en wel waren dit de diffuse kleuren, zooals anilinblauw, en de zwakke kernkleuringen, zooals methyleenblauw, jodgroen, enz. Nu bleven nog de sterke kernkleuringen als gentiaanviolet, Bismarckbruin, dahliaviolet, safranine, over; op de bekende wijze toegepast gaven die mij voor de kernen alles wat ik wenschen kon in scherpste van beeld.

Daaraan had ik echter nog niet genoeg; ik moest ook nog voor het protoplasma eene tinctie vinden, die zoo mogelijk verschil in kleur gaf bij diverse cellen, en toch in elk geval mij in staat stelde het protoplasma, dat bij zuivere kernkleuring weinig zichtbaar is, duidelijk te kunnen waarnemen. Ik onderzocht alle mogelijke stoffen die maar eenigszins mij deden vermoeden dat eene kleuring zouden geven, organische zoowel als anorganische, doch niets gaf bruikbare resultaten, tot ik eindelijk weer terugkwam op de welbekende eosine. In gewone waterige oplossing gaf ook deze geen uitkomsten, doch ik maakte mij eene oplossing in absoluten alcohol van het door azijnzuur uit de waterige oplossing van eosine neergeslagen tweebasische zuur.

Deze gesatureerde alcoholische oplossing diende mij tot standaardvloeistof en ik gebruikte ze in 400malige verdunning. Van dezen zwak gekleurden en sterk fluoresceerenden alcohol maakte ik als ontwateringsvloeistof gebruik. Zoo ik met aniline kernkleuringen werkte werden hierin de diffuus gekleurde sneden gedifferentieerd, en men heeft het, door er ongekleurden absoluten alcohol bij te gebruiken, in zijne macht de eosine zoo lang en zoo kort als men wil te laten inwerken. Op die wijze kan men, met behoud eener zeer scherpe kernkleuring, de tinctie van het protoplasma zoo zwak of sterk maken als men wil; de na den absoluten alcohol te gebruiken nagelolie trekt de kleur niet uit, zoodat in damarpraeparaten de rose kleur fraai bewaard blijft. Deze wijze van werken heeft veel voor boven het bereiden van eene dubbel tingeerende vloeistof uit haema-

toxyline of aniline kernkleurstof met eosine, want dan verliest men de macht over het sterker of zwakker tingereen van het protoplasma, en de ondervinding heeft mij geleerd, dat verschillende objecten zeer verschillend snel de eosine aantrekken. Heeft men nu ééne dubbel kleurende vloeistof, zoo zal die bijna altijd of te veel of te weinig eosine bevatten en men kan niet meer de nuance naar wensch wijzigen.

De aldus aangewende eosine laat de kernen ongekleurd of ten minste zwakker gekleurd dan het protoplasma. Het celprotoplasma kleurt vrij sterk en de tusschencelstof veel zwakker, doch in beiden komen verschillen voor, die ik later bij de beschrijving mijner praeparaten van zelf zal behandelen en in het kort hierop neerkomen, dat de aantrekking van de eosine door het protoplasma des te sterker is, naarmate dit laatste levenskrachtiger of liever gezegd actiever is, terwijl juist bij de tusschencelstof het omgekeerde het geval is en deze de kleurstof des te meer aantrekt, naarmate ze zelve ouder is.

Mijne keuze tusschen de scherpe kernkleuringen viel op het dahliaviolet. Bismarckbruin kon ik niet gebruiken, omdat de tegenstelling met de eosine niet sterk genoeg is. Het gentiaanviolet gaf bijna even scherpe beelden als het dahliaviolet, maar liet zich toch nog op den langen duur door alcohol meer uit de kernfiguren trekken dan dahlia. Safranine gaf geen voordeel. Hiervan stak de roode kleur niet af tegen de eosine, doch behalve dit vond ik het moeilijk de diffuse kleur geheel weg te nemen zonder de kern-



draadkleuring tot een minimum te reduceeren, en de kerndeelingsfiguren vielen hiermede altijd veel grover en onduidelijker uit, dan met de blauwe tinctiën.

Ook het door FLEMMING in zijn laatste werkje over *Regeneration der Gewebe*, 1885, zoo zeer aanbevolen mengsel van gentiaanviolet met safranine kon mij minder voldoen en de uittrekking met zuren alcohol, die hij aangeeft en mij door eigen ervaring reeds van vroeger bekend was, gebruikte ik slechts voor enkele doeleinden. Wanneer ik de kerndeeling in sarcomen bespreken zal, kom ik daarop nader terug.

Gedurende mijn onderzoek werd bij mij de meening opgewekt, dat de voorkeur, die verschillende auteurs geven aan verschillende aniline kerntinctiën, minder berust op de werkelijke waarde der zuivere kleurmiddelen als zoodanig, dan wel op de misschien zeer kleine afwijkingen in bereidingswijze en verontreinigingen; zoodat men zonder in het algemeen ooit te kunnen zeggen, dat deze of gene kleurstof de voorkeur verdient, slechts in een concreet geval kan oordeelen over de waarde van de in voorraad zijnde hoeveelheid kleurmiddelen. Daarom heb ik voor mijn onderzoek ook de kleurmiddelen in vrij groote hoeveelheden gereed gemaakt, en nooit andere gebruikt, dan die met welke ik van den beginne af gewerkt heb.

Zoo had ik dan nu eene kern- en eene protoplasma-kleurstof gekozen, die mij voorkwamen het meeste voordeel aan te bieden. Er bleef nu nog over een kleurmiddel te vinden voor de tusschencelstof. Na lang zoeken kwam ik op het denkbeeld of misschien de bekende neiging van collagene stoffen om met looizuur eene zeer vaste verbinding aan te gaan, mij van dienst kon zijn, en of aan de andere zijde de donkere neerslagen van het looizuur met ijzerzouten misschien

tot een microchemische reactie van eenig belang konden voeren. In hoeverre ik daarin geslaagd ben zal het verdere aantonen, doch ik wil vooraf positief uitspreken, dat ik de methode geef voor hetgeen zij is, n.l. voor eene kleuring van collagene stoffen, en geen oogenblik geloof, dat ze ten minste in den door mij gebruikten vorm, meer dan dat geeft. De toepassing geschiedde zoo, dat ik de sneden uit den alcohol waarin ik ze bewaarde, goed in water uitwiesch en ze dan 24 uur liet liggen in eene  $\frac{1}{1000}$  oplossing van ac. tannicum. Van deze laatste stof hield ik mij eene standaardoplossing van 1%, die voor schimmelvorming bewaard werd door de toevoeging van 5% vijfprocentige oplossing van carbolzuur. Die vloeistof wordt in gesloten flesch wel wat geelachtig van kleur, doch dat schaadt niet en ik vond ze na zes maanden nog even werkzaam als onmiddellijk na de bereiding.

Nadat de sneden 24 uren in de oplossing gelegen hadden, werden zij weder 24 uren uitgewasschen in gedistilleerd water en daarna in eene ijzersolutie gebracht. Van diverse ijzerzouten kwam mij voor de gewone liquor ferri sesquichlorati de voorkeur te verdienen. Ik verdunde ze 200 maal, bewoog in de lichtstroogele vloeistof de snede eenige malen heen en weder en bracht ze daarna in gedistilleerd water. Daarop passeerde zij den absoluten alcohol en de nagelolie, om in damarverniss ingesloten te worden.

Deze gewone wijze van insluiting was voldoende. Noch de xylol, noch de cederolie boden mij genoegzaam voordeel aan, ze te gebruiken; en daar het mij

om microchemische verschillen te doen was, gebruikte ik de andere insluitvloeistoffen, als glycerine, farrant, enz. slechts bij uitzondering.

Alvorens over te gaan tot het behandelen van mijn materiaal is het noodig, dat ik even spreek over het tijdsverloop, dat er voorbijging tusschen het verkrijgen der praeparaten en de harding. De praeparaten, die van secties stammen zijn natuurlijk eenige uren vóór de harding gestorven, terwijl de chirurgische praeparaten voor het grootste gedeelte vrij versch in alcohol kwamen. Enkelen kon ik door de welwillendheid van Prof. v. ITERSÖN onmiddellijk na de operatie harden.

Nu heeft zeer zeker dat verschil in tijd grooten invloed op den toestand der voorwerpen, en daarom zal ik bij de bespreking van mijn materiaal zooveel mogelijk deze omstandigheid telkens vermelden. Bij de nadere behandeling der kern- en celdeeling in de tumoren zullen die opgaven moeten dienen. —

---



### III.

---

#### **Het Materiaal.**

Het materiaal, dat mij ten dienste stond vervalt uit den aard der zaak in twee deelen; het eerste omvat de sarcomen, het tweede de praeparaten van ontstekingsnieuwvormingen.

Daar voor mijn doel alleen de kleincellige sarcomen in aanmerking kwamen, kon ik uit de sarcomateuse tumoren die ik in het Pathol. anat. Instituut vond, onmiddellijk een deel uitschieten en er bleven mij 13 stuks sarcomen en fibrosarcomen ter dispositie. Van deze 13 stuks waren er drie die uit de sectiezaal gekomen waren en tien die de chirurgische afdeeling geleverd had.

De drie van de sectie gekomen gevallen waren:

A. Multiple sarcomen. Dit geval betreft een groot konijn, dat jaren lang de konijnenhokken bij het sectiehuisje bewoonde. Het werd geruimen tijd geleden ingeënt met bloed afkomstig van een lijder aan leukaemie, doch het had daarvan nooit eenigen merkbaren

invloed ondervonden. In den zomer van 1884 werd het dier des ochtends door den amanuensis dood in zijn hok gevonden en Prof. MAC GILLAVRY kwam in den voormiddag de sectie verrichten. Aan een der achter-extremiteten bevond zich een stuitergroote tumor, en na opening bleken de inwendige organen met kleine witte tumoren doorzaaid te zijn. De grootte der tumoren liep van speldeknop- tot erwtgrootte. En bloc werden de organen uitgenomen en op alcohol gehard. Wanneer men bedenkt, dat de amanuensis het dier reeds koud en met rigor vond en de sectie in den voormiddag plaats greep, kan men gerust aannemen, dat die minstens acht uren na den dood gebeurde.

Ter onderzoeking gebruikte ik den tumor aan het been, de lever, de nier, de long, de milt en het hart.

B. Een geval (sectie 40, cursus 1883—84) van lymphosarcomatose, waar aan de schedelbasis twee tumoren zaten, symmetrisch naast de sella turcica, die in de orbitae waren doorgedrongen en daar exophthalmos veroorzaakten; verder werd in het ruggemergskanaal, extraduraal met de dura vergroeid ter hoogte van de lenden-aanzwelling, eene het kanaal vullende tumormassa gevonden; terwijl aan den hals rechts een appelgroote tumor zat, die in continuïteit stond met het rechter-intracranieele gezwel en wel doordat de ala magna ossis sphenoidae doorgesleten was. De nieren waren groot en geheel met witte knobbels der nieuwvorming doorzaaid. Op het os sacrum en beiderzijds daarneven werden retroperitoneaal nog grooter tumormassa's gevonden,

waarvan de middelste bijna het kleine bekken opvulde en de beide zijdelingsche de musc. psoae tot bijna volkomen atrophie gebracht hadden.

De overige organen waren vrij van de nieuwvorming en boden niets bijzonders aan.

Van dit geval dienden mij de niertumoren, de extra durale wervelkanaaltumor en de tumor aan den hals.

De sectie werd twee en een half uur na den dood verricht.

C. Een geval van mediastinaal gezwel met nieuwvormingen in de nieren.

De groote mediastinaal tumor, die de longen geheel vrij liet was met het pericard vergroeid, en vulde den thorax voor meer dan  $\frac{1}{3}$ . Hij was op doorsnede lichtgeel met roodbruine plekken en sterk gelobd. Microscopisch bleek de tumor uiterst gecompliceerd te zijn en bevatte hij in het sarcomateuse weefsel cysten met smeer gevuld en epithelium bekleed. Ook waren er haren in te herkennen met duidelijke smeerkliertjes om den wortel, kraakbeenplaten en cylinderepithelium. Verder kwamen er adenomateuse woekeringen en diffuus carcinomateuse plaatsen in voor. Het hoofdweefsel was echter van sarcomateusen aard. Kleinere tumoren zaten op en onder het diaphragma verspreid. Ook retroperitoneaal om de bifurcatie der aorta zaten okkernoot-groote tumoren. Eindelijk waren de beide nieren met groote tumoren doorzaaid, welke conflueerden, hoewel ze aan de peripherie nog als bolsegmenten uitpuilden en van elkander te scheiden waren.



Van deze groote hoeveelheid nieuwvormingen onderzocht ik voor mijn doel de tumoren der nieren, daar ze vrij waren van de meer gecompliceerde zaken die de groote tumor aanbood. De sectie werd tien uren na den dood verricht. —

Behalve deze drie praeparaten die post mortem gewonnen werden, had ik nog te beschikken over de volgende tumoren.

D. Een sarcoom, dat op 8 October 1883 uit de dij van een op de chirurgische polykliniek verschenen man weggenomen werd. Het had toen grootte en vorm van een halven sinaasappel, zat oppervlakkig en was volgens zeggen van den patiënt in weinige dagen van een binnenkort verschenen knobbeltje zoo groot geworden.

Het werd onmiddellijk weggenomen en een paar uren later in 92% gemethyleerden alcohol ter harding gedeponeerd. De patiënt heeft zich een jaar later nog eens vertoond met inoperabel recidief boven de lies.

E. Een melano-fibrosarcoma pendulum aan de bil, op de chirurgische afdeeling polyklinisch verwijderd op 24 Januari 1884.

De iets meer dan hazelnoot groote fijngesteelde tumor groeide weinig of niet. De harding geschiedde circa 10 minuten na de operatie in alcohol.

F. Een fibrosarcoma mammae geëxstirpeerd op de

chirurgische afdeeling van Prof. v. ITERSON, op 21 Mei 1885.

Harding na eenige uren.

G. Een fibrosarcoma partis vaginalis uteri geëxstirpeerd op de chirurgische afdeeling van Prof. v. ITERSON op 15 Maart 1885, en eenige uren daarna gehard.

H. Een klein fibroma partis vaginalis uteri mij van elders toegezonden, met bericht, dat het dadelijk na de operatie op alcohol gezet was.

I. Een fibrosarcoma uit de dij geëxstirpeerd op de chirurgische afdeeling van Prof. v. ITERSON, op 29 Juni 1880.

Tijd, waarop de harding plaats vond, onbekend.

K. Een sarcoma retrovaginalis, mij op 25 October 1884 door Dr. TREUB ter hand gesteld en eenige uren na de exstirpatie op alcohol gezet.

L. Een sarcoma retrovaginalis, recidief van K. geëxstirpeerd op de chirurgische afdeeling op 28 Juli 1885.

Deze tumor werd door mij onmiddellijk na de wegname gedeeltelijk in absoluten alcohol, gedeeltelijk in FLEMMING's hardingsvloeistof geplaatst. De tumor had grootte en vorm van eene amandel en was zeer scherp begrensd tegen het losse bindweefsel onder de mucosa vaginae.

M. Een keloïd, dat ik in de pathol. histol. verzameling vond en op 3 Juni 1881 verwijderd is.

Het tijdsverloop vóór de harding op alcohol, is onbekend.

N. Een sarcoom van het darmbeen, dat als macroscopisch praeparaat bewaard werd en waarvan de oorsprong onbekend is. De nieuwvorming is knollig en vult het grootste gedeelte van het groote en kleine bekken. Over de harding is niets bekend.

Terwijl ik aan de eene zijde het voor mij beschikbare materiaal in kleincellige sarcomen moest nemen zooals ik dit krijgen kon, stond ik aan de andere zijde voor de vraag: wat zal ik kiezen als paradigmata van ontstekingshaarden en bindweefselnieuwvormingen bij ontsteking. Ik had hier de keus tusschen drieërlei en wel tusschen etterende oppervlakken, acute ontstekingshaarden zonder etter, doch met bindweefselnieuwvorming en chronische ontstekingshaarden. (Den tuberkel sloot ik, om niet in complicatiën te komen, geheel uit).

Daar ik in hoofdzaak met sarcomen, afkomstig van menschen te maken had, moest ik om vergelijkbare objecten te hebben, menschelijke ontstoken weefsels hebben. Nu deed zich de groote moeilijkheid voor, een acute ontstekingshaard zonder ettervorming te krijgen; eene quaestie die ik niet heb kunnen oplossen. Die haarden toch worden niet geëxstirpeerd en zijn eenvoudig niet te krijgen.



Voor de chronische ontsteking gebruikte ik een praeparaat van chronische mastitis, die eene abcesholte vertoonde en daardoor tevens als etterend oppervlak te gebruiken was, benevens eenige praeparaten van lever-cirrhose.

Om voor mijn konijn met sarcomen een vergelijkbaar object te hebben, deed ik mijn eenig experiment op pag. 29 beschreven, zoodat ik tegenover de rij der sarcomen kon stellen:

O. Een praeparaat van chronische mastitis met abcesvorming. Operatie, 3 November 1884; tijdsverloop voor de harding niet bekend.

P. Een granuleerend oppervlak van den rug van een konijn (zie pag. 29). Harding onmiddellijk na den dood in FLEMMING's vloeistof en absolute alcohol.

Q. Een cirrhotische atrophische lever afkomstig van sectie 65, cursus 1883—84. De sectie bood voor mijn doel niets bijzonders dan de zeer kleine vierkant gevormde lever, wier randen scherp waren en die aan de oppervlakte korrelig was.

De lever woog 1360 gram.

R. Een hypertrophische lever van sectie 75, cursus 1883—84. Het cadaver was bijzonder sterk icterisch, en de lever, die zeer groot was (gewicht 2530 gram) was vast, matig bloedrijk, sterk geel verkleurd met eene groene tint en vertoonde op doorsnede gele en

roode kleurschakeering, naarmate der bloedvulling.

S. Een cirrhotische lever van sectie 84, cursus 1883—84. Het cadaver was zeer licht icterisch, de lever fijn gegranuleerd doch niet sterk, matig bloedrijk, zeer vast, op doorsnede was de kleur geel met bruin-rood geschakeerd. De lever woog 1220 gram.

T. Een hypertrophische lever van sectie 120, cursus 1883—84. De linker leverkwab was grooter dan de rechter, het oppervlak fijn gegranuleerd. De lever was zeer vast en op doorsnede bleek; op den bleeken grond waren talrijke witte plekjes te zien. De lever woog 2150 gram.

U. Een cirrhotische lever van sectie 6, cursus 1884—85. De lever was fijn en grof gekorrelt aan het oppervlak. Op doorsnede was het orgaan vleeschrood met kleine gele en grijze plekjes, die prömineeren. De lever woog 1870 gram.

---

## IV.

---

### **Beschrijvend gedeelte.**

#### Tumoren van het roode konijn (A).

De tumor aan het been blijkt bij microscopisch onderzoek een zuiver spoelcellensarcoom te zijn, en wel voor zoo ver de gedeelten waaruit de sneden genomen zijn, een sarcoom, waarin men alle stadiën van opbouw vindt. Daar het geëxcideerde en geharde stuk geen den tumor begrenzend weefsel meer vertoont, moet ik over den bodem waarop het gegroeid is, en de verhouding tot de normale weefsels het stilzwijgen bewaren en kan ik hier direct de beschrijving der elementen geven. Dat die elementen bundelsgewijze loopen, zoodat men afwisselend dwars doorgesneden en overlangs loopende spoelcelbundels met centrale capillairen ziet, behoeft wel geen betoog.

In het weefsel zijn drieërlei elementen te herkennen, of laat mij het liever aldus uitdrukken: drie soorten van elementen zijn er in al hun ontwikkelingsstadiën



voorhanden; het zijn de werkelijke spoelcellen, de endotheliën en de leucocythen.

De eerste soort, de spoelcellen, vertoonen zich als langwerpige elementen met twee onvertakte uitloopers. Meer dan twee heb ik ten minste er nooit aan kunnen vinden en vertakte uitloopers zag ik evenmin. Het is mogelijk dat ze er zijn, dat er zelfs anastomoseerende cellen zijn, doch te oordeelen naar hetgeen ik zag, kan ik mij geheel aan ACKERMAN's meening aansluiten, als hij zegt dat de anastomoseerende spoelvormige sarcoomcellen nog niet aangetoond zijn en waarschijnlijk niet bestaan, terwijl ik de voorstelling die VIRCHOW, pag. 195 van zijne Onkologie Bd 2 geeft van een vertakten uitlooper, niet bewijzend vind.

De grootte der elementen is vrij wel gelijk en zeer zeker komen er geen belangrijke verschillen voor. Het protoplasma der ontwikkelde cel is uiterst fijn korrelig en voor zooverre ik kon nagaan aan den uitersten zoom en de uitloopers meer homogeen. (De elementen zijn echter vrij klein, zoodat het dikwijls zeer moeilijk is de allerfijnste details zeker te beoordeelen). Het protoplasma kleurt zich met eosine licht rose met eene eenigszins grijze of ondoorschijnende tint. Van langstreping van het protoplasma, zooals NEUMANN<sup>1)</sup> aangeeft, heb ik niets kunnen waarnemen, zelfs niet aan glycerine praeparaten. De vorm der volwassen cel is altijd spoelvormig en de door de auteurs<sup>2)</sup> aangegeven

<sup>1)</sup> NEUMANN, Archiv der Heilkunde, Bd. 12 pag. 77.

<sup>2)</sup> ACKERMAN, Sammlung klinische Vorträge, N<sup>o</sup>. 233—34, pag. 1974.

andere vormen, die ik straks bespreken zal, heb ik aan de volwassen cellen niet waargenomen. De kern is ovaal, sterker lichtbrekend dan het protoplasma, de eene wat grooter, de andere wat kleiner in proportie tot het protoplasma en van zeer ongelijk voorkomen bij zuivere kleuring van het »kerngerüst" der Duitschers, wat ik zou wenschen te noemen het »kernnet."

Wanneer men een dahlia-eosinepraeparaat, dat goed gelukt is beziet, zoo vindt men daarin volwassen spoelcellen, wier kernen een stelsel van donkerblauwe punten en lijntjes vertoonen, die zeer ongelijk in de kernen verspreid liggen. Soms tijds vormen ze eene duidelijke membraan, soms is de membraan verdwenen en is het uiterst moeilijk, zoo niet onmogelijk de grens tusschen kern en protoplasma te vinden. Toch gelukt dit bijna altijd en wel omdat de kern zich tegenover de eosine eenigszins anders verhoudt dan het protoplasma. De kern is helderder rose, soms wat lichter, soms ook wat donkerder van kleur. Het eerste verschil is misschien het gevolg van de meerdere lichtbreking, het tweede echter staat waarschijnlijk in verband met de ontwikkeling, hoewel het mij niet gelukte een bepaald verband te vinden tusschen den vorm van het kernnet en het verschil in intensiteit der eosinekleuring van de kern. De blauwe kleuring van het kernnet is zoo duidelijk, dat men verwachten kon het kernnet ook als samenhangend geheel te herkennen. Dat gelukt echter slechts zelden en meestal ziet men puntjes, soms met een groot kernlichaampje in het midden, soms zonder. Opvallend is het dat er zooveel kernen

zijn, waar de kernmembraan zoo goed als niet zichtbaar is.

Vertoonen dus de volwassen spoelcellen met eenig verschil in de kern overigens vrij wel een identiek beeld, zoo is dit geheel anders met eene reeks elementen, die zonder quaestie hier tehuis behooren. Het zijn elementen, die zich zoowel wat de kern als het protoplasma van de volwassen spoelcellen onderscheiden, en die hun onderling verschil bij veel overeenkomst daaraan te danken hebben, dat zij verschillende fasen voorstellen van een gecompliceerd proces. Kortom, het zijn de zich deelende of gedeeld hebbende spoelcellen.

In een volgend hoofdstuk kom ik op de celdeeling terug, hier moet ik slechts de taak vervullen van te beschrijven, en ik wil beproeven een overzicht te geven van de verschillende vormen en het voorkomen, die de deeling hier aan de cellen geeft. Vooraf dient gezegd dat men zich niet moet voorstellen hier ideaalvormen van kern- en celdeeling te vinden. Als de normaal-histoloog zoo zorgvuldig in het praepareeren moet zijn om exquisite mitosen te demonstreeren, dan kan men het den pathol. histoloog niet euvel duiden, als hij niet veel meer dan restanten van kerndeeling te voorschijn brengt.

Wanneer ik mijne sneden van den tumor aan het been doorzie, vind ik daarin onregelmatig door het weefsel verspreid dikke cellen, sommige volkomen spoelvormig, sommige geheel rond, maar voor het meeren-deel min of meer langwerpig, breed met afgestompte



hoeken. Eenige vertoonen eene lichte insnoering in het midden, eene enkele maakt den indruk van in tweeën te vallen. Ook zijn er velen, die den vorm hebben van gewone spoelcellen, met een sterk gezwollen middenstuk, waarin de kern zich bevindt. Doch de variatie der vormen is groot, al is er zekere regelmaat, die bepaald wordt door de breedte en korthed der cellen. Als men hunne ligging behoorlijk kan beoordeelen, ziet men altijd, dat ze door eene ruimte van de andere cellen gescheiden zijn en somtijds, doch lang niet altijd, is die ruimte, die door tusschencelstof gevormd wordt, wat aanzienlijker dan die, welke tusschen volwassen elementen wordt gevonden. Uitloopers hebben ze niet; zijn ze spoelvormig, zoo is de spoel dik en kort, zijn ze worstvormig dan schijnt het soms alsof er beiderzijds een kopje op zit, dat door eene schaduw van de cel gescheiden kan zijn. De grootte der cellen valt niet zoo zeer op, als de zwelling in de breedte. Er komen er toch voor van vrij kleine dimensiën. Het protoplasma is homogeen, sterk lichtbrekend en altijd sterker, soms zelfs veel sterker gekleurd dan dat der volwassen spoelcellen, en deze homogeniteit en dieper tint doen de cellen dikwijls onmiddellijk opvallen. Dit is echter niet noodig, daar het hoofdverschil tusschen hen en de volwassen spoelcellen te zien is in de kern, die voor den geoeffende al de stadiën van de karyokinetische kerndeeling vertoont; ik zeg voor den geoeffende, want men vindt nergens de sierlijke vormen die de levende salamanderepitheliën en de uitnemend gefixeerde praeparaten van den normaalhistoloog ver-

toon, maar toch laten zich de figuren altijd ongedwongen tot een der bekende vormen der karyokinese terugbrengen. Men kan de figuren tot den aster en diaster, tonvorm en equatoriaalplaat terugbrengen, doch eene kernspoel en gespleten kerndraden zal men natuurlijk niet zien en ook niet verwachten. Om niet te uitvoerig te zijn verwijs ik naar de afbeeldingen (fig. 1—4), welke eene betere voorstelling geven der verscheidenheid van vormen, dan in eene beschrijving mogelijk is. Het zijn allen buiten twijfel zich deelende spoelcellen en het verschil dat wij zagen bij de volwassen spoelcellen in kernnet en tinctie, behoort waarschijnlijk als inleiding en slotwoord bij deze celdeeling.

De richting der zich deelende spoelcellen moet nog vermeld worden. Die richting is bij uitstek regelmatig en wel loopt de op de equatoriaalplaat normaal staande deulingsas steeds in dezelfde richting van de spoelcellen, die tot denzelfden bundel behooren.

De ligging der zich deelende cellen is geen bepaalde. Ik gaf mij veel moeite uit te maken in welke verhouding zij tot de capillairen stonden, doch kon niets regelmatig vinden. Zeer zeker zijn zij niet aan de onmiddellijke nabijheid der bloedvaten gebonden.

Wat nu de endotheliën betreft, zoo kan men die altijd gemakkelijk onderscheiden van de spoelcellen. Men ziet hunne kernen overal door het weefsel verspreid, altijd echter met hunne langste afmetingen in de richting van de naburige spoelcellen loopen en

wanneer het geluk wil, (en dat gebeurt nog wel eens) dat het lumen van het vat waartoe zij behooren gaapt, zoo kan men hunne verhouding tot de omliggende deelen goed beoordeelen. Ze liggen in den wand der capillairen en prömineeren daar somtijds in, terwijl ze elders meer in het omliggende weefsel ingedrukt zijn. Waar de vaten samengevallen zijn is het natuurlijk niet te zien of men met eene bloedcapillaire of een lymphemat te doen heeft, en ik moet van de laatsten abstraheren, daar ik geene gelegenheid had hunne aanwezigheid aan te toonen en er in het eigenlijke sarcoomweefsel ook niets van zag (wel in weefsels die onder den invloed van den groei der sarcoomknobbels verdwijnen).

Terwijl de cellen zelf nauwelijks zichtbaar zijn door hunne platheid en ik daarvan dus niets zeggen kan, zijn de kernen zeer scherp waar te nemen en zij bieden nog al verschil aan. Sommigen zijn vrij groot en vooral naar verhouding nog al dik en dan is er, hoewel met moeite, toch nog iets van een kernnet in te herkennen. Altijd is de kernmembraan fraai getingeerd.

Worden de kernen platter dan verdwijnt het kernnet, maar ik vermoed dat dit slechts schijnbaar is. Men ziet toch de endotheliaalkernen der capillairen en kleinste vaten zeer duidelijk wanneer men ze op den kant ziet, d. w. z. wanneer men eene optische doorsnede maakt in de lengte van het vat ter halver hoogte. Beproeft men nu door hooger of lager in te stellen, de endothelialbekleding en face te zien, dan is het merkwaardig hoe moeilijk dat is en hoe zelden men met zekerheid kan zeggen: »nu zie ik eene endotheliumkern op den platten kant.» Enkele malen als mij dat gelukte meen ik ook een kernnet gezien te hebben (altijd pathol. histol. gesproken in den zin dat ik het ware kernnet niet zag, maar de puntvormige resten).

De regel nu voor de grootte der kern, dien ik vrij wel overal bevestigd vond, is, dat hoe kleiner het vat des



te breeder de endotheliumkern is, en hoe grooter het vat des te platter de kern, des te minder duidelijk het kernnet is. Ik vermoed dat dit met den ouderdom der cellen in verband staat, en het analogon is van de vorming van oude bindweefselcellen uit spoelvormige elementen. Ook dan kan de kern zoo dun en sterk getingeerd worden. Natuurlijk kon ik met mijne praeparaten onmogelijk een oordeel uitspreken, over het al of niet geheel bekleed zijn der spoelbundels met endotheliumscheden. Wel kan ik zeker uitmaken dat het endothelium steeds onmiddellijk door eene, met het vat parallellopende laag spoelcellen omgeven is. Deze spoelcellen vertoonen steeds fraaie kernen, doch nooit heb ik in die laag eene kerndeeling gevonden, (hetgeen volstrekt niet bewijst dat er geene kerndeeling plaats heeft, doch wel dat deze er niet uitsluitend in gebeurt).

Terwijl zoo de spoelcellen en endotheliën te zamen overal in vrij constante hoeveelheden te vinden zijn, kan men dit niet zeggen van leucocythen. In den tumor komen zij op verschillende plaatsen in zeer verschillende hoeveelheden voor. Men kan ze onderscheiden van de andere elementen door hun ronden vorm, dien zij alleen gemeen hebben met sommige zich deelende spoelcellen, waarmee ze echter volstrekt niet verwisseld kunnen worden, daar deze laatsten een donker rose gekleurd protoplasma hebben, gene bijna ongekleurd zijn en de kernen ook te veel verschillen. Zij hebben zooals gezegd is, een ronden vorm, ofschoon ze ook wel meer gestrekt zijn en ovaal voorkomen.

Hun protoplasma wordt door eosine bijna niet gekleurd, de kern is sterk blauw en het is daardoor vooral dat zij van de andere elementen scherp te onderscheiden zijn. Die kern is zeer donker, nu eens geheel homogeen, dan weder zijn er met moeite donkere puntjes in te onderscheiden. Is de kern geheel homogeen dan geeft zij bij verwijdering van het objectief juist als ze uit de optische doorsnede zal verdwijnen eene purpere kleur, die aan alle andere elementen ontbreekt. In geen enkel geval kan men in de kern, zooals bij de spoelcellen, een rose fond herkennen. Behalve deze verschillen in kleur der leucocythenkernen, is er nog een verschil van vorm te vermelden. Men vindt plaatsen waar het meerendeel der leucocythen ronde, vrij groote kernen heeft, waarin het bewuste onduidelijke net te zien is. Op andere plaatsen daarentegen vindt men de homogeen gekleurde kernen in de meerderheid en dan vindt men tevens kernen, die schijnen in stukken gevallen te zijn. Ik zag zoowel ware biscuitvormen als ook twee zeer kleine bolletjes, die elkander raakten. Ook waren er drie kleine stukjes die òf rond waren, òf die twee bolsegmenten met een schijf er tusschen vertoonden.

Ik aarzel geen oogenblik den overgang van kernen met onduidelijk kernnet tot homogene en in stukken gevallen kernen, als een verschijnsel van dood en uiteenvallen te beschouwen.

Hierin sluit ik mij geheel bij KRAFFT aan <sup>1)</sup>, terwijl

---

<sup>1)</sup> Zur Histogenese des periostale Callus, in Beiträge zur path. Anatomie von ZIEGLER und NAUWERCK, 1885.

de verklaring die ARNOLD<sup>1)</sup> geeft, als zoude dit specifieke deelingsfiguren van leucocythen zijn, mij voorkomt niet alleen onbewezen, maar zelfs onwaarschijnlijk te zijn. Verder is het opmerkelijk, dat ik meende te bemerken, hoe meer leucocythen zich op eene plaats bevonden, des te minder kerndeelingen daar aanwezig waren. Ik geef dit echter slechts voor een indruk dien ik kreeg, bij het langdurig doorzoeken der praeparaten, en kan hem niet bewijzen, daar het geenszins zoo gelegen is, dat de aanwezigheid der leucocythen de kerndeelingsfiguren geheel uitsluit. Slechts door het vergelijken van talrijke praeparaten kwam ik tot die subjectieve meening.

De plaatsen waar ik de leucocythen het talrijkst vond, waren die welke het minst celrijk schenen, en waar de tusschencelstof het rijkelijkste was: blijkbaar de oudste gedeelten. Geheel miste ik ze echter nergens, hoewel ze soms zeer spaarzaam waren. Dat werkelijk de beschreven elementen tot de leucocythären behooren, meen ik met zekerheid te mogen beweren, daar ik ze herhaaldelijk controleerde met cellen, die in de bloedvaten te vinden waren, en deze geene andere beteekenis dan die van leucocythen konden hebben.

Behalve deze drie soorten van elementen blijft nu de tusschencelstof nog te beschrijven. Van de plasmacellen toch van KÜHNE<sup>2)</sup> en WALDEYER, heb ik niets kunnen ontdekken.

<sup>1)</sup> VIRCHOW, Archiv, B. 97.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität. Leipzig, 1864.



De tusschencelstof is homogeen, wordt door eosine uiterst licht rose gekleurd en vertoont op de plaatsen waar het sarcoom nog neiging tot groei heeft, geene fibrillaire structuur. Fibrillaire afsplitsing van de spoelcellen heb ik in de zuiver sarcomateuse gedeelten nergens voldoende waargenomen. Wel ziet men fijne draden loopen doch steeds in gering getal en zoo, dat men de mogelijkheid niet kan uitsluiten dat ze de uitloopers der spoelcellen zijn. Waar echter de kerndeelingen niet meer aanwezig zijn, waar de hoeveelheid tusschencelstof toeneemt, en vele en grootere vaten te zien zijn, op de oude plaatsen in één woord, dáár vindt men fibrillair bindweefsel, eene zaak waarop ik later nog terug kom.

De hoeveelheid tusschencelstof is zeer afwisselend, doch nergens groot, en het eenige wat ik daarvan kan meedeelen is, dat het schijnt alsof de zich deelende cellen, met iets meer tusschencelstof omgeven zijn dan de overigen. Het verschil echter is niet groot en niet overal aanwezig. Elastische vezels ontbreken geheel.

Deze beschrijving der elementen van den tumor zal moeten dienen als grondslag voor de beschrijving van die der overige spoelcelsarcomen en daarom heb ik ze hier zoo uitvoerig behandeld. De vraag naar den verderen bouw en de afkomst der spoelcelsarcomen kan ik laten rusten, daar het mij niet om dien bouw, maar om den aard der elementen te doen is, en ik kan dus overgaan tot de beschrijving der organen van ons konijn, waarin ik de sarcoomknobbels heb vermeld. Daarin zullen

wij dezelfde elementen terugvinden en daarover dus kort kunnen zijn. Wat ons daar zal interesseeren is de verhouding der elementen tot de omliggende deelen en de plaats der celdeelingen. Ik begin met de lever.

Het eerste wat ons treft is de quasi diffuse verspreiding der nieuwvorming. Waar microscopisch kleine ophooping van spoelcellen aanwezig zijn, bestaat de nieuwvorming uit tusschen de levercellen indringende strooken, die soms maar twee spoelcellen dik zijn en op die wijze diffuus groote gedeelten van kwabjes invadeeren. (Zie fig. 21). Blijkbaar brengen ze daar de levercellen tot atrophie; door celdeeling in het nu uitsluitend uit spoelcellen en endotheel gevormde weefsel ontstaan dan de macroscopische tumoren.

Zoekt men nu dergelijke slechts microscopisch zichtbare nieuwvormingen op, dan blijken ze meestal uit te gaan van de interlobulaire weefsels. Ja, men vindt wel invasiën midden in de kwabjes, doch dan kan men steeds uit de richting der spoelcellen met eenige waarschijnlijkheid de afkomst uit buiten de sneden liggende perilobulaire weefsels aantoonen. En zoekt men nu dat punt van uitgang op, dan vindt men beelden waarin het tumorweefsel de vena interlobularis zóó omvat, dat er bijna geen grens is tusschen de nieuwvorming en den vaatwand, ja, de nieuwvorming schijnbaar dien wand vormt. De vertakkingen der art. hepatica hebben duidelijk hare rokken behouden en ook de galgangen zijn ongedeerd gebleven. Het maakt den indruk alsof de nieuwvorming één is met den aderwand en gescheiden bleef van den arterie-

wand. Dat vindt men nu overal, terwijl de venae centrales, voor zoover ze niet door de indringende spoelcellen bereikt zijn, geen spoor van verandering vertoonen. De nieuwvorming zit zonder twijfel periportaal en buiten de grootere vaten. De ingroeijing der spoelcellen in de kwabjes geschiedt zoodanig, dat er tusschen de spoelcellen en de levercellen eene endotheelbekleding overblijft en dus of in de capillairen of in de perivasculaire lymphebanen. Mij was het niet mogelijk dit uit te maken. In elk geval kan men duidelijk volgen hoe de levercellen eerst vacuolen krijgen, dan in vettige degeneratie vervallen tot er niets van overblijft dan eenige korreltjes glinsterend geel pigment. Eenige malen heb ik beelden gezien, die mij voorkwamen ruimten te zijn waarin levercellen gelegen hadden, ja, waarin men nog restanten zag liggen, die er nu geheel als door endotheel bekleede lympheruimten uitzagen.

Ook kwam het mij voor, dat de atrophie en de dood der levercellen niet afhankelijk was van directen druk der zich vermeerderende spoelcellen, doch van de afsnijding van voedingsstoffen, die de thans volgegroeide capillairen vroeger aanvoerden.

Hoe het komt dat de galgangen zoo fraai intact blijven na de atrophie der kwabjes, kan ik niet verklaren.

Van de quaestiën die zich nu voordoen:

- 1°. waar vindt men de meeste celproliferatie, en
- 2°. hoe is de verhouding der elementen tot elkander, zoude men de eerste à priori willen beantwoorden met oordeel waar de spoelcellen tusschen de levercellen in-



dringen." Zoekt men daar echter naar mitosen zoo is het resultaat schraal. Merkwaardigerwijze vindt men veel mitosen in de macroscopisch zichtbare tumoren en in het interlobulaire weefsel, terwijl om het eens zoo uit te drukken, aan de voorhoede der invadeerende strooken bijna geene kerndeeling te vinden is. Dit bewijst echter niets tegen de voorstelling, die ik daareven van den diffusen groei der nieuwvorming gaf, want primo hangt de frequentie der karyokinetische figuren in onze beelden af van de snelheid, waarmede de groei plaats heeft, en is de mogelijkheid, ja de waarschijnlijkheid te stellen, dat de invadeerende spoelcellen meer tijd noodig zullen hebben om te vorderen, dan die in de reeds tot tumoren gegroeide ophooping; secundo is het zeer wel mogelijk dat de omgeving der zich deelende elementen grooten invloed heeft op den afloop of den stilstand van het proces na den dood van het individu, d. i. in de agonie van het weefsel.

Hoe dit zij, het feit staat vast dat in mijn praeparaten de mitosen wel in de grootere tumoren en in het interlobulaire weefsel, doch slechts zeer spaarzaam in de voort- en indringende strooken te vinden zijn. Wij zullen later zien dat dit niet overal het geval is.

Over de tweede vraag, de verhouding der elementen onder elkander in hoeveelheid en ligging behoef ik alleen te zeggen, dat de leucocythen in matige hoeveelheid en zeer ongelijk verbreid zijn. Een regel kon ik er niet in ontdekken. De endotheliën vindt men vooral sterk vertegenwoordigd dáár waar de levercellen juist verdwenen zijn. Die kernen der spoelcellen tingeeren

minder fraai dan in den tumor aan het been, de kern-deelingsfiguren daarentegen fraaier.

Wij komen nu aan de long van het konijn en vinden daarin *mutatis mutandis* hetzelfde terug als in de lever. Dezelfde plaatsing der nieuwvorming voor het meeren-deel om de grootere vaten met ingroeijing in de capillairen of lymphewegen der alveoluswanden, welke laatste, daardoor sterk verdikt worden. Toch vond ik hier een grooter vat dat volgegroeid was, zonder dat de wand teekenen van verval vertoonde, en daarvan uitgaande kon men zeer fraai de nieuwvorming in de capillaren zich zien uitbreiden, die uit het vat in de omliggende alveoluswanden traden. Waar de spoelcellen in de alveoluswanden ingroeien desquameert het epithelium; men vindt het bijna geheel los en sterk gezwollen in de alveoli liggen; hier en daar kan men den oorsprong dier losliggende elementen bewijzen door dat ze nog even den alveoluswand bekleeden.

Merkwaardig is het, dat men los in de alveoli zeer veel gezwollen kogelronde epitheliumcellen vindt met meer dan één kern, ja zelfs vond ik er met vier kernen. Dat dit geen fragmenten van kernen waren bleek duidelijk uit de fraaie kernmembraan. Hoe ik echter ook zocht, mitosen vond ik in die cellen nooit. Verder was het verval dier losse cellen fraai te volgen tot het eindstadium, als wanneer er niets dan wat korrelige massa met een restant der kern over was.

Hier is de desquamatie van het epithelium zeer zeker niet het gevolg van druk, daar er in den alveolus ruimte genoeg is, doch mijn indruk was dat ze ten gronde gaan doordat de ingroeijende spoelcellen hen van hun voedingsbron, de capillairen, verwijderen. Opmerkelijk is

ook, evenals dit bij de lever het geval was, de geheele afwezigheid van kleincellig infiltraat in die gedeelten waar de spoelcellen inwoekeren.

De plaatsen waar zich mitosen bevinden, zijn weder analoog aan die in de lever. Niet in de indringende strooken, doch rondom de grootere vaten waar de spoelcellen reeds in dikke lagen liggen, dáár vindt men ze. Over de elementen der nieuwvorming zelf valt niets bijzonders te zeggen. Ze verhouden zich als die in den tumor aan het been; alleen kan men zeggen, dat in de long de nieuwvorming veel minder leucocythen houdt dan op de reeds vermelde plaatsen.

Over de nier van het konijn, waarin zoowel in de corticalis als in de medullaris sarcoomknobbels voorkomen, kan ik kort zijn. De nieuwvorming heeft ook hier weinig leucocythen. De zitplaats is het bloedvaat of lympestelsel, hoewel de grootere vaten vrij zijn en ik alleen kon constateeren dat de capillairen tusschen de tubuli contorti vol zaten. Merkwaardig is het dat ik hier geen necrose van het epithelium vond.

Ik had gehoopt door middel van seriën van sneden der lange dunne konijnenmilt, misschien iets over een uitgangspunt der daarin zich bevindende kleine tumoren te vinden, doch werd in die hoop geheel teleurgesteld. Toch leverde dit orgaan voor mijne fundamenteele vraag, n.l. of er een microchemisch onderscheid is tusschen sarcoomelementen en cellen in ontstekingshaarden eene gewichtige bijdrage. Hier toch vindt men lymphatische elementen te kust en te keur en wat meer zegt, voor-



zeker in normale omstandigheden. Daarnevens komen nu onze spoelcellen voor en in eenzelfde praeparaat kon men dus de beide elementen vergelijken. En nu blijkt dat het verschil, zooals ik dit reeds bij den beentumor beschreef, hier nog sterker uitkomt. De dahlia eosinetinctie geeft een positief verschil tusschen beiden aan. Het protoplasma der spoelcel kleurt zich ondoorschijnend rose, dat der leucocythen doet dit in mindere mate en blijft meer doorschijnend, de kern der spoelcel is rose met duidelijk kernnet; de kernen der leucocythen blijven donkerblauw en daarin is het verschil tusschen kernnet en kerngrondstof dat van donkerder en lichter blauw.

Men moet echter voorzichtig zijn met deze verschillen al te scherp te willen stellen. Het zijn altijd verschillen van intensiteit, daar men door langdurige behandeling met eosine de leucocythen ook gekleurd kan krijgen en ik niet twijfel, of zeer lang voortgezette ontkleuring met alcohol eindelijk ook de leucocythenkern zoude ontkleuren. Voor zoo ver ik dit beproefd heb gaat dit echter in goede praeparaten uiterst moeilijk. Ik zou derhalve de zaak aldus willen formuleeren: dat in een dahlia-eosinepraeparaat dat goed uitgevoerd is, bij duidelijk waarneembare opake rosetinctie der spoelcel, de daarnevens liggende leucocythe bijna ongekleurd en homogeen is, en bij fraai gedifferentieerd kernnet der spoelcel, de kern der leucocythenkern bijna homogeen en steeds donkerblauw blijft. Verder is, afgezien van de tinctie, de verhouding van protoplasma tot kern geheel verschillend. De spoelcel heeft in verhouding veel meer

protoplasma dan de leucocythe. (Ik sloot natuurlijk bij deze vergelijking de in de milt zoo talrijke elementen van dubieusen aard uit).

In de hartspier zat een kleine tumor in het septum vlak onder het endocardium van den rechter ventrikel bij de hartpunt. Deze boodt niets bijzonders aan dan alleen, dat de tumor overal tusschen de spierbundels, blijkbaar weder in de capillairen voortwoekerde, en hier talrijke deelingsfiguren aan de punten der strooken op te merken waren, in tegenstelling met de tumoren der andere organen.

Hiermede stap ik van ons konijn af.

#### Lymphosarcomen (B.).

Het geval van lymphosarcomatose, dat onder B. vermeld is en waarvan de sectie twee en een half uur na den dood plaats had, vertoonde daarvan microscopisch het typische beeld. Alleen de nier met tumoren liet zich nog goed tingeeeren, terwijl de verkaasde massa's aan den hals, na poging tot tinctie, niets meer lieten onderscheiden en de extradurale tumor, die met de medulla in MULLER's vloeistof gehard was, met anilinekleuren geen resultaat gaf.

Deze laatste tumor echter diende mij als doorslaand bewijs, dat het lymphosarcomen waren, daar in de nier de mogelijkheid bestaat, dat wat men voor reticulum aanziet, het nierstroma is, waarin de nieuwworming woekert. De extradurale tumor nam allen twijfel weg, daar hij zeer fraai den lymphosarcomateusen bouw

vertoonde. Mij bleef dus alleen de nier over en die gaf mij ook genoeg. Aan de randen der dahlia-eosinepraeparaten zag ik fraai het reticulum met inliggende ronde elementen, meestal slechts één in eene maas, soms twee of drie. De elementen in de mazen zijn rond, klein, groot van kern met zeer weinig protoplasma en zij vullen, waarschijnlijk door de harding, de mazen niet geheel, doch adhaereeren slechts aan eene zijde. Wat het protoplasma betreft dit kleurde in geringe mate, maar toch duidelijk met eosine, gaf echter voorzoover zichtbaar was eene niet opake kleur. De kernen waren zeer weinig gedifferentieerd; slechts zeer onduidelijk was er hier en daar een restant van een kernnet in te zien, en het fond was hoewel niet blauw, toch altijd donkerpaarsch. De kernmembraan was altijd zeer duidelijk. Zoo sluiten deze elementen zich weder meer aan de leucocythen aan, en geven mij het recht van lymphosarcomatose te spreken. Het reticulum is uiterst fijn en dun, en de daarbij behoorende cellen hebben eene ovale kern, die lichter tingeert, dan die der leucocythen en veel overeenkomst heeft met de rustende kern van ons vorig spoelcellensarcoom. Ik kon van beide soorten van elementen kerndeelingsfiguren aantonen, hoewel die van de reticulumcellen slechts spaarzaam te vinden waren. Ook hier bleef de reactie van het protoplasma der zich deelende cellen n. l. sterke heldere eosinekleuring, mij getrouw, evenals de sterke homogene tinctie der zich deelende kernen. Ik vond hier ook, vooral in den halstumor, afstervende cellen met uiteen-



vallende kernen. Ook van deze tingeerden zich de kernen zeer sterk, en soms, doch bij uitzondering, was het protoplasma ook sterk rose, doch steeds waren ze zeer goed te onderscheiden van zich deelende cellen, welke laatsten scherp van omtrek en helderder van eosine kleuring zijn.

Over de plaatsing der mitosen kon ik niets uitmaken.

#### Niersarcomen bij tumor in mediastino (C.).

Nu volgt het geval sub C. vermeld, waarvan ik de nieren onderzocht. Hier vind ik de nieuwvorming bestaan uit talloze uiterst kleine elementen, waartusschen wel eene zeer geringe massa tusschencelstof te zien was, doch die volstrekt niet in een reticulum lagen. Ik was dus genoodzaakt dit voor een rondcellig kleincellig sarcoom te houden, en daar dit het eenige zuivere geval van rondcellig sarcoom was, dat ik aantrof, moet ik het des te meer betreuren, dat de elementen zoo uiterst klein zijn.

Het was mij dan ook haast niet mogelijk hier de verhouding van kern en protoplasma na te gaan. Het laatste was in zoo geringe hoeveelheid aanwezig, dat ik het nauwelijks kon waarnemen, laat staan beoordeelen en de kernen lagen in zoo groote massa's bijeen, dat het slechts hier en daar gelukte ze duidelijk van elkander te onderscheiden.

Ik moet dan ook bekennen, dat ik niet met voldoende zekerheid durf te spreken over de kleur der kernen. Wel kwam het mij soms voor, dat ze een vrij zuiver rood fond

hadden, doch dikwijls was ik daarover in twijfel. Zich deelende cellen zag ik wel, als ik ten minste voor zoodanig mag houden de donkerroode met veel protoplasma voorziene elementen, die zwartblauwe kernen vertoonden. De mitosen waren echter te klein om ze tot bepaalde vormen terug te brengen.

#### Sarcoom aan de dij (D.).

Ik ga nu over tot de langs chirurgischen weg verwijderde sarcomen en in de eerste plaats tot ons sarcoom aan de dij.

Het is een spoelcellensarcoom met veel fijne vaten en betrekkelijk vrij groote cellen. Om met het minst belangrijke te beginnen, moet ik vermelden, dat de endotheliumcellen uit den aard der zaak zeer talrijk zijn, doch uiterst zwak tingeeeren. De leucocythen zijn bijna niet vertegenwoordigd. Hier en daar meent men er eene enkele te zien, doch hunne schaarschheid is opvallend. De spoelcellen verhouden zich als die, welke ik beschreef in den tumor aan het konijnenbeen, zoooverre dit de volwassen elementen betreft. De kernen ontkleuren bijna geheel op het kernnet na, en de hoeveelheid kernen zonder membraan is ook hier vrij groot. Het verschil in lichtbreking tusschen kern en protoplasma is hier vrij sterk uitgedrukt.

Doch wat in deze nieuwvorming zoo bijzonder treft, zijn de massa's mitosen. Om die goed te doen uitkomen ontkleurde ik de met dahlia gekleurde sneden zoo sterk mogelijk met absoluten alcohol en voegde daaraan een spoor zuur toe ( $\frac{1}{100}$ % HCl.), eene methode, die ik

later vond, dat ook door FLEMMING <sup>1)</sup> wordt gebruikt. Op deze wijze blijven bijna alleen de mitosen sterk gekleurd, het kernnet der rustende cellen is dan nog even zichtbaar. Door nakleuring met eosine komt het protoplasma te voorschijn. Nu blijkt dat in deze snel groeiende nieuwvorming de mitosen bij honderden in de sneden te vinden zijn, wel in min of meer verongelukten, doch altijd in waarneembaren vorm. Zonder mij in de kerndeeling te willen verdiepen, als zijnde dit eene zaak, die meer op normaalhistologisch gebied thuis behoort, wil ik toch hier van de waargenomen figuren een en ander meedeelen.

Ten eerste blijkt weder, dat het protoplasma der zich deelende cel sterker en helderder rood gekleurd wordt, dan dat harer naburen. Ook kon ik hier eene merkwaardige verhouding vinden tusschen het sterker gekleurde protoplasma en de omgeving. Wanneer het gelukt eene zich deelende cel duidelijk waar te nemen, bijv. een diaster, dan ziet men somtijds om de gedeelde, of de nog in deeling zijnde kern, een deel van het protoplasma als een rose klompje, dat de kern of kernen van alle zijden omsluit. Dat klompje heeft naarmate van het stadium der deeling eene ronde of meer vierkante gedaante, en daaromheen ligt de rest van het protoplasma dat iets minder gekleurd is. De geheele cel is weder omgeven door een sterk lichtbrekenden en ongekleurden hof, die meestal een in de richting der omringende spoelcellen langovalen vorm

---

<sup>1)</sup> Studien über Regeneration der Gewebe. Bonn, 1885.



heeft. Soms is die hof smal, soms ook vrij aanzienlijk en waar hij niet gezien wordt, ligt dit wel aan ongunstige conditiën van waarneming. Die verhouding herinnert ons aan hetgeen ik zeide over de zich deelende cellen in het konijnensarcoom, n.l. dat ook dáár dikwijls een grootere afstand te zien was tusschen de zich deelende cel en hare bureu, dan tusschen die laatste onderling. De beteekenis van dit verschijnsel kan mijns inziens tweeërlei zijn. Eerst dacht ik aan eene schrompeling der elementen, die in eene minder geschrompelde omgeving lagen, doch spoedig gaf ik dat op, daar de ligging der rose protoplasmamassa steeds centraal was en ze steeds geheel omgeven was door den minder- of ongekleurden hof. Ik houd het voor uitgescheiden tusschencelstof en kom er later nog op terug.

Het tweede wat mij trof, was de frequentie van kernfiguren, die zich niet lieten terugvoeren tot eenvoudige asters en diasters en toch zonder twijfel zich deelende kernen voorstelden. Ik vond er (zie fig. 5—11) die er uitzagen alsof ze zich in drieën of vierën gingen deelen, en ik kwam ook spoedig tot de overtuiging dat dit het geval was. Ik vond zelfs (zie fig. 6) eene figuur, die duidelijk eene zich in vijven of zessen deelende kern was en waarvan de kernstukken, om het zoo eens te noemen, bolsegmenten vormden, die met de convexe zijde tegen elkander stonden. Nooit heb ik bij die cellen symptomen van celdeeling waargenomen, en het komt mij waarschijnlijk voor, dat in hen de eerste stadiën te zien zijn van de in den tumor zoo veelvuldig voorkomende meerkernige cellen.

Het maakte op mij den indruk, dat de kerndeeling hier zoo snel en onregelmatig gaat, zoodat het protoplasma geen tijd heeft de noodige veranderingen te ondergaan, waardoor het geschikt wordt tot deeling.

Het kwam mij ook voor (maar hier worden de verschillen zoo klein, dat men niet met zekerheid kan spreken), dat het protoplasma, hetwelk bij de zich abnormaal deelende kernen behoorde, minder helder rose en minder homogeen was, dan dat van normaal zich deelende elementen. Doch ook hier ontbrak de heldere ongekleurde mantel niet. Soms was hier ook zeer duidelijk de sterke rose zoom om de kernen te zien. (Zie fig. 7).

Ik zag zulke zich onregelmatig deelende kernen bij hoopen; de meesten in een toestand waarbij de kernstukken nog niet geheel van elkander af waren. Sommigen ook waar dit wel het geval is. Ze verhouden zich wat de frequentie betreft evenals de normaal zich deelende, waarvan men de meesten ook in aster- en slechts weinigen in diaster- of tonvorm vindt.

Dit brengt mij tot de meerkernige cellen of liever gezegd, protoplasmahoopjes. Ze vertoonen vele dicht op elkander liggende, deels rustende, deels nog niet tot rust gekomen kernen, hebben betrekkelijk zeer weinig protoplasma en onderscheiden zich door niets van de typische reuzencellen. (Natuurlijk bedoel ik hier niet de tuberkelreuzencel, maar die, welke in tumoren voorkomt). Soms ziet men er één of meer uitloopers aan, doch meestal niet. Hun protoplasma is sterk korrelig, en ik kon er geene streping op waarnemen. Dat zij in eenige verhouding staan tot de vaten kwam mij zeker voor, daar er

steeds vlak bij een of meerdere capillairen te vinden waren; doch welke die verhouding was kon ik niet uitmaken.

Deze geheele categorie van atypische karyokinese sluit met hetgeen ARNOLD<sup>1)</sup> mededeelt, en met zijne beschouwingen kan ik mij geheel vereenigen, behalve daár waar hij spreekt van indirecte fragmenteering. Van deze laatste zag ik niets en steeds kan ik ongedwongen de beelden tot karyokinese, zooals ARNOLD ze opgeeft, terugbrengen. Ook zag ik nooit de door hem opgegeven fijne puntjes in het protoplasma, iets wat hij voor karakteristiek bij indirecte fragmenteering opgeeft. Het protoplasma mijner atypisch zich deelende cellen was steeds homogeen sterk lichtbrekend, en goed te onderscheiden van de zich reeds gedeeld hebbenden.

Behalve deze elementen, die zonder twijfel het product van atypische kerndeeling uitmaken, vindt men in dit sarcoom protoplasmamassa's die sterk gekorrelt zijn en die korrels kleuren zich lichtblauw met dahlia. Soms is de kern zeer moeilijk te zien. Zij komen of met WALDEYER's plasmacellen of met EHRLICH's mestcellen, naar hunne beschrijving, overeen. Mijne onderzinking laat niet toe dit uit te maken, doch ik moet verklaren, dat ze steeds op mij den indruk maakten van atypisch zich deelende cellen te zijn. Bij goede tinctie kon ik bijna altijd kernen herkennen en het gelukte mij dikwijls bij schijnbaar kernlooze massa's waar te nemen, dat bijna de geheele massa uit kernen bestond,

<sup>1)</sup> ARNOLD, VIRCHOW's Archiv B. 93 pag. 501.



die nauw tegen elkander waren aangedrukt en waarvan dus de omtrekken slechts als streepjes op de massa te zien waren. Eene uiterst geringe hoeveelheid protoplasma omsloot dan de klomp kernen. Op die wijze kwam ik er toe voor dit en voor alle de door mij onderzochte sarcomen de aanwezigheid van de WALDEYERSche plasmacellen te negeren, hetgeen in lijnrechte tegenspraak is met wat ACKERMANN<sup>1)</sup> zegt. Hij pretendeert toch die elementen »wenn nicht constant, so doch ungemein häufig» in sarcomen gevonden te hebben, ja, zegt in denzelfden zin dat ze »in grösseren Menge den charakteristischen Bestandtheil der als grosszellige Rundzellen Sarkome allgemein bezeichneten Neubildungen» uitmaken. Ik beken, dat de zaak mij niet klaar is en ik vermoed, dat hij dezelfde elementen zag als ik daareven beschreef en ze op zijne manier aanduidde. Hij belijdt in zijne overigens zoo voortreffelijke verhandeling nog het geloof aan kerndeeling door insnoering en zegt bepaald<sup>2)</sup>, dat hij zich van karyokinese in sarcomen niet kon overtuigen.

Nu laten mijn praeparaten geen twijfel meer op dat punt toe en ik meen te mogen aannemen, dat de plasmacellen zooals ACKERMANN ze beschrijft en aanneemt, niets zijn dan de typisch en atypisch prolifererende cellen. Ik geef dit echter slechts als mijne meening, daar ik beken mij nooit van de existentie van plasmacellen te hebben kunnen overtuigen en

<sup>1)</sup> ACKERMANN, l. c. pag. 1994.

<sup>2)</sup> L. c. pag. 1980.

toch natuurlijk niet kan en mag beweren, dat een ander ze niet zag. In mijn sarcomen echter durf ik zeggen, dat ze evenmin als in mijn andere praeparaten voorkomen.

De tusschencelstof is hier homogeen, schijnbaar spaarzaam aanwezig. Daar ik van plan ben die materie ter andere plaatse te behandelen, wil ik er voorloopig niets meer van zeggen, dan dat ik van fibrilafspijting der spoelcel ook hier niets heb gezien. Elastieke vezels zijn niet te vinden.

#### Melanosarcoom aan de bil (E.).

Het onder E. genoemde gesteelde zwart gepigmenteerde fibrosarcoom dat uiterst langzaam gegroeid was, boodt voor mijn doel, wat de cellen en kernen betreft, na het gezegde niets bijzonders meer.

De kernen en cellen bieden dezelfde verhoudingen aan als vroeger opgegeven is, leucocythen waren niet te vinden en het pigment zat zoowel intra- als extracellulair. Ik heb hier echter duidelijk afsplijting van fibrillen van de spoelcel gezien (zie fig. 18). De tusschencelstof was dan ook duidelijk fibrillair in tegenstelling met die der vorige tumoren.

#### Fibrosarcomata (F. G. H. I.).

Het fibrosarcoma mammae (F.) gaf slechts de bevestiging tusschen het verschil der kernkleuring van sarcoomelementen en leucocythen. Mitosen waren niet met zekerheid, slechts met waarschijnlijkheid aan te toonen. De tusschencelstof was hier fibrillair,

daar meer homogeen, doch nooit als in sarcoom D.

Het fibrosarcoma partis vaginalis uteri (G) toonde, behalve de reeds meermalen opgenoemde bijzonderheden der sarcomen, zeer spaarzame en onduidelijke mitosen en nog vrij groote ovale en ronde elementen met duidelijke kernen: eene soort cellen, die ik nog nergens gezien had. Hun protoplasma bleef na uitwasching vrij sterk blauw getingeerd door dahlia en stak daardoor scherp af tegen de geheel ontkleurde overige cellen. Hun kern is slechts iets, maar toch duidelijk donkerder gekleurd dan het protoplasma en vertoont een zeer onduidelijk kernnet. Hun vorm is altijd bol zonder uitloopers, slechts nu en dan wat ovaal of aan eene zijde wat gedrukt. Zij liggen steeds alleen en zoo onregelmatig verstrooid, dat ik niet kon uitmaken hoe hunne verhouding tot de omliggende deelen was. Ik kan dus ook geen vermoeden uitspreken over hun aard; slechts meen ik, dat zij eerder tot de leucocythen, dan tot de ware sarcoomelementen te rekenen zijn.

Zonderling genoeg ontmoette ik dezelfde elementen in een fibroma partis vaginalis uteri (H) waar ze spaarzaam, maar toch in genoegzame hoeveelheid voorkwamen, om verwisseling met andere elementen onmogelijk te maken. Trouwens de duidelijke blauwe tintie van hun protoplasma maakt dit laatste moeilijk. Ook hier lagen ze onregelmatig verspreid. Dit fibroma boodt overigens niets bijzonders aan. Ik vond geene duidelijke mitosen; de verhouding der cellen en kernen was de gewone, de tusschencelstof duidelijk fibrillair.



Het fibrosarcoma uit de dij (I) bestond voor het grootste gedeelte uit een uiterst weinig celhoudend fibroom, slechts een klein gedeelte was van sarcomateusen aard, en daarin vond ik ook weder de bevestiging van het vroeger gevondene wat cel en kernkleuring betreft. In het sarcomateuse deel vond ik zeer fraaie mitosen in cellen, wier protoplasma zich ook weder fraai helder rose voordeed, geheel als in de vroeger beschreven tumoren. Of er ook een ongekleurden hof om de zich deelende cellen was, kon ik niet uitmaken.

#### Retrovaginaal sarcomen (K. L.).

De beide retrovaginaal sarcomen (K. en L.) waarvan het tweede een recidief van het eerste was, waren echte spoelcelsarcomen, waarop weder alles toepasselijk was wat ik reeds vroeger uiteenzette. Talrijke mitosen somtijds met duidelijke witte hofjes, waren in de sneden te zien. De tusschencelstof was vrij homogeen. Opmerkelijk vond ik het, dat het recidief, hetwelk onmiddellijk na de operatie in absoluten alcohol gehard was, zooveel onduidelijker kernteekeningen gaf, dan de wat later geharde oudere tumoren. Die gedeelten welke met FLEMMING's hardingsvloeistof behandeld werden gaven geen resultaat. Ik kon daarin geene enkele mitose aanwijzen, terwijl de absolute alcohol praeparaten ze in groote getale vertoonden. Ik wil gaarne toegeven, dat de oorzaak hiervan aan mijne toepassing van FLEMMING's methode kan leggen.

## Keloïd (M.).

Het als keloïd gecatalogiseerde praeparaat M. bleek bij onderzoek een zuiver spoelcellig sarcoom te zijn, dat behalve het medegedeelde nog merkwaardig was door de tegenstelling, die hier te maken was tusschen de sarcoombundels en het normale cutisweefsel. De sarcoombundels kan men bij zwakke vergrooting uit het normale cutisweefsel stijl of schuin zien opstijgen naar het oppervlak en de overgang van het normale dikfibrillaire cutisweefsel tot de zuivere sarcoombundels is als volgt. Het cutisweefsel vertoont fibrillen, dikker en dunner met wat elastieke vezels en smalle donkere kernen. Gaat men van daaruit in de richting van de sarcoombundels zoo passeert men eene laag, die niet fibrillair meer is, maar eene homogene tusschencilstof vertoont, eerst voorzien van de gewone smalle, later met breeder en grooter cellen. De kernen worden hier reeds bleek en vertoonen een kernnet. In die homogene tusschencilstof bevinden zich talrijke, soms. zeer dikke elastieke vezels; hier en daar is eene mitose uitnemend duidelijk te zien. Komt men dan in de eigenlijke sarcoombundels, zoo vindt men aanvankelijk nog enkele elastieke draden, die ook dik en zeer duidelijk zijn, tot ook deze verdwijnen en de zuivere spoelcelbundels met fraaie mitosen alleen overblijven. De richting der deelingsas is hier zeer fraai waar te nemen en is altijd parallel met de richting der bundels, dus loodrecht op het vrije opper-

vlak. Wij zullen zien, dat dit bij een normaal granuleerend oppervlak juist omgekeerd is en de deelingsas daar evenwijdig met het vrije oppervlak ligt, omdat de bindweefselbundels daaraan ook evenwijdig loopen.

Zeër fraaie mitosen zag ik ook in het rete Malpighii van de epidermis, die beproefde het geheel te overdekken. Kern- en protoplasmakleuring dier elementen was hier juist zooals ik reeds dikwijls beschreef.

De elastieke vezels boden nog dit merkwaardige aan, dat zij zeer dikwijls in eene vaste verhouding stonden tot de bindweefselcellen; vooral was het duidelijk in de zone met homogene tusschenstof en dikke elastieke draden. Zij liggen met een klein gedeelte hunner lengte onmiddellijk tegen eene bindweefselcel aan; eene enkele maal meende ik te constateeren, dat ze er direct, als waren het uitloopers, mede in verband stonden. Daar ik dit echter slechts zelden zag en meestal de draad langs de cel zag verlopen, durf ik de eerste waarneming niet dan onder reserve meedeelen.

#### Sarcoom van het darmbeen (N.).

Eindelijk onderzocht ik nog het sarcoom N. van het darmbeen. Dit was lange jaren op slappen alcohol bewaard en toch kon ik er, hoewel de kernkleuring te wenschen overliet, fraaie mitosen in aantoonen. De kleuring liet niet meer toe over de verhouding der kernen van spoelcellen en leucocythen te oordeelen.

Elastieke vezels waren in geen enkel sarcoom aan te toonen.



Ik kom nu tot de tweede helft van mijne beschrijving die de ontstekingshaarden zal omvatten en ik zal mij het eerst wenden tot de sub O. vermelde chronische mastitis, om daarna het granuleerend oppervlak sub P. te beschrijven.

### Chronische mastitis. (O.)

Het praeparaat van chronische mastitis vertoont behalve het etterend oppervlak der abcesholte, talrijke kleincellige infiltraten om de acini en melkgangen. De infiltraten zijn klein en gaan langzaam over in het normale interstitieele bindweefsel der mamma. Nu is dit praeparaat zoo bijzonder geschikt om eene vergelijkende studie der elementen te maken, omdat men hierin den geleidelijken overgang vindt van normaal bindweefsel tot infiltraat, en men bij de studie niet gehinderd wordt door een mengsel van allerlei elementen, zooals men dat bij chronische ontstekingen van lever of nier vindt. De melkgangen of de acini toch vormen wel de middenpunten der infiltraten, doch tevens ook de eindpunten van de progressieve veranderingen der elementen, die wij willen bestudeeren. Men zou het aldus kunnen uitdrukken: de ontsteking is progredient van het normale interstitieele bindweefsel af naar de epitheliumlaag der gangen toe, zoodat men dien weg aflegend, de elementen in hunne verschillende fasen van opeenvolgende veranderingen zal kunnen waarnemen. Natuurlijk moet men dit *cum grano salis*

nemen, maar naar wij zien zullen is het toch in hoofdzaak zoo op te vatten.

Voor ik ga beschrijven moet ik, evenals bij de sarcomen, eene scheiding maken tusschen de soorten van elementen, die wij zullen aantreffen. Konden wij daar niet zoo maar eenvoudig spreken van »de sarcoomelementen;» hadden wij daar de spoelcellen, de endotheliën en de leucocythen te onderscheiden, zoo kunnen wij ons ook hier er maar niet van afmaken door te spreken van de elementen van een ontstekingshaard. Wel gebruikt men de uitdrukking »kleincellig infiltraat» alsof daardoor uitgedrukt werd, dat zulks het essentiële van een ontstekingshaard ware, doch bij nadere beschouwing ziet men al spoedig dat dit niet het geval is. De zaak wordt hier veel moeilijker dan bij de sarcomen, omdat men hier geene uitdrukking kan bezigen, geen onderscheid kan maken zonder op betwist terrein te komen. Daar het echter onmogelijk is zonder zekere classificatie de zaken te beschrijven, zoo wil ik ook hier de indeeling in bindweefselcellen, endotheliën en leucocythen gebruiken, waarbij ik uitdrukkelijk verklaar voorloopig als bindweefselcellen te betitelen die elementen, welke onbetwistbaar als zoodanig in het normale bindweefsel voorkomen en die daarvan door proliferatie ontstaan zijn. Ik zie dus hier af van de vraag of de leucocythen bindweefsels leveren en beschouw onmiddellijk de overgangsvormen, zoo ze bestaan, als bindweefselcellen. Later kom ik aan het

einde mijner beschouwing nog op deze quaestie terug.

De bindweefselcellen in het normale bindweefsel doen zich voor als uiterst dunne vliesjes met zeer smalle lange kernen, waarvan de breedste met dahlia vrij sterk blauw, de smalste uiterst scherp zwartblauw gekleurd worden. Is de breedte voldoende om de zaak uit te maken, dan ziet men steeds eene kernmembraan en soms, doch zelden, enkele korreltjes. Verreweg het meerendeel echter is scherp zwartblauw gekleurd. Nadert men nu den ontstekingshaard, zoo neemt het aantal blauwzwart gekleurde kernen af om in het centrum te verdwijnen. Daarentegen komen nu allerlei tusschenvormen te voorschijn van de smalle blauwe lijntjes tot uiterst bleeke langgestrekt ovale kernen, wier kernmembranen aanwezig zijn, doch steeds dunner worden. De geheele cel zwelt tevens op, en vormt als ze goed is waar te nemen, een smallen spoelvorm; eene enkele maal wordt ze zelfs nog dikker en zoude men gaan twijfelen of men eene bindweefselcel zag, zoo men het cellichaam niet spoelvormig tegen de fibrillen zag liggen. Veel kleur met eosine krijgen ze echter niet, zoodat de cellichamen zéér zelden en dan nog niet altijd duidelijk te zien zijn; het protoplasma is echter dáár waar het duidelijk is, wat opaak. Het lag voor de hand, dat ik na deze waarneming beproefde uit te maken, of de zoo veranderde bindweefselcellen zich ook gingen deelen. Daar stuitte ik echter op groote moeilijkheden.



Ten eerste was het zoeken naar mitosen op zichzelf een weinig loonend werk, daar ik er niet veel meer dan sporen van kon vinden en de zich deelende elementen uiterst klein waren. Ik vond ze echter zonder twijfel, doch wanneer ik dan zeker was eene mitose voor mij te hebben, kwam het tweede groote bezwaar, n.l. het uitmaken van de quaestie of ik eene zich deelende bindweefselcel, dan wel eene in dien toestand zich bevindende leucocythe voor mij had. Ik ben voor die moeilijkheden, hoe noode ook, blijven staan en verklaar niet te kunnen uitmaken, of in dit geval de mitosen afkomstig waren van de bindweefselcellen of van leucocythen.

Het fibrillaire bindweefsel, dat fraai gegolfd in de normaal partijen te zien is, wordt naar de ontsteking toe, verward en moeilijk te overzien. Bekijkt men het op zeer dunne gedeelten der snede, zoo blijkt dat de fibrillen uit elkander gedreven zijn, zoowel door leucocythen als door oedeem en daardoor die schijnbare verwarring is ontstaan.

Deze lymphe-elementen, of leucocythen, of ook klein-cellig infiltraat, verdienen uitvoerige bespreking. Zoeken wij weder een normaal stukje bindweefsel op, zoo vinden wij daar, in meer of mindere hoeveelheid, de kleine ronde leucocythen in de weefselspleten liggen. Ze zien er zeer verschillend uit en komen eigenlijk slechts in één punt overeen, namelijk dat ze allen donker gekleurde kernen hebben. Overigens vindt men er die veel en anderen die bijna geen protoplasma hebben. Dit laatste is echter altijd helder, sterk lichtbrekend met later aan

te geven uitzonderingen. Het protoplasma kleurt zich nu eens meer, dan eens minder met eosine, doch nooit sterk. De kernen bieden bij hunne genoemde overeenkomst de grootste verschillen aan. Wat er van kern aanwezig is vertoont allerlei vormen; nu eens ziet men eene vrij groote kern, waarin men zelfs een kernnet zou meenen te zien, zoo niet de korrels wat groot en weinig in getal waren. Eene kernmembraan is dan altijd te zien en die is vrij dik en zeer donker gekleurd. Is de kern zoo groot, dan is het protoplasma meestal gering in hoeveelheid. Soms is de kern uiterst klein, donker gekleurd, zonder korreling, doch niet glanzend; dan ziet men meestal een vrij groot en kogelrond protoplasmalichaam. Deze vorm, waarvan het protoplasma ook zeer sterk lichtbrekend is, zoude kunnen imponeeren voor het restant van eene mitose. Daartoe is echter de hoeveelheid kernsubstantie te gering en de kern ligt op eene bij mitosen niet voorkomende plaats, n. l. aan de peripherie. Eindelijk ziet men nog donker gekleurde glanzende kernen of kernresten met wat protoplasma. Ook komen biscuitvormen en elkander rakende uiterst kleine bolvormen voor, alles resten van uit elkander vallende kernen. Zoekt men nu, wat niet moeilijk is, een vat van matig kaliber op, waarvan de adventitia met uittredende leucocythen doorzaaid is, zoo is het opvallend, dat daar de leucocythen een vrij gelijkmatig voorkomen hebben. Ze hebben weinig protoplasma, een sterk getingeerde kern, die nog even de kernmembraan laat herkennen en nauwelijks of niet te onderscheiden korrels in de kern.

Zoekt men daarentegen een ontstekingshaardje op, zoo vindt men ze terug in eenigszins veranderden vorm. Hunne kernen zijn onregelmatiger van gedaante geworden, lichter van kleur met groote korrels of glanzend, donker, homogeen. Sommige kernen zijn zeer klein, andere hebben hunne grootte vrij wel behouden, doch zijn min of meer hoekig geworden. Hun protoplasma is of verdwenen, of vermeerderd in volume. In het laatste geval kan men ze door de sterkere lichtbreking die ze kregen, gemakkelijk als ronde bolletjes onderscheiden. Vooral echter treft de hoekigheid der kernen. Terwijl de uittredende leucocythen, als ze van ronde kernen ovale of puntig uitgetrokken kernen krijgen, toch altijd afgeronde vormen vertoonen, vindt men ze hier stomp polyedrisch, en dit niet doordat ze tegen elkander afgeplat zijn, daar men de hoekige kern in ronde cellen ziet liggen. In één woord, het maakt den indruk, en ik geloof dat het de juiste is, alsof de leucocythen aldaar minder welvarend zijn, dan dadelijk na hunne uittreding. Toch komen daar ook nog fraaie ronde kernen voor. Behalve deze elementen wier leucocythaire oorsprong niet twijfelachtig is, zag ik nog tweeërlei elementen van wier natuur ik niet zeker ben. In den omtrek der ontstekingshaardjes, soms ook midden in, doch dit zelden, ziet men cellige elementen, ongeveer dubbel zoo groot als leucocythen in hun beste dagen. Deze groote elementen hebben een protoplasma, dat dahlia sterk vasthoudt, terwijl ook de kern donker kleurt. Men ziet ze direct als donker gekleurde, ronde of aan een paar zijden platgedrukte massa's met



zwartblauwe homogeen gekleurde kernen. Ze komen niet veel voor en herinnerden mij geheel aan de in het fibroma partis vaginalis uteri (G) beschreven elementen. Verder komen grof gekorrelde massa's voor, waarvan de korrels donker blauw, het fond lichter gekleurd is en die geheel het voorkomen hebben van zoögløeahoopjes. Deze bevinden zich zoowel in den omtrek der ontstekingshaardjes als verder af; in de haardjes zelf komen ze niet voor. Ze zijn echter blijkbaar geen micrococcenkoloniën, daar ik overgangen kon vinden van de pas genoemde elementen tot de nog kernhoudende groote donkere cellen en daarenboven de korreling voor micrococcen wel wat dun gezaaid was.

Wat nu de endotheliën der vaten betreft, zoo meen ik gezien te hebben, dat de verhouding daarvan verschilt naarmate ze gelegen zijn nabij de ontstekingshaardjes, dan wel in het normale weefsel. Terwijl in het normale weefsel (afgezien van vaten van zulk kaliber dat ze eene elastieke membraan hebben) het endotheel plat op den wand van het vat ligt en de kernen niet proëmineeren, is dit anders bij die vaatjes, die in de nabijheid der ontstekingshaardjes liggen en in wier adventitia duidelijk massa's leucocythen uitgetreden zijn. Daar is het endotheel gezwollen, de kernen proëmineeren in het vat en de geheele endotheelcel verkeert in een turgescen ten toestand. Het protoplasma kleurt zich iets sterker met eosine, de celkern wat flauwer met dahlia; de verschillen zijn niet groot, maar toch te onderscheiden.

## Granuleerend oppervlak. (P.).

Terwijl dit alles bij de chronische ontsteking te zien was, vertoonde het granuleerend oppervlak van mijn konijn een geheel ander beeld. Allereerst moet de op het oppervlak normaal staande snede in drie lagen gescheiden worden en wel van het vrije oppervlak uitgaande in eene laag met uitgetreden, voor een groot deel vervallen elementen, eene laag jong en nieuw gevormd bindweefsel en de onderste laag van oudere vóór de verwonding bestaan hebbende weefsels. De omstandigheid, dat er zich in het onderhuidsche weefsel van een konijn dwars gestreept spierweefsel bevindt, en men dit zoo gemakkelijk kan zien, geeft een uitnemend middel aan de hand om de tweede en derde laag van elkander te onderscheiden.

Beginnen wij weder met de beschrijving van het meest normale weefsel, dan valt vooral te vermelden, dat in de diepste lagen vaten te vinden zijn, met uitgetreden leucocythen in de adventitia; in de nabijheid dier vaten zien die elementen, evenals bij onze chronische mastitis, er goed geconditionneerd uit en zijn er zeer weinige, die hoekige of vervallen kernen hebben. Doch op eenigen afstand dier vaten naar het vrije oppervlak toe, vindt men veel teekenen van verval der leucocythen. De bindweefselcellen zijn gezwollen, tingeeen vrij sterk en zijn in groote hoeveelheid aanwezig; normaal platte bindweefselkernen ziet men bijna niet. Het ziet er uit alsof er vermeerdering van bindweefselcellen

heeft plaats gehad. Zoekt men naar mitosen, dan vindt men die spaarzaam en onduidelijk. Toch zijn er die geen twijfel overlaten; dan is de deelingsas evenwijdig aan het vrije oppervlak en dus ook evenwijdig aan de lengteas der omringende bindweefselcellen. Beproeft men te bepalen wat de zich deelende elementen zijn, zoo gelukt dit natuurlijk niet dikwijls; soms kan men de mitosen bepaald tot bindweefselcellen terug brengen, nooit bepaald tot leucocythen; doch ik herhaal dat er betrekkelijk zeer veel mitosen overblijven, wier oorsprong niet te bepalen is. De tusschencelstof is of oud en sterk fibrillair, of jonger en minder duidelijk gestreept.

De tweede laag vertoont het jong gevormde bindweefsel. Hier liggen de elementen (afgezien van de leucocythen) met merkwaardige regelmatigheid evenwijdig aan het vrije oppervlak en dwars daar door heen ziet men loodrecht op datzelfde oppervlak de vaten door de laag heen dringen. De cellen zijn zeer lang spoelvormig, worden uiterst licht gekleurd, zijn wat opaak en vertoonen hier en daar fraaie kernen, die bleek en ovaal zijn en nog sporen van hun net vertoonen. Doch voor het meerendeel is de kern moeilijk te zien; van kernmembraan blijkt niets en dikwijls krijgt men den indruk, dat er eigenlijk van het protoplasma lichaam niet veel is overgebleven, dat de kern bijna samenvalt met de cel, en dat de cel ten onder gaat in hare bezigheid om tusschencelstof af te scheiden. Van dit laatste is veel aanwezig, hier en daar duide-



lijk fibrillair, doch ook soms nauw zichtbaar gestreept; nergens echter duidelijk homogeen. De endotheliën der doortredende vaten hebben goed geconserveerde kernen, die evenals bij onze chronische mastitis zeer bleek en ovaal van vorm zijn. De leucocythen zijn in deze laag reeds sterk aan het uiteenvallen; meestal zijn de kernen in fragmenten gevallen. Hier en daar ziet men er nog eene, die goed geconserveerd is met vrij groote donkere kern. De doortredende vaten zijn ledig en nergens heb ik er positief eene leucocythe in gezien. De jacht op mitosen valt ook hier schraal uit. Vindt men er, dan ligt de deelingsas weder parallel met het vrije oppervlak en herhaald heb ik hier kunnen constateeren, dat de zich deelende cel een spoelvorm had, in dier voege, dat ze in het midden was opgezwollen, maar toch naar beide zijden duidelijk de spitse gedeelten te herkennen waren. Zich deelende leucocythen zag ik nooit; vele der met moeite gevonden mitosen lieten echter niet toe te bepalen in welke soort cel ze gezien werden.

Van groote fibroblastische elementen zag ik slechts eens iets en ook deze liet zich duidelijk oplossen in eene zich deelende cel uit den wand eener capillaire. Ze lag op het punt van samenkomst van drie capillairen en had duidelijk een spitsen uitlooper. De richting der deelingsas ten opzichte der capillairen was niet te bepalen.

De buitenste laag bestond uit een gestold exsudaat met massa's getingeerde elementen er tusschen in.

Misschien ligt het aan de omstandigheid, dat de secretie aan het oppervlak niet profuus was, doch van eene bepaald rondcellige laag, zooals men dit b. v. op het schema van RINDFLEISCH<sup>1)</sup> ziet, heb ik slechts weinig gezien. Ronde elementen zijn er genoeg, doch de vraag is: of men ze voor cellen mag houden, en ik voor mij zag ze in mijn praeparaten meer voor doode stukken aan, dan voor levende elementen, die nog den naam van cellen verdienen. Hoe echter de aan het oppervlak gekomen zaken er uitzien, had voor mij minder belang, wel hoe de grenslaag tusschen die massa en de middelste laag zich gedroeg. Hier vond ik massa's spoelvormige elementen, die niet alleen evenwijdig uit — doch ook loodrecht op het oppervlak hunne lengteas hadden. De kernen waren bleek; ik zag ze aan voor endotheelkernen en bindweefselcellen. Daartusschen liggen uiteengevallen elementen en ook beter geconserveerde; deze laatsten kon ik voor zoo veel een oordeel mogelijk was steeds tot het bindweefsel terug voeren. Overgangen tusschen leucocythen en bindweefselelementen, groote meerkernige cellen, grootere protoplasmamassa's waren niet te ontdekken. Mitosen waren er weder weinig en zoo het mogelijk was hun oorsprong te bepalen, zaten ze in bindweefselelementen.

Opmerkelijk is het, dat ik daar waar de epidermis reeds over het nieuwe weefsel heengeschoven was, de mitosen in dit laatste vrij talrijk vond. Ook in de

<sup>1)</sup> RINDFLEISCH, Pathologische Gewebelehre, pag 75.

onderste lagen der jonge epidermis kon ik mitosen constateeren. Dit feit mag daarom gememoreerd worden, omdat dit bewijst, dat de harding zóó geschied is, dat, indien er mitosen waren, ze sporen hadden kunnen achterlaten.

Elastieke vezels ontbraken geheel in het granulatie-weefsel en het jong gevormde bindweefsel.

#### Levercirrhose (Q, R, S, T, U).

De levers met cirrhotische induratiën en plastische leverontstekingen bieden voor de beschrijving der elementen de grootste moeilijkheden aan. Om niet in herhalingen te vervallen, zal ik de vijf praeparaten die ik onderzocht bij elkander nemen, en dáár waar dit noodzakelijk is naar een bijzonder praeparaat verwijzen.

Daar ik echter slechts belang heb bij de elementen in de chronische ontstekingshaardjes en in de plaatsen waar nieuwvorming te vinden is, kan ik afzien van de beschrijving der verhouding van de levercellen tegenover de nieuwgevormde elementen, en komt het er dus voor mijn doel minder op aan of ik eene gevormde cirrhose heb of wel eene in wording. In beide gevallen toch vindt men plaatsen waar het proces in wording is.

De vraag rijst nu »waar moet men in eene cirrhotische lever het ontstekingsgebied zoeken?» of wil men liever: »waar vindt men in de zich vormende cirrhose het jongste bindweefsel?» Zoolang men vasthoudt aan het begrip, dat het celinfiltraat de anatomische uitdruk-



king der ontsteking is, zóólang zal men het peripor-  
tale vermeerderde bindweefsel met het daarin zich  
bevindend celinfiltraat als de eigenlijke plaats der ont-  
steking aanzien. En zonder twijfel wordt dáár bind-  
weefsel gevormd; wij zien dat aan de dikke strengen,  
die de acini scheiden.

Doch niet alleen dáár is het proces gaande. Ook in  
de acini tusschen de leverbalkjes wordt bindweefsel  
gevormd, en het is mijns inziens juist dáár, dat men  
het cirrhotische proces moet bestudeeren. Het zoude  
toch wel kunnen zijn, dat de veranderingen die zich  
daar voordoen minstens eene evengroote rol spelen bij  
de vorming der cirrhose, als het periportale vermeer-  
derde en schrompelende bindweefsel.

Wanneer men nu in een dahlia-eosine praeparaat  
van levercirrhose eene periportale streng bindweefsel  
met inliggende venula portae en galgangen opzoekt,  
dan kan men dikwijls zeer goed volgen hoe de bind-  
weefselwoekering zich vertakt tusschen de leverbalkjes  
van een acinus.

Niet in alle cirrhotische levers is het volgende even duidelijk te  
zien, daar zeer zeker de snelheid waarmede het proces afloopt, veel  
verschil geeft. Mijn geval van cirrhose S gaf de duidelijkste beelden.

Wij verlaten nu voorloopig het periportale weefsel  
en stellen ons voor, dat wij van daar uitgaande,  
eene ingroeierende strook bindweefsel, waarvan wij ons  
overtuigd hebben, dat ze tot het eind te vervolgen is,  
met eene vrij sterke vergrooting (HARTNACK obj. 8 oc. 2)  
stap voor stap bestudeeren.

Het eerste wat ons treft is, dat de leverbalkjes, die de strook bindweefsel tusschen zich bevatten, geene endotheliaalbekleding meer vertoonen. De kernen, die men ziet, liggen niet meer tegen de levercellen aan, ze zijn daarvan door fibrillen gescheiden. In het fibrillaire bindweefsel ziet men gestrekte kernen en hier en daar, doch spaarzaam, eene leucocythe. Zoo blijft het, totdat wij aan het einde van de strook gekomen zijn. Dáár vinden wij, dat de laatste waarneembare fibrillen hun oorsprong direct nemen van een of twee vrij groote cellen, waarvan ze zich duidelijk afsplitsen. Die cellen (nooit zijn er meer dan twee naast elkander) hebben kernen die wat breeder en lichter gekleurd zijn dan de bovengenoemden, ze hebben eene kernmembraan, weinig of geen korreling en een lichtblauw fond. Het protoplasma is minder gekleurd dan dat der levercellen. Soms (zie fig. 20) vullen ze beiden de ruimte tusschen de leverbalkjes geheel op, soms zag ik ze uitpuilen van den wand dier ruimte af, zonder dat zij die geheel opvulden.

Vlak daar naast en hen scheidend van de verderop normale ruimte tusschen de levercellen, ziet men ééne (zie fig. 20) of twee cellen, die geheel op de overigen gelijken, behalve dat ze geen fibrillen afsplijten. Deze cellen (op de plaats waarnaar mijne fig. genomen is, was er slechts ééne te zien, terwijl ik er elders meerderen zag), die dus aan de eene zijde overeenkomst hebben met de fibrillen afsplijtende cellen, staan aan de andere zijde, naar het vrije lumen toe, in het nauwste verband met de endotheliën der bloedcapillairen of der

lymphoruimten. Ja, zoo er meerderen zijn gaan ze daarin geleidelijk met tusschenstadiën over, terwijl in fig. 20 de cel onmiddellijk aansloot aan de endotheliaalbekleding.

De beelden laten geen twijfel over: hier zwellen de endotheliën aan, vullen de ruimte tusschen de levercellen op en splitsen fibrillen af.

Van leucocythen zag ik op die plaatsen niets en zeer zeker is daar ter plaatse geen celinfiltraat.

Deze wijze van ontstaan van het fibrillaire bindweefsel der strooken uit de endotheliën verklaart ook hetgeen wij vroeger zagen, namelijk dat dáár waar tusschen de leverbalkjes fibrillair bindweefsel zich bevindt, de endotheliën verdwenen zijn.

Van welke endotheliën is nu het fibrillaire bindweefsel afkomstig? Van dat der bloedcapillairen, of dat der perivasculaire lymphoruimten?

Ik kan daarop geen positief antwoord geven, hetgeen niemand, die de histologie der lever bestudeerde, verwonderen zal. Het gebeurt toch zoo uiterst zelden, dat men zoowel de endotheliën der bloedcapillairen als die der lymphoruimten naast elkander zóó ziet, dat men ze goed van elkander onderscheiden kan. Toch heb ik ééns gezien, dat een leverbalkje van de bloedcapillaire gescheiden was door twee elkander bijna bedekkende endotheelkernen. Hier had ik de beide endotheelbekledingen voor mij, en ik zag duidelijk, dat de endotheelkern van de bloedcapillaire normaal van vorm was, terwijl de endotheelcel der lymphoruimten wat gezwollen en de kern wat breed was. Mag ik daaruit



afleiden dat het de lympheëndotheliën zijn, die bij de cirrhose het nieuwe bindweefsel leveren? Ik durf het niet beslissen, al geeft deze waarneming wel iets te denken.

Zonder twijfel komt hetgeen ik zag overeen met ZIEGLER's afbeelding <sup>1)</sup> waar hij zijne fibroblasten met opvolgende fibrilvorming demonstreert. Rondcellen, die zóó dicht bij de fibroblasten lagen, als hij ze teekent, zag ik nooit en dat is het eenige verschil tusschen zijne teekening en de beelden, die ik kreeg. Laat hij zich ook uiterst voorzichtig uit over de fibroblasten en geeft hij daar ter plaatse zijn oordeel niet over den oorsprong dier elementen, zoo aarzel ik niet zijne fibroblasten te identificeren met de gezwollen en uitpuilende elementen die ik zag, en ze tevens van de capillair- of lympheëndotheliën af te leiden. Ik kan niet met hem medegaan de bindweefselontwikkeling hier intravasculair te noemen, doch meen dat de elementen van de capillairen of lympheruimten zelf de kernlaag bieden voor het nieuwe bindweefsel.

Merkwaardig is het, dat hij op zijne afbeelding de endotheliën voor zooverre zijne fibroblasten reiken niet teekent, dus evenmin als ik, ze gezien heeft, zonder evenwel dit belangrijk feit uitdrukkelijk te vermelden.

Mijn tannine-ijzerpraeparaten leverden voor deze opvatting nog eene bevestiging, daar ik steeds dáár waar bindweefselfibrillen in de capillairen aanwezig waren, de afwezigheid der endotheelmembranen, die bij deze tinctie zeer duidelijk zijn, kon aantoonen.

---

<sup>1)</sup> ZIEGLER, Lehrbuch der pathologische Anatomie, 3<sup>de</sup> editie, fig. 325.

Nog eene andere waarneming komt met deze opvatting overeen. Ik maakte die op de plaatsen waar jong fibrillair bindweefsel in de capillairen te zien was.

De celementen namelijk zijn daar niet groot en spaarzaam, ze komen er niet in grooter getal voor dan normaliter de endotheliaalkernen te vinden zijn; ook komen er op die plaatsen geene uiteengevallen kernen of celresten voor, die men zou verwachten van een infiltraat dat daar was of geweest was. Is het bindweefsel wat ouder, dan verschijnen er enkele leucocythen in.

Wat nu den vorm der kernen op die plaatsen betreft, ik beschreef reeds die, welke zich op de plaats van eerste bindweefselvorming bevonden. De kernen der oudere gedeelten zijn voor een deel nog bleek, donker gecontoureerd, voor het overige smal, streepvormig en donker. De spaarzame leucocythen er tusschen hebben een rond of hoekig cellichaam en eene donkere dik gecontoureerde kern met dikke en donkere korrels in de kern.

Gaan wij nu van de capillairen naar het periportale weefsel terug, zoo vinden wij geheel andere zaken. Een sterk fibrillair bindweefsel omsluit daar de vaten en de galwegen. Dat bindweefsel vertoont weder smalle donker getingeerde en ook lange ovale zeer bleeke kernen. In de bindweefselspleten liggen de leucocythen, wier uittreding uit de vaten goed te volgen is. Ze zijn in de nabijheid van het vat klein van lichaam; de kern is niet geheel homogeen gekleurd, doch rond en regelmatig. Verderop zijn ze of kleiner van kern

geworden, en dan wordt deze meer homogeen en vertoont hoekigheid en uiteenvalling, of ze worden grooter, sterk lichtbrekend van protoplasma en zijn rond, of voegen zich naar den vorm der lymphespleten. Meest altijd kan men bepalen of men met een bindweefsel-, dan wel met een leucocythenkern te maken heeft, al wordt het soms moeilijk, ja dikwijls, bij eenige dikte der snede, onmogelijk. Hetgeen mij voor kwam hier het meest doorgaande criterium te zijn, was de dikte der kernmembraan. De leucocythen hebben die steeds betrekkelijk dik, de bindweefselcellen zeer dun of bijna niet. Soms tijds echter, vooral dan, wanneer ik met grond vermoedde eene opzwellende oude bindweefselcel voor mij te hebben, kon ook daar de membraan wat dikker dan gewoonlijk zijn.

Er kwamen in mijne praeparaten een paar plaatsen voor, waar ik kleine vaten (geen capillairen) in langsche doorsnede voor mij had, uit welke vaten de leucocythen uittraden. Dan zag ik weder hetzelfde wat ik reeds bij de chronische mastitis beschreef, namelijk dat het endotheel dier vaten zich met eosine wat sterker kleurde dan gewoonlijk en de kern groot, bleek en van een kernnet voorzien was.

Hoe staat het nu met de mitosen in de cirrhotische levers? Ik heb daar ijverig naar gezocht, doch er geene enkele gevonden; noch de levercellen zelf, noch het nieuwe bindweefsel leverde eene mitose op. Zeer ongaarne moest ik eindelijk de zaak opgeven, volstrekt niet met de overtuiging, dat er in cirrhotische levers geen kary-



okinese plaats grijpt, doch mij zelve afvragend, waarom ik er geen zag. Ik hoop op die vraag nog terug te komen en moet hier het feit slechts constateeren.

Nog blijft mij een stel praeparaten ter beschrijving over, die ik volgens de methode op pag. 37 en 38 aangegeven, kleurde met looizuur en eene ijzeroplossing. Van elk object, dat ik sneed, maakte ik een paar praeparaten op die wijze gereed. In den beginne vleide ik mij met de hoop zodoende een inzicht te kunnen krijgen in den toestand, waarin de tusschencelstof uit- of afgescheiden wordt, doch slechts voor een deel beantwoordde de methode aan mijn doel.

De kleuring wordt wel niet diffuus, maar geeft niet dikwijls scherpe beelden, en hoewel ik uit mijne praeparaten eenige mij dienstige resultaten meen te mogen trekken, is de tinctie, ten minste op de wijze waarop ik ze toepaste, niet aan te bevelen.

De tusschencelstof kleurt zich blauwzwart, doch in zeer verschillende graden; het protoplasma en de kern der cellen blijven ongekleurd of nemen eene bruingrauwe tint aan. Dat is in algemeene woorden hetgeen een goed praeparaat te zien geeft. (Zie fig. 19). Doch niet alleen de fibrillair gevormde en de homogene tusschencelstof kleurt zich zwart, ook de platte membranen, de capillairen en de vaatwanden, en dat alles slechts in zoo verre ze uit afgescheiden tusschencelstof bestaan; de cellen en kernen blijven ook hier ongekleurd.

geworden, en dan wordt deze meer homogeen en vertoont hoekigheid en uiteenvalling, òf ze worden groter, sterk lichtbrekend van protoplasma en zijn rond, òf voegen zich naar den vorm der lymphespleten. Meest altijd kan men bepalen of men met een bindweefsel, dan wel met een leucocythenkern te maken heeft, al wordt het soms moeilijk, ja dikwijls, bij eenige dikte der snede, onmogelijk. Hetgeen mij voor kwam hier het meest doorgaande criterium te zijn, was de dikte der kernmembraan. De leucocythen hebben die steeds betrekkelijk dik, de bindweefselcellen zeer dun of bijna niet. Soms tijds echter, vooral dan, wanneer ik met grond vermoedde eene opzwellende oude bindweefselcel voor mij te hebben, kon ook daar de membraan wat dikker dan gewoonlijk zijn.

Er kwamen in mijne praeparaten een paar plaatsen voor, waar ik kleine vaten (geen capillairen) in langsche doorsnede voor mij had, uit welke vaten de leucocythen uittraden. Dan zag ik weder hetzelfde wat ik reeds bij de chronische mastitis beschreef, namelijk dat het endotheel dier vaten zich met eosine wat sterker kleurde dan gewoonlijk en de kern groot, bleek en van een kernnet voorzien was.

Hoe staat het nu met de mitosen in de cirrhotische levers? Ik heb daar ijverig naar gezocht, doch er geene enkele gevonden; noch de levercellen zelf, noch het nieuwe bindweefsel leverde eene mitose op. Zeer ongaarne moest ik eindelijk de zaak opgeven, volstrekt niet met de overtuiging, dat er in cirrhotische levers geen kary-

okinese plaats grijpt, doch mij zelve afvragend, waarom ik er geen zag. Ik hoop op die vraag nog terug te komen en moet hier het feit slechts constateeren.

Nog blijft mij een stel praeparaten ter beschrijving over, die ik volgens de methode op pag. 37 en 38 aangegeven, kleurde met looizuur en eene ijzeroplossing. Van elk object, dat ik sneed, maakte ik een paar praeparaten op die wijze gereed. In den beginne vleide ik mij met de hoop zoodoende een inzicht te kunnen krijgen in den toestand, waarin de tusschencelstof uit- of afgescheiden wordt, doch slechts voor een deel beantwoordde de methode aan mijn doel.

De kleuring wordt wel niet diffuus, maar geeft niet dikwijls scherpe beelden, en hoewel ik uit mijne praeparaten eenige mij dienstige resultaten meen te mogen trekken, is de tinctie, ten minste op de wijze waarop ik ze toepaste, niet aan te bevelen.

De tusschencelstof kleurt zich blauwzwart, doch in zeer verschillende graden; het protoplasma en de kern der cellen blijven ongekleurd of nemen eene bruingrauwe tint aan. Dat is in algemeene woorden hetgeen een goed praeparaat te zien geeft. (Zie fig. 19). Doch niet alleen de fibrillair gevormde en de homogene tusschencelstof kleurt zich zwart, ook de platte membranen, de capillairen en de vaatwanden, en dat alles slechts in zoo verre ze uit afgescheiden tusschencelstof bestaan; de cellen en kernen blijven ook hier ongekleurd.



Ik zeide daareven dat de tusschencelstof zich in verschillende graden kleurt en dit dient wat gepreciseerd te worden. Voor zoover ik het kon uitmaken, kleuren de fibrillen zich matig blauwzwart als ze jong en zeer donker als ze oud zijn, de anhiste membranen kleuren zeer donker en de homogene tusschencelstof vertoont nuances van wit tot zwart toe. Het gevolg daarvan is, dat ik geen beter middel ken om de capillairen en het bindweefsel-scelet in organen aan te toonen.

Neemt men eene snede uit de nier, zoo ziet men de tubuli contorti door sterk zwarte lijnen begrensd, de vaten treden zwart te voorschijn en de glomeruli zijn zeer sterk gekleurd. In de mergsubstantie ziet men de vasa recta en de omhullende scheden der tubuli uriniferi pikzwart, terwijl de epitheliën niet of zeer licht gekleurd zijn. De levercellen vertoonen zwarte grenzen en het is mij in eene konijnenlever dikwijls gelukt in het midden der grenslijn van twee levercellen, eene kleine verdikking te constateeren, die beantwoordt aan de gecollabeerde galcapillaire. Zelfs zag ik een paar malen eene niet gecollabeerde galcapillaire door een zwart kringetje begrensd. Met het aangeven dezer laatste waarneming wil ik niet beweren, dat galcapillairen een wand hebben, of dat er eene bindweefselmembraan tusschen de levercellen bestaat, ik geef de zaak zooals ik ze vond en sta de mogelijkheid gaarne toe, dat de donkere lijn slechts eene differentiatie van het protoplasma der cellen in de buitenste laag is.

Dat alles echter zij slechts ter loops vermeld; wat mij interesseerde was de fibrillaire en homogene tusschencelstof.

Als ik nu mijne praeparaten der sarcomen doorzoek, dan vind ik er, waar in de tusschencelstof zwarte dikke draden loopen, die zich vertakken, de cellen omspinnen en den indruk maken van weinig veerkrachtig, eerder broos te zijn. Ze vormen een groot gedeelte der tusschencelstof, hoewel ook een gedeelte

minder gekleurd is en zijn zeer verschillend van dikte. Soms meent men er eene fibrillaire structuur in te zien, doch het gelukte mij niet, dit met zekerheid te constateeren. Waar ik ze vond was overigens geen fibrillair bindweefsel te vinden en afgezien van de zeker mede getingeerde capillairwanden, geloof ik gerechtigd te zijn tot de bewering, dat ze een deel uitmaken der spoelcelproducten. Ze bestaan uit homogene tusschen-celstof, dat een sterk geprononceerd collageen karakter draagt. Als men die praeparaten, waar ze het fraaist te zien zijn, bijeenlegt, dan heeft men van zelf de zuiverste spoelcelsarcomen bijeen liggen, terwijl daár, waar de differentiatie minder duidelijk is, of waar men slechts fijne lijntjes ziet, de tumoren ook meer den naam van fibrosarcomen of fibromen gaan verdienen. Tevens valt dan natuurlijk de eerste categorie samen met de snelst groeiende tumoren, waar men de meeste mitosen vindt.

En hoe is nu de verhouding der cellen tegenover de tinctie?

Die is zoodanig dat, waar men de differentiatie der dikke draden het scherpst vindt, de cellen het best ongekleurd blijven.

Dit is eigenlijk alles wat de praeparaten mij positief leerden. Toch wil ik nog vermelden, dat het mij voorkwam alsof er verschil in nuance was tusschen de leucocythen en de sarcoomelementen. De leucocythen kleuren zich vuil bruingrauw; dat vond ik zoowel in eene mesenteriaalklier, als in het lymphosarcoom en de chronische mastitis. De bindweefselcellen doen het ook,

doch een schijntje lichter; hier komt het echter te zeer aan op bijomstandigheden, dan dat ik zeker zou willen spreken en ik zeg dit niet dan onder reserve.

Eene andere waarneming, die ik in de cirrhotische lever maakte, was deze.

Uitgaande van het vermeerderde en geïnfilteerde periportale weefsel, zag ik tusschen de leverbalken donker blauwzwarte strepen radiaal verlopen. Ze beantwoorden aan het fibrillaire bindweefsel, dat ik bij de beschrijving der lever (pag. 91) op die plaatsen vermeldde, en ik kon met zware vergrooting dan ook de fibrillaire natuur der zwarte strepen aantonen.

Zonder twijfel had ik hier het ingroeiend jonge bindweefsel, dat met deze praeparatie dáár nog te zien is, waar andere methoden ons geheel in den steek laten. In de omgeving van de uiteinden der strookjes was geen celinfiltraat te vinden en de strookjes liepen aan hun eind continu door in het ook zwart gekleurde normale capillair of lympheëendotheel. Ook hier waren bij de donkere strookjes de ongekleurde cellen goed te zien, terwijl de leucocythen in het geïnfilteerde periportale weefsel vrij donker grijs waren. Deze waarneming geef ik hier nog, omdat ze de uiteenzetting, die ik van de ontwikkeling der cirrhose gaf op pag. 93 aanvult en bevestigt. Men zoude hier werkelijk kunnen spreken van eene capillairsclerose.



## V.

---

### **Conclusiën.**

Na deze uitvoerige beschrijving keer ik terug tot de vraag op pag. 11 gesteld:

Kan er een onderscheid aangetoond worden tusschen de elementen van een ontstekingshaard die tot bindweefselnieuwvorming voert en de elementen van een klein-cellig sarcoom? en wel in de eerste plaats tusschen de celementen, in de tweede plaats met betrekking tot de tusschencelstof?

Ik geloof de vraag thans bevestigend te kunnen beantwoorden, doch moet vooraf eene reserve maken.

Ik heb naar een microchemisch onderscheid gezocht en meen, dat het mij gelukt is het te vinden. Men moet echter niet verwachten, dat dit zoo goed als eene microchemische reactie zal zijn, eene vast

doorgaande proef, waarmede men in elke snede direct zal kunnen wijzen op een infiltraat element of eene sarcoomcel. Geenszins moet de zaak zóó opgevat worden. De verschillen, die ik vond, zijn meer van quantitatieven dan van qualitatieven aard en te subtiel om voor grove reactiën te kunnen dienen. Ze zijn opge maakt uit een groot aantal waarnemingen en alleen de typische vormen geven de verschillen zóó duidelijk, als ik ze hier stellen zal.

Na dit vooraf te hebben laten gaan, moeten wij alvorens aan de beantwoording der hoofdvraag te beginnen eene tweede vraag stellen, namelijk: Wat moeten wij onder sarcoomelementen en elementen in ontstekingshaarden verstaan?

Er blijkt uit onze beschrijving, dat wij in de beide tegenover elkander gestelde weefsels verschillende elementen aantreffen, m. a. w. dat het antwoord op onze vraag niet in eens gegeven kan worden.

Bij de sarcomen vinden wij (afgezien van de op pag. 75 genoemde niet gedefiniëerde elementen):

- 1°. de spoelcellen,
- 2°. de endotheliën,
- 3°. de leucocythen.

Bij de ontstekingsnieuwvorming vinden wij:

- 1°. de bindweefselementen,
- 2°. de endotheliën,
- 3°. de leucocythen.

Nu ware de zaak eenvoudig, wanneer wij de spoel-

cellen met de bindweefselcellen, de endotheliën en leucocythen elk voor zich, onder elkander konden vergelijken.

Dat gaat echter niet, zonder vooraf nog eens uitgesproken te hebben, dat in een ontstekingshaard door mij voor bindweefsel wordt aangezien, alles wat bindweefsel is of bezig is zich daartoe te vormen, en de leucocythen derhalve als zoodanig buiten rekening blijven. De verdediging van dit standpunt zal ik verderop geven, voor zoover dit mogelijk is.

Eindelijk wordt de zaak nog ingewikkelder, omdat ik, volgens hetgeen ik zag, moet aannemen, dat de endotheliën zich geheel gedragen kunnen als gewone bindweefselcellen, zoodat ik niet alleen de spoelcellen tegenover de bindweefselcellen, doch ook tegenover de endotheliën moet stellen.

Dan is het verschil als volgt:

De spoelcel der sarcomen doet zich in allerlei gedaanten voor, als:

1<sup>o</sup>. de volwassen spoelcel met uiterst fijn korrelig licht opaak door eosine lichtgrijs rose gekleurd protoplasma en groote, soms duidelijk doch fijn, meestal slecht of niet gecontoureerde kern, die een duidelijk kernnet vertoont, welk laatste zwartblauw gekleurd wordt door dahlia en zich laat zien op een rose of uiterst lichtblauw fond.

2<sup>o</sup>. de in het midden dik opgezwollen moeder cel met in karyokinese zich bevindende kern, met helder rose sterk lichtbrekend gekleurd protoplasma,



duidelijken aster- of diastervorm der kern en ongekleurden hof om de cel.

3°. de jonge dochtercel met sterk lichtbrekend homogeen door eosine helder rose gekleurd protoplasma en zwartblauw homogeen gekleurde aster tot kern.

4°. de in atypische deeling zich bevindende moedercel met eene meerdeelige karyokinetische kern en een protoplasma, dat niet van dat der zich typisch deelende cel te onderscheiden is; en eindelijk

5°. als product der atypische karyokinese, de reuzencel met veel bleeke, vrij scherp gecontoureerde kernen.

Daartegenover staat een cyclus van bindweefselcellen, als:

1°. de rustende bindweefselcel, die een uiterst dun protoplasmalichaam en eene zeer dunne, lijnvormige homogeen donkerblauw getingeerde kern heeft;

2°. de opgezwollen bindweefselcel met uiterst licht rose getingeerd en licht opaak protoplasma en bleekblauwe eerst scherp, later licht gecontoureerde kern, met bijna niet te herkennen kernnet;

3°. de zich deelende moedercel, die, voor zoover ik kon waarnemen, enkel in afmetingen verschilt van die in de sarcomen, d. w. z. steeds kleiner was;

4°. de dochtercel, en

5°. van daar terug naar de oude rustende bindweefselcel.

De endotheliën, waarvan ik slechts ééns (pag. 88) eene mitose zag, gedragen zich als de bindweefselcellen

en bij hen is de kernmembraan na de opzwellling der kern nog fraai te zien. De endotheliën der sarcomen en der ontstekingshaarden (ik spreek hier in beide gevallen van de bloedcapillairendotheliën) zijn tegenover elkander te stellen. In de sarcomen hebben ze (afgezien van de allerjongste, zie pag. 54 en 55) lijnvormige donkere kernen; in de ontstekingshaarden (zie pag. 85) zijn ze van ovale lichtblauwe kernen voorzien.

Het is dus niet mogelijk geweest het sarcoomelement tegenover de bindweefselcel in den ontstekingshaard te stellen; ik heb uit beide plaatsen seriën van ontwikkelingsfasen moeten maken. Wanneer wij die beide seriën naast elkander zetten, dan blijkt dat de eerste type van den ontstekingshaard: de rustende bindweefselcel in het sarcoom (afgezien van de endotheliën) ontbreekt; dat de tweede type: de gezwollen bindweefselcel overeenkomt met de gewone spoelcel, doch minder protoplasma heeft, hetwelk ook eosine minder aantrekt en eene kern bezit, waarin het kernnet minder ontwikkeld is. De kernmembraan in de eerste is duidelijker, dan die in de laatste. Komen wij tot de derde type, tot de mitose, zoo vinden wij hier gelijkheid van voorkomen. Hetzelfde geldt van de jonge dochtercellen. De atypische deeling vond ik niet bij de ontsteking; die behoort uitsluitend aan de sarcomen <sup>1)</sup>.

Het verschil is dus van tweeërlei aard:

---

<sup>1)</sup> Ik herinner er hier nog eens ten overvloede aan, dat ik de tuberkelreuzencel geheel terzijde laat.

1<sup>o</sup> verschillen de beide seriën in hun geheel genomen en wel hierin, dat bij de sarcomen de oude bindweefselcellen ontbreken en zij alleen daarentegen weder de atypische deeling hebben;

2<sup>o</sup> verschillen de enkele typen der seriën dáárin, dat bij de sarcomen de microchemische reactiën van eosine en dahlia elk type meer gedifferentieerd en krachtiger doet uitkomen dan het analoge bij de ontsteking en dat dáár waar die verschillen het kleinst zijn, op het oogenblik van deeling, bij de mitosen, de grootte der elementen het verschil geeft.

De leucocythen zijn overal leucocythen en vertoonen hunne verschillende vormen zoowel in sarcomen als in ontstekingshaarden. Hunne quantiteit verschilt enorm, hunne vormen zijn te veelvuldig om ze hier weder allen op te noemen. Toch blijft nu nog over de verschillen aan te geven tusschen hen aan de ééne en de sarcoomcellen en bindweefselcellen aan de andere zijde. Dit bestaat in tweeërlei opzicht en wel is 1<sup>o</sup> het spaarzame protoplasma van uitgetreden leucocythen helder sterk lichtbrekend; 2<sup>o</sup> hun kern kort na de uitfreading rond, sterk getingeerd met dikke kernmembraan en grof kernnet; later wordt de kern hoekig stomp polyedrisch, soms wat uitgerekt, doch nooit zoo fraai ovaal als die der bindweefselementen en spoelcellen; de



kleur der kern is altijd donker, grof gekorrelt, of ook wordt de kern homogeen glanzend polymorph en klein.

Dit staat vrij scherp tegenover het min of meer opake van het protoplasma der spoel- en bindweefselcellen en hun ovale bleeke kernen; doch ik moet er hier weder opwijzen, dat de groote verschillen in voorkomen der leucocythen de zaak bemoeilijken. In het algemeen zijn de opgenoemde verschillen dan ook niet groot en gelden dan alleen, wanneer men juist dezelfde wijze van tinctie volgt, liefst dus in een zelfde praeparaat.

Dat zijn de anatomische verschillen door mij aan de cellige elementen waargenomen. Het tweede deel der vraag blijft nu nog over. Dit betreft de tusschencelstof en hier komen wij op eenigszins dogmatisch terrein; want de vraag: waaruit bestaat de tusschencelstof der sarcomen, is voornamelijk afhankelijk van de vraag: wat men een sarcoom zal noemen. Is een sarcoom met fibrillaire tusschenstof een sarcoom of een fibrosarcoom? Ik voor mij beschouw slechts die weefsels als sarcomen, waarin geen fibrillaire tusschencelstof zich bevindt, en die zijn er, ja dat zijn juist de sarcomen waarover hier gehandeld wordt. Zelfs ACKERMANN, die drie bladzijden wijdt aan het bewijs van de fibrillaire tusschencelstof en de fibrilafspijting der sarcomen, geeft dadelijk daarna toe, dat er sarcomen zijn wier »voluminöse, aus zahllosen spindeligen Elementen »sich aufbauende Bündel, sich mit rapider Geschwindigkeit entwickeln, so rasch, das eine fibrilläre Um-

»wandelung ihrer Zellen kaum in der Zeit eintreten  
 »kann, in welcher die Fascikel schon eine sehr bedeu-  
 »tende Dicke erreicht hatt.»

Dat zijn nu juist de echte sarcomen, zocals ons sarcoom D aan de dij en de sarcomen van het konijn. Hebben die nu geen tusschencelstof? Zeer zeker, doch deze is niet fibrillair, tenzij men aanneemt, dat de fibrillen de dikte hebben van den afstand tusschen twee cellen en overal met elkander anastomoseeren (zie fig. 19). Zoowel ons dijsarcoom als de tumor aan het konijnenbeen, en het snelgroeiend huidsarcoom (het zoogenaamde keloid) vertoonen die homogene tusschencelstof. En daarin ligt ook het verschil tusschen de tusschencelstof der echte sarcomen en die in ontstekingshaarden. De eerste is homogeen, de tweede zuiver fijn fibrillair.

Daarentegen hebben zij eene negatie gemeen. Op geen der beide plaatsen worden elastieke draden gevormd.

Zoo hebben wij dan nu werkelijk verschillen gevonden, zoowel in de cellen als in de tusschencelstof. De vraag is nu nog maar of het morphologisch onderscheid dat wij observeerden, misschien ook een aangrijpingspunt kan geven tot het zoeken naar biologische verschillen. Uit den aard der zaak betreden wij hier het gebied der hypothese. Ik geloof echter, dat ik

met eenige zekerheid de onderstaande gevolgtrekkingen mag maken.

Wij vonden èn overeenkomst èn verschil. De overeenkomst was zoodanig, dat ze er op duidde, dat de sarcoomelementen, zoo ze niet identisch zijn met de bindweefselcellen, er toch zeer nauw verwant mede zijn; dat hun eigenlijk slechts de stadiën van ouderdom ontbreken om geheel met hen geïdentificeerd te kunnen worden.

Het verschil zou aldus geformuleerd kunnen worden: dat de microchemische reactie aanleiding geeft tot het vermoeden, dat een sarcoomelement grooter vitaliteit bezit dan eene bindweefselcel in ontstekingshaarden.

Men kan deze beide gevolgtrekkingen met nog meer gerustheid maken, als men bedenkt, dat de ware sarcomen betrekkelijk zeldzaam zijn en de sarcomateuse tumoren voor het meerendeel fibrosarcomen zijn, waarin men dan wel degelijk partijen vindt, waar de sarcoomelementen den noodigen ouderdom bereiken om zich geheel als bindweefselcellen te gaan gedragen. Als zoodanig beschouwt men hen dan ook algemeen, en men drukt het verschil gewoonlijk uit, met te zeggen: de sarcoomcellen zijn embryonale bindweefselcellen. Mijn inziens is dat niet geheel juist uitgedrukt. De spoelcellen zijn eenvoudig jonge bindweefselcellen en ze onderscheiden zich van de embryonale cellen wel degelijk in hunne biologische functie. De embryonale cellen, in een vroeg tijdperk, hebben feitelijk een streven, om bij hunne proliferatie zich tevens te differen-



tieeren; zij streven naar het vormen van differente weefsels. Dat is bij sarcoomelementen niet het geval. Zij streven er naar slechts huns gelijken voorttebrengen.

Ik zou de zaak zóó willen opvatten, dat men die drie zoo nauw verwante elementen: de embryonale bindweefselcel, de jonge bindweefselcel en de sarcoomspoelcel als bijna, zoo niet geheel, identiek aanziet en beproeft, of niet het verschil in uitwendige omstandigheden den sleutel kan geven tot hun verschillend gedrag.

Dat in het embryo de bindweefselcellen zich anders gedragen, dan in het volwassen individu, daarvoor is reden genoeg gegeven (al is de zaak daarmee niet verklaard) in de slechts bij het embryo te vinden enorme proliferatie naar alle zijden heen en den geheel anderen omloop van vochten. Daarentegen bevinden zich de eerst ontstane sarcoomelementen en de jonge bindweefselcellen in nagenoeg dezelfde omstandigheden. Zij groeien op plaatsen waar eene langzamere en minder algemeene zucht tot proliferatie heerscht en de vraag is nu: waarom gedragen zij zich zoo verschillend?

Ter beantwoording dier vraag dient eerst geformuleerd te worden, wat het onderscheid in gedrag is. Dit laat zich in twee feiten samenvatten: 1<sup>o</sup> de sarcoomcel deelt zich frequenter, d. i. spoediger of jonger dan de bindweefselcel; 2<sup>o</sup> de sarcoomcel scheidt niet direct fibrillair bindweefsel af, de bindweefselcel wel.

Deze beide feiten staan in het nauwste verband, want volgens hetgeen ik zag, is de uitscheiding van homogene tusschencelstof de functie eener jonge bindweefselcel, de afsplitsing van fibrillen die eener oudere,

(misschien ware het beter voor »jonge” de uitdrukking te bezigen neiging hebbend tot sterke proliferatie, en voor »oude” die van rustende). En deze waarneming sluit geheel met den stand der strijd-vraag over het ontstaan der tusschencelstof, want de embryologen, die met jonge bindweefselementen te doen hebben, houden nog steeds vast aan de uitscheiding van homogene tusschencelstof en het uiteenvallen daarvan in fibrillen, terwijl de histologen meer geneigd zijn de afsplitsing der fibrillen van de cel zelf aan te nemen.

Mijns inziens moet men beide meeningen niet alleen eerbiedigen, doch ze ook nevens elkander recht van bestaan geven en ik geloof dat mijne praeparaten dat bewijzen. Het antwoord op de vraag waarom sarcoomspoelcellen en bindweefselcellen zich zoo verschillend gedragen, ben ik geneigd (doch ik stel dit als zuivere hypothese) te zoeken in de verhouding van den aan- en afvoer van voedingssappen. Zal eene jonge bindweefselcel zich normaal gedragen, zoo moet niet alleen de aanvoer van voedingsmateriaal voldoende zijn, doch ook de afvoer van sappen, en wordt dit evenwicht verstoord dan zullen hare functiën veranderen. Men vindt nu overal lymphespleten, overal is het mogelijk de verwerkte stoffen voor zoover ze vloeibaar zijn gemakkelijk af te voeren, alleen vindt men ze niet in sarcoombundels, waar ze uit den aard der zaak bij gebrek aan fibrillair weefsel ontbreken. Daár zal het evenwicht van aanvoer en afvoer belemmerd zijn, de producten die de cel afscheidt

kunnen niet die bestanddeelen verliezen, die in normaal bindweefsel gemakkelijk afgevoerd worden en het resultaat zal zijn eene abnormale verhouding der voedingssappen. Die abnormale verhouding is oorzaak, dat de cel haar vermogen tot proliferatie niet verliest of dat bij de jonge cel dat vermogen te vroeg optreedt. Wat nu juist de toestand is, welke door die verhouding geboren wordt, zal waarschijnlijk wel niet in één woord uit te drukken en zeer samengesteld van aard zijn. Mij komt het waarschijnlijk voor, dat de te groote hoeveelheid vloeistof die aanwezig is, de turgescentie der cel bevordert en daarin reeds een groote factor te vinden is voor de abnormale ontwikkeling der elementen. Is op die wijze de proliferatie eens abnormaal en te frequent, dan geven de nieuwe cellen weder hunne hoeveelheid tusschencelstof, die dan ook opnieuw den afvoer van sappen belemmert. Op die wijze ontstaat een circulus vitiosus; de nieuwe cel vormt zelf de omstandigheden die den abnormalen toestand instandhouden, en dan alleen, wanneer van buiten af andere krachten inwerken, die den toevoer van voedingssappen belemmeren, zal er eene verlangzaming van proliferatie plaats vinden. Dan vormen zich in de homogene tusschencelstof fibrillen, de afvoer wordt vergemakkelijkt, en men krijgt het fibrosarcoom of fibroom met verminderde neiging tot proliferatie.

Geheel anders ligt de zaak bij de ontstekingshaarden. Dáár heeft men overal lymphespleten, die zelfs nog door eventueel bijkomend oedeem vergroot worden; dáár gaat een voortdurende stroom van leucocythen door de



lymphewegen; dáár is misschien te groote aanvoer, doch zeer zeker ook afvoer van vloeibare producten; dáár zwellen de bindweefselcellen op, verjongen zich, om het zoo eens uit te drukken, vermeerderen zich ook, doch zoodra heeft niet de vermeerderde toevoer opgehouden, of de lymphestroom voert weg wat te veel is; de cel kan zich ontdoen van hetgeen zij in de sarcoombundels moet behouden.

Nu zou men met eenig recht kunnen beweren, dat juist in hetgeen gezegd is, de overeenkomst ligt tusschen de embryonale bindweefselcel en de sarcoomcel, daar toch ook de tusschencelstof van het embryonale bindweefsel homogeen is, ergo dat de sarcoomcel wel degelijk een embryonaal karakter draagt. Ik meen echter, dat men alleen beweren kan, dat het gevormde sarcoomweefsel een embryonaal type heeft. De sarcoomcel onderscheidt zich, zooals ik vroeger zeide, van de embryonaalbindweefselcel door haar gemis aan zucht tot differentiatie. De sarcoomspoelcel is volgens mijne hypothese eene bindweefselcel, die door uitwendige omstandigheden in een medium gesteld wordt, waarin de vorming van fibrillair tusschencelstof wordt verhinderd, en die onder en door deze omstandigheid tot sterke proliferatie overgaat.

Ik weet zeer goed, dat hiermee volstrekt geene bijdrage geleverd wordt tot de aetiologie der sarcomen. Ik beken ook, dat die zaak mij nog even duister is als ooit en ik vermoed, dat wij nog oneindig veel meer van de biologie der bindweefselcel zullen moeten weten,

voor aan dat vraagstuk met eenige vrucht de hand gelegd kan worden.

Wat ik beproefd heb te geven is eene uiteenzetting hoe men, eens het begin van een sarcoom gegeven zijnde, de ontwikkeling daarvan kan terugvoeren tot eene door den bouw zelve veroorzaakte voedingsstoornis, en hoe men daartoe niet behoeft te grijpen naar een bijzonderen embryonalen aanleg der cellen zelf; hoe daarin tevens de oorzaak van het verschil tusschen de verhouding der cellen in sarcomen en ontstekingshaarden opgesloten ligt. Dat daarin misschien eene vingerwijzing ligt voor het ontstaan van sarcomen op traumatischen bodem is mogelijk, doch ik ben huiverig dien weg te volgen, welke naar een terrein leidt, waar men niets dan onbewezen meeningen en bestreden feiten en statistieken vindt.

Zoo ware dan de mij zelf gestelde taak vervuld en ik zou hier kunnen eindigen, zoo ik niet al gaandeweg eenige waarnemingen gemaakt had, die ik nog kort wensch te bespreken.

---

De eerste en voornaamste betreft hetgeen ik zag over kerndeeling. Dat ik niets dan min of meer goed bewaarde overblijfselen daarvan zag, heb ik reeds pag. 51 vermeld en ik behoef daarop niet terug te komen. De fijnere structuur der karyokinetische figuren

interesseerd mij hier niet, doch wat mij bijzonder opviel en waarop ik in mijne beschrijving dan ook herhaald nadruk legde is, dat de deelingsas (ik noem aldus de lijn die normaal staat op de equatoriaalplaat), steeds bijna evenwijdig loopt aan de lengteas der spoelcellen in denzelfden bundel, dus ook aan den bundel zelf. De oorzaak daarvan is moeilijk te geven; waarschijnlijk zal die wel in de allerfijnste structuur der cel en der kern gelegen zijn en ons nog geheel ontsnappen, doch de vraag doet zich voor hoe het mogelijk is, dat wanneer de cellen zich steeds in eene zelfde richting deelen, de bundel èn in lengte èn in dikte kan groeien. En dat doet hij stellig, want men treft dikke en dunne bundels aan, en de innige verhouding der bloedvaten tot de spoelcellen doet wel vermoeden, dat de eersten bij den aanleg der bundels een hoofdrol spelen, zooals o. a. BABES <sup>1)</sup> beweert, en de bundel dus dun aangelegd wordt.

Hier past mijns inziens volkomen *mutatis mutandis* de opvatting, die FLEMMING <sup>2)</sup> in zijne laatste publicatie geeft van de proliferatie van het trilepitheel. De beide dochtercellen zullen nooit volkomen gelijk en gelijk van vorm zijn, en hoogst waarschijnlijk groeien ze bij verdere toename in grootte zoodanig, dat ze min of meer naast elkander komen te liggen (Zie fig. 4).

Als men op die wijze de zaak beschouwt vloeit daaruit

---

<sup>1)</sup> BABES, Ueber den Bau der Sarkomen; Centralblatt f. d. Med. Wissenschaften. 1883 pag. 881.

<sup>2)</sup> FLEMMING e. a., Studien über Regeneration der Gewebe, pag 95.



voort, dat men het vinden der karyokinese wel mag beschouwen als een teeken van snellen groei, doch daaruit de richting van groei niet mag afleiden, daar die niet bepaald wordt door de deelingsas, maar wel door de uitwendige omstandigheden, die op de jongedochtercellen in hunnen verderen groei inwerken.

Ten nauwste staat hiermee in verband het door mij op pag. 88 reeds vermelde feit, dat bij het granuleerend oppervlak in het middelste stratum de deelingsassen evenwijdig aan het vrije oppervlak loopen, evenals de daar gevormde fibrillen. Toch moet volgens de verschijnselen, die een granuleerend oppervlak aanbiedt den groei dier laag natuurlijk grooter zijn in de dikte dan in de lengte, en de verhoudingen liggen hier waarschijnlijk evenzoo als bij de sarcomen.

Verder kan ik mij geheel aansluiten aan de opvatting van KRAFFT<sup>1)</sup>, die het groote quantitatieve onderscheid tusschen de gevonden asters en diasters afleidt uit de snelle verandering der kern, wanneer ze eens zoover gekomen is, dat ze een diaster vormde.

Een zonderling verschijnsel was het zeker, dat ik in mijne praeparaten de hoeveelheid der mitosen zoo afwisselend vond en dat wel in twee richtingen.

Ten eerste was de verhouding der verschillende objecten zeer ongelijk, zonder dat de oorzaak in de snelle of langzame methode van harding te zoeken was. In de sarcomen van ons konijn, die uren na den

---

<sup>1)</sup> Dr. Krafft, l. c. pag. 97.

dood gehard waren, vind ik er niet minder dan in het onmiddelijk na de operatie verwijderde retrovaginaal sarcoom O. Ik wil gaarne aannemen, dat het absoluut noodig is de cellen onmiddelijk te fixeeren, wanneer het er op aan komt den vorm der karyokinese te bestudeeren, doch voor gewone pathol. anat. onderzoekingen is dat niet noodig en levert het feit, dat mitosen gevonden werden, reeds heel wat. Het blijkt toch uit mijne onderzoekingen, dat voor zeer vele pathol. anat. doeleinden de gewone manier van harding, het vinden van mitosen niet uitsluit. Zonder in het minst te willen beweren, wat onjuist zou zijn, dat men in aldus gewonnen praeparaten uit de afwezigheid der mitosen gevolgtrekkingen mag maken, geloof ik toch wel dat het zoeken naar mitosen opgenomen moet worden in het gewone pathol. histol. onderzoek, dat men zulks dankbaarder zal vinden dan men vermoedt en eventueel gevonden mitosen een groot gewicht moeten hebben bij de beoordeeling der pathologische verschijnselen.

De tweede opmerking maakte ik reeds, toen ik de sarcomen van de konijnenlever beschreef. Het trof mij toen, dat ik dáár geene mitosen vond waar ze à priori verwacht moesten worden, n.l. aan de uiteinden der ingroeijende strooken. Terwijl er in het midden der

tumoren betrekkelijk talrijke mitosen te vinden waren, trof ik er geene enkele aan de punten van peripheren groei. Toch is het logisch noodig, dat ook dáár celdeeling moet plaats grijpen en de verklaring van deze tegenstrijdigheid kan tweeërlei zijn.

Eerstens kan men aannemen met FLEMMING, dat bij het afsterven der weefsels de eens in gang zijnde mitosen afloopen en er geen nieuwe gevormd worden. Het schijnt ook wel het geval te zijn in zekere mate, hoewel niet geheel, daar wij gezien hebben, dat ook in langzaam afstervende weefsels mitosen bewaard blijven. Stelt men zich echter op dit standpunt, dan zal voor den afloop der kerndeeling stofwisseling d. w. z. voeding noodig zijn, en nu kan ik mij voorstellen dat dáár, waar de voeding het gemakkelijkst is, ook de kerndeelingen de meeste kans hebben in de weefselagonie ten einde toe af te loopen. Zonder twijfel zal de voeding der voorste cellen te midden van de omringende heterogene elementen van anderen aard zijn, dan in het midden van den tumor, waar veel gelijksoortige cellen strijden zullen om dezelfde soort van voedsel. Biedt misschien die eerste plaats na afsnijding van den continuen voedseltoevoer door den dood van het organisme aan de meest vooruitgeschoven elementen nog een proportioneel grootere hoeveelheid voor hen bruikbaar voedsel, zoo zullen daar ter plaatse de kerndeelingen meer kans hebben af te loopen en zal men er geene mitosen meer aantreffen. Op deze wijze kan men zich den loop der zaak voorstellen. Hieraan sluit zich



direct de waarneming, dat ik nooit in de vlak tegen den vaatwand aanliggende laag spoelcellen eene mitose vond, terwijl er iets verder van het vat af wél waren. —

De andere verklaring sluit zich aan mijne opvatting van de oorzaken der eigendommelijke ontwikkeling der sarcoomcellen. Als het juist is, dat de minder gemakkelijke afvoer van de vloeibare producten der cellen de reden geeft tot snellere proliferatie, dan zou daaruit volgen, dat dáár waar die afvoer nog het gemakkelijkst was, de proliferatie het zwakst moest zijn, de groei dus het langzaamst, de kans mitosen te vinden het geringst. En zeker is de afvoer aan de punten waar de nieuwvorming zich uitbreidt gemakkelijker, dan midden in den tumor. Of eene dezer opvattingen en welke dan juist is, moet ik daarlaten. Zeker sluit de laatste met mijne beschouwingen, doch juist daarom wil ik voorzichtig zijn, met ze voor het meest waarschijnlijke aan te nemen.

Reeds zeide ik (pag. 72), dat ik de door ARNOLD gedemonstreerde indirecte fragmentatie nooit zag. Uitdrukkelijk wil ik hier nog zeggen, dat de toestand mijner mitosen niet toeliet te verklaren, dat ze er niet waren, doch dat de door hem bepaald vermelde puncteering van het protoplasma, dat bij de indirecte fragmentatie zoude voorkomen in tegenstelling met de indirecte segmentatie, stellig nergens aanwezig was.

De derde opmerking die ik nog te maken heb, is deze, dat ik onder de vrij belangrijke collectie kleincellige sarcomen, die ik onderzocht, eigenlijk geen rondcellensarcoom gevonden heb. Onder B. heb ik een lymphosarcoom beschreven, onder C. een kleincellig sarcoom, doch voor dit laatste moet ik eene reserve maken. Dat ik er niets dan kleine ronde cellen in vond, en geen adenoïde net, zooals in de lymphosarcomen, deed mij de tumoren voor kleine rondcellige sarcomen houden. Doch het feit, dat het hier de metastase van een mediastinalen tumor van zeer gemengden aard geldt; de omstandigheid, dat er voor zoover ik weet geene rondcellige kleincellige sarcomen als tumores mediastini geobserveerd zijn, terwijl de lymphosarcomen een groot contingent daartoe leveren, doet mij mijn eigen diagnose niet recht vertrouwen. Ik wil de mogelijkheid niet uitsluiten, dat ook dit een geval van lymphosarcomatose is en het adenoïde net zeer weinig ontwikkeld en door de hyaline membranen der nier, waarin de tumor groeide, onduidelijk en onzichtbaar geworden was.

Als ik dus dit geval als dubieus uitsluit, vond ik niets dan spoelvormige sarcomen en een lymphosarcoom. Ik moet bekennen, dat dit aan mijn onderzoek eene geheel andere richting gegeven heeft, dan ik mij voorgesteld had. Ik had gedacht een onderscheid te moeten zoeken tusschen de rondcellen in sarcomen en de rondcellen in een infiltraat, en wat is er van geworden? Eene vergelijking tusschen de spoelcellen

der sarcomen en de bindweefselementen bij ontstekingen.

Mag ik daaruit nu het besluit trekken dat de rondcellige kleincellige sarcomen zeldzaam zijn? Ik geloof het wel, als ik de zaak zóó formuleer: dat ze zeldzaam zijn in vergelijking tot de spoelcelligen. Ik meen tevens dat telkens bij het maken der diagnose: »klein en rondcellig sarcoom», de zaak wel terdege bekeken mag worden. En die meening grond ik niet alleen op mijne ervaring in deze, want die beteekent betrekkelijk weinig, maar ook op theoretische inzichten omtrent den groei der sarcomen. Doch ik geef toe dat deze laatsten bij de geringe kennis die wij hebben van den bouw en den groei der sarcomen niet zwaar wegen, en in geen geval kan ik er hier nader op in gaan. Mocht het geluk willen, dat ik later in het bezit kom van injectieerbare sarcomen, die ik nu gemist heb, en wordt mijne verzameling sarcomen en mijne ervaring daardoor grooter, dan hoop ik er nog eens op terug te kunnen komen, om dan tevens de quaestie der lymphosarcomen te behandelen. Ik heb dan nu ook over den bouw der sarcomen steeds terloops gesproken en mij enkel met de elementen bezig gehouden.

---

En nu nog ten laatste een woord over de quaestion brûlante der ontstekingsnieuwvorming, over de vorming van bindweefsel uit leucocythen.



Het spreekt van zelf, dat in mijne onderzoekingen niets ligt, wat ook maar eenigszins bewijzend voor de eene of andere leer zou kunnen zijn. Al observeerend echter kan men zich niet geheel onthouden van het vormen eener meening, en het is dunkt mij veroorloofd om dan, wanneer alles wat men ziet de overtuiging naar ééne zijde dringt, die overtuiging uit te spreken, mits men ze geeft voor hetgeen ze is, n.l. eene subjectieve, zonder daarmede anderen te willen overtuigen.

Ik wil wel bekennen, dat ik mijn onderzoek begonnen ben als geloovig volgeling van ZIEGLER, e. a., maar dat reeds het doorwerken der literatuur en vooral het lezen der brochures van ZIEGLER mij deed wankelen. Dat ik in mijne praeparaten nooit iets zag, wat mij aan overgangsvormen van leucocythen tot bindweefsel deed denken, of wat niet volkomen goed op andere wijze verklaard kon worden, dat ik duidelijk de geleidelijke opzwellling en voorbereiding tot proliferatie der bindweefselcellen zag in ontstekingshaardjes; dat de karyokinetische figuren, zoo ze tot eene rubriek te brengen waren, steeds tot de bindweefselementen behoorden; dat ze vooral in het middenstratum van het granuleerend oppervlak steeds dezelfde richting hadden als in sarcomen; dat ik eindelijk overtuigend den overgang van het endotheel der levercapillairen in fibroblasten zag, — dat alles heeft mij de overtuiging gegeven, dat bindweefselnieuwvorming in zeer zeker de meeste gevallen

uitgaat van het oude bindweefsel en wel vooral van de endotheliën.

Deze overtuiging werd tot mijn genoegen nog versterkt door eene mij dezer dagen ter hand gekomen verhandeling van BURDACH <sup>1)</sup>, die de proeven van SENFTLEBEN weder zeer zorgvuldig herhaalde en tot een geheel negatief resultaat kwam, wat betreft de vorming van jong bindweefsel uit leucocythen en zonder dat laatste voor onmogelijk te verklaren toch releveert, dat ze nooit bewezen is.

Wat dan de diapedesis der leucocythen eigenlijk te beduiden heeft, verklaar ik niet te kunnen uitmaken; dit zal wel voor zeer vele uitleggingen vatbaar zijn. Dat het kleincellig infiltraat bij chronische ontsteking somtijds, misschien dikwijls, secundair is, geloof ik vast, met dien verstande, dat de leucocythen niet de anatomische uitdrukking der ontsteking zijn, doch dat ze ter plaatse aanwezig zijn als gevolg van reeds afgespeelde veranderingen. Het essentiële gaat mijns inziens vóór hunne komst, buiten hen om, al geef ik toe, dat ze waarschijnlijk voor den verderen afloop van het proces onontbeerlijk zijn. Of het hun taak is op te nemen wat er niet thuis behoort, of dat hun uiteenvallend lichaam voeding voor de omliggende elementen levert, dat blijft eene onbeantwoorde vraag. Of hunne aanwezigheid in zulke massa's alleen afhangt van de verandering van den vaatwand, dan of ze in

---

<sup>1)</sup> VIRCHOW, Archiv. Bd. 100, pag. 217.

grooter getale aanwezig zijn, omdat er proportioneel minder weggevoerd worden, dat zijn nog onopgeloste vragen.

Hoe dieper men zich indenkt in de ontstekings-quaestie, hoe samengestelder, hoe moeilijker de zaak wordt. —

---



## VERKLARING DER AFBEELDINGEN.

Alle figuren zijn geteekend naar beelden verkregen met HARTNACK  
obj. 8, oc. 2.

FIG. 1. (Praeparaat 6). Eene in karyokinetische kerndeeling (stadium der aequatoriaalplaat) zich bevindende sarcoomspoelcel uit een knobbel in de lever van het konijn (A). De cel vertoont een duidelijken uitlooper. Daarbij twee rustende spoelcellen.

Het protoplasma der zich deelende cel is hier, evenals in alle volgende afbeeldingen, helderder rood van tint, dan dat der rustende cellen.

- „ 2. (Praep. 6). Eene in tonvorm zich vertoonende mitose eener sarcoomspoelcel uit een knobbel in de lever van het konijn (A). Daarnaast eene licht gezwollen cel met duidelijk kernnet.
- „ 3. (Praep. 6). Een groepje sarcoomspoelcellen uit denzelfden knobbel als fig. 1 en 2. De in het midden liggende mitose vertoont eene diaster met een paar verbindingsdraden. Het protoplasma heeft eene lichte insnoering.
- „ 4. (Praep. 6). Een groepje sarcoomspoelcellen uit denzelfden knobbel, als fig. 1, 2 en 3. In het midden liggen twee pas van elkander gescheiden jonge cellen, wier kernen nog den astervorm vertoonen. De deelingslijn van het protoplasma maakt een hoek met de deelingsas. (Zie pag. 116).

- FIG. 5. (Praep. 84). Eene atypische mitose uit het dijsarcoom (D). De vorm is moeilijk tot dien van een typisch stadium terug te brengen, doch de deeling is in haar begin en zij zal in drieën plaats hebben. Om de kern is een wat sterker gekleurden zoom protoplasma. (Zie pag. 70—73).
- „ 6. (Praep. 88). Eene atypische mitose uit het dijsarcoom (D). Het stadium is hetzelfde als in fig. 5, doch hier zal de deeling waarschijnlijk in zessen plaats hebben. (Zie pag. 70—73).
- „ 7. (Praep. 84). Een groepje sarcoomspoelcellen, dwars doorgesneden, uit het dijsarcoom (D). In het midden ligt eene atypische mitose in eene cel, die hier reeds abnormaal van grootte is. De drie kernen vertoonen tegen elkander gerichte bolsegmentvormige oppervlakken. Ze zijn nog door draden met elkander verbonden. De kernen en de draden zijn door een zoom van wat sterker gekleurd protoplasma omgeven. (Zie pag. 70—73).
- „ 8. (Praep. 84). Een groepje sarcoomspoelcellen, uit het dijsarcoom (D). Te midden daarvan bevindt zich links eene atypische mitose met vier kernen, als die bij fig. 7 beschreven; doch hier zijn de vereenigende draden verdwenen (te vergelijken met typischen diastervorm). De sterker gekleurde zoom ontbreekt. Rechts ligt eene veelkernige cel, het resultaat eener atypische deeling. De kernen liggen vlak tegen elkander aan, doch zijn duidelijk te onderscheiden en vullen de geheele cel. Waarschijnlijk ontstaat door deeling dezer kernen de vorm van fig. 9.
- „ 9. (Praep. 88). Dit vertoont eene werkelijke reuzencel, ook uit het dijsarcoom (D), met talrijke zich in deeling bevindende kernen en twee kleine rustende nabij een uitlooper. (Zie pag. 71).

- FIG. 10. (Praep. 88), vertoont eene kleine meerkernige cel, die hoogstwaarschijnlijk ontstaan is door de kerndeeling eener twee kernen houdende cel, (uit het dijsarcoom (D).)
- „ 11. (Praep. 84). Eene atypische mitose uit het dijsarcoom (D). Hier zijn weder de met bolsegmentvormige vlakken tegen elkander gerichte astervormen gezamenlijk omgeven door een sterker gekleurden protoplasmazoom.
- „ 12. (Praep. 84). Eene mitose uit het dijsarcoom (D), die een soort tonvorm vertoont.
- „ 13. (Praep. 84). Eene mitose van gelijke afkomst als fig. 12. Zij vertoont een diastervorm met verbindenden draad.
- „ 14. (Praep. 88). Eene mitose uit het dijsarcoom (D). Deze afbeelding is genomen (in tegenstelling met de vorige) uit een dwars doorgesneden spoelcellenbundel. Men ziet hier de mitose van boven en kan er duidelijk de radi-  
aire structuur aan herkennen.
- „ 15. (Praep. 84). Eene mitose uit den tumor aan het konijnbeen. De positie is hier dezelfde als in fig. 14. De omringende spoelcellen vertoonen zich hier dan ook in doorsnede.
- „ 16. (Praep. 38). Een groepje bindweefselcellen en fibrillen, uit het weefsel aan den rand van het sarcoom aan het konijnbeen. In dit oude bindweefsel vindt men smalle cellen met lijnvormige en smalle kernen, die of homogeen, of een lichtblauw fond hebben met vrij duidelijke kernmembraan. Dit steekt scherp af bij de kernen in fig. 17, die zonder membraan en gestippeld zijn. Een paar leucocythen met helder rood protoplasma en donkere, hoewel niet homogene kern, liggen tusschen de fibrillen. Deze laatste kernen liggen excentrisch. De fibrillen zijn hier duidelijk rose gekleurd, in tegenstelling met de ongekleurde tusschencelstof van fig. 17.



FIG. 17. (Praep. 38). Een groepje sarcoomspoelcellen uit het sarcoom aan het konijnenbeen. Eene min of meer verongelukte mitose ligt in het midden. De vormen der kernen moeten vergeleken worden met die der kernen in fig. 16.

„ 18. (Praep. 113). Dit praeparaat is afkomstig van het zeer langzaam groeiend melano-fibrosarcoma (E). De afbeelding vertoont eenige spoelcellen van wier protoplasmalichaam zich fibrillen direct afsplitsen. De kernen zijn zeer flauw getingeerd en vertoonen geen sporen van kernnet meer. Eenig pigment ligt gedeeltelijk intergedeelte intracellulair.

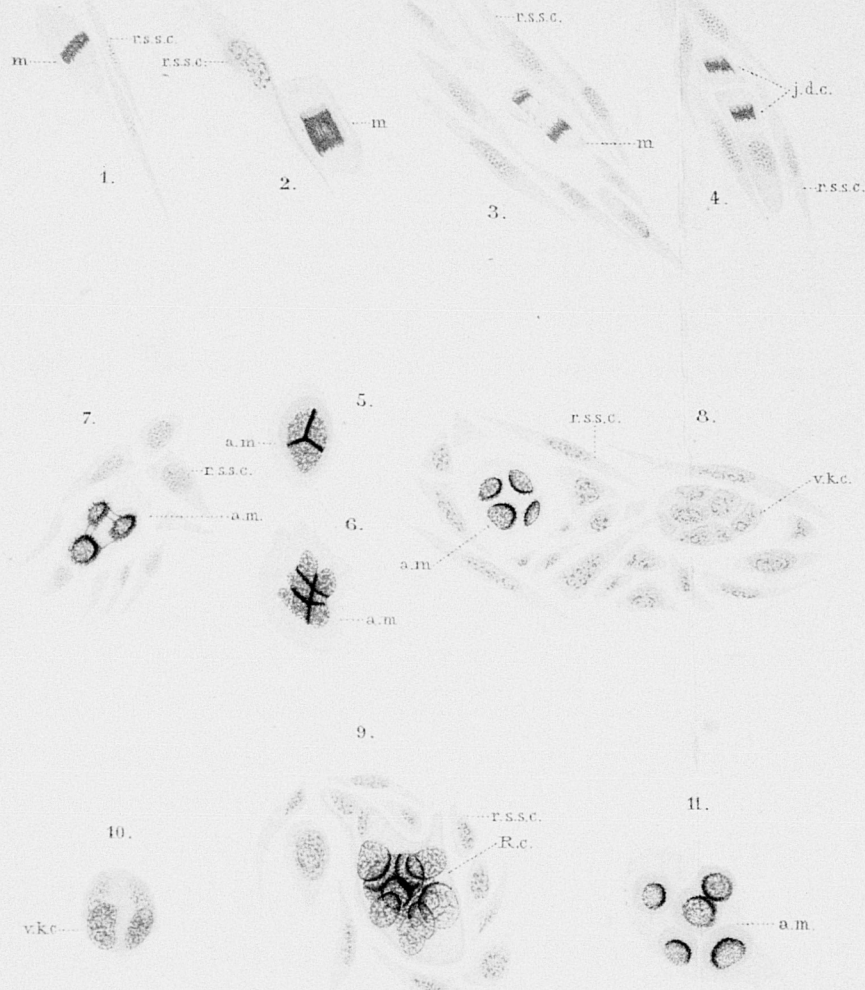
„ 19. (Praep. 129) is genomen uit het dijsarcoom (D) en gekleurd met de op pag. 37 en 38 aangegeven looizuur ijzerkleuring. Zij moet dienen om de verschillende schakeering van kleur der homogene tusschencelstof aan te toonen, naarmate deze meer of minder collagene eigenschappen heeft. De kleur der cellen en kernen is wat overdreven bruin om de duidelijkheid te bevorderen. Het grootste gedeelte der afbeelding (rechts) vertoont een in lengterichting doorgesneden bundel, links onderaan bevindt zich een dwars doorgesneden bundel. (Zie pag. 99).

„ 20. (Praep. 213), stelt een stukje voor uit de cirrhotische lever en moet het ontstaan van het fibrillair bindweefsel bij cirrhose, van uit het endotheel der bloedcapillairen of lympheruimten demonstreeren. Het stukje is genomen aan het uiteinde van eene de capillairen vullende bindweefselnieuwvorming, die van uit het periportale weefsel, (waar sterke bindweefselnieuwvorming met infiltraat te vinden was) het kwabje indrong. Bovenaan ziet men het fibrillair bindweefsel, dat nog in verbinding staat met de beide naast elkander liggende cellen en daarvan door afsplitsing afkomstig is. De aard der beide elementen blijkt uit de lager gelegen cel, die blijkbaar

niet anders is dan eene sterk opgezwollen endotheelcel der bloedcapillaire- of der lympheruimte. Waar de fibrillen en de drie cellen liggen zijn geen platte endotheelcellen meer te zien. Rechts ligt nog eene licht opgezwollen endotheelcel. (Zie pag. 92 en 93).

FIG. 21. (Praep. 6) is genomen uit de konijnlever (A). De sarcoomspoelcellen groeien hier tusschen de leverbalken in met endotheel bekleede ruimten. Geen leucocythen zijn ter plaatse aanwezig, evenmin als mitosen. (Zie pag. 59).

NB. De tinten van het protoplasma zijn ter wille der duidelijkheid wat overdreven, die der kernen niet. —



D.R. Steffenbeek van Heekelom del.

P.W.M. Irap impr.

A.J. Wendel lith.

Fig. 1—4. Stadien van kern- en celdeling, gezien in de lengteas van den sarcoombundel (konijn).

„ 5—8 en 10. Atypische kerndeeling, die tot de vorming van reuzencellen leidt, (dysarcoom D).

„ 9 en 11. Reuzencellen, (dysarcoom D).

*r. s. s. c.* = rustende sarcoomspoelcel.

*m.* = cel met mitotische kerndeeling.

*j. d. c.* = jonge dochtercel.

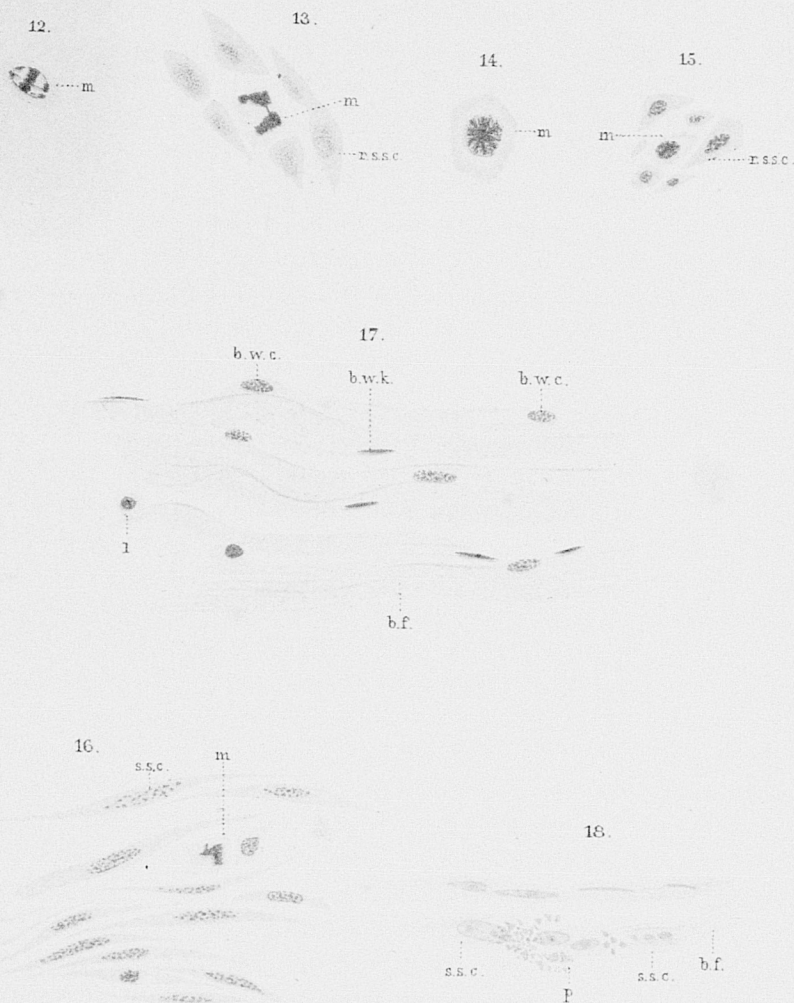
*a. m.* = cel met atypische kerndeeling.

*v. k. c.* = veelkernige cel (product van atypische deeling).

*R. c.* = reuzencel.

*De tinten van het celprotoplasma zijn ter wille van de duidelijkheid wat overdreven, die der kernen niet.*





D.E. Siegenbeek van Heukelom del.

P.W.M. Trap impr.

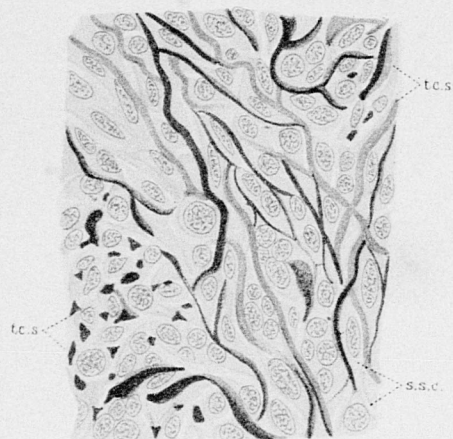
A.J. Wendel lith.

- Fig. 12—13. Mitosen uit het dysarcoom, gezien als fig. 1—4.  
 „ 14—15. Mitosen uit sarcomen, gezien in dwars doorgesneden bundels.  
 „ 16. Sarcoomspoelcellen, met ongekleurd gebleven tusschencelstof.  
 „ 17. Fibrillair bindweefsel met bindweefselcellen (fig. 16 en 17 uit hetzelfde praeparaat).  
 „ 18. Afsplitsing van fibrillen bij oudere spoelcellen.

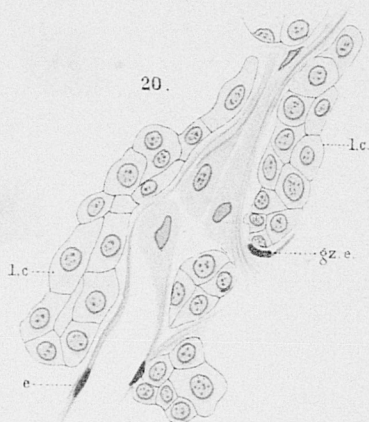
*m.* = cel met mitotische kerndeeling.  
*r. s. s. c.* = rustende sarcoomspoelcel.  
*b. w. c.* = bindweefselcel.  
*b. w. k.* = bindweefselkern.  
*s. s. c.* = sarcoomspoelcellen.  
*b. f.* = bindweefselfibrillen.  
*p.* = pigment.

*De tinten van het celprotoplasma zijn ter wille van de duidelijkheid wat overdreven, die der kernen niet.*

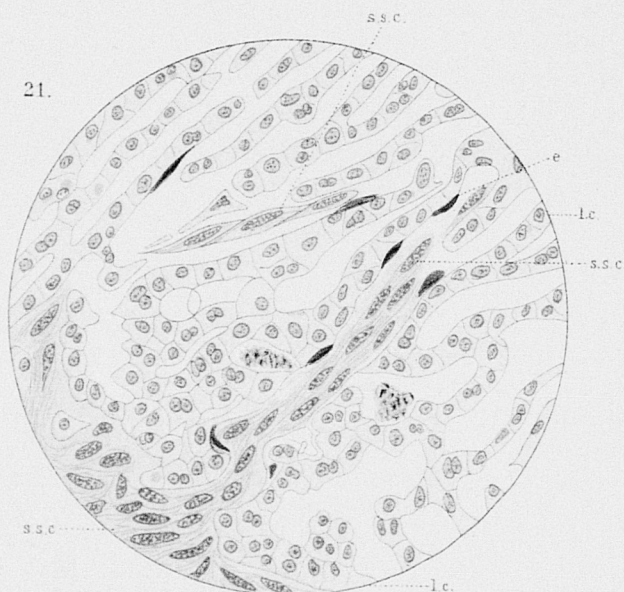
19.



20.



21.



D.E. Siegenbeek van Heukelom del.

P.W.M. Trap impr.

A.J. Wendel lith.

- Fig. 19. Sarcoomspeelcellen met homogene  
tusschencelstof (looizuur-ijzertinctie).  
„ 20. Ontwikkeling van fibrillair bind-  
weefsel tusschen de leverbalken  
eener cirrhotische lever.  
„ 21. Ingroeien der sarcoomspeelcellen tus-  
schen de leverbalken (konijnenlever).

t. c. s. = tusschencelstof.  
s. s. c. = sarcoomspeelcel.  
l. c. = levercellen.  
gz. e. = gezwollen endotheelkern.  
e. = endotheelkern.

De tinten van het celprotoplasma zijn ter wille van de duidelijkheid wat overdreven, die der kernen niet.

## STELLINGEN.



### I.

In ware spoelcelsarcomen komt geen fibrillair, doch slechts homogene tusschencelstof voor.

### II.

De homogene toestand van de tusschencelstof der spoelcelsarcomen bepaalt in hoofdzaak hun verderen atypischen groei.

### III.

De reuzencel ontstaat steeds door atypische kerndeling. (De tuberkelreuzencel wordt uitgezonderd).



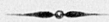


STELLINGEN.





## STELLINGEN.



### I.

In ware spoelcelsarcomen komt geen fibrillair, doch slechts homogene tusschencelstof voor.

### II.

De homogene toestand van de tusschencelstof der spoelcelsarcomen bepaalt in hoofdzaak hun verderen atypischen groei.

### III.

De reuzencel ontstaat steeds door atypische kerndeling. (De tuberkelreuzencel wordt uitgezonderd).

## IV.

ACKERMANN's plasmacellen (ACKERMANN, Sammlung klinischer Vorträge n°. 233—34) zijn niet anders dan cellen met of na atypische kerndeeling.

## V.

Jonge bindweefselcellen scheiden homogene tussen-celstof uit, oude bindweefselcellen splitsen fibrillen af.

## VI.

De embryonale bindweefselcel der vroege stadiën onderscheidt zich van de sarcoomspoelcel daardoor, dat de eerste neiging vertoont tot differentiatie, de tweede niet.

De definitie van de sarcoomspoelcel als embryonale bindweefselcel is dus onjuist.

## VII.

De vorming van bindweefsel uit leucocythen is niet bewezen en ook niet waarschijnlijk.

## VIII.

Het celinfiltraat bij chronische onsteking is secundair.

## IX.

»Chronische ontsteking» is een slechte naam voor een goed begrip.

## X.

De levercirrhose is dikwijls eene sclerose, die uitgaat van het endotheel.

## XI.

Het opsporen van kerndeelingen in onze gewone path. anat. praeparaten is niet alleen mogelijk, doch ook vrij gemakkelijk.

## XII.

Een nader onderzoek over het lot der zich deelende cellen en kernen in de weefselagonie is dringend noodzakelijk.

## XIII.

Carcinomata (epitheliomata uitgezonderd) hebben vóór hunne volle ontwikkeling steeds een stadium als adenomata gehad.



## XIV.

Hoe juist ook de bewering der gebroeders HERTWIG moge zijn, dat de coelombekleeding primair eene extodermformatie is, zoo is toch de cellenlaag, die de groote weivlieszakken bekleedt, van mesodermatischen oorsprong.

## XV.

Het vinden van diplococcen in den etter van urethra en vagina bij van gonorrhoe verdachte vrouwen en in het secreet bij conjunctivitis neonatorum, mag slechts onder voorbehoud als diagnosticum worden gebruikt.

## XVI.

Het ontstaan van solutio retinae bij jonge individuen is steeds eene indicatie tot onmiddellijke exstirpatio bulbi.

## XVII.

Tubairgraviditeit komt niet zoo veelvuldig voor als dit in den jongsten tijd (J. VEIT) beweerd wordt.

## XVIII.

Men geve bij de geboorte van den tweeden gemellus in het tweede of derde tijdperk steeds een infusum van secale cornutum.

## XIX.

Het ademhalingsmechanisme bij het pasgeboren kind wordt door een huidprikkel in gang gebracht.

## XX.

De phosphorbehandeling der rachitis (KASSOWITZ) strijdt tegen al onze begrippen over assimilatie en verbruik van voedingsstoffen.

## XXI.

Maaguitspoeling bij ileus mag niet anders beschouwd worden dan als eene empirische therapie met dubieus nut.

## XXII.

De studie van het hypnotisme zal waarschijnlijk experimenteele bijdragen kunnen leveren tot de kennis van het wezen der hysterie.

## XXIII.

Wanneer bij urine retentie ten gevolge van hypertrophie der prostata valsche wegen het catheterisme onmogelijk maken, is de urethrotomia externa te verkiezen boven de punctio vesicae.

## XXIV.

Brisement forcé van in gebogen stand contracte gewrichten is af te keuren.

## XXV.

Urethaan verdient aanbeveling als hypnoticum.

## XXVI.

Koudwaterbehandeling bij ileotyphus is (behoudens enkele uitzonderingen) volkomen irrationeel.

## XXVII.

Het is zeer wenschelijk, dat aan elke rechtbank een gerechtelijkgeneeskundige worde verbonden.



