



Bijdrage tot de kennis van primair levercarcinoom

<https://hdl.handle.net/1874/242417>

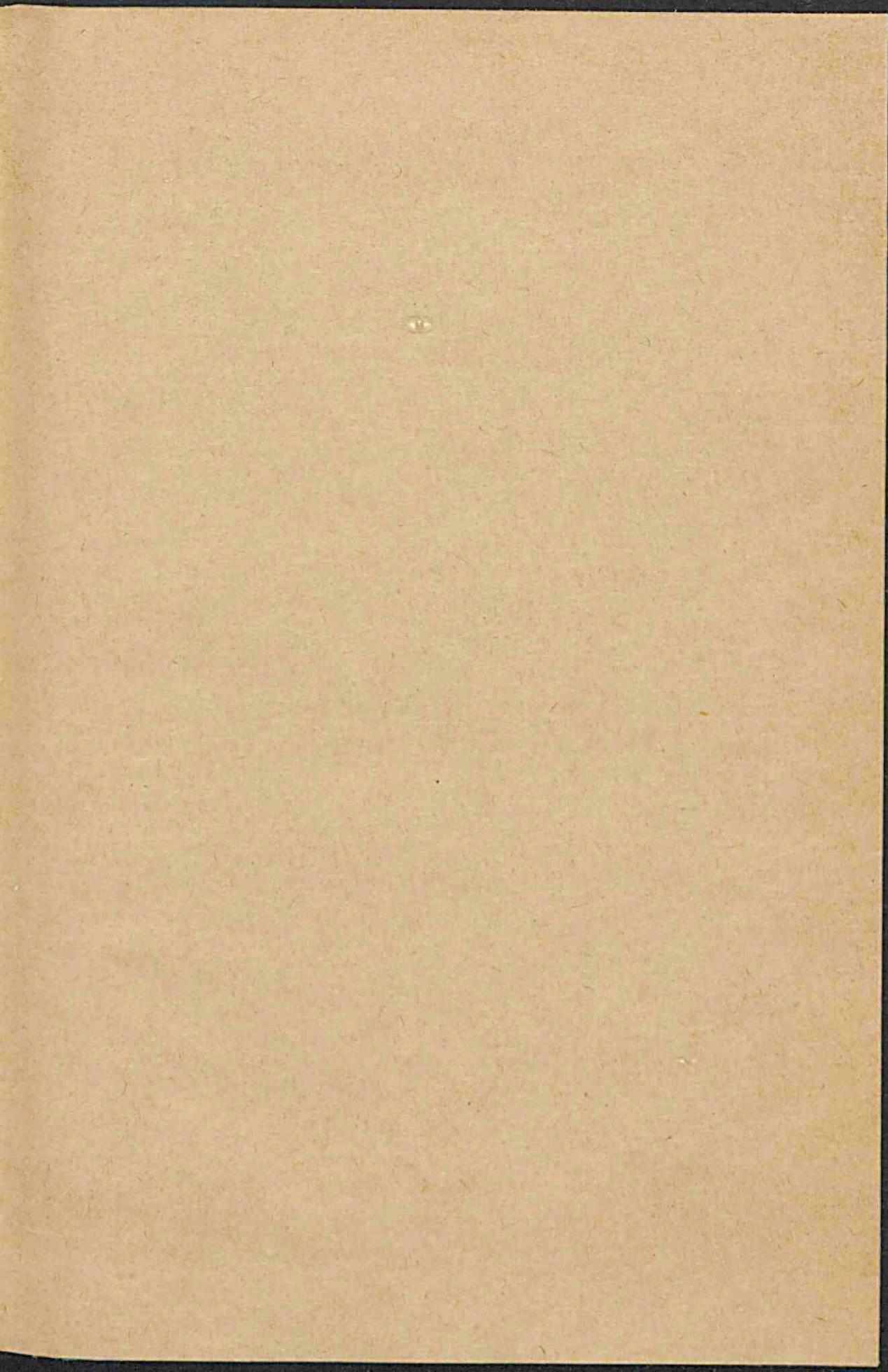
B I J D R A G E

TOT DE KENNIS VAN

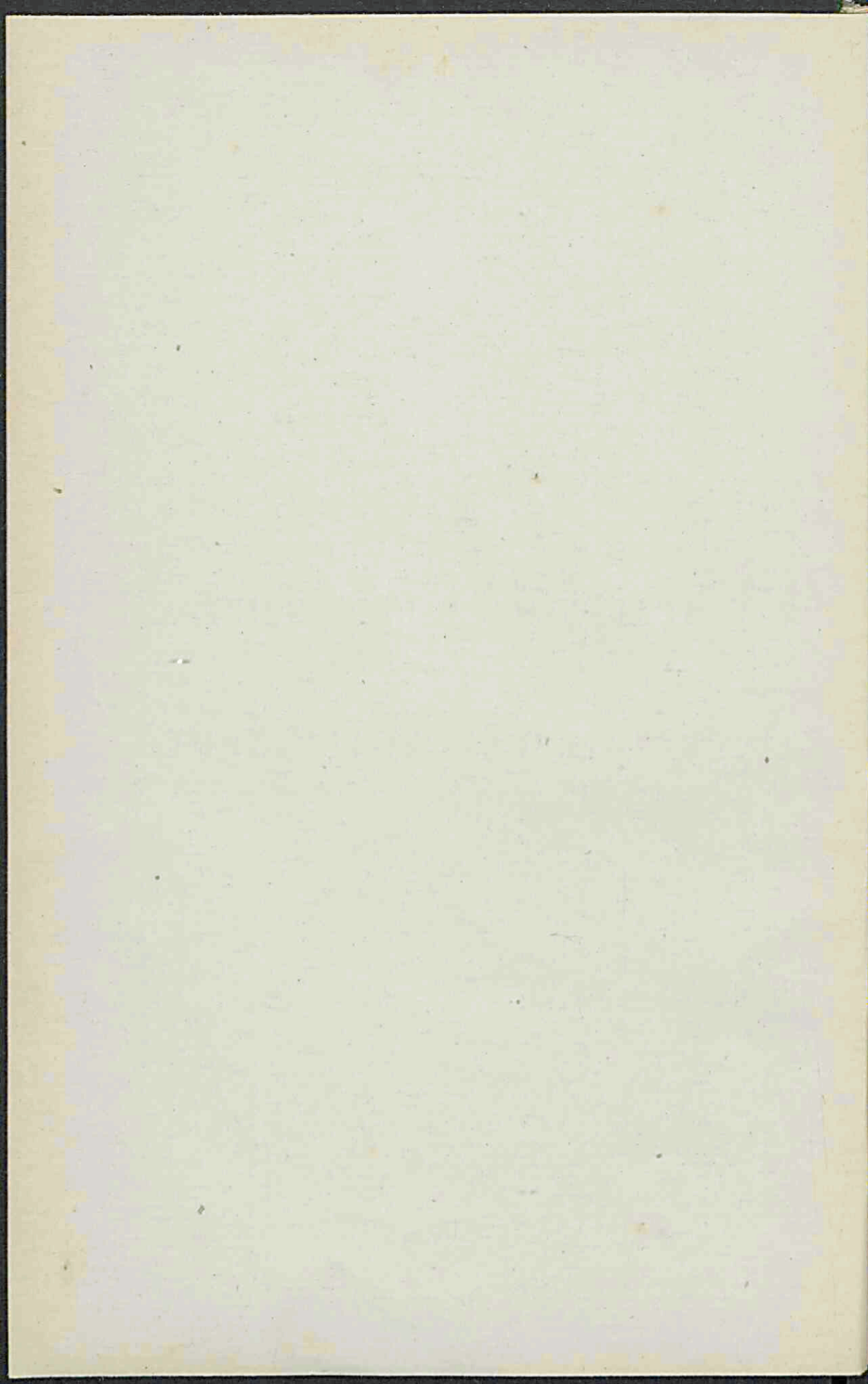
PRIMAIR LEVERCARCINOOM.

s.
cht

9



ACADEMISCH PROEFSCHRIFT.



BIJDRAGE

TOT DE KENNIS VAN

PRIMAIR LEVERCARCINOOM.

Diss Utrecht 1879
B I J D R A G E

TOT DE KENNIS VAN

PRIMAIR LEVERCARCINOOM.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD

VAN

Doctor in de Geneeskunde,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT,

NA MACHTIGING VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

MR. J. A. FRUIN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,

VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT,

OP VOORDRACHT DER GENEESKUNDIGE FACULTEIT,

TE VERDEDIGEN

op Woensdag den 9^{den} Juli 1879, des namiddags te 6 uur,

DOOR

HENRICUS ANTONIUS JOSEPHUS GIESBERS,

geboren te Mook (Limburg).



UTRECHT,
P. W. VAN DE WEIJER.
Stoomdrukkerij.

AAN MIJNE MOEDER.

INLEIDING.

Onder de pathologische neoplasmata heeft te allen tijde het *Carcinoma* eene eerste plaats bekleed in de belangstelling van de beoefenaars der praktische geneeskunde niet alleen, maar ook, en vooral was die nieuwvorming steeds een lievelingsonderwerp van studie voor de onderzoekers op het gebied der pathologische anatomie.

Van dat verschijnsel ligt eene gereede verklaring voor de hand: immers zoowel de interne medicus als de chirurg ontmoeten het carcinoom in zijne meest verschillende vormen dagelijks op hun weg; voortdurend moesten zij in hunne ijverige en rusteloze pogingen tot het bestrijden dezer gevreesde ziekte de hulp der pathologische ontleedkunde inroepen; en ook deze, ondanks den volhardenden ijver en de bewonderenswaardige scherpzinnigheid harer beoefenaars, was tot heden buiten machte, op den grondslag hunner onderzoekingen eene rationeele therapie aan de hand te doen, of zelfs maar eene geheel bevredigende verklaring te geven van den bouw, den groei en den oorsprong van het carcinoom.

Die levendige belangstelling openbaarde zich meer

in het bijzonder gedurende het verloop der laatste dertig jaren, telkens werd het begrip „*Carcinoma*” gewijzigd, beperkt, op meer rationeele wijze omschreven; na hevigen strijd tusschen de uitstekendste onderzoekers op het terrein der pathologische histologie kwam men wel tot overeenstemming omtrent de structuur van het carcinoomweefsel, wanneer het zijnen volledigen wasdom heeft bereikt, en de regressieve metamorphosen, die het door verschillende invloeden kan ondergaan, doch de wijze van voortgroeien en in nog hoogere mate de eerste ontwikkeling en de aetiologische grondslag zijn nu even als voor jaren — vragen, die op een afdoend antwoord wachten.

De onzekerheid omtrent de beide laatste vraagstukken doet zich het sterkste gelden, wanneer er sprake is van een onderzoek van primaire carcinoomvorming in zekere categorie van inwendige organen, zooals longen, lever, pankreas.

Door die overtuiging geleid, vestigde mijne aandacht zich op het volgende ziektegeval.

Op de kliniek van den Hoogleeraar STOKVIS in het Binnen-Gasthuis te Amsterdam werd op den 12den Augustus 1878 als patiënte opgenomen eene vrouw, die, lijdende aan eene ruggemergsaandoening, bovendien sedert korten tijd vóór hare opname en gedurende haar verblijf op de kliniek klachten uitte over hevige pijnen in de leverstreek; de oorzaak dier pijnen werd eerst door de sectie in het licht gesteld: ze bleken toen afhankelijk te zijn van eene carcinomateuse ont-aarding der lever, welke ont-aarding zich tevens als eene zelfstandige, primaire kennen deed.

In de litteratuur zijn slechts weinige gevallen van primair levercarcinoom opgeteekend, ja, het voorkomen

daarvan wordt door sommige schrijvers betwijfeld, door anderen zelfs ontkend. Naar het mij voorkomt, evenwel ten onrechte, al moet ook toegegeven worden, dat de nauwkeurigheid van bijna alle observatiën te wenschen overlaat. Aan de meeste ontbreekt eene eenigszins uitvoerige beschrijving van den mikroskopischen bouw van de voorhandene nieuwvorming. De histogenese van het primaire levercarcinoom werd in allen gevalle slechts door zeer enkelen bestudeerd: de daarbij verkregene resultaten zijn alles behalve eensluidend.

Eene beschrijving van boven bedoeld ziektegeval, vergezeld van een onderzoek naar den bouw en de genese van dat primaire *Carcinoma hepatis* scheen mij derhalve als onderwerp voor een academisch proefschrift niet ongeschikt.

Eene geschiedenis van onze kennis van het carcinoom zoude kunnen gelden als een beknopt overzicht van de geschiedenis der pathologische anatomie zelve; en reeds eene beredeneerde opsomming van de definities, door de verschillende auteurs van dat begrip gegeven, zou ons eenigermate een beeld vertoonen van de wijze van opvatting en van de methode van onderzoek dier opvolgende reeks van schrijvers.

Eene eenigszins uitvoerige historische behandeling van mijn onderwerp zou dan ook vrij wat ruimte beslaan en voor deze verhandeling te ver leiden, en bovendien zoude zij hier misplaatst zijn, omdat herhaaldelijk, zoo in monographiën over het onderhavige of een aanverwant onderwerp, als in de verschillende leerboeken der pathologische anatomie zeer verdienstelijke kritisch-historische overzichten van onze kennis van het carcinoom zijn in het licht gegeven.

Het historische gedeelte van dit proefschrift zal zich dan ook uitsluitend bepalen tot eene kritische beschouwing van eenige verhandelingen over hetzelfde onderdeel der pathologische histologie, die misschien eenigszins willekeurig gekozen zullen schijnen, doch op welke ik mijne opmerkzaamheid had gevestigd, omdat ze in verscheidene leerboeken werden aangehaald. Dat gedeelte maakt dan ook allerminst aanspraak op eenige volledigheid.

Met te meer reden, omdat het onderzoek naar de genese der neoplastische tumoren voorzeker tot de moeilijkste hoofdstukken der pathologische histologie behoort, roep ik met vertrouwen de welwillende toevriendheid mijner beoordeelaars in.

Het is mij een aangename plicht, te dezer plaatse mijnen innigen dank en mijne meest oprechte hoogachting te betuigen aan den Hoogleraar KUHN voor de uitstekende leiding en de onwaardeerbare hulp, door Z. H. G. bij de samenstelling van dit proefschrift zoo welwillend aan mij verleend!

Den Hoogleraar TALMA breng ik mijnen welgemeenden dank voor de bereidwilligheid, waarmede Z. H. G. op zich nam, mijn Promotor te zijn!

Ten aanzien der ziektegeschiedenis kunnen wij kort zijn.

Omtrent vroeger doorgestane ziekten leerde de anamnese alleen, dat patiënte, eene ongehuwde vrouw van 46jarigen leeftijd, vóór ongeveer twee en een half jaar aan *Rheumatismus articulorum* had geleden.

Ongeveer in het midden der maand Juli 1878 kreeg de patiënte hevige pijnen, die voornamelijk haar zetel hadden op eene plaats van het rechter hypochondrium, in de verlengde mamillairlijn een paar vingerbreed onder den rand der ribben gelegen; de pijnen straalden uit naar de regio epigastrica, en werden bij drukking aanzienlijk heviger. Bovendien klaagde de patiënte over gebrekkigen eetlust en moeielijke defaecatie.

De verdere afwijkingen, die de lijderes vertoonde op het gebied van de motiliteit en de sensibiliteit moesten op rekening gesteld worden

van de gelijktijdig voorhandene ruggemergsaan-
doening, eene *chronische myelitis*, terwijl de zoo
even vermelde symptomen, zoo als nader nog
zal blijken, gegronde redenen gaven tot de onder-
stelling van eenig ziekteproces in de lever, waar-
van de aard echter durante vita niet vastgesteld
konde worden.

Bij de opname bleek de patiënte eene krachtig
gebouwde vrouw te zijn; ze zag er zelfs goed
gevoed uit. Behalve door hevige pijnen in de
regio hypochondriaca dextra, werd ze ook nog
voortdurend gekweld door heftige pijn in de
lendenstreek en in den rug.

Physisch onderzoek toonde aan, dat de lever-
demping alleen in de richting der mamillairlijn
in geringe mate vergroot was; terwijl de geheele
leverstreek bij de percussie pijnlijk bleek te zijn.

In de eerstvolgende dagen namen de pijnen in
het rechter hypochondrium in intensiteit toe, en
leed patiënte veel aan benauwdheden; al spoedig
ving ze aan, belangrijk te vermageren, hetgeen op
rekening gesteld werd van aanhoudende koortsen,
waaraan ze nu begonnen was te lijden. Tevens
begon zich een langzaam voortschrijdende decu-
bitus te vertoonen.

In de eerste helft der maand September werd
deze omvangrijker, terwijl de pijnen in de lever-
streek, de koortsen en de vermagering voortduur-
den, en de eetlust toen nagenoeg verdwenen was.

In de laatste helft dier maand werden de pijnen in de rechter regio hypochondriaca buitengewoon hevig; behalve voortdurend door benauwdheid werd de patiënte voorts nog gekweld door braken; de emaciatie nam steeds meer en meer toe.

Patiënte bezweek op den 27^{sten} September.

De op den 28^{sten} September door den Hoogleeraar KUHN verrichte obductie leverde, afgezien van de bevindingen, die betrekking hadden op het medullairlijden der patiënte (myelitis diffusa chronica), in hoofdzaak de navolgende resultaten op.

Het onderhuidsche celweefsel is overal vrij van oedemen.

De ligging der buikorganen is normaal, de buikholte bevat geen vrij vocht.

Het gewelf van het diaphragma reikt rechts tot aan de vierde rib, en links tot in de vierde intercostaalruimte.

In de rechter-pleuraholte bevindt zich eenig licht-troebel serum, de linker long is op enkele plaatsen door oudere schijnvliesen aan den borstwand vastgehecht; in den linker borstvlieszak wordt geen vrij vocht gevonden.

Het hart en de longen vertoonen noch aan

de oppervlakte, noch op de doorsneden eenige noemenswaarde veranderingen. 1).

De milt is klein en vrij vast, hare kapsel is gerimpeld, grijs, de pulpa is roodgrijs; het trabeculair weefsel is licht verdikt, er zijn in de milt geen haardprocessen voorhanden.

De bijnieren zijn normaal.

De capsula adiposa der nieren is vrij dik, aan beide nieren is de adhaesie tusschen capsula fibrosa en buitenvlakte der nier op verschillende plaatsen zeer ongelijk, de oppervlakte der nieren is hier glad, dáár fijnhobbelig, en licht-roodbruin van kleur, met speldeknopgroote, gele, ondoorzichtige vlekjes, die bij insnijding van het orgaan blijken te beantwoorden aan gelijksoortige kleine haarden, waarvan enkele centraal een druppel etter bevatten.

Het slijmvlies van het nierbekken is gezwollen en bloedrijk.

De geheele oppervlakte van het slijmvlies der

1) Omdat het den lezer misschien wenschelijk voorkomt, dat de toestand van hart en longen nauwkeuriger opgegeven ware, wensch ik hierbij op te merken, (hetgeen later ontdekt werd), dat door eene willekeurige handeling van den scribent het sectie-protocol onvolledig is geworden op sommige punten, gelukkig slechts op zoodanige, die voor onze beschrijving van ondergeschikt belang zijn. Professor KUHN had bovendien voor zich zelve omtrent de leveraandoening eene korte beschrijving opgemaakt, die met het daaromtrent in het protocol opgeteekende in hoofdzaak volkomen overeenkwam, en door hem ons ten gebruike werd afgestaan.

pisblaas vertoont de sporen van eene cystitis purulenta, met sommige diphtheritische plekken.

De lever is eerder klein dan groot, en door eene snoergroeven vervormd; deze verloopt aan de convexe zijde dwars over de rechter- en over een gedeelte der linkerkwab, op hare grootste breedte is ze drie vingerbreed van den scherpen rand der eerste verwijderd; de overigens niet verdikte leverkapsel is, zoo ver deze groeven reikt, ter breedte van nagenoeg twee vingerbreed, verdikt.

De lever is vast en elastisch. Ter rechterzijde van het ligamentum suspensorium vindt men aan de convexe oppervlakte eene ruim guldengroote, iets promineerende, maar centraal licht ingevallene, in de snoergroeven gelegene, grijswitte plek; aan deze beantwoordt op de concave vlakte der lever eene nagenoeg kwartguldengroote, meer geelwitte, iets sterker promineerende, maar overigens gelijksoortige plek.

Op doorsnede is de lever geel-grijsbruin van kleur, en haar acineuse bouw nergens duidelijk te herkennen; de boven beschrevene plekken blijken nu gedeeltelijk den omtrek te vormen van eenen nauwelijks walnoot-grooten, zeer vasten knobbel, die op doorsnee wit tot geelwit van kleur, tevens enkele blauwroode vlekjes vertoont, voorts droog en vast is. Terwijl deze knobbel in het midden min of meer fibreus van bouw

schijnt te zijn, is aan zijne randen, makroskopisch althans, eene bepaalde structuur niet te herkennen.

Deze hoofdtumor wordt door een aantal speldeknoop- tot mosterdzaad groote, bijna kogelronde en grijswitte knobbeltjes omgeven, die, op groo- teren of kleineren afstand gelegen, door naar het schijnt onveranderd leverweefsel van genen ge- scheiden, doch allen minder dan centimeter-ver- daarvan verwijderd zijn.

De leverkapsel en hare serosa zijn boven den knobbel aan de convexe zijde sterker nog dan elders in de snoergroeven verdikt, en met de massa van den hoofdtumor als het ware inééngesmolten.

Eéne enkele in de porta hepatis gelegene lymph- klier heeft de grootte van eene kleine boon, is grijswit en vast, en doet zich op de doorsnede min of meer fibreus voor.

De galblaas heeft normaal dikke, door gal ge- imbibeerde wanden, en bevat evenmin als de grootere galbuizen concrementen; haar slijmvlies vertoont zeer duidelijk de gewone reticulaire teek- ning, is volkomen gaaf en nergens verdikt.

De wanden der levertaten (hoofdvertakkingen van de vena portae, arteria hepatica en venae hepaticae) zijn zonder veranderingen.

De ductus choledochus is doorgankelijk.

De maag is door rigor mortis gerimpeld; haar slijmvlies is grijs, gezwollen maar gaaf, met enkele onregelmatige witte vlekjes, die door dicht bijeen

staande kleine stipjes van dezelfde kleur gevormd worden, welke in het weefsel gemakkelijk verschuifbaar zijn.

De pylorus is niet verdikt, en het slijmvlies is daar volkomen gaaf even als in het duodenum.

De slijmvlies-plooien van het jejunum zijn vrij sterk ontwikkeld; overigens is het slijmvlies glad en gaaf, niet gezwollen, en geheel door gal gekleurd. — Aan het ileum zijn geen veranderingen te bespeuren.

Het slijmvlies der dikke darmen is, hoewel licht gezwollen, overal gaaf, nergens lokaal verdikt; de serosa van het darmkanaal is onveranderd.

Het pankreas is uitwendig grofkorrelig, nergens verhard, of eene van de norm afwijkende teekening vertoonende; slechts aan den bovenrand is het iets vaster en rooder van kleur; de doorsnede vertoont echter ook daar normale teekening.

Uterus en Ovaria zijn normaal.

Op grond van de door het makroskopische onderzoek bij deze obductie verkregene uitkomsten werd o. a. gediagnosticeerd de aanwezigheid van een *primair levercarcinoom*. Wel gaf men gaarne toe, dat deze diagnose eerst door een volledig mikroskopisch onderzoek ten volle gerechtvaardigd konde worden, maar van den anderen kant stond het vast, dat de in de lever gevondene veranderingen moeielijk als eene secundaire tumorvorming te beschouwen waren: er waren toch in het lichaam geene woekeringen geconstateerd, behalve die in de lever, en wellicht eene, in eene der portale lymphklieren. Het was voorts uiterst onwaarschijnlijk, dat aan die tumorvorming eene andere benaming dan die van „*carcinoma*” zoude kunnen worden toegekend.

Ten aanzien van dit laatste kunnen wij kort zijn; nagenoeg alle kenmerken van carcinoom-

vorming waren hier in de lever aanwezig, wij behoeven slechts te wijzen op:

1°. de aanwezigheid van één hoofdknobbel en talrijke veel kleinere bijknobbels;

2°. het ontbreken van een kapsel daaromheen;

3°. het aspect der sneêvlakke, waar de meer centraal gelegene massa fibreus was, het meer peripherisch gelegene gedeelte eene niet te omschrijven teekening vertoonde;

4°. de verdieping, die boven het centrum van den hoofdtumor gevonden werd;

5°. het melksap, dat hoewel in uiterst geringe hoeveelheid verkregen werd;

6°. de consistentie van den knobbel.

Wel ging met dat alles eene vrij scherpe begrenzing van de zieke gedeelten ten opzichte der gezonde (althans niet in woekering overgegane) gepaard, maar ieder weet, dat aan deze omstandigheid slechts weinig gewicht kan gehecht worden. Hoe dikwerf blijkt niet bij mikroskopisch onderzoek, dat de scherpe begrenzing slechts in schijn bestond!

Het zou echter noodeloos zijn, bij dit gedeelte der diagnose nog langer stil te staan, immers bij mikroskopisch onderzoek van de vergroote en vastere lymphklier, aan het versche praeparaat verricht, werd te dezen aanzien een volkomen afdoend resultaat verkregen.

Daarbij bleek, dat het stroma dezer klier even

als hare kapsel belangrijk fibreus verdikt was; terwijl de follikels, in hoofdzaak atrophisch geworden, hier en daar zelfs verloren gegaan waren. In het dichte fibreuse, weinig kernrijke weefsel, dat de hoofdmassa van het object vormde, vond men niet weinige, grootere en kleinere holten; enkele spleetvormig, andere wijder, maar onregelmatig van gedaante.

De wanden dier holten vormden één geheel met de fibreuse massa, zoodat ze het voorkomen hadden, als waren ze in deze laatste uitgegraven.

De holten zelve waren opgevuld met een grooter of kleiner aantal (soms slechts een paar) matig groote, min of meer polygonale cellen; wier lijf, vrij helder en doorzichtig, een vrij groóten en ronden kern herbergde, die zich als een blaasje voordeed, waar binnen een groote ronde nucleolus gelegen was.

De verschillende cellen met elkaar vergelijkende, konde men eene tamelijk sterk in het oog springende polymorphie constateeren, die evenwel slechts op verschil in omtrek berustte. In geene der kleinere cellen werd meer dan één kern gevonden; slechts in enkele veel grootere cellen werden twee dicht bijeen gelegene aangetroffen.

De cellen blijken aan den wand der holten niet vastgehecht te zijn, en onderling slechts losjes samen te hangen. Want de holten, die door de snede geopend waren, werden soms geheel ledig

gevonden; bevatten meestal slechts enkele losliggende — wellicht uit het vocht daarheen gedrevene — cellen, en waren althans nimmer daarmede geheel gevuld; evenmin waren deze cellen in de holten zóó gerangschikt, dat men daaruit eene bekleeding van den wand met deze had kunnen afleiden. Daarentegen dreven in het omgevende vocht, behalve vele afzonderlijke, een groot aantal saamgehoopte cellen; deze celconglomeraten bestonden uit drie tot twaalf en meer cel-individuën.

Bloedvaten waren slechts in het stroma, niet in de alveolen te vinden.

In de bedoelde lymphklier was dus de normale bouw over het grootste gedeelte van het orgaan geheel verdwenen, en door een alveolair, uit fibreus weefsel gevormd stroma vervangen, in welks mazen celhoopen gelegen waren, die met den wand dier holten niet te samen hingen, en die onderling losjes vereenigd waren, en eindelijk waren de bloedvaten in hunne verspreiding beperkt tot het stroma-weefsel.

Daar nu de lymphklieren volgens bijna alle schrijvers niet primair aan carcinomateuse ont-aarding onderhevig zijn, en de vorm van carcinoom, waarbij het fibreuse stroma de hoofdmassa van het geheel vormt, tot nu nimmer als primaire aandoening der lymphklieren is waargenomen, zoo mag uit de ont-aarding dezer klier

omtrent den aard der in de lever aanwezige veranderingen besloten worden.

Wij mogen dus zeggen: in ons geval bestond *carcinoma hepatis*, dat tot het optreden van eene soortgelijke aandoening in ééne der naburige lymphklieren geleid had, dat dus het stadium der metastasen-vorming reeds was ingetreden.

Er blijft dus slechts over, de vraag te beantwoorden, of het woekeringsproces in de lever primair was opgetreden, dan wel zich daarin eerst genesteld had, nadat het reeds in eenig ander orgaan korteren of langeren tijd bestaan had; m. a. w. had men hier een z. g. primair, dan wel een secundair levercarcinoom voor zich?

Deze quaestie moet eenigszins uitvoerig behandeld worden, al is het ook, dat het makroskopisch onderzoek in de overige organen geene afwijkingen had doen kennen, die als carcinoma-teuse ontaarding beschouwd konden worden.

Het is toch boven elken twijfel verheven, dat de metastatische tumoren juist in de lever dikwerf eenen omvang verkrijgen, die verre dien van den primairen tumor overtreft.

En niet alleen voor die secundaire tumoren, die door metastase in den waren zin des woords ontstonden, geldt dat; maar ieder, die meermalen in de gelegenheid is geweest om de veranderingen na te gaan, die in de lever optreden, wanneer een *carcinoma ventriculi*, na het tot stand komen

van adhaesiën, per continuitatem op de lever overgaat, zal weten, tot welke aanzienlijke woekering der carcinomateuse massa's het in het leverweefsel komen kan, bij extensief zeer geringe veranderingen van den maagwand.

Het is dus niet ondenkbaar, dat het een of ander carcinomateus gedegeneereerd plekje, dat bij minder nauwkeurig onderzoek gemakkelijk over het hoofd konde gezien worden, b. v. in den wand van maag of darmkanaal, of in de omgeving misschien van de lever, het punt van uitgang zoude geweest zijn van de zoo in- als extensief toch stellig wel aanzienlijke veranderingen in dit laatstgenoemde orgaan.

Wij hechten er dus bijzonder aan, te verzekeren, dat het onderzoek van alle organen, die hier eenigermate in aanmerking konden komen, althans met meer dan gewone zorg is verricht. Men stelde het grootste wantrouwen in eigen waarneming, en onderzocht ten overvloede, met het mikroskoop gewapend, verschillende punten, waarvan het bekend is, dat ze bij voorkeur het uitgangspunt worden van carcinoomvorming; ook al was makroskopisch daaraan niet de minste, of althans geen hier ter zake doende verandering te bespeuren.

Zoo werd de maagwand in zijn pylorusgedeelte op verschillende doorsneden onderzocht, eveneens de valvula Bauhini; het resultaat van dat onder-

zoek was ten aanzien der carcinoomvorming volstrekt negatief.

We behoeven hier nauwelijks in te lasschen, dat de geelwitte stipjes, die in het maagslijmvlies gevonden waren, met het woekeringsproces in de lever allerminst iets hadden uit te staan: het waren eenvoudig gasbelletjes, die, onder den invloed van het ontbindingsproces ontstaan, in de losse submucosa der maag gelegen, het slijmvlies van den maagwand min of meer hadden opgelicht.

De meerdere vastheid en roodheid van den bovenrand van het pankreas konde, dewijl overigens de normale teekening ook dáár bestond, stellig niet als het begin van de carcinomateuse ontaarding beschouwd worden. Primair carcinoom van het pankreas is misschien nog zeldzamer waargenomen, dan de analoge aandoening der hepar. En zoo ook al (zoo als reeds opgemerkt is) de secundaire tumoren juist in de hepar niet zelden eenen meerderen omvang vertoonen, dan de primaire, — de bijzondere vorm van carcinoma, hier aanwezig, gaf het recht om aan te nemen, dat de veranderingen althans niet met groote snelheid zich ontwikkeld hadden: de hoofdtumor immers was zeer vast, leverde weinig melksap, en werd zelfs grootendeels fibreus van bouw bevonden. Onder zoodanige omstandigheden lag het stellig voor de hand, niet aan te nemen, dat

de primaire aandoening gedurende den geheelen tijd van haar bestaan slechts zóó geringe veranderingen teweeg gebracht zoude hebben, dat de makroskopische teekening der sneëvlakte van het orgaan, waarin ze zich bevond, ongeschonden zoude gebleven zijn.

Het hier geuite vermoeden, omtrent de afwezigheid van carcinoom in het pankreas, werd door mikroskopische coupes van het versche praeparaat afdoende bevestigd.

Het blaas- en nierlijden, dat in casu voorhanden was, vond zonder twijfel zijnen oorsprong in de tevens aanwezige ruggemergsaandoening.

De nieren vertoonden een groot aantal etterhaardjes, die in verweeking begonnen over te gaan; benevens niet minder talrijke, volkomen soliede haardjes, die gemiddeld wellicht iets kleiner waren, maar die zich, zoo door uiterlijk als wijze van voorkomen, als de voorloopers der eerstvermelde kenmerkten. Niets deed hier ook in het minst aan tumorvorming denken.

Het slijmvlies der blaas was gezwollen, troebel, en op enkele plaatsen met eenig grijswit beslag bedekt, dat als eene min of meer samenhangende laag verwijderd konde worden (cystitis diphtheritica); het slijmvlies of de wand vertoonden echter nergens veranderingen, die met carcinoomwoeking in verband konden worden gebracht.

Eindelijk: de aandoening van het ruggemerg

berustte op veranderingen, die geheel zelfstandig waren, en bij onderzoek bleken, volstrekt niet van carcinomateusen aard te zijn.

Dat alles konde ons dus slechts in de overtuiging, dat we hier met een primair levercarcinoom te doen hadden, versterken; maar het spreekt wel van zelve, dat, wanneer men in het algemeen de prioriteit van eenig levercarcinoom met absolute zekerheid wenscht te bewijzen, men minstens voor alle klierachtige organen, voor de huid en elk slijmvlies in het bijzonder, door mikroskopisch onderzoek, zoude moeten kunnen constateeren, dat daarin carcinoomvorming niet bestond.

Feitelijk is echter een dergelijk onderzoek onmogelijk: we mogen ons derhalve gelukkig achten, dat in het onderhavige geval verschillende omstandigheden ons toelaten, om ook zonder zoodanige wijdloopige en toch altijd onvolledige investigatiën aan onze opvatting eene zoo hooge mate van waarschijnlijkheid toe te kennen, dat wij die uit een practisch-wetenschappelijk oogpunt met zekerheid kunnen gelijkstellen.

Onder die omstandigheden rekenen wij niet de bijzonderheid, dat de hoofdtumor door een aantal kleinere knobbeltjes op geringen afstand omgeven was; het komt ons namelijk voor, dat daaruit al zeer weinig ten aanzien van het primaire der aan-

doening kan worden afgeleid. Het staat immers vast, dat ook secundaire gezwellen door disseminatie in omvang kunnen winnen, — dat het proces, hetwelk aan het optreden althans van bepaalde soorten van tumores ten grondslag ligt, zich op die wijze te midden van parenchymateuse organen kan uitbreiden.

Wij kunnen hieraan nog de opmerking toevoegen, dat de aanwezigheid van dergelijke kleinere tumoren, gegroepeerd rondom éénen hoofdtumor, zelfs niet eens altijd het recht geeft, tot disseminatie te besluiten. Wanneer ook door embolie van losgescheurde gezwelfragmenten op de eene of andere plaats secundaire tumoren d. i. metastasen, kunnen ontstaan, — dan moet erkend worden, dat door den schok op het oogenblik, waarop de embolus in aanraking komende, b. v. met een zoogenaamd vaatspoor, gedeelten van het oorspronkelijke fragment kunnen loslaten, die dan eerst verderop gestuit zullen worden. Ook zal, wanneer de embolus op eenig punt tot stilstand gekomen is, doch overigens nog steeds door stroomend bloed omspoeld wordt, door dit laatste daarvan een aantal fijne partikeltjes kunnen worden afgeschuurd.

Hoe de bijknobbeltjes, die nu door den invloed van de partikeltjes van den embolus ontstaan zullen, rondom den hoofdtumor in zulk een geval gerangschikt zullen zijn, laat zich vooraf niet

nauwkeurig bepalen. Het is evenwel duidelijk, dat de wijze van vaatvertakking in het gebied, waarbinnen de embolus bekneld is, daarop van overwegenden invloed zal zijn. Dat ze zich steeds aan de peripherie van den hoofdtumor zullen bevinden, is natuurlijk à priori zeker; tevens kan men als regel aannemen, dat ze altijd in grooten getale zullen voorhanden zijn,

Hoe nu ondanks dat alles sommige schrijvers 1) in de aanwezigheid van éénen of slechts een paar hoofdknobbels en een groot aantal kleine bijknobbels een onderscheidend kenmerk hebben kunnen vinden voor het primaire levercarcinoom tegenover het secundaire, is ons niet recht duidelijk.

De bijzondere vorm van carcinoma en de zoo eigendommelijke zetel van het gezwel vergemakkelijken echter in ons geval, naar het ons voorkomt, ten zeerste het betoog van de juistheid der diagnose: *primair levercarcinoom*. Zonder ten aanzien van hetgeen later volgen zal, in bijzonderheden te treden, kunnen we nu reeds mededeelen, dat het mikroskopisch onderzoek geleerd heeft, dat de levertumor, geheel in overeenstemming met het makroskopisch aspect, den naam van „*carcinoma*

1) NAUNIEN, PERLS, KLEBS; de laatste zegt o. a. in zijn Leerboek der Pathologische Anatomie: „Als Hauptkennzeichen der primären Leberkrebsse kann man die Entwicklung eines mächtigen Mutterknotens betrachten, neben welchen sich zahlreiche kleinere Tochterknoten vorfinden.“

fibrosum, atrophicum, scirrhus” ten volle verdient.

Inderdaad bestond de massa van den hoofdtumor althans grootendeels uit dicht en dor fibreus weefsel. Zulk weefsel nu wordt zeer stellig niet binnen korten tijd geproduceerd, en men kan dus met alle recht veronderstellen, dat (aangenomen, dat de veranderingen in de lever secundaire gezwelvormingen waren) de primaire aandoening aan nauwkeurig onderzoek, zelfs wanneer zich dit tot makroskopische inspectie en tot palpatie bepaald had, reeds wegens haren omvang en hare consistentie, of wegens de veranderingen, die zij, na min of meer tot genezing geraakt te zijn, achtergelaten had (KLEBS), niet ontsnapt zoude zijn; men mag dit met te meer recht aannemen, niet alleen omdat de levernieuwvorming zelve niet snel gegroeid kan zijn; maar vooral ook omdat het bekend is, dat eigenlijke metastasen — en daarvan kan hier toch slechts sprake zijn — bij den scirrhus bijna altijd eerst in latere perioden gevormd worden.

Dat de lever-degeneratie echter inderdaad niet door eene soortgelijke in eenig ander deel van het lichaam was voorafgegaan, kan eindelijk nog worden afgeleid uit haren eigenaardigen zetel; metastasen kunnen wel is waar op elk punt van eenig orgaan, mits overigens de voorwaarden voor hare ontwikkeling gegeven zijn, optreden;

maar wanneer de geheele lever overigens vrij wordt gevonden, en slechts een zeer beperkt gedeelte daarvan, juist daar gelegen, waar men redenen heeft om aan te nemen, dat het orgaan aan de meeste mechanische insulten is blootgesteld, 1) lijdende wordt bevonden; wanneer men, in één woord, vindt, dat juist dat gedeelte van het leverparenchym 2), dat onder eene snoergroëve en onmiddellijk naast het ligamentum suspensorium hepatis ligt, de eenige plaats is, waar carcinomateuse ontaarding wordt gevonden, dan kan men slechts weinig wederstand bieden aan den indruk, dat tusschen deze veranderingen en haren zetel een inniger verband bestaat, dan tusschen de aanleiding der metastatische gezwellvorming en hare localisatie denkbaar is.

1) KLEBS deelt in zijn handboek mede, ook een geval van primair levercarcinoom te hebben waargenomen, waarin de tumor zich bevond op de aanhechtingsplaats van het ligamentum suspensorium.

CRUVEILHIER, over de zitplaats van primair levercarcinoom sprekende, zegt: *«Le voisinage de l'insertion du ligament suspenseur passe en première ligne comme lieu d'élection de la dégénérescence.*

Aan deze beide voorbeelden zouden nog verscheidene andere kunnen worden toegevoegd.

2) Hier zij opgemerkt, dat kanker-metastasen in de hepar, gewoonlijk niet onder de snoergroëve voorkomen, stellig niet bij voorkeur; we hebben althans een paar maal levers gezien, die eene snoergroëve droegen, en wier parenchym, hoewel volgepropt (*sit venia verbo*) met metastatische carcinoomknobbels, onder de snoergroëve daarvan geheel vrij was gebleven.

Wij hopen, dat bovenstaande opmerkingen, in onderling verband beschouwd, voldoende zullen zijn, om den lezer in onze overtuiging te doen deelen, dat de diagnose „primair levercarcinoom” in ons geval op eenen aan zekerheid grenzenden graad van waarschijnlijkheid aanspraak kan maken.

Het behoeft geen betoog, dat voor het klinische gedeelte van de kennis van het primaire levercarcinoom het beschrevene geval geene zeer schitterende gegevens kan opleveren; de complicatie met het medullairlijden maakt het voor tal van symptomen onzeker, van welke der beide aandoeningen zij afhankelijk gesteld moeten worden.

Toch kunnen wij met tamelijke zekerheid de navolgende verschijnselen op rekening van het leverlijden stellen:

de hevige en wel voortdurend in hevigheid toenemende pijnen in het rechter hypochondrium, waarvan de zetel ongeveer beantwoordde aan de aanhechtingsplaats van het lig. susp. hepatis; die pijnen waren omstreeks twaalf weken vóór den dood der patiënte begonnen op te treden, en het schijnt wellicht niet al te gewaagd om aan te nemen, dat op dat tijdstip de leveraandoening wel niet ontstaan zal zijn, maar dan toch zich meer is gaan uitbreiden;

de geringe eetlust en het braken, en diensvolgens ten deele ook de emaciatie, kunnen aan

het carcinoom worden toegeschreven, al is het niet te ontkennen, dat die samenhang niet met zekerheid gebleken is.

De continueele koorts en de daarmede gepaard gaande emaciatie kunnen zeer wel door de leveraandoening veroorzaakt zijn; het is toch bekend, dat in de litteratuur eenige gevallen zijn vermeld, waarbij voortdurend hooge temperatuur de ontwikkeling van een primair levercarcinoom vergezelde.

Omtrent de pathogenese dier continue koorts verkeert men evenwel voorloopig nog geheel in het duister; in allen gevalle mogen ze volstrekt niet op ééne lijn gesteld worden met de zoogenaamde „*fièvre hépatique*” der Fransche schrijvers, die hare oorzaak vindt in de stagnatie van galbestanddeelen. Deze wordt wel is waar in verband daarmede bij de meest verschillende processen in de lever waargenomen, maar heeft steeds een sterk uitgedrukt intermitteerend resp. remitteerend karakter.

Het is misschien niet overbodig, hier op te merken, dat de in ons geval aanwezige koorts zich reeds vertoond had, vóór dat enig verschijnsel van decubitus voorhanden was.

De ruggemergsaandoening, de koorts en de emaciatie zullen wel allen tot het tot stand komen van den decubitus hebben bijgedragen.

Aan de uitvoerige beschrijving van de door ons vervaardigde mikroskopische praeparaten zullen wij thans laten voorafgaan eene analyse van eenige der meest merkwaardige verhandelingen over het onderwerp, dat ons bezig houdt.

NAUNYN 1) onderzocht een primair carcinoom van de lever en den wand der galblaas bij eene vrouw op 45jarigen leeftijd overleden; in de lever bevonden zich talrijke carcinoomknobbels van verschillende omvang, afwisselende tusschen de grootte van een' speldeknop en eene walnoot. Door Professor KLEBS, die de sectie had verricht, was in geen enkel orgaan verder eenige carcinomateuse ontaarding gevonden.

Bij de patiënte had gedurende verscheidene maanden icterus bestaan, ten gevolge van eene tevens bestaande

1) Archiv. v. REICHERT en DUBOIS REYMOND. jg. 1866. pag. 717.

volkomene afsluiting van den *ductus choledochus* door eenen galsteen. Het geheele parenchym der lever was intens icterisch gekleurd. De verschillende tumoren weken zoo in omvang, als in hardheid en saprijkheid zeer van elkander af; doch waren vrij gelijkmatig door het geheele leverparenchym verspreid.

De grootere en kleinere tumoren waren onderling verbonden door helder gekleurde strepen, die met de voortzettingen der *Capsula Glissonii* verliepen, en waarin bij onderzoek verwijde galbuisjes bleken aanwezig te zijn. NAUNYN bewees dit, zoowel door het mikroskopisch onderzoek, als door ze althans gedeeltelijk te vullen met eene kleurstof, die door de grootere galbuizen geïnjecteerd werd. Die verwijde buisjes waren vaak met eene geelachtige op gal gelijkende massa gevuld, en waren in zijne praeparaten alleen te vinden in die gedeelten der lever, waarin tevens de carcinomateuse woekering bestond.

De epitheliumcellen, die de wanden dier verwijde galbuisjes bekleedden, waren veel grooter en hadden belangrijk grootere kernen dan die der normale galbuizen van dezelfde orde: ze hadden tevens eene eenigszins andere gedaante. Het bindweefsel, dat deze buisjes en de haar begeleidend portavenen omgaf, was nagenoeg normaal.

NAUNYN kon zulk een verwijd galbuisje herhaalde malen vervolgen tot aan den rand van een der kleine knobbeltjes, waarin het dan bleek zich te openen. Niet altijd echter was dit mogelijk. Het is voorzeker opmerkelijk, dat hij zelf erkent, dat die overgang juist in het ter afbeelding ge-

kozen praeparaat niet bijzonder in het oog springt. We willen gaarne gelooven, dat de bedoelde verhouding in andere praeparaten duidelijker was. De in *Figuur 2. 1)* afgebeelde plaats kan ons evenwel slechts aan een gebogen verloop van het galbuisje, niet aan den overgang van dat galbuisje in den nabij gelegen alveolus doen denken.

Het bindweefsel der *Capsula Glissonii* was om de verwijde galbuisjes soms aanmerkelijk verdikt, en strekte zich met omvangrijke vertakkingen van verschillende afmetingen in sommige lever-acini uit; die strooken bindweefsel vormden te samen een maaswerk van alveolen, wier concave oppervlakte met een epithelium was bekleed, en wier holte ledig, of met eene geelachtige amorphe massa was opgevuld.

NAUNYN komt op grond van deze waarnemingen tot het besluit, dat het door hem onderzochte primaire levercarcinoom door eene woekering van de epithelium-cellen der galwegen was tot stand gekomen. Of ook levercellen daarbij tot carcinoomcellen waren overgegaan, laat hij in het midden, al scheen het hem ook, dat de levercellen onder vergrooting van haren kern en helder worden van haren korrelig-troebelen inhoud tot cellen van het neoplasma geworden waren. 2)

1) NAUNYN. l. c. Plaat XX.

2) NAUNYN. l. c. pag. 728.

Heeft NAUNYN inderdaad een geval van primair carcinoma hepatis onderzocht? Ziedaar eene vraag, waarover wij niet zullen twisten; want de gegevens voor hare beantwoording vereischt, ontbreken. Wij lezen slechts, dat Professor KLEBS de obductie verricht, en in geen ander orgaan eenig spoor van neoplasie bespeurd had. Ten aanzien hiervan mag men op KLEBS vertrouwen.

Volgens den bekenden regel: wie *a* zegt, enz. kunnen wij dus ook wel verder gaan, en *gelooven*, dat de knobbelvorming in den wand der galblaas, in NAUNYN's geval voorhanden, posterieur aan de woekering in de lever zelve geweest, dat deze laatste althans niet onder den invloed der eerste ontstaan is. Wenschelijk ware het misschien, dat een geval, hetwelk in de onderstelling van de juistheid der observatie, voorzeker van groote beteekenis zoude zijn, en waaraan dan ook velen, o. a. WALDEYER, een zeer groot gewicht gehecht hebben, ons *geloof* een weinig meer met rust liet.

Zonder in het minst iets te willen afdingen op de nauwkeurigheid van NAUNYN's onderzoekingen (men mag niet uit het oog verliezen, dat ze reeds in 1866 verricht werden), moeten wij toch bekennen, door hem niet ten volle overtuigd te zijn.

De schrijver geeft toe, den samenhang der galbuisjes met de carcinoom-alveolen — toch stellig zijn meest belangrijk resultaat — slechts

zelden te hebben kunnen constateeren; men is derhalve verplicht zich de vraag voor te leggen, of die verhouding regel dan wel uitzondering was; m. a. w. er dient althans overwogen te worden, of die galbuisjes niet secundair met het lumen der carcinoom-alveolen gemeenschap verkregen hadden.

Iets dergelijks schijnt ons ten minste niet zoo geheel ondenkbaar: wanneer een normaal galbuisje langs zulk een' alveolus verloopt, dan zal toch wel de mogelijkheid moeten worden toegegeven, dat beiden op de plaats van aanraking ten slotte kunnen ineen vloeien. Het is duidelijk, dat daarbij geenszins noodzakelijk het galbuisje in zijn verder verloop onkenbaar behoeft te worden.

We hebben, naar hetgeen we overigens omtrent den invloed van het carcinomateuse woekeringsproces weten, zelfs het recht, om tot zulk eene toedracht der zaken te besluiten. Hoeveel te eerder zal nu met verwijde galbuisjes iets soortgelijks kunnen geschieden!

Maar wordt die opvatting wellicht niet juist door de tevens bestaande verwijding der galbuisjes wederlegd? Wij gelooven dat niet: de geheele lever was in hooge mate icterisch gekleurd; wij hebben het recht, die verkleuring afhankelijk te stellen van galstuwning, veroorzaakt door de volkomene obstructie van den *ductus choledochus*, 1)

1) NAUNYN. l. c. pag. 725.

en kunnen ons slechts er over verwonderen, dat na een' icterus, die verscheidene maanden bestaan had, 1) de meeste galbuisjes normaal wijd bevonden werden. 2)

Over het ontbreken der verdere onder zulke omstandigheden gewone veranderingen van het leverweefsel spreken wij niet; dat er in zulk eene lever verwijde galbuisjes te vinden zijn, heeft naar ons voorkomt, niets opmerkelijks.

NAUNYN's beschrijving is evenwel niet volledig genoeg, om de door ons opgeworpen quaestie tot eene eindbeslissing te brengen. Wij moeten ons dus bepalen tot de gemaakte opmerkingen, die wellicht zullen hebben doen zien, dat zijne uitkomsten niet die mate van vertrouwen verdienen, als sommigen daaraan geschonken hebben.

1) NAUNYN. l. c. pag. 725.

2) Ibid. pag. 726.

Onder de opmerking, dat deugdelijk geconstateerde gevallen van primaire carcinomata van het leverparenchym zeldzaam zijn, beschrijft KLEBS 1) in zijn handboek een door hem op de obductie-tafel waargenomen geval aldus:

Het lijk eener 48jarige vrouw vertoonde eene donkerbruine icterische huidkleur; het vet- en spierweefsel was atrophisch; de peritoneaalzak bevatte veel heldere, gele vloeistof, in pleura-holten en pericardium bevond zich weinig vocht, de hartspier was donkerbruin en atrophisch.

De lever vertoonde aan hare convexe oppervlakte eene vlakke verhevenheid met eenen diameter van 13 centimeter, in welker midden zich het ligamentum suspensorium vasthechte; eene soortgelijke verhevenheid bevond zich aan de benedenvlakte, juist achter de galblaas; aan die verhevenheden beantwoordde een groote tumor, door de geheele dikte van het leverweefsel heen zich uitstrekkende; en bestaande uit een vast bindweefselstroma, waarin talrijke alveolen met vettig gedegenereerde cellen.

In den omtrek van dien hoofdknobbel bevonden zich

1) KLEBS, Handbuch der path. Anat.

talrijke secundaire knobbels, ten deele ook in vettige ontarding overgegaan, ten deele gecicatriseerd.

Het van tumorvorming vrije gedeelte der lever is donkergroen; de knobbels zijn zwak gekleurd.

De ductus choledochus, de ductus cysticus en de galblaas zijn met slijm, de ductus hepaticus en de galwegen in de lever met een bruin-groen vocht (gal) gevuld.

Er bevonden zich talrijke miliaire carcinoomknobbeltjes in het peritoneum.

De milt en de nieren bevatten talrijke infarkten, die echter vrij van carcinomateuse woekering waren.

De maag en de darmen vertoonden geene noemenswaardige veranderingen.

De larynx en pharynx waren normaal.

Vagina en uterus, benevens rechter-ovarium waren normaal; in het linker-ovarium bevond zich een erwt-groot carcinoomknobbeltje.

De toestand der lymphklieren wordt door KLEBS niet nader aangeduid.

Omtrent den fijneren bouw en de genese van dit primaire levercarcinoom doet KLEBS geene uitspraak.

Schrijver's diagnose berust blijkbaar op de meerdere uitgebreidheid en het latere ontwikkelingsstadium van de tumoren in de lever, in vergelijking met de gelijksoortige neoplasiën in peritoneum en linker-ovarium.

De mindere uitvoerigheid dezer mededeeling weêrhoudt ons, daaraan eenige verdere opmerking toe te voegen.

De praeparaten van PERLS 1) waren ontleend aan een levercarcinoom in een geval, waarbij tevens eene gelijksoortige aandoening van longen en pleura, en eene carcineuse capillair-embolie der chorioïdea voorhanden waren.

De lever, in de lengte-afmeting zeer vergroot, bevatte talrijke ronde knobbels in de nabijheid harer convexe oppervlakte; midden in het leverparenchym en aan de concave oppervlakte bestonden slechts enkele en veel kleinere knobbels; de tumoren gingen zonder scherpe grenzen in het normale leverweefsel over.

PERLS kon in zijne doorsneden gemakkelijk vaststellen, dat zelfs in gedeelten van het orgaan, die tamelijk ver van de tumoren verwijderd waren, het bindweefsel, dat de poortadertakken begeleidde, kernrijk en verbreed was.

Die „periportale” woekering werd geleidelijk sterker en uitgebreider, naarmate de afstand van het onder-

1) PERLS. Beitr. zur Hist. des Lebercarc. V. A. Bd. LVI. jg. 1872.

zochte plekje tot eenen gezwelknobbel kleiner werd; aan de peripherie der tumoren omsloten die gewoekerde bindweefselstrooken ten deele verschillend groote groepen van levercellen, ten deele groepjes van cellen, die zich van de levercellen onderscheidden door zwak-korreligen inhoud, geringere grootte, meer cirkelvormige gedaante, door het ontbreken van pigment, en het dragen van één veel grooteren kern; eindelijk ontbrak bij deze cellen eene opene ruimte tusschen de afzonderlijke individuen; in enkele alveolen lagen te midden van de bedoelde cellen goed behouden gebleven levercellen (*sic*).

Ook uit meer centraal gelegen gedeelten der tumoren verkreeg hij doorsneden van alveolen, die behalve duidelijk kenbare carcinoomcellen ook een geringer aantal levercellen bevatten, meest aan den rand der alveoli gelegen, en die zich van de normale onderscheidden door meerdere grootte in ééne afmeting; tusschen deze vervormde levercellen bevonden zich dunne strookjes van onduidelijk vezelachtig bindweefsel; tusschen haar en de carcinoomcellen was geene tusschenstof voorhanden.

De alveolen werden overal door breede strooken fibrillair bindweefsel met langwerpige smalle kernen van elkaâr gescheiden gehouden; die strooken omvatten somwijlen ook langwerpige reeksen van levercellen, waartusschen geene carcinoomcellen geplaatst waren.

PERLS vond geene overgangen tusschen bindweefsel en carcinoomcellen. Evenmin konde hij aantoonen, dat de alveolen der gezwollen met praeëxisterende galbuizen samenhangen.

Op grond van dat alles trekt hij het besluit,

dat in zijn geval het ontstaan van het carcinoom, of althans de verdere uitbreiding daarvan, door eene periportale bindweefselwoekering werd voorafgegaan; deze leidde tot eene afsnoering (*Einsargung*) van grootere en kleinere onregelmatige groepjes levercellen, die door eene omzetting van deze laatsten tot carcinoomcellen gevolgd werd. De vermoedelijke oorzaak dier vervorming vindt hij in „Einfache Einsargung der Leberzellen durch wucherndes Bindegewebe oder gleichzeitige Einwirkung eines inficirenden resp. disponirenden Stoffes.”

Ten aanzien van NAUNYN's resultaten, die, zoo als we zagen, in de galbuisjes (*Gallengänge*) het uitgangspunt der carcinoomvorming had gezocht, merkt PERLS op, dat door de latere onderzoekingen van HERING de „*Gleichwerthigkeit*” van de levercellen en de epitheliën der galkanalen bewezen is. Mocht NAUNYN dus, zooals PERLS waarschijnlijk acht, met „*Gallengänge*” in casu niet de eigenlijke galbuizen, maar de levercellen bedoeld hebben, die als epithelium de capillaire uiteinden van bedoelde buizen omgeven, dan zoude zulk een gelijktijdig of opvolgend lijden van galbuisjes en levercellen niets bevreemdends meer hebben.

PERLS vermeldt nog uitdrukkelijk, dat bij de

omzetting der lever- tot carcinoom-cellen in het door hem onderzochte geval slechts vergrooting der kernen en helderder worden der steeds sterk korrelig-troebele cellichamen plaats greep. Die uitkomst verschilt niet onbelangrijk van die, welke FETZER-1) trouwens in een ander geval verkregen had.

FETZER heeft onder de leiding van SCHUEPPEL eene dissertatie geschreven over de histologie van den leverkanker, waaraan het onderzoek van een paar gevallen van primair levercarcinoom ten grondslag zoude liggen. Het is ons niet mogelijk geweest, dat geschrift ter inzage te verkrijgen: zelfs hebben wij nergens een meer uitvoerig referaat daaromtrent gevonden, wij kennen het derhalve tot ons leedwezen slechts uit hetgeen anderen daarover ter loops gezegd, of daaruit overgenomen hebben. Ofschoon wij daarbij niet langer kunnen blijven stilstaan, mogen wij toch niet verzwijgen:

1°. dat PERLS terecht of ten onrechte den primairen aard van de in bedoeld geval voorhandene leveraandoening wegens den citroengrooten omvang der galblaas in twijfel trekt;

2° dat FETZER tot de overtuiging gekomen is, dat het leverweefsel in carcinoomweefsel wordt omgezet door hypertrophie en vermenigvuldiging

1) FETZER. Beitr. zur. Hist. des Leberkrebses. Diss. Tub. 1868.

der levercellen, door samensmelting tot grootere, troebele en korrelige, maar kernvrije en kleurlooze protoplasmaklumpen, en door vernieuwde rangschikking van het protoplasma om kernen, die vermoedelijk afstammelingen der levercelkernen, maar in veel aanzienlijkeren getale voorhanden zijn.

Het onderzoek van PERLS is ook voor ons belangrijk genoeg, al heeft het ook volgens hem betrekking op secundair levercarcinoom. De daarbij verkregene uitkomst, dat de levercellen als zoodanig tot carcinoomcellen werden omgezet, zou daardoor slechts, dunkt ons, eene hoogere beteekenis verkrijgen; ja zelfs het recht geven tot conclusiën van zeer wijde strekking. Het is daarom zeer te betreuren, dat de hechtheid der grondslagen, waarop PERLS' beweringen steunen, min of meer te wenschen overlaat.

Hoe scherp ook de opeenvolgende behandeling der praeparaten met *Palladiumchloride* en *Karmijn* het lijmgevend deel der dan roode bindweefsel-massa's tegenover de geel tot bruin gekleurde lever- en carcinoomcellen (de laatste iets donkerder) deed afsteken: het kwam er, naar ons dunkt, minder op aan, daartusschen een scherp contrast in het leven te roepen, dan wel nauwkeurig den aard der verschillende cellen te bepalen.

Het is ons nu uit PERLS' beschrijving niet vol-

komen duidelijk geworden, op welke wijze hij daarbij te werk gegaan is.

Toch zoude eene enkele inlichting daaromtrent stellig niet overbodig geweest zijn. 't Is immers van algemeene bekendheid dat men bij het bepalen van de identiteit van cellen al zeer gemakkelijk op een dwaalspoor geraken kan; ja! het is niet te gewaagd om te zeggen, dat slechts onder bijzonder gunstige voorwaarden te dien opzichte zekerheid verkregen kan worden: dat die in het onderhavige geval voorhanden waren, blijkt evenwel niet.

Zoo kan, om maar iets te noemen, zelfs het uitgangspunt van het geheele lijden, naar het ons voorkomt, niet met zekerheid aangewezen worden.

PERLS schijnt zich dan ook bij de bepaling van den aard der cellen, die hem onder het oog kwamen, vooral zoo niet enkel door hare ligging, haren vorm en de verhouding der grootte van kern en cellichaam te hebben laten leiden; — altegader zeer bedriegelijke kenmerken.

Wij kunnen ons dan b. v. ter nauwernood voorstellen, hoe het hem gelukt is te weten te komen, dat de jonge met witte bloedlichaampjes in vorm en grootte overeenkomende, en in spleten van fibrillair weefsel gelegen cellen inderdaad carcinoömcellen waren.

Er zijn nu zelfs in zijn geval omstandigheden,

die, bedriegen wij ons niet, met de diagnose *Carcinoma* moeielijk overeen te brengen zijn.

Als wij vernemen, dat in het praeparaat alveolen gevonden zijn, die niet scherp begrensd waren, wier wand althans, zoo als in *Figuur 5 1)* der afbeeldingen, met groote, lang uitgerekte cellen geïnfiltréerd was, die niet noemenswaardig verschilden van die, welke zich binnen den alveolus bevonden, dan stuiten we reeds op eene bij carcinoom voorzeker min gewone verhouding.

Door HERING weten wij bovendien, dat de levercellen bij den mensch (ook bij den hond) met hare omgeving zeer losjes te samen hangen. — WALDEYER heeft den lossen samenhang tusschen de carcinoomcellen en de omliggende deelen als hulpmiddel ter onderscheiding van *Carcinoma* en *Sarcoma alveolare* doen kennen. — Onze twijfel aan de juistheid der diagnose *Carcinoma hepatis* in PERLS' geval wordt daarom sterker, als het blijkt, dat de boven besproken cellen door uitpenseelen niet verwijderd konden worden, maar ook daarna dwars in de alveolen bleven uitsteken.

Onze slotsom is dus: de omzichtigheid gebiedt, de uitkomsten van PERLS, aan wier waarde wij overigens volstrekt niet wenschen tekort te doen, bij het beoordeelen der genese van levercarcinoom buiten rekening te laten.

1) PERLS. l. c. *Plaat*. XIV.

2) WALDEYER. *Samml. klin. Vortr.* No. 33 pag. 118.

WEIGERT 1) verrichtte zijne onderzoekingen aan eene lever, afkomstig van een 54jarig man, bezweken na een lijden van ongeveer anderhalf jaar.

Het orgaan vertoonde in hoofdzaak de navolgende bijzonderheden: over de geheele oppervlakte der lever waren talrijke speldeknop- tot erwtgroote verhevenheden ordeloos verspreid. Sommige waren groenachtig van kleur, enkele meer rood, nog andere wit of geelwit; eene groep onregelmatige knobbels, ter weërszijde van het lig. susp. tot eene handpalmgroote massa bijeengedrongen, vertoonde slechts de beide laatste kleurschakeeringen.

Op doorsnede bleek, dat de witte verhevenheden, die aan de oppervlakte in het oog sprongen, beantwoordden aan tumoren, die in de massa der lever zelve waren ingedrongen, zoodat min of meer ronde, meestal scherp begrensde knobbels voorhanden waren.

1) WEIGERT. Ueber primäres Lebercarcinom. V. A. Band. LXVII. jg. 1876.

Ook op dieper gelegene plaatsen vond WEIGERT in het leverparenchym dergelijke knobbels, die tot de grootte eener kers hadden verkregen, meest tamelijk week, brokkelig, zelfs puriform waren. De doorsnede dier knobbels was over 't algemeen geelwit en eenigszins doorschijnend; op de doorsneëvlakte zag men hooggele, even verhevene vlekken, die scherp tegen de omgeving afstaken, onregelmatig van vorm en ongelijk van grootte, van punt- tot linze-groot waren.

De doorsnede van het leverweefsel zelve vertoonde ongelijk grootte, groenachtig-bruine kwabjes, die eenigszins promineerden boven de doorschijnende en grijsroode bindweefselmassa's, die ze omlijstten; terwijl dikkere bindweefseistroomen telkens een zeker aantal der kwabjes tot groepjes vereenigden.

De wand van de galblaas was normaal, het slijmvlies van den ductus choledochus en cysticus was intact.

Een aantal portale lymphklieren waren sterk gezwollen en verkeerden in soortgelijken toestand als de retroperitoneale ter weërszijde van de aorta gelegene, die, den omvang van eenen kleinen appel verkregen hebbende, op doorsnede in eene „weichbröcklige”, min of meer grijsroode massa veranderd bleken te zijn, waarin talrijke, bijna losliggende, geelachtige proppen zich bevonden. Het mikroskopische onderzoek leverde het afdoende bewijs, dat deze veranderingen der lymphklieren door carcinomateuse ontaarding teweeg gebracht werden.

De prostata was hypertrophisch: mikroskopisch onderzocht, bleek het orgaan niet in het minst carcinomateus ontaard te zijn.

Op de pleura van beide longen, maar vooral op die der linker, waren carcinoomhaarden in vrij aanzienlijken

getale voorhanden; alle overige organen vertoonden geen spoor van dit woekeringsproces.

Het mikroskopisch onderzoek leerde aan WEIGERT het volgende:

In de gedeelten der lever, waar met het bloote oog leverparenchym te bespeuren was, waren veelal de levercellen nagenoeg normaal; de afzonderlijke acini waren daar elk op ztchzelve of groepsgewijze door dikke, vezelige bindweefselstrooken van elkander gescheiden, waarin kleine ronde cellen opgehoopt, en bovendien bloedvaten en galkanaaltjes gelegen waren.

Die galkanaaltjes waren niet alleen talrijker dan in de normale lever, maar tevens wijder, en hadden in plaats van een regelmatig cylindrisch, een geslingerd verloop aangenomen; het epithelium, dat hunne wanden bekleedde, was eveneens veranderd; de cellen waren grooter en bevatten dikwijls twee of meer kernen.

Elders werden binnen een leverkwabje miliaire tumoren gevonden, die, aan zijne peripherie gelegen, meestal blijkbaar met de *Capsula Glissonii* samenhangen, en die de omgevende levercellen hadden plat gedrukt.

De grootste veranderingen bestonden in dat gedeelte der lever, waar reeds bij makroskopische beschouwing weinig normaal leverweefsel bleek overgebleven te zijn. Over het geheel genomen, bestond dat gedeelte uit holten van vezelachtig bindweefsel, waarin epitheliumhoopen lagen, bovendien bloedvaten en galbuizen. Deze laatsten hadden óf normale gedaante, óf ze waren wijder, en hadden eene laag epithelium, die uit grootere cellen bestond, welker kernen met meerdere, vrij groote kernlichaampjes bedeed waren. Ook deze groote cellen waren altijd tot buizen naast elkander gerangschikt,

waaraan steeds gemakkelijk een lumen aan te toonen viel. Die cilindervormige buizen hadden door kronkeling en buiging vele veranderingen ondergaan, en vormden op die wijze holten, welke min of meer tot den cirkelvorm naderden.

In den hoofdtumor waren buisvormige holten, inwendig bekleed met eene laag cilindrische epitheliumcellen, die een duidelijk lumen omvatten. Die buisvormige holten verliepen echter zóó geslingerd, dat slechts zelden een eenigszins langer cilindrisch stuk gezien werd; zoodat men op vele plaatsen, ofschoon het lumen duidelijk was gebleven, slechts min of meer alveolus-achtige, ronde holten zag, wier binnenvlakte echter even als de buisvormige een cilindrisch epithelium droeg. Vooral vertoonden de holten dien min of meer ronden vorm, wanneer ze geheel met cellen waren opgevuld; deze laatsten waren dan rond of polygonaal, groot en korrelig, en waren in de holten geheel ordeloos gelegen.

Te midden der laatst beschrevene holten — *alveolen* — zag WEIGERT altijd andere, die met een cilindrisch epithelium bekleed waren, en haar lumen behouden hadden, terwijl tusschen de beiderlei soorten van holten even breede bindweefselstrooken gelegen waren.

WEIGERT onderscheidde nu eindelijk nog holten van onregelmatige gedaante, die met polymorphe cellen gevuld waren, en waarvan het niet was aan te toonen, dat ze met de cylinder-epitheelbuizen samenhangen.

De miliaire tumoren, die het meer normale leverparenchym waarin ze zich bevonden, min of meer gecomprimeerd hadden, bevatten zoowel alveolen, die inwendig met cylinder-epithelium bekleed waren, als

ook en wel voornamelijk andere, die geheel met onregelmatige celhoopen gevuld waren.

De grootere bijknobbels bevatten daarenboven naast holten, als die welke in den hoofdtumor aangetroffen waren, andere die met scherp omschrevene, inderdaad kolossale, meer troebele en licht geelachtige cylinder-epitheliumcellen bekleed waren, waarvan onderscheiden geelachtige druppels of ronde heldere vlekken vertoonden. In het lumen, door deze cellen omsloten, lag een heldere en doorschijnende inhoud, waarin slechts enkele vettig gedegenereerde cellen, stolsels of afgestooten groote cellen zich bevonden. De laatsten kwamen met de tegen den wand geplaatste cellen overeen, maar waren iets helderder en polymorph.

Er bestond in den wand van niet weinige levervenen en poortadertakken eveneens eene alveolaire structuur; de daardoor gegevene holten waren met epitheelhoopen bedekt, en communiceerden met soortgelijke, die in het leverparenchym rondom den vaatwand gelegen waren. Het lumen der vaten was steeds, waar de wand de bedoelde veranderingen vertoonde, aangevuld met eene bindweefselmassa, waarbinnen epitheelnesten, wier cellen echter veelal in kleurlooze, opake, vaalgele klompjes veranderd waren; terwijl tusschen haar kleine min of meer ronde, kernhoudende lichaampjes werden opgemerkt, die geheel met witte bloedlichaampjes overeenkwamen.

WEIGERT's conclusiën komen in hoofdzaak hierop neêr:

In het gegeven geval bestaat primair levercarcinoom, want niet alleen zijn hier in het bindweefselachtig maaswerk atypische celhoopen gelegen,

maar daarenboven blijkt de aard der aandoening uit den toestand der naburige lymphklieren en de metastasenvorming in de longen; voorts zijn alle verdere organen op het zorgvuldigst onderzocht, en is geen primaire carcinoomhaard daarin gevonden.

In de lever vindt men daarenboven één groot, niet scherp begrensd gezwel en overigens slechts kleine knobbels: deze wijze van voorkomen schijnt bijna typisch voor een primair levercarcinoom te zijn 1). Eindelijk wordt de primaire aard van dit carcinoom vooral hierdoor duidelijk, dat men zijne ontwikkeling uit adenomateuse vormen, die in karakter met zekere bestanddeelen van het leverparenchym overeenkomen, kan vaststellen.

Hij stelt zich den gang van zaken ten aanzien van den hoofdtumor aldus voor: de galbuizen nemen in omvang toe, verkrijgen een geslingerd verloop door opvulling met losse cellen, waarbij aanvankelijk een mantel van cilindrische cellen daarom heen gelegen is; later verdwijnt ook deze, en de kanker-alveolus is gereed.

Ten aanzien van de ontwikkeling der holten, die op galbuisjes gelijken, en waarvan gebleken is, dat ze de voorloopers der carcinoom-alveolen geweest zijn, wijst hij op drieërlei:

1° die holten zouden vergroote galbuisjes kun-

1) Zie boven, pag. 25.

nen zijn, de cirrhose zoude dan als oorzaak dier vergrooting beschouwd moeten worden;

2° zij zouden kunnen voortgesproten zijn uit eene woekering der normale levercellen; de schrijver verwijst naar hetgeen PERLS bij acute gele leveratrophie daaromtrent heeft gevonden;

3° wellicht zoude reeds bij de geboorte een *adenoma hepatis* bestaan kunnen hebben, gegeven juist door de bedoelde groote galbuisjes; uit dat adenoma zoude, wellicht onder den invloed der levercirrhose, eene atypische woekering, een *carcinoma* geworden zijn; WEIGERT acht de laatste voorstelling de meest waarschijnlijke.

Maar soortgelijke vergroote galbuisjes worden ook in de bijknobbels gevonden. Bij het reeds aangeduide voegt zich dus, naar hij meent, voor deze laatsten nog de volgende mogelijkheid: dat nl. verplaatste carcinoomcellen — hoe dan ook ontstaan — door woekering eerst cylindercellen, later regelmatige cellen geproduceerd hebben. Wanneer dit laatste waar mocht zijn, dan zouden, voegt hij er bij, de bijknobbels als *secundaire tumoren*, in het omgekeerde geval het geheel als *multiple primaire gezwel-eruptiën* beschouwd moeten worden.

Wij zijn in de mededeeling van WEIGERT's geval eenigszins uitvoerig geweest: het komt dan ook met het door ons onderzochte in menig punt overeen. Geringe, en, voor zoover we

kunnen nagaan, zelfs onwezenlijke bijzonderheden, vindt men in beide terug. Er bestaan desniettemin tusschen beide gevallen zeer wezenlijke, en uit een theoretisch oogpunt zeer belangrijke verschillen.

Nu laten wij WEIGERT's arbeid rusten, maar nemen daarvan geen afscheid, vóór wij nog ten overvloede hebben doen opmerken, dat, zoo de schrijver al mogelijk acht, dat de levercellen als zoodanig aan de door hem beschreven processen actief deelnemen, de bewijzen voor die bewering door hem niet gevonden zijn.

I.

Uit de lever waren voor het mikroskopisch onderzoek verschillende stukken gesneden, die eerst in MUELLER's vocht en daarna in alcohol verhard werden. De voor het mikroskopisch onderzoek uitgekozen gedeelten waren: *a.* de in kleinere stukken verdeelde hoofdknobbel; *b.* stukken leverparenchym uit de omgeving van den hoofdknobbel, waarin de kleinere bijknobbeltjes zich bevonden; *c.* stukken uit de peripherie der gezwellvorming, waarin makroskopisch geen bindweefselwoekering of tumorvorming te bespeuren viel; *d.* één stuk parenchym uit de rechter- en één uit de linker-leverkwab, genomen van eene plaats, zoo ver mogelijk verwijderd, éénsdeels van den tumor, en ten andere van de boven- en benedenvlakte van het orgaan.

In de toebereiding slaagden wij vrij gelukkig; de stukken leverparenchym, die uit de rechter- en linkerkwab genomen waren, werden, omdat ze nog niet vast genoeg geworden waren, later nog gedurende een paar dagen in absoluten alcohol verhard.

Aan het onderzoek der praeparaten, dat nu eens in meer of min waterhoudende glycerine, dan weér in canada-balsem geschiedde, lieten wij kleuring met ver-

schillende middelen voorafgaan; de drie voornaamste waren :

1^o *Methylviolet-aniline*, dat echter weinig voldeed;

2^o *Haematoxyline*, dat zeer bruikbaar bevonden werd; maar dat, zoodra de doorsneden dikker waren dan ééne cellenlaag, slechts bij onderzoek in canada-balsem fraaie beelden gaf;

3^o *Pikro-karmijn*, waarmede eene bijzonder fraaie tinctie verkregen werd, die de analyse der beelden niet weinig vergemakkelijkte 1).

Voorts werden nog *aniline-rood* en *aniline-blauw*, *purpurine* en *eosine* beproefd; ook *karmijn*, dat ons echter geheel in den steek liet; het gaf altijd diffuse tinctie. Ook de overige kleuren bleken voor ons doel ongeschikt te zijn; alleen het *aniline-rood* gaf zeer instructieve beelden, omdat in de daarmede behandelde praeparaten onder zekere voorwaarden, terwijl al het overige ongekleurd gebleven was, de bindweefselkernen levendig rood gevonden werden. Het was niettemin voor ons bijna onbruikbaar, omdat soms reeds na vijf minuten, en altijd binnen één kwartier, de kleur allengs diffuus werd.

Dnbbeltinctie met *Palladiumchloride* en *Karmijn*, door PERLS bij zijn onderzoek gebruikt, konde ons

1) Wij weten niet, of dit met de bereidingswijze van het door ons gebruikte pikro-karmijn, dat uit de fabriek der HH. VAN DE WAAL SPRUIJT te Utrecht afkomstig was, samenhangt; maar zeker is het, dat het ons nimmer gelukte, de protoplasmatische gedeelten van het praeparaat *rood*, en de overige *geel* gekleurd te verkrijgen, wanneer wij de doorsneden niet, na ze in eene 1% oplossing van pikro-karmijn gedurende één of twee dagen zich te hebben laten imbibeeren, in eene gesatureerde alcoholische solutie van pikrine-zuur overbrachten. — Dan echter was de electie eene volkomene.

niet dienen, daar de praeparaten geruimen tijd in MUELLER'S vocht vertoefd hadden.

Ofschoon wij bij ons onderzoek geen nieuwe methoden hebben toegepast, is het toch misschien niet misplaatst, hier in het kort te releveeren, dat we daarbij steeds een beginsel streng gehandhaafd hebben, waarvan het gewicht, naar het schijnt, niet altijd genoeg in het oog gehouden wordt; we bedoelen het onderzoek van opvolgende doorsneden.

Zonder hierop in te gaan, willen wij toch de aandacht er op vestigen, dat wij daardoor aan tal van vergissingen ontsnapt zijn. Zoo kwam het er voor ons dikwerf op aan, te constateeren, of betrekkelijk smalle buisjes zich openen in tien- tot twintigmaal wijdere holten, soms van onregelmatige gedaante; wanneer men nu niet de verschillende segmenten van den bol elk op zich zelve onderzocht heeft, hoe zal men dan ooit met zekerheid kunnen beweren, dat het bedoelde verband niet bestond?

Van den anderen kant hebben wij dikwerf opgemerkt, dat een b.v. speldeknop-groot tumorknobbeltje op tal van doorsneden over den geheelen omtrek van het omgevende leverparenchym door eene dunnere of dikkere bindweefsellaag scherp gescheiden was; terwijl daarentegen in ééne enkele of in een paar sneden geconstateerd konde worden, dat lever- en tumorweefsel geleidelijk in elkander overgingen.

Het door ons bedoelde onderzoek van reeksen opeenvolgende sneden maakt het van zelve noodzakelijk, zeer talrijke coupes te maken; wij overdrijven dan ook stellig niet, wanneer we het aantal der door ons vervaardigde bruikbare praeparaten op eenige honderden begrooten.

II.

Eene beschrijving der voornaamste praeparaten moge hier volgen:

1°. In de praeparaten, ontleend aan de sub *d.* bedoelde stukken parenchym uit de rechter- en linker-leverkwab, is de acineuse teekening mikroskopisch vrij duidelijk; de dwarse doorsneden der acini verschillen onderling aanzienlijk, doch ze zijn over het geheel genomen eerder klein dan groot.

Waar een kwabje dwars doorgesneden is, zijn de normaal groote levercellen duidelijk in radiaal geplaatste reeksen om de soms licht verwijde vena centralis gelegen; de naast elkander liggende rijen levercellen worden dikwerf van elkaâr gescheiden door eenige daartusschen gelegene roode bloedlichaampjes, die allen in één lijn gelegen zijn.

De levercellen zelve zijn sterk-korrelig en hare kernen slechts met behulp van tinctie-middelen te ontdekken; men bevindt deze dan van normale grootte, en naar het schijnt homogeen.

De aan de peripherie, maar ook enkele meer centraal gelegene cellen bevatten grootere en kleinere vetdruppels, die soms de helft der cel innemen, evenwel

deze niet gedistendeerd hebben. Terwijl men in de centraal gelegene cellen hoogst enkele geelbruine korreltjes ziet, zijn in de meeste bruine partikeltjes voorhanden.

Tusschen de randen der naast elkaâr gelegene acini vindt men slechts aan de hoeken een weinig fibrillair bindweefsel, dat arm aan kernen is; daarin bevinden zich dan de gewone bestanddeelen, waaraan volstrekt geen afwijkende bouw te constateeren valt. Uitdrukkelijk zij dit hier ten aanzien van het galbuis-stelsel gezegd.

Tegenover de beschrijving der doorsneden van dit dus vrij ongedeerd, d. i. lichtbruin-atropisch, leverparenchym plaatsen wij nu het beeld eener snede door de makroskopisch min of meer fibreuse — centraal gelegene — gedeelten van den hoofdknobbel.

2^o. Breede strooken van vast fibreus, uiterst kern-arm bindweefsel, waarvan de dikke vezels onderling nagenoeg evenwijdig loopen, overkruisen elkander in allerlei richtingen. Zoo doende omsluiten ze spleetvormige, langwerpige ovale, soms ook min of meer onregelmatige kleine holten. Die holten bevatten een zeer gering aantal (twee tot zes) kleine cellen van onregelmatigen vorm en met eenen, in verhouding van het cellichaam grooten, donkeren kern.

De cellen liggen zonder eenige regelmaat bij elkander, maar zijn althans ten deele door kleurlooze heldere streepjes (uiterst fijne spleten, misschien ook cementlijnen) gescheiden; hare grootste afmeting bedraagt ongeveer twee maal den diameter van een rood bloedlichaampje.

Bloedvaten zijn in dit gezichtsveld en in de naaste omgeving daarvan niet te vinden.

Wij hebben hier blijkbaar de doorsnede van een *carcinoma fibrosum, atrophicum* of zoogenaamden *scir-*

rhys voor ons; nog zekerder wordt dit, wanneer we de structuur der meer peripherisch gelegene gedeelten van den hoofdknobbels, die in massa boven het centrale, fibreuse gedeelte verreweg de overhand hebben, met de zoo even beschrevene vergelijken. — Dan toch is het niet moeilijk, zich omtrent den aard der in de boven bedoelde kleine holten gelegene cellen te overtuigen.

3°. Het geheele gezichtsveld, en tevens zoo als bij verschuiving van het praeparaat gemakkelijk blijkt, de aangrenzende gedeelten in wijden omvang, worden in beslag genomen door een maaswerk, welks openingen, bijna allen met cellen gevuld, niet zelden een derde tot de helft van het gezichtsveld innemen. Uit opeenvolgende doorsneden moet worden afgeleid, dat men hier te doen heeft met wel is waar onregelmatige, maar toch allen min of meer tot den ronden vorm naderende, zeer ruime holten, die onderling in gemeenschap staan, en wier wanden uit platen en strooken fibreus bindweefsel bestaan. De vezelen daarin zijn niet alleen veel smaller, dan in het sub 2 beschrevene praeparaat, maar bovendien min of meer doorengestrengeld.

Tusschen haar liggen weinige kleine en vooral zeer smalle kernen, wier bijbehorend cellijf niet onderscheiden kan worden,

De cellen binnen de holten, die veel grooter zijn dan de overeenkomstige in het praeparaat 2, zijn veelal op eigenaardige wijze gegroepeerd: de peripherisch gelegene, vormen een volledig bekleedsel van den binnenwand der alveolen, dat in sommige geheel, in andere grootendeels uit ééne enkele laag bestaat. Deze cellen hebben min of meer den vorm van parallelopipeda, die met een der uiteinden op den wand geplaatst zijn.

Hare lengte overtreft derhalve steeds de overige dimensien, en verschilt in de onderscheidene holten veel meer dan deze laatste.

De grenslijnen dier cellenlaag zijn, waar ze enkelvoudig is, steeds bij uitstek scherp; vaak is ze over een grooter of kleiner gedeelte van de onderlaag losgeraakt.

Waar deze periphere cellenlaag dikker gevonden wordt, hangt zij tevens met binnen het lumen gelegene celhoopen te samen, die uit iets grootere en polymorphe, maar hoofdzakelijk polygonale cellen bestaan. Op de plaats van samenhang gaat de eene celvorm geleidelijk in den anderen over.

Ook in die holten, wier wand geheel met eene enkele laag cellen bekleed is, vindt men soortgelijke, maar dan losliggende celhoopen.

De holten zijn altijd bijna volkomen met cellen opgevuld, zoodat eene ringvormige resp. semilunaire spleet tusschen de centraal en peripheer gelegene cellen de eenige open geblevene ruimte aanduidt.

Het spreekt echter van zelve, dat ons ook menigmaal geheel ledige of slechts enkele losse cellen bevattende holten onder het oog gekomen zijn; we hebben daaraan evenwel geen gewicht gehecht; omdat die holten, naarmate de snede dikker was uitgevallen, zonder daarom, althans te dezen opzichte, onbruikbaar geworden te zijn, slechts aan de randen van het praeparaat te zien, en dus *artefacten* waren.

Alle binnen de holten gelegene cellen hebben een vrij helder cellijf en een betrekkelijk grooten ronden kern, wiens middellijn driemaal kleiner is dan de grootste afmeting der cellen. In haematoxyline-praeparaten, vindt men dien kern diffuus donkerblauw; in op de boven

beschrevene wijze verkregene pikrokarmijn-praeparaten vindt men hem ternauwernood rood gekleurd; maar dan blijkt tevens, dat het binnen den kern gelegene volkomen kogelronde, zeer groote kernlichaampje eene intens roode kleur bezit.

Bloedvaten zijn in zeer geringen getale in het fibreuse weefsel voorhanden, in de doorsneden der celhoopen ontbreken ze geheel.

Galbuisjes van welke wijde ook zijn hier niet te bespeuren.

Hierbij moet evenwel opgemerkt worden, dat in hoogst enkele praeparaten, die overigens geheel met het beschrevene overeen kwamen, eene zeer bijzondere verhouding daardoor gegeven was, dat op de plaats, waar de samenhang tusschen de periphere laag cellen en het centrale celconglomeraat bestond, ook eenig bindweefsel de holte was binnengedrongen; dit bindweefsel, dat vaak slechts uit een zoo smal strengetje bestond, dat de dikte daarvan weinig meer dan de middellijn van een rood bloedschijfje bedroeg, was kleurloos, helder en homogeen; steeds kon men vaststellen, althans in welgelukte doorsneden, dat het met den wand der holte één organisch geheel vormde, dus als uitlooper daarvan beschouwd moest worden. Het was overigens naar alle zijden met cellen bekleed, die met de aan de binnenvlakte van den alveolenwand gelegene volkomen overeen kwamen. Een hoogst enkele maal lagen nu in zulk een bindweefselstrengetje een paar achter elkander gelegene roode bloedlichaampjes. Zoo kon het dus een enkele maal schijnen, dat deze vrij gelegen waren te midden van, zoo als spoedig blijken zal, epitheliale cellen.

Het kostte nu weinig moeite, om de cellen, die

zich in de holten van het sub 2 beschrevene praeparaat bevonden, door allerlei tusschenvormen te herleiden tot die, welke hier in de holten aanwezig waren.

In zooverre dus als op deze wijze zekerheid kan verkregen worden, mag men zeggen, dat beiden in wezen dezelfde waren.

4°. De overgang van de zoo even beschreven gedeelten van den hoofdtumor tot die, waarin het leverweefsel nagenoeg intact gevonden werd, heeft niet overal op dezelfde wijze plaats. Men kan te dien aanzien, algemeen gesproken, drieërlei onderscheiden:

a. Het alveolair gebouwde stroma is door eene altijd relatief zeer smalle, maar uit vast fibreus weefsel bestaande bindweefselstrook van het daaromheen liggende leverparenchym gescheiden, waarin wel is waar de meest peripheer gelegene cellen sterker met bruin pigment bedeed zijn dan elders, maar waarin de rangschikking der cellen en de omvang der acini niet veranderd zijn. Het eenige, dat dit leverweefsel van het verder gelegene meer gezonde onderscheidt, is de aanwezigheid van een matig kernrijk bindweefsel in KIERNAN's ruimten en spleten.

De grens tusschen het gezwel en het leverweefsel is dus hier zoo scherp mogelijk.

Ofschoon nu in de interlobulaire bindweefselstrooken de fijnere galbuizen, kenbaar aan haar klein maar hoog-kubisch epitheel, wel iets verbreed schijnen, misschien ook iets talrijker dan gewoonlijk gevonden worden, en enkele met eene amorphe, gele, vaste massa gevuld zijn, zoo ontbreekt toch het geslingerd verloop, dat zoo constant gevonden wordt, waar deze kanaaltjes in woekering zijn overgegaan.

Men kon ze dan ook noch binnen de acini, noch naar den tumor vervolgen; ja, de afscheiding was hier zoo scherp, dat in de fibreuse laag op de grens tusschen tumor en leverparenchym nimmer eenig galbuisje werd aangetroffen. Het is ons nimmer gelukt, hoeveel doorsneden wij ook onderzocht hebben, om in eenig praeparaat een beeld te vinden, dat konde beschouwd worden als de uitdrukking van den overgang van een galbuisje in eene carcinoom-alveool.

Dat dus in ons geval de carcinoom-alveolen niet door woekering en uitzetting der praeëxistente interlobulaire galbuisjes ontstaan zijn, behoeft wel geen verder betoog.

Wij mogen aan deze uitkomst te meer gewicht hechten, omdat we gaarne erkennen willen, dat we langen tijd, op gezag van WALDEYER en anderen, de door NAUNYN gegevene voorstelling omtrent de ontwikkeling van levercarcinoom als in hoofdzaak juist beschouwd hebben.

b. Elders bestond op de grens tusschen lever- en tumorweefsel aan den hoofdknobbel eene geheel andere verhouding.

Voor al uit een histogenetisch oogpunt verdienden deze plaatsen ten zeerste onze aandacht. Hier vond men de met cellen gevulde alveolen, naarmate men zich van den tumor verwijderde, gaandeweg minder omvangrijk; ze bleven niettemin nog altijd vrij ruim. Hoe enger de alveoli, des te dunner zijn hare wanden; de dikte-dimensie van dezen was dan ook op het einde der grenslaag ongeveer gelijk aan één derde van den diameter van een rood bloedschijfje.

Opmerkelijk was evenwel, dat nu deze zone, waarin

zoo talrijke alveolen waren, naar het leverweefsel heen geenszins regelmatige grenzen vertoonde. Integendeel ze drong op vele punten nu eens verder, dan weér minder ver tusschen het leverweefsel in, en spaarde daarbij de morphologische en physiologische grenzen zoo weinig, dat enkele uitloopers der gezwelmasa intra-acineus, andere inter-acineus gelegen waren.

Was dit laatste het geval, dan vond men in het voorhandene bindweefsel aanzienlijke veranderingen; de vezels waren dicht incengeweven en matig dik; meest waren deze echter niet te zien, zoo aanzienlijk was hier het getal der in het bindweefsel gelegene kleine ronde cellen. Deze bevatten allen groote, bijna het geheele cellijf innemende, zoowel door haematoxyline als pikrokarmijn donker gekleurd wordende kernen. De meer belangrijke bloedvaten, die in dat bindweefsel verliepen, vertoonden eene aanzienlijke verdikking van hunne wanden, teweeggebracht door eene infiltratie der adventitia met dergelijke cellen. — Hier hadden ook eenige fijnere galbuisjes een geslingerd verloop, terwijl eene hoogst enkele wijdere galbuis (opvallend genoeg) normaal cylinder-epithelium vertoonde (ofschoon ook haar wand, al was het dan ook in mindere mate, met dergelijke kleine cellen geïnfilteerd was).

Bestond echter de eerstgenoemde verhouding, dan vertoonde het leverweefsel, waarmede de tumorge-deelten in aanraking waren, eene minder regelmatige groepeerings der levercellen dan normaal. Dit berustte eensdeels op eene vergrooting van de het dichtst bij de tumor elementen gelegene levercellen, en ten andere op de omstandigheid, dat de reeksen, waarin deze laatste geplaatst zijn, over een gedeelte van haar verloop

van enkelvoudig, dubbel geworden waren; terwijl daarenboven de grenzen der achter elkaar gelegen cel-individuen minder duidelijk, vaak ter nauwernood, herkend konden worden.

Overigens was hier echter niet veel veranderd; wanneer niet de cellen van den tumor iets kleiner en tevens veel helderder geweest waren dan de levercellen, die haar omgaven, dan zoude men inderdaad beiden hebben kunnen verwisselen.

Het intra-acineuse bindweefsel was wel iets omvangrijker geworden, maar nieuwe kernen waren daarin niet opgetreden; en de bindweefselringen, die de tumorelementen groepsgewijze omsloten, waren wel altijd duidelijk te onderscheiden, kleurloos en homogeen; maar zóó dun, dat men geneigd konde zijn, ze voor samengevallen capillairen te houden.

c. Nog eene derde verhouding werd op de grens tusschen lever- en tumorweefsel eene enkele maal aangetroffen. Te midden van het dicht fibreuse bindweefsel lagen dan cellen, die door de donkergele kleur (na pikrokarmijn-tinctie) van het cellijf, mindere doorschijnendheid en korreligheid, voorts ook zoowel door relatieve als absolute grootte van cellijf en kern, geheel met dichtbij gelegene levercellen overeenkwamen; en die met deze laatste eindelijk nog de aanwezigheid van enkele bruine pigmentkorrels in het cellijf gemeen hadden.

5°. Al het tot nu beschrevene was in bijna alle praeparaten van voldoende omvang en dunheid te constateeren; er blijft ons nu slechts over, verslag te geven omtrent een paar waarnemingen, voor de wijze van ontwikkeling van onzen tumor van het hoogste

gewicht, maar die slechts enkele malen werden aangetroffen.

Uit de laatst beschrevene doorsneden is reeds gebleken, dat, waar tumor-elementen binnen de acini gelegen waren, de naburige levercellen vergroot en op eene andere wijze gegroepeerd gevonden werden. Volstrekt niet zelden hebben wij ons nu er van kunnen overtuigen, dat zich bij de vergrooting der levercellen, waar deze eene zekere grens overschreed, het optreden van meerdere kernen voegde. Althans in eene protoplasmamassa, die in kleur en verdere eigenschappen met het lijf der levercellen geheel overeenkwam, lagen onderscheidene kernen. Deze hadden de grootte der levercelkernen, vertoonden dezelfde kleurtint bij pikrokarmijn-behandeling, en waren voorts steeds excentrisch gelegen, vaak bevond zich aan elken hoek van den min of meer vierkanten protoplasmaklomp een kern.

Onmiddellijk naast deze celvormen, die men des noods „reuzencellen” zoude kunnen noemen, kwamen nu celgroepjes voor, die elk gelijken of iets grooteren omvang hadden, dan de zoo even genoemde reuzencellen; en die soms uit een viertal, soms uit een grooter aantal evenredig kleinere, scherp van elkaâr gescheidene cellen bestonden. Een gedeelte dezer laatste *a.* kwamen nu in alle andere opzichten met de reuzencellen overeen, de overige *b.* onderscheidden zich daarvan, behalve door minderen omvang, ook door meerdere helderheid van lichaam en donkerder tint van den kern. Dit laatste gold vooral van die cellen, die in grooteren getale dan vier bijéén lagen.

Zoowel de reuzencellen, als de beiderlei zooeven onder *a* en *b* genoemde celgroepjes, waren op dezelfde wijze als de levercellen in den acinus opgenomen, met

dien verstande evenwel, dat zij op doorsnede steeds binnen eenen breederen of smalleren ring kleurloos homogeen bindweefsel gelegen waren, waarvan de breedte echter zoo gering was, dat ze slechts bij sterkere vergrooting nauwkeurig bepaald konde worden.

Daarbij kwam nog, dat zulk een celgroepje een paar malen over een groot gedeelte van zijnen omtrek door een grooter of kleiner aantal roode bloedlichaampjes omgeven bleek te zijn, die daaromheen gerangschikt waren, juist als om de levercellen, in de daaromheen gelegene capillairen.

6°. In niet weinige praeparaten, afkomstig van plaatsen, gelegen in den overgang van den hoofdtumor in het omgevend leverparenchym, zagen wij eindelijk eene zeer bijzondere groepeerings van een gedeelte der levercellen.

In de peripherische zone van enkele acini waren op een zeer beperkt plekje een klein aantal cellen, b. v. zes, om eene dikwerf volkomen cirkelronde opening zóó geschaard, dat ze daaromheen een gesloten, meest overal even breedten kring vormden. Zulk een cellengroepje was slechts bij uitzondering juist in den rand van den acinus gelegen; meest werd het daarvan gescheiden gehouden door ééne of meerdere levercellen, die niets verschilden met de overige van het kwabje.

De cellen van het bedoelde groepje waren meest echter iets kleiner, haar protoplasma een weinig helderder; hare ronde kernen kleurden zich een weinig donkerder: deze verschillen waren vaak ter nauwernood te bespeuren. Opmerkelijk was het evenwel, dat deze laatsten zich diffuus kleurden, en geen duidelijk kernlichaampje bezaten, daardoor toch onderscheidden ze zich zeer merkbaar van de cellen binnen de volkomen

ontwikkelde carcinoom-alveolen, maar kwamen ze daarentegen met de ware levercellen overeen.

De gedaante dezer cellen naderde steeds tot de cubische, niet zelden deden zij zich voor als afgeknotte pyramiden, wier smalste uiteinde naar binnen gericht was. In de opening van dezen celring vonden wij dikwerf een losliggend, amorph, geel tot donkerbruin, scherp gecontoureerd, ietwat glanzend schijfje, blijkbaar de doorsnede van een galconcrement.

Naar buiten werden deze ringvormige celgroepjes, die nimmer over haar geheelen omtrek althans, uit meer dan ééne rij cellen bestonden, omgeven door een zeer smal zoompje kleurloos, schijnbaar homogeen weefsel, waarin hoogst enkele malen een paar bloedlichaampjes lagen.

Het gelukte ons nimmer, een der in de omgeving voorhandene interacineuse galbuisjes in zulk een celgroepje te zien overgaan. Trouwens het lumen van genen was veel kleiner, hare cellen waren belangrijk veel kleiner, en onderscheidden zich nog bovendien van die der bedoelde groepjes door den relatief veel grooteren omvang harer kernen.

Door vergelijking van opeenvolgende doorsneden bleek, dat de ringvormige celgroepen de doorsneden van eenigszins langwerpige holten, niet echter die van kanalen waren.

Dicht bij de boven bedoelde ringvormige celgroepjes lagen nu hetzij binnen denzelfden acinus, hetzij in het daarbuiten gelegene bindweefsel, andere, die, als de levercellen in het kwabje opgenomen, geheel soliede waren, en die uit iets kleinere, veel helderder cellen, met grooten kern en donker kernlichaampje bestonden: die dus geheel met de in de ware carcinoom-alveolen gevondene overeenkwamen

7°. Na deze beschrijving van de praeparaten uit den hoofdtumor en zijne naaste omgeving moeten wij nog een oogenblik stilstaan bij de bespreking der bijknobbeltjes; hierbij kunnen wij ons bepalen tot de mededeeling, dat de bijknobbeltjes, over het algemeen genomen, en het sterk fibreuse gedeelte uit het centrum van den hoofdtumor buiten rekening gelaten, in al hunne doorsneden dezelfde beelden vertoonden als de hoofdtumor, men zag ook hier, soms nog duidelijker, al de beschreven overgangen en veranderingen.

Aan deze neoplasiën bleek ons eveneens, dat de veranderingen der levercellen volstrekt niet gebonden waren aan die van het bindweefsel of omgekeerd.

Terwijl de afwijking in den bouw van het orgaan hier uitsluitend in veranderingen van het parenchym — de levercellen — bestond, was ginds het interstitiële weefsel — de Capsula Glissonii — verdikt, en met cellen doorzaaid; terwijl op nog andere plaatsen de normale structuur geheel verloren gegaan, en door een vrij vast fibreus, alveolair stroma, waarin talrijke losse celhoopen gelegen waren, vervangen was.

III.

Wij gelooven niet, dat het noodig zoude zijn, aan het bovenstaande nog veel toe te voegen. Eene korte toelichting van onze bevindingen mag hier evenwel niet ontbreken; want al was het ook ons streven, ze met de grootst mogelijke nauwkeurigheid te beschrijven, wij verhelen ons niet, dat de bereiking van dat doel slechts aan de hand van den meester gelukt.

Daarom moge de opvatting, die wij ons ten aanzien van het onderzochte geval gevormd hebben, hier in weinige woorden worden medegedeeld.

Wij meenen, dat redelijkerwijze niet betwijfeld kan worden, dat de door ons bestudeerde leveraandoening den naam van *levercarcinoma* verdient. Evenmin zal men kunnen ontkennen, dat deze neoplasie in de lever primair is opgetreden, en dat de gelijksoortige verandering van eene der portale lymphklieren zich eerst later en meer dan waarschijnlijk onder den invloed van eerstgenoemde ontwikkeld heeft.

♦ In casu bestond dus een *primair levercarcinoom*.

De structuur van het centrale gedeelte van den hoofdknobbel geeft voorts het recht, deze neoplasie

nader nog met den naam van *carcinoma fibrosum, atrophicum s. scirrhus hepatis* te bestempelen.

Uit het ziekteverloop, in verband met sommige morphologische bijzonderheden leiden wij af, dat dit levercarcinoom, voor het grootste gedeelte zelfs, in den laatsten tijd van het leven der lijderes nog steeds zich uitbreidde, d. i. in ontwikkeling verkeerde.

Met zekerheid kunnen wij dit wel is waar niet bewijzen, want daartoe zouden wij moeten aantonen, dat de tumor in die periode grooter geworden of althans van gedaante veranderd was; maar zijn bestaan werd vóór den dood der patiënte slechts vermoed, en directe waarnemingen te dezen aanzien ontbreken dus.

De ervaring heeft nu wel geleerd, dat carcinomata zich steeds meer en meer uitbreiden: het zou o. i. onjuist zijn, uit dit feit af te leiden, dat nu elk carcinoom op elk oogenblik van zijn bestaan inderdaad groeit. Wij achten het integendeel voorshands geenszins onmogelijk, ja zelfs voor sommige gevallen noodzakelijk aan te nemen, dat die groei nu eens zeer levendig is, en dan weér geheel tot stilstand komt. Alleen de neiging tot meerdere uitbreiding bestaat voortdurend, duidelijker nog: een labiel evenwicht wordt somtijds bereikt, nimmer een statisch.

Zoo wij ons, ondanks dit alles, in staat achten, het uiterst waarschijnlijk te maken, dat onze tumor inderdaad in eene periode van groei verkeerde, dan zouden wij ons willen beroepen:

1° op het verschil in structuur tusschen de centrale en periphere gedeelten van den hoofdtumor, dat in allen gevalle bewijst, dat zijne ontwikkeling niet overal dezelfde hoogte bereikt had;

2° op de pijnen, die patiënte in het rechter hypo-

chondrium, juist ter plaatse waar de levertumor later werd aangetroffen, gevoelde; en die, tien of twaalf weken vóór haren dood het eerst door haar bespeurd, tot in de laatste dagen van haar leven voortdurend heftiger geworden zijn.

Het meest voor de hand ligt toch wel, deze op rekening van de aanhoudende woekering van den tumor te stellen, al moet ook worden toegegeven, dat dit verband, in het algemeen genomen, voorloopig nog niet tot volkomen helderheid gebracht is.

Daarbij mag evenwel niet uit het oog verloren worden, dat die pijnen juist in ons geval nog van iets anders afhankelijk kunnen zijn: nl. van de carcinomateuse ontaarding der portale lymphklier, die wellicht op de in de porta hepatis gelegene zenuwvlechten konde terugwerken. Al komt zulk eene toedracht van zaken ons uiterst onwaarschijnlijk voor, we mochten haar echter niet voorbij zien.

Wij zouden bij deze laatste verhoudingen niet stil gestaan hebben, indien het ons niet opgevallen ware, dat in deze neoplasie, waarvan wij aanvankelijk gereedelijk aannamen, dat zij zich niet alleen in het *stadium incrementi* bevond, maar zich zelfs zeer levendig ontwikkelde, zoo weinig te vinden was, dat als de uitdrukking van dien krachtigen groei beschouwd konde worden.

Al wisten wij ook, dat we bij ons onderzoek de deeling of vorming van cellen niet te zien zouden krijgen; het bevreemde ons, dat in onze praeparaten geen enkele cel te vinden was, die in de intermediaire stadiën van het deelingsproces verkeerde, terwijl slechts een relatief uiterst gering aantal cellen eene eigenaardigheid vertoonde, die met endogene celvorming in

verband gebracht kon worden, d. i. meer dan één kern bevatte. Wij zeggen *kon*, omdat de aanwezigheid van twee of meer kernen in één cel toch stellig niet op zich zelve endogene celvorming bewijst.

Hoe dat te verklaren? Bestond inderdaad een door ons onderstelde levendige groei, dan moest toch het aantal cellen binnen korten tijd snel toenemen, en dus celdeeling of celvorming op eenige andere wijze in ruime mate in den tumor plaats gehad hebben.

Bij de bespreking van een ander gezwel, waarbij dezelfde eigenaardigheid zich voordeed, hoorden wij evenwel van Prof. KUHN op een zijner colleges eene opmerking, die hieromtrent ook voor ons geval wellicht eenig licht verspreiden kan.

Hij meende, dat men onder zulke omstandigheden drieërlei in aanmerking moest nemen:

1^o. dat in menig geval slechts in schijn een voortdurende groei bestaat; het toenemen van den omvang van tumoren is meestal niet zoo gemakkelijk te constateeren, dat men een' stilstand in groei, gedurende b.v. weinige dagen, met zekerheid zou kunnen uitsluiten. Aanhoudende pijnen kunnen evenmin voortdurenden groei bewijzen; daartoe weet men veel te weinig omtrent de oorzaken der bij gezwelvorming waargenomen pijnen. Mochten deze b.v. met de stofwisselingsprocessen (s. s.) binnen den tumor samenhangen, dan kunnen zij zeer wel voortduren, ofschoon de groei tijdelijk tot stilstand kwam.

Zoo zal het, om een voorbeeld te noemen, wel niemand verwonderen, dat de groei van den tumor reeds vóór den dood had opgehouden, wanneer de lijder eerst na langdurige agone bezweken is.

2^o. Men weet niet, hoeveel tijd voor de vorming

van cellen door deeling of anderszins noodig is. Bekend is alleen, dat die processen vaak betrekkelijk zeer snel verlopen: bij den axolotl zag RANVIER 1) het lymph-lichaampje zich binnen drie uur deelen; bij het warmbloedig dier zal de celvorming wel sneller geschieden.

Het is nu duidelijk, dat men des te meer kans heeft, in eenig dood praeparaat de intermediaire stadiën van celvorming aan te treffen, naar gelang deze in ruimere mate plaats had, en het vormingsproces langzamer verliep. Van daar, dat de bedoelde stadia bij snellen groei en snelle celvorming slechts bij uitzondering gevonden zullen worden.

3°. Zij, die de celdeeling en de endogene celvorming direct hebben waargenomen, hebben zich allen daarvan kunnen overtuigen, dat vaak deze processen een aanvang schenen te nemen, zonder dat evenwel het proces zijn einde bereikte, terwijl de vroegere toestand volkomen terugkeerde.

Van den anderen kant hebben zij opgemerkt, dat, ook indien het ten slotte b.v. inderdaad tot celdeeling kwam, desniettegenstaande de eerste insnoeringen of groeven, die het cellijf daarbij vertoonde, geenszins blijvende waren; zij verstreken weêr, kwamen niet zelden dieper terug, konden ook dan nog verdwijnen; maar nadat dit spel eenigen tijd had aangehouden, geschiedde dikwerf de werkelijke deeling vrij plotseling.

Feitelijk kan dus bij celdeeling zoowel het eerste effect geheel verdwijnen, althans onkenbaar worden, als het einde binnen korteren tijd bereikt worden.

Het is dus geenszins ondenkbaar, dat in een weefsel, dat snel afsterft, cellen, die tot celdeeling genaderd

1) RANVIER, *Traité techn. d'Hist.* pag. 161.

waren, weêr tot den enkelvoudigen vorm terugkeeren; en bij anderen juist de splijting in twee individuen sneller dan anders tot stand komt. In cellen, waarin het deelingsproces voldoende was voorbereid, komt het dus als laatste levensuiting tot stand; waar deze voldoende voorbereiding ontbrak, keert de enkelvoudige vorm terug.

Mocht dit zoo zijn, dan zullen in het doode praeparaat ook nu alle intermediaire stadiën der celdeeling gemist kunnen worden.

Zoo althans kan men zich verklaren, dat men de stadiën der celdeeling miste in gezwollen, die notoor steeds krachtig waren blijven groeien, en die na exstirpatie, soms nog niet geheel afgekoeld, reeds onderzocht werden.

Na deze uitweiding komen wij tot den door ons onderzochten tumor terug, en zullen nu trachten, in korte trekken aan te geven, welke voorstelling wij ons omtrent zijne ontwikkeling gevormd hebben. Vooraf zij echter uitdrukkelijk vermeld, dat we een morphologisch onderzoek van het doode praeparaat onvoldoende achten, om, tenzij onder zeer bijzondere omstandigheden, ten aanzien van weefselgenese tot zekerheid te geraken.

Onder dat voorbehoud dan meenen wij, dat de uitbreiding van deze neoplasie zoowel onder verandering van de cellen der lever, als van het prae-existente bindweefsel geschiedde. De veranderingen der levercellen bestonden in vergrooting en helderder worden van het lichaam; hierop volgde steeds vermeerdering van het aantal kernen; maar terwijl nu eens meerdere kernen in ééne levercel gelegen waren, en dus eene

soort „reuzencel” ontstond, ging andere malen vernigvuldiging der cel daarmede gepaard.

De zoo gevormde cellen waren óf om een lumen, waarbinnen zich een galconcrement bevinden kon, regelmatig gerangschikt, of in een solied groepje bijeen gelegen.

In het eerste geval hadden ze in allen deele het uiterlijk van levercellen, wier kernen, zoo als men zich herinneren zal, door pikrokarmijn vrij donker en regelmatig gekleurd werden.

In het tweede geval waren de cellichamen evenwel helderder, en werden de iets grootere kernen door hetzelfde kleurmiddel slechts even getingeerd; terwijl de daarin gelegene, vrij groote, kogelronde nucleoli eene donkerroode tint aannamen. Men zou derhalve deze laatste kernen gezwollen kunnen heeten.

In beide gevallen lagen ze binnen eene uiterst dunne, homogene, hyaline bindweefselkapsel, waarin soms een enkel rood bloedlichaampje zich bevond, en waarvan men aannemen konde, dat ze door verdikking en uitbreiding van het prae-existente intra-acineuse bindweefsel tot stand gekomen was. Uit niets bleek, dat de bindweefselcellen aan de vorming van dat laagje zouden hebben deelgenomen.

De reuzencellen waren blijkbaar geen blijvende producten: immers, zij waren slechts in uiterst geringen getale voorhanden; ze kunnen dus zeer wel de voorloopers eener celdeeling geweest zijn.

Welke beteekenis kan men nu aan de beiderlei celgroepjes en de reuzencellen ten aanzien van de ontwikkeling der neoplasie toekennen?

Aan den buitenrand van de acini, waarbinnen de bedoelde celgroepjes gelegen waren, stuitte wij herhaaldelijk op uiterst talrijke alveolen, die door zeer

dunne bindweefselachtige tusschenschotten van elkander gescheiden, en geheel met cellen gevuld waren. Deze alveolen waren in den regel weinig omvangrijker dan de soliede celgroepjes en even regelmatig gerangschikt. Tusschen deze beiden bestond dus morphologisch alleen verschil in ligging: de alveolen bevonden zich buiten, de celgroepjes binnen de leveracini.

Het is dus stellig niet onwaarschijnlijk, dat de carcinoomcellen in casu gevormd zijn door vermenigvuldiging der prae-existente levercellen. Daarbij behielden de dochtercellen aanvankelijk het uiterlijk en ook, althans ten deele, de rangschikking en de functie der moedercellen. Zij omgeven immers juist als de embryonale levercellen een centraal gelegen lumen; en het daarin niet zelden voorhandene, gele en hyaline, galconcrement bewees, dat zij ten minste het vermogen, om gal te produceeren, niet verloren hadden.

Sterkere (voortgeschreden?) proliferatie zou dan én normale rangschikking én functie hebben doen verdwijnen, en tevens het uiterlijk gewijzigd hebben (helderder worden van het cellichaam, opzwellling van den kern, optreden van eigenaardige nucleoli): zóó dus zouden de carcinoomcellen ontstaan zijn.

Bij dit alles zou het intra-acineuse bindweefsel, secundair, misschien zelfs passief, omvangrijker geworden, eerst de kapsels, die de bedoelde celgroepjes omsloten, en later, nog meer in omvang toegenomen, de wanden der alveolen geleverd hebben.

Hoe bevreemdend eene dergelijke toename van het bindweefsel zonder merkbare celwoekering ook moge zijn, geheel op zich-zelve staat zij niet: in de zoogenaamde stuwingsnier hebben sommigen immers juist hetzelfde waargenomen.

Wij hebben hiermede, naar het ons voorkomt, aangewezen, hoe de carcinoom-alveolus ontstaan kan zijn; het is wel overbodig nader uiteen te zetten, hoe we ons nu verder de ontwikkeling der neoplasie tot carcinoma fibrosum s. scirrhus voorstellen.

De zoo regelmatige rangschikking der cellen in vele carcinoom-alveolen (zie de beschrijving der doorsneden) mogen wij echter niet stilzwijgend voorbijgaan.

Zij was toch blijkbaar niet iets toevalligs, want WEIGERT heeft in het door hem onderzochte primaire levercarcinoom geheel hetzelfde opgemerkt: ook hij vond een wandbekselsel, uit ééne laag cellen bestaande, waarmede overigens de in het lumen der alveolen gelegene, grootendeels losliggende celhoopen op sommige plaatsen samenhangen.

De verklaring, door hem van deze dispositie gegeven, 1) komt ons zeer aannemelijk voor; ze is evenwel voor ons geval niet als zoodanig van toepassing. Immers volgens de door ons boven uiteengezette voorstelling waren niet als in zijn geval de carcinoom-alveolen aanvankelijk hol, maar geheel opgevuld.

Wij zouden daarom voor ons geval willen aannemen, dat in de reeds gevormde alveolen later nog op nieuw enkele cellen zijn gaan prolifereren. Daarbij zouden dan onder vergrooing der ruimte van den alveolus de oude cellen naar de peripherie gedrongen zijn, terwijl de nieuwe den centraal gelegen celhoop vormden, die slechts op de plaats van woekering met de peripherische laag samenhang.

Deze hypothese steunt op twee feiten:

1^o. op de omstandigheid, dat de alveolen, waar

1) Zie boven pag. 47.

binnen de bedoelde rangschikking bestond, steeds aanzienlijk veel ruimer waren, dan die, welke slechts een solied celconglomeraat bevatten;

2°. op de aanwezigheid van een plaatje of strookje bindweefsel binnen de holte van den alveolus, dat naar alle zijden door carcinoomcellen, die daarop ingeplant schenen, omgeven was, en waarin soms enkele roode bloedlichaampjes gelegen waren.

Boven werd reeds gezegd, dat enkele malen de organische samenhang van dit bindweefsel met den alveoluswand met zekerheid geconstateerd kon worden. Een aanhangsel van den alveoluswand diende derhalve somtijds als drager voor de bloedvaten van het gewoekerde epitheel.

Zoo zou dan, bedriegen we ons niet, althans wat aangaat de ontwikkeling van den hoofdknobbel, nagenoeg alles zijn toegelicht.

Hoe plausibel de gegevene voorstelling ons ook moge schijnen, hoezeer zij ook in verschillende omstandigheden een steun vinde; toch voldoet ze niet geheel, want van één feit geeft zij geen rekenschap.

De binnen de lever gelegene celgroepjes, zoowel die, waarin de cellen om een lumen gerangschikt, als die, welke geheel soliede waren, vonden wij even als de „reuzencellen” in het kwabje gelegen als de levercellen zelve, d. i. deze groepjes hadden geen merkbaren invloed op hunne omgeving uitgeoefend; de daaromheen gelegene levercellen vertoonden geen spoor van compressie; veel minder van atrophie. Toch moesten deze, wanneer de gegevene voorstelling juist mocht zijn, uitwendig aan drukking blootgesteld geweest zijn; en het is bekend, hoe gevoelig de levercel daarvoor is: ze wordt vervormd of atrophisch, en kan zelfs geheel verdwijnen.

We vonden nu inderdaad zulk een groepje, dat over een klein gedeelte van zijn' omtrek door kleinere, smalle, wigvormige levercellen omgeven was; hier had de zoo even genoemde invloed zich dus blijkbaar doen gelden: doch slechts in één praeparaat en bij één enkel groepje was dit het geval.

Waarom was nu iets dergelijks nergens elders te bespeuren?

Men zoude kunnen aannemen, dat de meerdere ruimte, door de woekerende levercellen in beslag genomen, voorloopig open kwam door gedeeltelijke ontleding der capillairen van het kwabje. Deze hypothese schijnt zelfs niet zoo bijzonder gewaagd: ze bevredigt ons echter geenszins ten volle, en zonder haar geheel te verwerpen, meenen wij toch te moeten opmerken, dat de afwezigheid van elk verschijnsel van compressie aan den omtrek van de bedoelde celgroepjes en „reuzencellen” met geheel iets anders zoude kunnen samenhangen.

Zouden de zoo even genoemde bestanddeelen van het leverweefsel niet in eene veel vroegere periode van het leven, misschien reeds bij den aanleg van het orgaan, geformeerd kunnen zijn? Zouden niet zelfs de „vergroote” levercellen in hetzelfde geval kunnen verkeeren?

COHNHEIM'S theorie van den embryonalen aanleg der echte gezwellen leidt als van zelve tot het opwerpen van deze en dergelijke vragen; en wij erkennen gaarne, dat het ons voorkomt, dat niets voorshands het recht geeft, die vragen ontkennend te beantwoorden.

Wij zullen hierbij echter niet langer stilstaan, en stellen ons tevreden met de opmerking, dat de celgroepjes, die volgens onze eerste hypothese reeds in carcinoom-

woekering waren overgegaan, volgens de laatstgenoemde in rust zouden verkeerren, als het ware het oogenblik afwachtende, waarop zij aan het woekeringsproces zouden kunnen deelnemen.

Daaruit blijkt toch, dat het histogenetisch onderzoek van het doode praeparaat ons niet in staat gesteld heeft, tusschen beide zoo uiteenlopende beschouwingen eene keuze te doen, en volgt van zelve, dat wij omtrent den aard en de wording der bijknobbeltjes slechts vermoedens zouden kunnen opperen.

Wij meenen de onvolkomenheid onzer resultaten met eenig recht aan het ontoereikende der methode van onderzoek te mogen toeschrijven: trouwens we hadden reeds te voren de overtuiging, dat zij in verreweg de meeste gevallen niet tot afdoende uitkomsten leiden kan.

Zoo wij desnietteenstaande dit onderwerp ter hand genomen hebben, dan was dit, omdat wij haar juist aan dit bijzondere geval, waar de omstandigheden haar gunstig schenen, kritisch wenschten te bestudeeren.

STELLINGEN.

I.

De hevigheid en de duur van *typhus exanthematicus* staan in rechtstreeksche verhouding tot de hoeveelheid en de donkere kleur van het exantheem.

II.

FOURNIER is alleszins gerechtigd tot zijne uitspraak: „*Seulement au prix d'une mercurialisation énergique et rapide on parvient à dompter la syphilis cérébrale.*”

III.

Chloralhydraat is het beste hypnoticum.

IV.

Ten onrechte beweert RADZIEJEWSKI, dat de vloeistof, die na het gebruik van drastische laxantiën wordt verwijderd, alléén uit den voorhanden inhoud der intestina bestaat, en niet door transsudatie vermeerderd is.

V.

De cholesterine-steenen kunnen in de galblaas zelve weder van volumen verminderen door den oplossenden invloed van gal, die niet met cholesterinever zadigd is.

VI.

De vrees voor schadelijke gevolgen der genezing van chronische ulcera cruris is ongegrond.

VII.

Bij Colotomie is de methode van LITTRÉ verkieselijk boven die van AMUSSAT.

VIII.

Alle tumoren der mamma moeten geëxtirpeerd worden.

IX.

Secale cornutum is bij elken partus, ook bij elken pathologischen partus, een overbodig middel.

X.

Ten onrechte wordt de uterus-wand bij multiparae voor „*slapper*” gehouden dan bij primi-parae.

XI.

Bij versie moet altijd chloroform aangewend worden.

XII.

Verscheuring van het hymen kan nooit hare oorzaak hebben in masturbatie.

XIII.

STRICKER'S theorie omtrent het ontstaan van hallucinaties is op zeer onvolledige wijze door hem toegelicht.

XIV.

Eene konsekwente doorvoering van het zoogenaamde *no-restraint*-systeem, bij de behandeling van krankzinnigen, is ten strengste af te keuren.

XV.

De gerechtelijk-geneeskundige kan alleen over al of niet toerekenbaarheid van personen een oordeel vellen, en mag geen graden van toerekenbaarheid onderscheiden.

XVI.

Geneeskundige visitatie der prostituées van staats- of gemeentewege is zeer afkeurenswaardig.

XVII.

Zoo lang de bevolking zoo onevenredig over de aarde is verdeeld, behoort de quaestie der overbevolking niet tot het gebied der medische wetenschap, maar uitsluitend tot het gebied der staathuishoudkunde.

XVIII.

In het belang van eene meer evenredige ver-
deeling der medische studiën ware het wenschelijk,
dat alle klinische onderzoekingsmethoden (voor
zoover ze op gezonde individuën kunnen worden
toegepast) reeds vóór het candidaats-examen
werden onderwezen en beoefend.

