

VIII.

Ueber die Entwicklung des primären Leberkrebses.

Aus dem pathologischen Institut zu Würzburg.

Von Thomas Harris M. D. (Lond.).

(Hierzu Taf. VII. Fig. 1 — 3.)

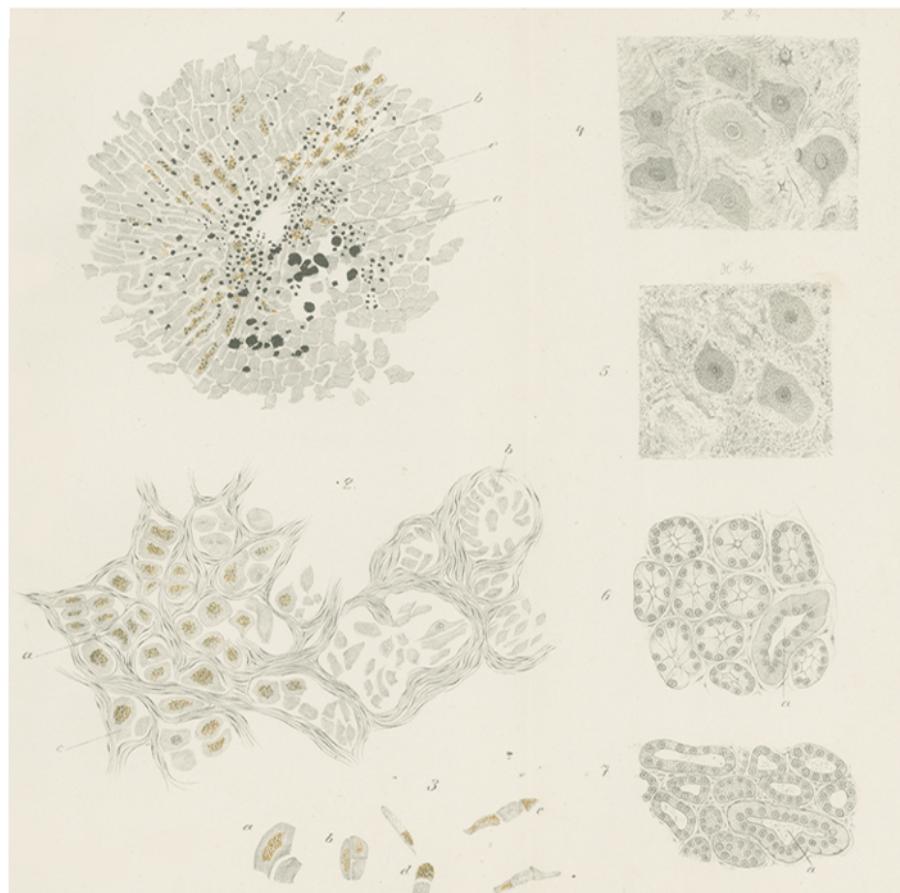
Die Seltenheit von Fällen von primärem Leberkrebs und der noch herrschende Zweifel betreffs der Elemente der Leber, aus welchen diese Neubildungen entstehen, lassen mich hoffen, dass einige Bemerkungen über die mikroskopische Anatomie solcher Fälle von einigem Werthe und Interesse sein würden.

Ich erlaube mir deshalb das Untersuchungsresultat über die mikroskopische Anatomie eines Falles von primärem Scirrhous jenes Organes mitzutheilen.

Ich bedaure, nicht im Stande zu sein, den vollen Sectionsbericht zu geben, allein Herr Professor Rindfleisch, welcher die Untersuchung leitete, stellte fest, dass es ein Fall von primärem Leberkrebs war.

Beinahe das Ganze jedes mikroskopisch untersuchten Präparats bestand aus typischem Scirrhous und nur kleine Spuren von Leberparenchym waren noch unverändert zurückgeblieben.

Am Uebergange der Neubildung in relativ gesundes Lebergewebe konnte man die Entwicklung derselben am besten verfolgen; und es könnte durch das Verhalten der Leberzellen zu einem Pigment, welches dieselben enthielten, endgültig bewiesen werden, dass man im vorliegenden Falle mit der Transformation der Leberzellen in solche des Krebses zu thun hatte. An solchen Stellen des Leberparenchyms, welche die Neubildung unmittelbar umgaben, hatte sich eine beträchtliche Menge von Pigment angesammelt; dieses bestand aus kleinen mehr oder weniger kugelförmigen Theilchen, welche gewöhnlich in Streifen an der Seite von Blutgefäßen entlang liefen.



1-3 Rauw 4-5 Dr. Sato 6-7 Dr. Yamada, Tokio

Old Schmied. Tokio. Japan. Oberlin

Dieses Pigment zeigte unter schwacher Vergrösserung eine bei- nahe schwarze Farbe, während es unter stärkerer Vergrösserung, da wo die Ansammlung der Kugelchen nicht zu dicht war, eine gelblich-braune Farbe hatte. Das Verhalten dieses Pigments zu den Blutgefässen ist unter schwacher Vergrösserung in Fig. 1 dargestellt.

Der Krebs selbst war, so zu sagen, frei von diesem Pigment, ausser dass hier und da in einem Alveolus ein einzelnes Pigmentkugelchen entdeckt werden konnte; allein dies nur an sehr seltenen und weit auseinander liegenden Stellen. Die Leberzellen selbst waren von unregelmässiger Form, mit körnigem Inhalt, viele enthielten eine beträchtliche Menge gelblich-braunen Pigments (Fig. 1 u. 2); nicht alle Leberzellen waren in dieser Weise pigmentirt, doch waren hier und dort verschieden grosse Gruppen pigmentirter Zellen zu finden (Fig. 1 u. 2). Diese Pigmentation der Leberzellen schien eine regressive Veränderung zu sein, eine Degeneration, wie man sie oft am Herzmuskel und dort von fetiger Degeneration begleitet antrifft. In unserem Falle war diese Degeneration durch die Functionstörung, welche die übrig gebliebenen Leberzellen, durch die langsam in sie eindringende Neubildung erlitten, verursacht. Dieses Pigment in den Leberzellen schien die Quelle der vorher erwähnten dunklen Pigmentgruppen zu sein, und die Art und Weise, in welcher sich diese Zellen des Pigments erledigten, ist nicht allein hoch belehrend und interessant, sondern bringt auch eine befriedigende Bestätigung für die Transformation der Leberzellen in Krebszellen.

Zarte Bänder von Bindegewebe streckten sich von der völlig entwickelten krebsartigen Neubildung aus, verflochten sich zwischen die pigmentirten Leberzellen, diese in Massen von zwei, drei oder mehr Zellen umgebend, und auf diese Weise die Formation einer Krebsalveole andeutend. Zwischen der auf diese Weise präformirten kleinen Alveole, welche deutlich pigmentirte Leberzellen enthält, und der vollständigen Krebsalveole fand eine allmähliche Veränderung statt, wie Fig. 2 zeigt.

In der ersten konnte Theilung von Leberzellen beobachtet werden, und während die Anzahl der Zellen in jeder Alveole eine grössere wurde, verringerte sich die Anzahl der pigmentirten Zellen in jeder derselben, bis zuletzt, wie man am rechten Rande der Skizze sieht, die Alveole Zellen in activem Theilungszustande

enthält, allein ohne Spur von Pigment; ferner sehen wir, dass die Formveränderung der Zellen der Alveole aus solchen, welche noch normalen Leberzellen gleichen, eine allmähliche ist. (Fig. 2.)

Die pigmentirten Leberzellen in der oben beschriebenen primitiven Alveole vervielfältigten sich durch Scheidung und entleerten sich allmählich ihres Pigmentinhalts durch folgenden Prozess (Fig. 3).

Das Pigment sammelte sich an einer oder mehreren Stellen der Zelle an, dann schieden sich die pigmentirten Theile von den nichtpigmentirten, und aus den nichtpigmentirten Theilen entstehen schliesslich die Krebszellen. Gewöhnlich befreit die erste Theilung noch nicht das Zellprotoplasma von allem Pigmente und so hat sich derselbe Prozess, bis dies geschehen ist, mehrmals zu wiederholen.

Die relative Grösse der Zelltheile in denen sich das Pigment ansammelte zu der ursprünglichen Grösse der Pigmentzellen variierte; in einigen Fällen (a Fig. 3) trennte sich ein kleines Stück ab, den grösseren Theil der Zelle noch pigmentirt zurücklassend; in anderen Fällen sammelte sich das Pigment an beiden Enden an, während der dazwischen kommende Theil pigmentlos zurückbleibt (c Fig. 3); in anderen Fällen theilen sich die Zellen in 2 gleiche Abschnitte, einen pigmentirten und einen nichtpigmentirten (d Fig. 3). Dieser Prozess schien sich zu wiederholen bis das Pigment frei und nicht mehr umgeben von Protoplasma zurückblieb, dann wurde es absorbirt, und durch die kleineren Blutgefässe abgeführt. Dies erklärte die Ansammlung von Pigment um die etwas grösseren Blutgefässe (Fig. 1). Kleine Massen von Pigment konnten stellenweise deutlich im Innern kleinerer Gefässe gesehen werden, aber auch in den Leberzellen hatte es, wenn in grösseren Massen angesammelt, dasselbe dunkle undurchsichtige Aussehen. Die Nothwendigkeit eines solchen Aussehens lag einfach in der engen Aneinanderlagerung der Theilchen.

In einigen Fällen schien diese Pigmentmassen nicht absorbirt geworden zu sein, sondern waren in den Alveolen zurückgeblieben, was das Vorhandensein der vorher erwähnten, isolirten stellenweise in der völlig entwickelten Neubildung noch sichtbaren Kugelchen erklärt. Die allmähliche Ausbildung des Bindegewebes von der Neubildung aus zwischen die Leberzellen, diese

umgebend, und sie in kleine Gruppen formirend, war in sich selbst ein genügender Hinweis auf den wahrscheinlichen Ursprung des Krebses in diesem Falle, und diese Wahrscheinlichkeit wurde durch das sonderbare Verhalten des Pigments beinahe zur Gewissheit.

Die Gallengänge zeigten, soweit es festgestellt werden konnte, nichts Abnormes, es war auch keine Proliferation derselben vorhanden, so dass diese Quelle der krebsartigen Entwicklung ausgeschlossen werden kann.

Fernerhin war in den interacinösen Theilen der Leber, in geringer Entfernung von der Neubildung, keine ausnahmsweise Menge von Bindegewebe vorhanden, so dass wir es nicht mit einer cirrhotischen Leber zu thun hatten, in welcher sich später Krebs entwickelt hatte; dies scheint erwähnenswerth, da merkwürdigerweise von vielen primären Leberkrebsen berichtet wird, welche sich in bereits von Cirrhose ergriffenen Organen entwickelt hatten; mehrere Beobachter haben die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit dieser Combination gelenkt (Weigert, dieses Archiv Bd. 67).

Ein solches Verhalten von Zellen in Bezug auf die Producte der Zellmetamorphose, welche sie enthalten mögen, ist wahrscheinlich ziemlich gewöhnlich.

Herr Prof. Rindfleisch war so gütig mir eine ähnliche Beobachtung mitzutheilen, die er in Bezug auf das Verhalten von Leberzellen zu Fett, welches dieselben enthielten, bei einem Falle von acuter gelber Atrophie der Leber gemacht hat; in diesem Falle sah man die Fetttheilchen an einem Theile der Zelle sich ansammeln, und dann die beiden Theile der Zelle sich trennen, so dass der eine derselben Fett enthielt, während in dem anderen kein Fett zu erkennen war.

Ich habe ferner kürzlich Gelegenheit gehabt die Entwicklung secundärer Neubildungen in der Leber bei einem Falle von melanotischem Krebs, wo der primäre Tumor im Augapfel sich entwickelt hatte, zu studiren. Die secundären Geschwülste waren in diesem Falle, wie man häufig beobachtet hat, gleich der primären melanotisch, und waren fernerhin wahre Carcinome nicht Sarcomata wie viele der melanotischen Geschwülste zu sein scheinen. Auch in diesem Falle wurde dasselbe Verhalten der

Krebszellen, in Bezug auf Pigmententwickelung, beobachtet, wie bei dem Falle des primären Leberkrebses. Auch hier sah man Zellen in den kleinen Lebercapillaren, daselbst Emboli bildend, zuerst waren diese nicht pigmentirt, aber später entwickelte sich in denselben Pigment, wobei man oft die Trennung des nicht-pigmentirten Theiles von jenem welcher Pigment enthielt, beobachten konnte; die Pigmentmassen hatten stellenweise ein regelmässiges mosaikartiges Aussehen, was auf den Ursprung des Pigments aus den Zellen hinwies. Die Zellen hatten eine regelmässige Theilung erfahren und die ganze Gruppe der Zellen hatte dann Pigment entwickelt, jede Zelle ward mit Pigment angefüllt und dies ersetzte eventuell das Ganze des Protoplasmas, und so wurde das oben erwähnte regelmässige Aussehen verursacht.

In diesem Falle von secundärem melanotischen Leberkrebs waren die kleinen Gefässe an vielen Stellen thrombosirt, man versuchte festzustellen, ob zwischen diesen das Blutpigment enthaltenden thrombosirten Gefässen und dem in den Zellen der Neubildung sich entwickelnden Pigment, eine Verbindung vorhanden war, allein nichts Derartiges liess sich nachweisen, weder in Bezug auf Menge noch Art der Vertheilung. Nur, nachdem ich diesem Gegenstande meine besondere Aufmerksamkeit zugewandt hatte, lernte ich die Beobachtungen Gussenbauer's (dieses Archiv Bd. 63) über denselben Gegenstand kennen und die Wichtigkeit, welche er diesen thrombosirten Gefässen als Quelle des in melanotischen Neubildungen enthaltenen Pigments beilegt. Nachdem ich meine Präparate von neuem untersucht habe, bin ich noch nicht im Stande diesen Erscheinungen mehr Gewicht beizulegen, und muss daher die Thrombose als eine zufällige Erscheinung betrachten.

Bei dem vorliegenden secundären Krebse schienen die Leberzellen sich nicht an der Ausdehnung desselben zu betheiligen, sondern erlitten einfache Atrophie.

In dem Endothelium der Blutcapillaren war keine derartige Veränderung zu entdecken, wie sie Rindfleisch beobachtet hat (Lehrb. der Pathol., Gewebelehre 1869, S. 410, 411, 412); noch auch die der anderen Elemente der Capillarwandung, wie sie von Gussenbauer in Bezug auf die Entwicklung secundärer Neubildungen in den Lymphdrüsen beschrieben wird (Archiv f.

klin. Chirurgie XIV, 1873). Sowohl die Leberzellen wie die Bestandtheile der Capillarwandungen verhielten sich ganz passiv und betheiligten sich nicht an der Entwicklung der secundären Tumoren. Indem ich die Literatur des primären Leberkrebses durchsehe, finde ich Folgendes:

Weigert (dieses Archiv Bd. 67) berichtet 2 Fälle primären Leberkrebses. In dem einen führt er die Entwicklung desselben auf kleinen Gallengängen ähnliche Structuren zurück, deren Ursprung einigermaassen zweifelhaft war. Dieselben entwickelten sich möglicherweise aus vorherbestehenden Gallengängen oder aus Leberzellen, oder es hatte möglicherweise einige Zeit vorher ein adenomatöser Zustand der Leber bestanden.

In diesen Fällen war die Leber cirrhotisch und er lenkt die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit dieser Combination.

Schüppel (Spec. Path. von v. Ziemssen's) sagt, dass die bisherigen Untersuchungsresultate zeigen, dass die Zellen des primären Leberkrebses theilweise ihren Ursprung aus den Leberzellen, theilweise aus den Epithelzellen der kleinen Gallengänge nehmen. In den von ihm untersuchten Fällen waren es beinahe ausschliesslich die Leberzellen selbst, welche durch ihre unbegrenzte Proliferation zur Krebsbildung führten.

Klebs (Path. Anat. Bd. I, S. 495) beschreibt den primären Leberkrebs als in einigen Fällen aus den Leberzellen, und in anderen aus den Gallengängen entstehend.

Perls (Path. Anat. Bd. I, S. 481. 482) sagt, dass die primäre Neubildung gewöhnlich aus den kleinen Gallengängen entsteht, aber er lenkt auch die Aufmerksamkeit auf die häufige Aehnlichkeit zwischen Krebszellen und Leberzellen bei primärem Leberkrebs, sowie auf die Häufigkeit der Combination von Cirrhose mit primärem Krebs.

Waldeyer (dieses Archiv Bd. 55) beschreibt die Entwicklung des primären Leberkrebses aus dem Epithel der kleinen Gallengänge, was Naunyn's Beobachtungen (Archiv f. Anatom. und Physiol. 1866) über denselben Gegenstand bestätigt. Er hatte bis dahin (1872) nie die Entwicklung aus Leberzellen gesehen.

Dreschfeld, J. (Journ. of Anat. and Physiol. XIV) beschreibt die Entwicklung einer sonderbaren Form von primärem

Leberkrebs aus Leberzellen und glaubt, dass Krebsbildung aus jener Quelle ungewöhnlich ist.

Ziegler (Path. Anat. II. Theil, S. 375) beschreibt die Entwicklung primärer Neubildungen der Leber aus dem Epithel der kleinen Gallengänge, er war nicht im Stande dieselbe in den Leberzellen aufzufinden.

Die folgenden Autoren beschreiben gleichfalls Fälle von primärem Leberkrebs:

Schwieger (Ueber Leberkrebs. Dissert. inaug. Berlin 1874).

Greenfield, W. S. (Transact. Path. Society XXV, p. 166.)
Primary columner Epithelioma of the Liver.

Block (Archiv der Heilk. 1875). Ueber ein primäres melanotisches Endotheliom der Leber. Beschreibt es als aus dem Endothel der Blutgefäße entstehend.

Letulle, M. (Cancer primitif du Foie. Gaz. med. de Paris No. 40. 1878.) Zwei Fälle von primärem Leberkrebs. Alle übrigen Organe frei.

Malthe. Carcinom i kirrotisk Lever. Norsk magaz. for Läger. (Jahresbericht der gesammten Medicin 1879.)

Pye Smith. Primary cancer of the Liver. (Path. Soc. Trans. Bd. XXXI, p. 125.)

Laveran, A. Observation d'épithéliome à cellules cylindriques primitif du foie. (Jahresbericht der gesammten Medicin 1880.)

Handt, V. Épithéliome cylindrique du foie. (Jahresbericht der gesammten Med. 1881.)

Jungmann, E. Ein Fall von cirrhotischer Leber und Adenombildung und Uebergang derselben in Carcinom. (Inaug.-Dissert. Berlin, 2. Juni 1881.)

C. Hilton. Fagge. (Path. Soc. Trans. XXVIII.) Berichtet 3 Fälle von „Primary contracting Scirrhus“ der Leber.

J. K. Fosoler. (Path. Soc. Trans. XXXIII.) Berichtet einen Fall von primärem Leberscirrhus.

Fetzer, B. Beiträge zur Histogenese des Leberkrebses. (Inaug.-Dissert., Tübingen 1868.)

Zum Schlusse erlaube ich mir hiermit, Herrn Hofrath Prof. Dr. Rindfleisch meinen herzlichsten Dank für seinen äusserst

gütigen Beistand in der Untersuchung der Präparate des oben berichteten Falles abzustatten.

Erklärung der Abbildungen.

Taf. VII. Fig. 1—3.

- Fig. 1. Ansammlung von Pigmentmassen verschiedener Grösse, (a) in der Nähe und um Blutgefässer (c). b Gruppen von pigmentirten Leberzellen.
 - Fig. 2. Uebergang von pigmentirten, in Gruppen geordneten, Leberzellen in Alveolen (a) zu völlig ausgebildetem Krebs (b). Die Zellen enthalten kein Pigment. c Trennung des pigmentirten von dem nichtpigmentirten Theile der Zelle.
 - Fig. 3. Zeigt die verschiedene Anordnung des pigmentirten Theils in Bezug auf den nichtpigmentirten Theil der Zelle. a Trennung eines grossen pigmentirten Theiles von einem kleineren nichtpigmentirten. b Trennung von zwei pigmentirten Theilen von einem nichtpigmentirten. c Das Pigment an den äussersten Enden der Zelle gelegen. d Trennung eines pigmentirten Theiles von einem nichtpigmentirten, wobei beide Theile von gleicher Grösse sind.
-