

- in der anderen Hälfte desselben sichelförmige, verdichtete Chromatinmasse.
- k Birnförmiger Spermatocyt. Die Kernmembran ist sehr deutlich. Hyperchromatose mit Protoplasmaentartung.
- l Vereinigung der zwei Spermatocyten. Verschwinden der Kernmembran, Trübung des Zellplasmas und im Innern ungleichmäßig fragmentierte Chromatinkörper.
- m Vergrößerter Spermatocyt. Helle Lücken und kugelige Chromatinkörper.
- n Derselbe. Trübung des Zellplasmas und sichelförmiges, verdichtetes Chromatin.
- o Vergrößerte Spermatide.
- p Vereinigung der zwei Spermatiden.
- q Normal ausschende Sertolische Zelle.
-

XXVI.

Der primäre Leberkrebs, zugleich ein Beitrag zur Histogenese des Krebses.

(Aus dem Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses
[Strecker Memorial Laboratory] zu New-York.)¹⁾

Von

Horst Oertel.

(Hierzu 4 Abbildungen im Text.)

In dem Streite der Parteien über das Wesen der krebsigen Neubildungen hat sich, wie schon früher auf anderen Gebieten der Pathologie, in der Forschungsweise neuerdings eine Richtung geltend gemacht, die unter dem Banne der parasitären Denkungsweise stehend, weniger Gewicht auf die Histogenese als auf den Krankheitserreger legt. Indem man also dem Parasiten selbst nachsucht, gibt man sich vielfach der Meinung hin, daß damit das Wesen der Krankheit erklärt, die letzte Ursache dieser Krankheit klargestellt sei.

Diese Richtung pathologischer Forschung haben andere Krankheiten gleichfalls durchgemacht oder befinden sich noch

¹⁾ Mit Unterstützung des „Rockefeller Institute of Medical Research“.

darin: man ist allerseits bemüht gewesen, spezifische Krankheitsursache und die Krankheit selbst als ein Ganzes darzustellen, so daß es einmal schien, als ob man in der Ätiologie gewissermaßen den Schlüssel zur Pathologie besäße.

Allein hier hat bereits eine Reaktion begonnen, denn man ist mehr und mehr davon überzeugt worden, daß eine derartige direkte Abhängigkeit und Spezifität nicht existiere, daß vielmehr die Mannigfaltigkeit der Veränderungen im Körper, die in ihrer Summe das, was wir als Krankheit bezeichnen, ausmacht, von noch ganz anderen Verhältnissen mit abhängig ist, daß also zur Erklärung des Wesens der Krankheit die Auffindung spezifischer Krankheitserreger nicht ausreicht.

Und so kommt es, daß die Histogenese als eine Grundlage der Erklärung krankhafter Veränderungen auch wieder da ins Recht getreten ist, wo man sie schon zu entbehren glaubte.

Auch auf dem Gebiete der malignen Geschwülste ist es wünschenswert, daß diese Tatsache wieder zur vollen Würdigung gelangt und man sich nicht, trotz warnender Stimmen, einseitiger ätiologischer Forschung hingibt. Eine solche einseitige Auffassung des Problems würde hier ebenso wenig Früchte tragen, wie sie das bei anderen Krankheiten getan hat: das Wesen der Krankheit bliebe uns dabei immer noch verschlossen.

Auch hier müssen die Ergebnisse histogenetischer Studien ergänzend wieder eingreifen, nicht, wie dies immer wieder geschieht, der ätiologischen Richtung geradezu gegenübergestellt werden.

In diesem Sinne unternehme ich es, über einige Beobachtungen zu berichten, die ich an einem Falle von primärem Leberkrebs, der im hiesigen Institut zur Sektion kam, anzustellen in der Lage war, die teilweise altes bestätigen, ergänzen oder zu anderer Auffassung führen, im einzelnen wohl auch neues bieten. Die immerhin große Seltenheit dieser Tumoren, wie auch der Umstand, daß unser Fall sich in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Krebsentwicklung befand, und noch andere, unten näher zu beschreibende Eigentümlichkeiten beanspruchen für ihn besonderes Interesse.

Auf die diesbezügliche Literatur näher einzugehen liegt

hier nicht in meiner Absicht. Dies ist bereits von anderer Seite gründlich getan worden, auch sind wohl die Ansichten über die Entstehung dieser Geschwülste hinreichend bekannt und bedürfen keiner Repetition. Ich gehe deshalb sofort zur Beschreibung meines Falles über.



Fig. 1.

Gut entwickelte krebsige Wucherung in der Leber.
Teilweise erhaltenes ikterisches und degeneriertes Leberläppchen im Zentrum.
Unabhängige Gallengangwucherung im Bindegewebe.

Krankengeschichte. Patient G. E., 51 Jahre, Deutscher von Geburt, wurde am 15. Februar 1904 in das hiesige Stadtkrankenhaus aufgenommen und auf die zweite medizinische Klinik (Oberarzt Dr. U. B. Potter) gelegt. Er klagt über kolikartige Leibscherzen, die seit zwei Wochen bestehen. Pat. will früher immer gesund gewesen sein. Er ist Kutscher. Potus und Lues wird geleugnet, auch kann er sich keiner Kinderkrankheiten erinnern. Vor zwölf Jahren machte er einen Typhus durch und seitdem mehrere Anfälle von Gelenkrheumatismus. Vor zwei Wochen wurde Pat. plötzlich in der Nacht durch heftige Kolikschmerzen aufgeweckt, die auf Druck etwas nachgaben. Seitdem kehren sie häufig zurück, der Hauptsitz ist im Epigastrium, von wo aus sie in das rechte

Hypochondrium ausstrahlen. Zweimal wurden die Schmerzen von Erbrechen begleitet, auch besteht mehr oder weniger häufiges Sodbrennen und Trockenheit im Munde; dabei Verstopfung und Flatulenz, aber kein Kopfschmerz. Gelbsucht hat er nie gehabt.

Pat. ist gut genährt. Von seiten der Lungen und des Herzens ist nichts Besonderes nachweisbar. Epigastrium gespannt und schmerhaft, eine Geschwulst nicht fühlbar. Leberdämpfung vom 5. Intercostalraum bis einen Finger breit unter den freien Rippenrand, und fühlbarer Leberrand. Milz vergrößert. Äußere Haut und Konjunktiven sind gering ikterisch verfärbt.

Blutuntersuchung: 3640000 rote Zellen. 8600 weiße Zellen. Hgl. 75% Fl. Normale Zusammensetzung der weißen Zellen, rote Zellen zeigen nichts Besonderes.

Harn: Spärlich, dunkel, etwas ikterisch, spez. Gewicht 1023. Spur von Eiweiß, kein Zucker. Mikroskopisch: Hyaline und granulierte Zylinder.

Probefrühstück (Ewald) am 19. zeigt Gesamtacidität 44. Keine freie Salzsäure, keine Milchsäure.

Es wurde eine provisorische Diagnose auf Carcinoma ventriculi gestellt und Pat. behufs Explorativlaparotomie auf die chirurgische Klinik gelegt. Diese wurde am 20. ausgeführt und der operierende Chirurg (Professor Brewer) konstatierte eine cirrhotische Leber und allgemeine Verwachsungen im rechten Hypochondrium. Ein Tumor wurde nicht gefunden.

Pat. erholte sich zunächst gut von der Operation, aber bald stellte sich graduell zunehmende Gelbsucht und Bauchwassersucht ein. Im Laufe des nächsten Monats wurde das Allgemeinbefinden immer schlechter. Zweimal wurde resp. 1000 ccm und 1800 ccm aus dem Abdomen abgezogen, es stellten sich zunehmende Fieberregungen ein, die Gelbsucht wurde eine tiefe und am 22. April 1904 erfolgte der Tod.

Sektionsprotokoll. G. E., 51 Jahre. 23. April 1904. Nr. 69.

Leiche eines 172 cm großen Mannes von mäßig kräftigem Knochenbau, geringer Muskulatur, ziemlich abgemagert. Allgemeine, tiefe Gelbsucht. Pupillen gleich kontrahiert. Geringes Knöcheloedem. Bauch aufgetrieben. In der Mittellinie im Epigastrium eine gut vernarbte, 10 cm lange Operationswunde. Kein Rigor mortis.

Geringes Fettpolster, Muskeln braun, oedematös, atrophisch. Bei Eröffnung der Bauchhöhle entweicht eine Menge gelber, etwas getrübter Flüssigkeit. Großes Netz mit der Operationswunde verwachsen, und es besteht allgemeine feste Verwachsung der Organe und Gewebe im rechten Hypochondrium, was die Sektion sehr erschwert. Die Därme schwimmen frei in der Flüssigkeit, ihre Serosa glatt und glänzend. Zwerchfellstand beiderseits 3. Intercostalraum.

Die Leber ist im rechten Hypochondrium nicht sichtbar, aber in der Sternallinie ragt sie ungefähr 10 cm hervor.

Brustkorb durch Aufwärtsdrängen der Baucheingeweide verkleinert. Die emphysematösen Lungen treffen sich in der Mittellinie. Die Gewebe

des Mediast. ant. atrophisch. Das Pericardium frei, mit ungefähr 5 ccm gelber, klarer Flüssigkeit, die Wände glatt, glänzend, dünn. Das Herz selbst beiderseits dilatiert und beinahe leer. Alle Klappen gelb verfärbt. Rechterseits ist an denselben nichts nachzuweisen, Aortenklappe und Mi-

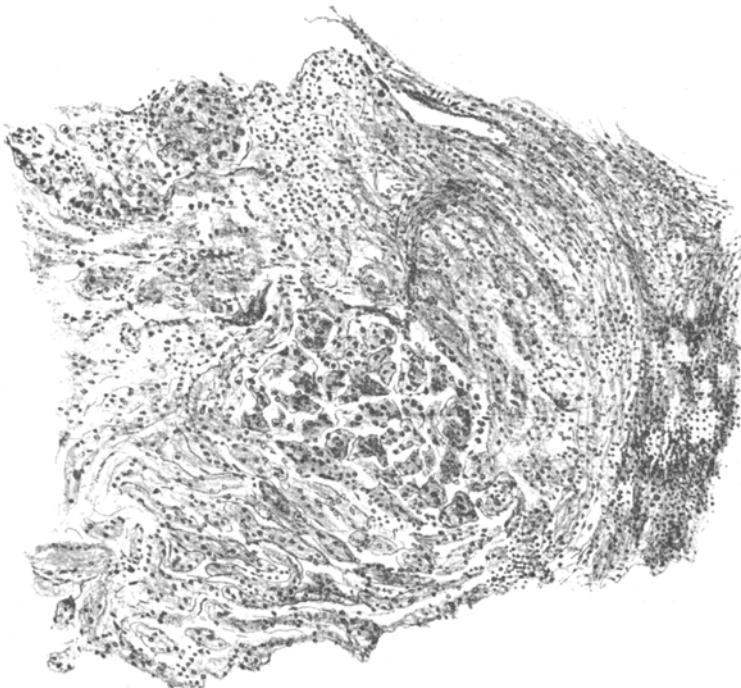


Fig. 2.

Isolierte Krebsinsel mittlerer Entwicklung in einem Leberläppchen. Graduelle Umwandlung der Leberzellen. Die Krebszellen hier noch im allgemeinen in gutem Zusammenhange mit sich und den Leberzellen.

tralis gering verdickt. Herzmuskel von normaler Dicke, fest und braun. Atheromatöse Platten am Aortenanfang. Coronararterien ohne Besonderheiten. Beide Pleurasäcke mit mäßiger Flüssigkeitsansammlung. Beide Lungen bedeutend emphysematös, die Unterlappen tiefrot. Gefäße und Bronchien frei. Die Lymphdrüsen nicht vergrößert, tief anthrakotisch.

Milz groß, fest verwachsen, Kapsel verdickt, beim Einschnitt fest; Bindegewebe vermehrt, Lymphkörper nicht sichtbar.

Beide Nebennieren klein, allgemein atrophisch, fett.

Beide Nieren groß, saftig; Oberfläche bunt, Gefäße deutlich injiziert. Die Rinde geschwollen, Zeichnung im allgemeinen gut markiert. Parenchym größtenteils gelblichweiß.

Der Magen im Fundusteil frei, der Pylorus mit dem großen Netz und der Bauchwand verwachsen. Die Wände ziemlich dick, die Schleimhaut mit größtenteils verwischten Falten, häufig injiziert, mit grünem Schleim bedeckt. Im übrigen ist der Magen frei von irgend welcher Neubildung.

Die Venen des Oesophagus deutlich erweitert.

Die Mesenterialdrüsen sind geschwollen, fest, beim Eintritt weiß mit lokalierter Gewebsinjektion. Die Därme, mäßig mit dünnem Kot gefüllt, zeigen eine blasses, dünne Schleimhaut.

Das Duodenum ist mit einer bröckligen, weichen, grünen Masse bedeckt. Der Wirsungsche Gang und alle Gallengänge, auch die atrophische, mit der Leber verwachsene Gallenblase, sind mit ähnlichen, teilweise mehr braunrötlichen Massen fest verstopft. Verfolgt man diese Gänge, so ergibt sich, daß der Ppropf im Wirsungsschen Gang sich in den Kopf des Pankreas erstreckt. Das umgebende pankreatische Gewebe ist grünlich verfärbt und erscheint als festes Narbengewebe. Weiter nach hinten erscheint das Pankreas unverändert, ist im ganzen kurz, dick und blaß.

Die Gallenblase ist durch entzündliche Vorgänge oblitteriert, so daß eine freie Verbindung mit dem Ductus cysticus nicht mehr existiert. Dagegen läßt sich im Ductus hepaticus bis in die Leber hinein eine ähnliche bröcklige, weiche Masse nachweisen. Die Vena porta ist vollständig durch einen ähnlichen, hier mehr rötlichen Thrombus ausgefüllt, der sich in die Leber und nach unten erstreckt, doch bricht er ziemlich kurz vor Einmündung der Milzvene und Vena mesenterica ab.

Die Arteria hepatica frei. Die Lebervenen bei ihrer Einmündung in die Vena cava inf. durch ebensolche Pfröpfe verstopft, die in die Vena cava hineinragen, aber nicht eindringen.

Die Leber selbst wiegt 2984 g, sie ist gelbgrünlich, ikterisch verfärbt. Die Oberfläche grob granuliert. Der rechte Lappen, verhältnismäßig groß, zeigt zunächst zwei große, weiche, weiße Knoten von der Größe eines Enteneies, und weiterhin eine größere Anzahl ähnlicher, aber kleinerer Knoten von Erbsen- bis Haselnußgröße. Alle diese sind gut umschrieben und lokalisiert und durch ein Gewebe getrennt, welches ganz den Eindruck einer ziemlich fortgeschrittenen, unregelmäßigen (hypertrophischen) Cirrhose mit Icterus macht.

Der linke Lappen zeigt diesen Typus prägnanter, da er nur wenige kleine, gut umschriebene, erbsen- bis kirschkerngroße Knötchen enthält.

Die Lebervenen im rechten Lappen sind häufig mit der oben beschriebenen Masse gefüllt.

Schneidet man in die größeren, weichen Knoten, so ergibt sich, daß ihr Zentrum ganz weich und gelblichrot ist. Nach der Peripherie zu werden sie etwas härter. Kleinere Knötchen sind fester und gelblichweiß. Im übrigen ist das Lebergewebe hart und gut erhalten und macht durchaus den Eindruck einer hypertrophischen Lebercirrhose.

Die übrigen Organe in gutem Zustand, insbesondere ohne Geschwulstbildung, worauf besonders geachtet wurde.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung der frischen Thromben in den Gefäßen sowie in den Gallengängen zeigt, daß beide aus großen, unregelmäßigen, polygonalen Zellen mit großen Kernen und nur wenig gekörntem Protoplasma bestehen. Sie sind unzweifelhaft Geschwulstzellen; häufig sind sie in mehr oder weniger gut erhaltenem Strukturzusammenhang zu finden und teilweise mit körnigem Gallenpigment gefüllt. Außerdem finden sich Zellen, die als echte Leberzellen imponieren, atrophisch im Kern und Protoplasma

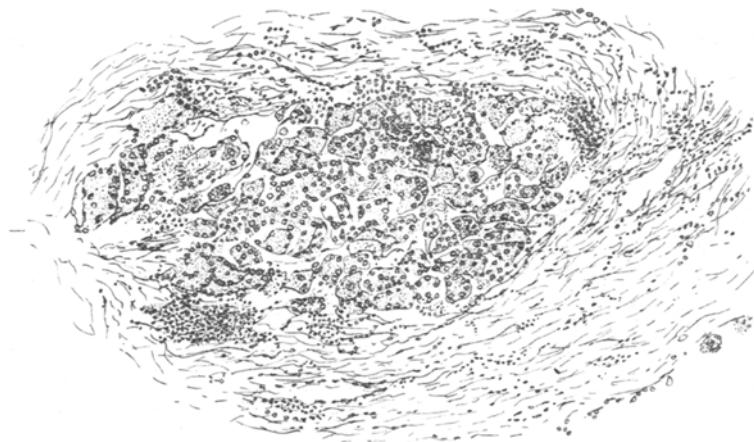


Fig. 3.

Eingekapseltes ikterisches und degeneriertes Leberläppchen im Pankreaskopf, mit Rundzelleninfiltration.

sind und durchweg tiefgrün, ikterisch gefärbt. Auch bei ihnen läßt sich noch manchmal eine Art lobulären Zusammenhangs erkennen.

Beigemischt sind noch rote Blutzellen, mannigfache Leukozyten, sowie freies Gallenpigment und Zerfallsprodukte.

Die gehärteten Schnitte ergaben folgendes: Die größeren weichen Knoten zeigen zunächst, zentral, vollständig strukturloses, nekrotisches Gewebe, nach der Peripherie zu erscheinen große, unregelmäßige, polygonale, epithelartige Zellen, grundverschieden von den Leberzellen und mit großen, unregelmäßig

geformten, chromatinreichen Kernen, häufigen Kernteilungsfiguren und glattem, saftigem Protoplasma. Sie sind identisch mit den in den frischen Präparaten gefundenen Zellen. Die Wucherung ist eine diffuse und die Zellen werden durch unregelmäßig angeordnete, aber nur mäßig dicke Bindegewebsstränge in größere oder kleinere Nester eingeteilt. Die entwickelte Geschwulst bietet so durchaus den Charakter einer krebsigen Neubildung. Die größeren Krebsnester zeigen häufig beginnende Nekrose und Erweichung der Zellen. Innerhalb der krebsigen Wucherung sind die Zellen nur lose gelagert, so daß sie leicht frei werden können. So kann man auch häufig bemerken, daß sie manchmal noch in einigem Zusammenhang in die Gefäße gelangen.

In der Umgebung der großen Knoten zeigt das Lebergewebe noch eine große Anzahl ähnlicher, kleinerer Neubildungen, ebenfalls oft nekrotisch. Dabei sieht man, je mehr man sich in den Schnitten von den größeren Knoten entfernt, daß es sich manchmal nur um wenige, ja einzelne Läppchen handelt. Auch eine ziemlich bedeutende akute Entzündung ist dabei bemerkbar. Die Knoten oder Knötchen sind nun entweder von festem, cirrhotischem Gewebe umgeben oder sie gehen, besonders wo es sich um krebsige Entartung individueller Leberläppchen handelt, graduell in die peripherischen Leberzellen über. Auch hier sind Mitosen zahlreich.

Diese Leberzellen, als auch die der noch näher zu beschreibenden, nicht krebsig entarteten Partien sind stark degeneriert, geschwunden, ikterisch, mit wenig Protoplasma, kleinen, chromatinarmen Kernen.

Auch die Geschwulstzellen secernieren häufig noch Galle, besonders beim Übergange in das Lebergewebe.

In wieder anderen Schnitten findet sich die Leber geschwulstfrei und zeigt vollständig das Bild einer hypertrophischen Lebercirrhose: Degeneration, Atrophie und Icterus der Leberzellen, weite Zwischenzellräume, mächtige, unregelmäßige Bindegewebsentwicklung und ausgedehnte Proliferation von Gallengängen. Diese letzteren zeigen überall vollständig gesunde Zellen mit typischer Anordnung, nie läßt sich ein Übergang der Gallengangsepithelien in die Neubildung nachweisen, selbst

wo die Geschwulst direkt in sie infiltriert, sind sie unbeteiligt; regelmäßig in Form und Anordnung folgen sie den interlobulären Bindegewebszügen.

Beim Durchmustern der Schnitte von makroskopisch anscheinend freiem Lebergewebe, wie sie besonders vom linken Lappen erhalten werden können, wird man nun plötzlich durch Bilder gefesselt, die die ersten Anfänge der krebsigen Ent-

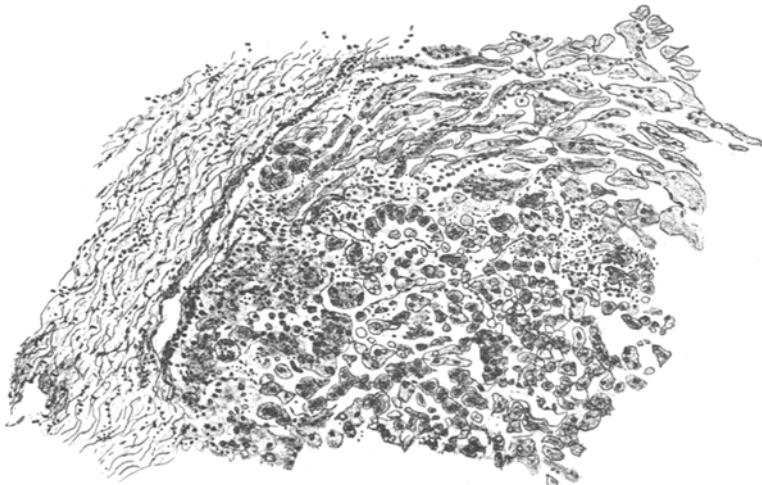


Fig. 4.

Karzinomatös entartetes Leberläppchen aus dem Kopf des Pankreas. Links festes Narbengewebe, nach rechts zu atrophisch, ikterische, abgeflachte Leberzellen, mit krebsiger Umwandlung, Vergrößerung des Läppchens und Infiltration in das umgebende Gewebe.

wicklung in der cirrhotischen Leber in ganz kleinen, zentral gelegenen Zonen der Leberläppchen erkennen lassen, und gerade hier erhält man die schönsten, instruktivsten Bilder. Sie zeigen deutlich die Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen, manchmal um die Zentralvene herum, oder aber ohne bestimmte Beziehung zu derselben, etwas von ihr entfernt, einseitig. Verfolgen wir diesen Vorgang, so ergibt sich deutlich, daß die Krebszellen aus den am meisten degenerierten Leberzellen hervorgehen. Das sind eben die zentral gelegenen, die immer ärmer an Protoplasma werden, deren Kern immer kleiner,

chromatinärmer erscheint, bis er schließlich nur noch mit einer ganz spärlichen Zone Protoplasma übrigbleibt. Da geht plötzlich mit dem Kern eine Veränderung vor, er wird chromatinreicher, größer, beides in ganz unregelmäßiger Art und Weise, und kaum hat sich dies vollzogen, beginnt als zweites Moment der krebsigen Entwicklung eine unregelmäßige Ansammlung von saftigem, glattem Protoplasma um den Kern, der häufig inzwischen schon Kernteilungsfiguren zeigt. So ergibt sich eine krebsige Umwandlung von Leberzellen innerhalb der Läppchen zunächst ohne Kontinuitätstrennung oder Strukturveränderung des Läppchens selbst. Die Zellen dienen noch vollständig zum Aufbau des Läppchens, haben noch vollständig das Balkenarrangement.

Man sieht also ein Bild, das sich im allgemeinen Feld als gut entwickelte hypertrophische Lebercirrhose zeigt, nur vielleicht ein Läppchen zeigt diese, allerdings sofort, selbst bei schwächerer Vergrößerung auffallende zentrale karzinomatöse Umwandlung.

Derartige Bilder bieten sich in großer Anzahl und Schönheit dar, sie mögen nur wenige Zellen betreffen oder beinahe schon ganze Läppchen. Wo sie zu finden sind, vergrößert sich das Läppchen bald, und es findet kein bindegewebiger Ersatz statt, was an den anderen nicht karzinomatös entartenden Läppchen häufig bemerkbar ist.

Es scheint klar, daß es sich dabei nicht um Metastasen handeln kann, denn diese Zellen dringen nicht in das Gewebe ein, sie sind noch keine vollkommenen Krebszellen, bilden vielmehr noch Teile des ursprünglichen Läppchens und der Leberbalken, in vollständigem Zusammenhang mit sich und den anderen Leberzellen.

Die karzinomatöse Umwandlung innerhalb einer cirrhotischen Leber tritt also multipel auf. Sie betrifft ferner nicht isolierte Zellgruppen oder stark cirrhotische Läppchen, sondern tritt in noch verhältnismäßig gut erhaltenen Läppchen auf, wo sie zentral, bei noch erhaltenem normalen Aufbau entsteht.

Erst nachdem die Krebszellen sich voll und in größerer Anzahl entwickelt haben, brechen sie mit dem normalen Aufbau, sie verlieren den Zusammenhang als Balken, werden

unabhängig, und nun kommt es zum diffusen infiltrierenden Wachsen.

Wenden wir uns nun zu einem weiteren eigentümlichen Bilde, das nicht in der Leber selbst zu finden ist, aber doch in innigster Verwandtschaft zum krebsigen Prozesse steht.

Die aus dem Pankreaskopfe um den Wirsungsschen Gang erhaltenen Präparate zeigen zunächst eine ausgedehnte entzündliche Sklerose. Die Ausführungsgänge sind im ganzen noch gut erhalten, aber von dichtem Bindegewebe umgeben und auch schon häufig mit Rundzellen infiltriert. Die Gefäße sind erweitert und mit krebsigen Thromben gefüllt. In dem Narbengewebe liegen zusammenhängende läppchenartige, gut umschriebener Krebsneste. Was aber sofort auffällt: manchmal handelt es sich um Läppchen, die noch typische Leberzellen, in relativ gutem Zustand enthalten, ja sogar noch Läppchen, die nur aus Leberzellen bestehen in genau demselben Zustand, wie man sie in der Leber sieht. Sie sind vollständig in das Narbengewebe eingewachsen, und nie gehen sie nekrotisch zu grunde. Vielmehr ist auch hier Gallengangsproliferation nachweisbar, oder man bemerkt eine karzinomatöse Umwandlung der Leberzellen genau wie in der Leber, mit schönen Kernteilungsfiguren.

Der Ausgang dieser Transplantation von Lebergewebe ist nun ein doppelter: die Läppchen nämlich, die nicht karzinomatös entarten, werden durch das Bindegewebe ersetzt, scheinen also dem Verfall anheimgegeben.

Anders aber bei den karzinomatös sich verändernden: hier dringt das Bindegewebe nicht ein, sondern die Zellen wachsen in dieses hinein, verdrängen es und entwickeln sich zu größeren Krebsknoten.

Weiter nach hinten zu ist das Pankreas gut erhalten, frei von Sklerose und krebsigen Einpflanzungen.

Dieser ganz eigentümliche Vorgang läßt sich wohl nur so erklären, daß durch die Erweichung krebsige und noch nicht krebsige Leberläppchen, wie sie ja auch noch im Zusammenhange in den frischen Präparaten gefunden wurden, in die Gefäße und Gallengänge eingedrungen sind. Sie bildeten eben einen großen Teil der alles verstopfenden und sich senkenden

Massen. So drangen sie in den Kopf der Pankreas, wo sie durch entzündliche Vorgänge eingepflanzt wurden und dann das oben beschriebene Schicksal durchmachen.

Daraus geht aber als wichtigstes Ergebnis hervor, daß die krebsige Verwandlung in den Leberzellen selbst begründet liegt, daß diese noch nach Transplantation in ein anderes Gewebe stattfinden kann, und daß nicht alle Leberzellen diese Fähigkeit karzinomatöser Wucherung acquirieren. Im ersten Falle besiegen sie das gegen sie vordringende Bindegewebe, im zweiten werden sie durch dieses ganz wie ein Fremdkörper eingekapselt und später verdrängt.

Daß diese Fähigkeit der Infiltration aber nicht in einer Proliferation allein gegeben ist, zeigen uns klar die Läppchen mit ausgedehnter Gallengangswucherung. Auch sie können nichts gegen das ausströmende Bindegewebe machen, sie werden mit dem Lebergewebe eingekapselt. —

Noch bemerkenswert ist die völlige Abwesenheit irgend welcher Metastasen. Selbst die vergrößerten Lymphdrüsen zeigen nur entzündliche Hyperplasie, nirgends etwas von Geschwulstbildung.

Epikrise.

Überblicken wir nun den Fall als Ganzes noch einmal, so ergibt es sich zunächst, daß wir es mit einem aus den Leberzellen selbst entstehenden primären Leberkrebs zu tun haben, der auf dem Boden einer hypertrophischen Lebercirrhose entstanden ist. Daß diese ihm vorausging, ist wohl unzweifelhaft. Dafür spricht entschieden der allgemeine und vorgesetzte Charakter derselben auch da, wo von Krebsbildung noch gar keine Rede sein konnte, z. B. in großen Teilen des linken Lappens.

Ferner sahen wir, daß die krebsige Neubildung innerhalb des Läppchens zentral und multipel entstand. Die Krebszellen nehmen zunächst noch teil am Aufbau, lösen sich aber bald los und wachsen nun diffus, ohne Anordnung. Ein Einfluß der entzündlichen Vorgänge auf diese Umwandlung hat sich nicht nachweisen lassen. Die krebsig entartenden Zellen sind nicht losgelöst, isoliert worden, vielmehr bilden sie noch nach der krebsigen Umwandlung und ehe ihre regellose Proliferation

beginnt, ich betone es wieder, Teile der Leberbalken und Läppchen.

Weiterhin fand sich, daß eine krebsige Umbildung der Leberzellen noch nach Transplantation in ein fremdes Gewebe stattfinden kann, und zwar da ebenso wie im Muttergewebe.

Ein sehr wichtiger und bei der Histogenese der malignen Geschwulst noch nicht genügend gewürdigter Punkt ist nun aber der, daß die Krebszellen aus degenerierten Leberzellen, und zwar aus den am meisten verfallenen, entstehen.

Es ist doch eigentümlich, daß trotz lebhafter Entwicklung von Gallengängen, deren Epithelien nicht karzinomatös entarten, an der Krebsbildung gar nicht teilnehmen. Das ist wunderbar, denn man sollte erwarten, daß diese schon in lebhafter Neubildung begriffenen Gallengangsepithelien von einem spezifischen Reiz viel leichter beeinflußt werden müßten, als die ruhigen, absterbenden Leberzellen. Aber umgekehrt: das Karzinom entwickelt sich aus verfallenen Zellen, es ist das untergehende Gewebe, auf dessen Boden der Krebs gedeiht!

Es geht also der krebsigen Neubildung ein weit vorgesetzter Degenerationsprozeß voraus.

Nun erhebt sich die Frage, welcher Art ein Degenerationsprozeß ist, der solche Folgen hat?

In dieser Beziehung möchte ich die Aufmerksamkeit auf einige, wenigstens schon teilweise bekannte Beobachtungen lenken, die wichtig sind, auf die ich aber, um nicht den Rahmen dieser Arbeit allzusehr zu überschreiten, hier nur kurz eingehen kann.

Es ist ja bekannt, daß die Entartung der Zellen kein einheitlicher, gleichmäßig fortschreitender Prozeß ist, daß vielmehr schon morphologisch ein ungleicher Verfall stattfindet, dem, so viel sich ersehen läßt, ein entsprechend ungleicher funktioneller entspricht.

Zu derartigen Beobachtungen sind besonders secernierende Zellen geeignet, und gerade in der Leber selbst lassen sich derartige Verhältnisse konstatieren. Da besitzen manche der Zellen bei schon ziemlich fortgeschrittener Degeneration noch die Fähigkeit der Gallen- oder Glykogenabsonderung, andere relativ weniger affizierte büßen diese Funktionen schon zeitig ein.

Auch bei den Schleimhautzellen scheint ein ungleicher morphologischer und funktioneller Verfall Hand in Hand zu gehen, denn auch hier läßt sich beobachten, daß die Abnahme der Sekretionsfähigkeit eine ungleiche ist.

Auf verwandte Verhältnisse deutet ferner die fettige Infiltration der Zellen hin, die ja einen Zustand darstellt, bei dem höhere metabolische Funktionen verloren gegangen sind und nur die des Fettumsatzes übrig geblieben ist, bis schließlich auch diese erlischt und die Zelle stirbt.

Es ist also wahrscheinlich, daß degenerierende Zellen, durch den Verfall bedingt, mit eingeschränkten, ungleich starken Funktionen arbeiten, sich noch zu erhalten suchen, und daß niedere später als höhere eingebüßt werden.

Hierzu kommt als zweites Moment, daß eine auf diese Weise entstandene Einseitigkeit zum Überfluß führt, möglicherweise deshalb, weil andere an die Zelle Anspruch erhebende Funktionen nun weggefallen oder doch schwächer geworden sind.

Die Degeneration der Schleimhautzellen, besonders bei langsamem Verfall, die oft zu einer außerordentlichen Sekretion derselben führt, scheint mir entschieden dafür zu sprechen, ebenso wie die paralytische Sekretion der Drüsen.

Aber auch wieder die Leber selbst gibt Anhaltspunkte, daß unter Umständen, und wohl häufiger bei den langsamen Degenerationen eine einseitige Überproduktion stattfindet. Hier ist es mir schon seit längerer Zeit sehr zweifelhaft, ob aller sogenannter Stauungskiterus wirklich ein solcher ist. Man betrachte doch die staunenswerte Gallenproduktion in manchen arg degenerierten Leberzellen, selbst da, wo durch vorgesetzte Atrophie der Zellen, erweiterte Zwischenzellenräume und auch sonst sich gar kein Grund zu einer Gallenstauung auffinden läßt. Häufig genug findet man gerade dabei Zellen strotzend mit Galle gefüllt, und ich bin immer mehr der Meinung geworden, daß wir es hier mit einer einseitigen degenerativen Hypersekretion zu tun haben.

Es gibt also, wie ich hier nur kurz andeuten will und wie ja auch von anderer Seite teilweise schon betont worden ist, Beobachtungen, die darauf hinweisen, daß beim Verfall der Zellen ein ungleicher morphologischer und funktioneller

Verlust stattfindet, der notwendigerweise von einem Überwiegen einer oder mehrerer Funktionen gefolgt ist, die nun kräftiger, ungehindert wirken können.

So wird es vorstellbar, daß bei einem solchen Vorgang die Funktion der Reproduktion ganz oder doch als hauptsächlichste zurückbleibt, dominiert, und sich — mag es vielleicht unter dem Eindruck eines Reizes sein¹⁾ — unumschränkt und siegreicher entfaltet, alles Schwächere verdrängend.

Aber gerade die graduelle in Stufen zu verfolgende Umwandlung der Zellen scheint dafür zu sprechen, daß wir es nicht mit einer spezifischen Funktionsänderung, sondern nur mit einem gradweisen Verlust und einer gradweisen Verschiebung der Funktionen zu tun haben. Deshalb legte ich auf diese Beobachtung so viel Wert: „erst bilden die Zellen noch Teile der Läppchen und der Balken, sie secernieren Galle, dann verlieren sie zunächst die Fähigkeit des Zusammenhangs, die Zusammenwirkung, später folgt Verlust der Gallenbildung“, — nur die Reproduktionskraft ist nicht abhanden gekommen, sie gewinnt mehr und mehr die Oberhand, bildet schließlich die einzige Zellfunktion. So entfernen sich die Zellen, morphologisch und funktionell, allmählich vom Typus der Leberzellen.

Insofern es sich also bei dieser krebsigen Entartung um einen auf vorgeschrittener degenerativer Basis entstandenen Prozeß handelt, ist es nicht richtig, von einer embryonalen Rückkehr der Zellen zu sprechen. Denn ein solcher Ausdruck paßt auf eine regenerative Proliferation und wäre so auf die noch anderer Funktionsäußerungen mächtigen, dem embryonalen näher stehenden Gallengangsepithelien anwendbar, würde aber zu einer vollständig falschen Auffassung führen, wollte man ihn auf diese progressiv verfallenden, proliferierenden Zellen, und das sind eben die Krebszellen, anwenden. Denn das embryonale setzt immer die Möglichkeit der Entwicklung von, wenn auch schlummernden, Funktionen voraus. Es ist aber

1) Es ist, wie mir scheint, gar nicht nötig, daß es sich um einen spezifischen Reiz handelt. Nachdem die Degeneration der Zellen diesen Punkt erreicht hat, mag irgend welcher Reizzustand den Anstoß geben.

der permanente Verlust höherer Fähigkeiten, der die karzinomatöse Umwandlung ermöglicht. Die Krebszellen würden unter keinen Umständen sich mehr entwickeln können, denn sie nehmen ihren Ursprung von einer entarteten Zelle, bei der die Reproduktionskraft als höchste und stärkste zurückgeblieben ist.

Hiermit ist auch eine Erklärung für den infiltrierenden Charakter des Krebses und die Metastasenbildung gegeben. Die Krebszellen können als ganz einseitig wirkende Zellen in dieser Beziehung mehr leisten als die normalen, multifunktionären Gewebszellen. Die Verderblichkeit aber gerade dieser einseitigen Funktion für den Organismus liegt auf der Hand, in der Natur der Sache. Das Vordringen anderer Funktionen, z. B. die der Gallenproduktion, würde für den Organismus nie so auffallend, verderbenbringend wirken. Stirbt eine solche Zelle, wird ihr Werk verloren gehen. Die reproduzierende Zelle aber schafft kontinuierlich neue ihrer Art, der Organismus kann sich, selbst nach ihrem Tod, nicht mehr von dieser Form der Degeneration reinigen, sie wird immer von mehr und mehr ihresgleichen überlebt. So vermehrt sich ihr verderbenbringender Einfluß, gegen den das normale Gewebe, wie wir das im Pankreas sahen, nicht aufkommen kann.

Ich will auf diesen Gedankengang hier nicht weiter eingehen, das gehört an andere Stelle, und ich hoffe, darauf noch einmal zurückzukommen. Nur andeuten möchte ich schon hier, daß hierin auch eine Erklärung der Übergangsformen von gutartigen zu bösartigen, sowie der Mischgeschwülste liegt. Denn es ist nicht notwendig, daß die Degeneration der Zellen so weit geht, daß nur die Reproduktion übrig bleibt; in der Anzahl der bleibenden Funktionen, und in ihrem Verhältnisse würde Regelmäßigkeit oder Unregelmäßigkeit, Annäherung ans normale oder Abweichung vom normalen Typus des Wachstums zu suchen sein.

Wer sich auf den rein parasitären Standpunkt stellt, wird gerade an den Übergangsformen und den Mischgeschwülsten große Schwierigkeiten finden. Wie will er sich denn den verschiedenen Arten von Krebsen, Adenokarzinomen und anderen zusammengesetzten Geschwülsten gegenüberstellen?

Ich bin also der Meinung, daß der obige Fall die Ansicht derer unterstützt, die im Krebs keine embryonale Rückkehr, auch keine spezifische Zellyeränderung erblicken, sondern eine Alterserscheinung, einen Verfall der Zellen mit ungleicher Abnahme der Zellfunktionen, kurz, eine degenerative Proliferation.

Es ist mir Bedürfnis, Herrn Dr. L. W. Pollock, Herrn Dr. A. H. Gwin vom hiesigen Institut, sowie meinem früheren Assistenten Herrn Dr. Colby für ihre aufopfernde Hülfe bei der Ausarbeitung dieses Falles meinen besten Dank auszusprechen.

XXVII.

Blutgefäßendotheliom, entstanden auf dem Boden von Hämorrhoiden.

Von

Ernst Schlesinger, Arzt in Berlin.

(Hierzu Taf. XII.)

Entwicklung einer echten Geschwulst am Ort von Hämorrhoiden ist ein so seltenes Vorkommnis, daß die Mitteilung einer solchen an sich Interesse beanspruchen darf. Ein in der Klinik von Dr. Karelowski-Berlin operierter Fall, dessen genauere mikroskopische Untersuchung mir übertragen wurde, darf um so wichtiger genannt werden, als er zugleich durch die Rarität seines histologischen Charakters sich vor ähnlichen Beobachtungen auszeichnet.

Maligne Tumoren, insbesondere Cancroide, sind am Anus wahrlich keine Seltenheit, jedoch habe ich in der Literatur keinen Fall gefunden, in dem sich ein solcher Tumor direkt auf dem Boden von Hämorrhoiden entwickelt hat.

Was den speziellen histologischen Befund anlangt, so existiert eine größere Anzahl von Fällen, die als Endotheliome aufgefaßt werden, und dementsprechend eine sehr umfangreiche Literatur über diese Art von Geschwülsten.