

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. 1. Das in der Kutis liegende kleine Fibrom mit Nervenfasern in seiner Mitte; Weigerts Markscheidenfärbung, 125 fache Vergr.
- Fig. 2. Der Fibromknoten, bei welchem der Anteil von dichten Bindegewebszügen und lockeren Fibrillenballen deutlich zu unterscheiden ist; van Gieson'sche Färbung 23 fache Vergr.
- Fig. 3. Die Grenzstelle der reduzierten Rinde und des hyperplastischen Markes der Nebenniere; im Mark sind u. a. die hypertrophierten, großkernigen Zellen und die eine homogene Masse enthaltende Vene nachweisbar. van Gieson's Färbung, 60 fache Vergr.
- Fig. 4. Die hämorrhagisch infiltrierte Partie im chrombraunen Tumor, wo die Zellenanordnung verwirrt ist und eigentümliche riesige Zellen mit großen Kernen sich finden. Färbung nach van Gieson, 100 fache Vergr.

## III.

### Der primäre Leberkrebs.

(Aus dem II. Path.-anatom. Institute der Universität in Budapest.)

Von

Dr. Max Goldzieher und Dr. Zoltán v. Bókay,

Assistenten des Institutes.

(Hierzu 10 Textfiguren.)

Die Frage des primären Leberkrebses ist in ihrer heutigen Form erst durch Klärung jener Prinzipien gestellt worden, nach welchen die Annahme einer *primären* Geschwulstbildung innerhalb eines Organes überhaupt angenommen werden kann. In der älteren Literatur herrschte ja bekanntlich, besonders den Leberkrebs betreffend, die größte Verwirrung, und erst neueren Arbeiten war es vorbehalten, Klärung zu bringen.

Von größter Wichtigkeit war vor allem die Tatsache, daß der primäre Leberkrebs eine eigentlich seltene Lokalisation des Karzinoms darstellt, im schroffen Gegensatz zu dem so ungemein häufigen und ausgedehnten Vorkommen der metastatischen Leberkarzinose.

Ohne auf das Vorkommen des Leberkrebses statistisch näher einzugehen, erwähnen wir kurz einige Daten: Nach Hansmanns, sowie Riesenfelds Zusammenstellungen des Berliner Sektionsmaterials betragen die Leberkrebsen 2,65% aller Obduktionsbefunde, und sind nur 2,3% derselben als primär anzusprechen, was ein Verhältnis zu den anderweitigen Erkrankungen von nicht ganz  $\frac{1}{2}\%$  ausmachen würde. Orth hatte unter 713 Krebsfällen nur 2 = 0,28% primäre Leberkrebsen.

Diesen deutlich sprechenden und auf gründlicher Sichtung des Material beruhenden Zahlen gegenüber verlieren die älteren Angaben, so z. B. von Rokitsky, der ein Verhältnis von 1 : 4 zwischen primärem und sekundärem Leberkrebs berechnet, wohl alle Beweiskraft. Berücksichtigt muß aber werden, daß das

Vorkommen der primären Leberkrebsen wohl sicherlich nicht überall gleichmäßig häufig ist. So weist z. B. das Sektionsmaterial des II. Pathologisch-anatomischen Institutes in Budapest ein relativ häufiges Vorkommen auf, indem in den letzten 5 Jahren (1904 bis 1908) nicht weniger als 18 Fälle obduziert wurden, was in Anbetracht der Sektionsanzahl (etwa 6000) ein Verhältnis von 3% ergeben würde. Diese Zahl, obwohl sechsfach größer als Hansemanns Angaben, ist immerhin noch gering genug, um das Vorkommen des primären Leberkrebses als ein seltenes zu bezeichnen.

Selbstverständlich können nur solche Fälle Anspruch erheben, unter die fraglichen Tumoren gezählt zu werden, bei welchen nicht nur die genaue makroskopische Untersuchung, sondern auch eine möglichst genaue mikroskopische Untersuchung die Annahme einer metastatischen Entstehung unwahrscheinlich gemacht hat. Selbstverständlich sind auch alle jene Fälle auszuschließen, bei denen die Entwicklung des Karzinoms von den großen Gallengängen oder gar der Gallenblase ausgehend, auf das Leberparenchym sekundär übergegriffen hat.

Trotz des auf diese Art begrenzten Begriffes sind in der Literatur recht zahlreiche Aufzeichnungen von primären Leberkrebsen vorhanden. In seiner überaus ausführlichen und dankenswerten Arbeit stellt E g g e l 162 Fälle der älteren Literatur zusammen, denen er einen eigenen befügt. Erwähnt sei, daß von diesen 163 Fällen nur 117 histologisch untersucht waren.

Indem E g g e l vorerst zur Tilgung der in der Nomenklatur herrschenden Verwirrung festsetzt, daß als Karzinom der Leber alle epithelialen Neubildungen malignen Charakters zu betrachten sind, d. h. auch manche als Adenome oder von französischen Autoren (L a n c e r a u x , C o r n i l et R a n v i e r ) als Epitheliome bezeichnete Tumoren mit hierher zu rechnen sind, unterscheidet er, die histologische Struktur als Einteilungsprinzip verwendend, die primären Leberkrebsen in zwei Hauptgruppen: in das C a r c i n o m a s o l i d u m und das C a r c i n o m a a d e n o m a t o s u m . Dem makroskopischen Verhalten nach unterscheidet er aber, in Anlehnung an die Aufstellung von H a n o t und G i l b e r t drei Formen: die knotige, die massive und die diffuse Form. Erstere ist die häufigste und machte 64,6% der Literaturangaben aus; die massive Form, schon seltener, konnte noch immer in 23% der Fälle festgestellt werden. Die diffuse Form, makroskopisch an das Bild einer einfachen Leberzirrhose erinnernd, dermaßen, daß die Diagnose auf Karzinom oft nur mikroskopisch gestellt werden konnte, war nur mehr in 12,4% der Fälle vertreten.

Die G e n e s e des Leberkrebses betreffend meint E g g e l , an der Hand des kritisch studierten Literaturmaterials und seines eigenen Falles, daß wohl der größte Teil der fraglichen Tumoren, insbesondere die soliden Formen, von den Leberzellen selbst abstammen. Als beweisend gelten neben morphologischen Gründen auch jene Fälle, deren 6 angeführt werden, wo als charakteristische Abzeichen der Herkunft Gallenkörnchen in den Tumorzellen gefunden wurden. Es ist dieses Verhalten auch in Metastasen der Leberkrebsen beobachtet worden, namentlich in den Fällen von J u n g m a n n , H e l l e r und S c h m i d t . In einer gewissen Anzahl von Fällen wird aber, bei Anwesenheit zylinderepithelbesetzter Schläuche und Gänge, die normalen Gallengänge ganz auffallend gleichen, auch die Möglichkeit nicht gelegnet, daß die interlobulären Gallengänge den Ausgang der Tumorbildung darstellen.

Wie diese kurze Übersicht der E g g e l s c h e n Arbeit ersichtlich macht, steht dieser Autor in den wesentlichsten Momenten auf der Basis jener Anschauungen, die O r t h in seinem Lehrbuch (Teil 2, S. 957, 1887) vertritt, namentlich aber in bezug auf die Histogenese des Leberkrebses.

Daß Orth die Anwesenheit drüsenschlauchartiger Gebilde nicht als zwingenden Beweis der Abstammung von Gallenkanälen gelten läßt, erhellt schon aus der Beschreibung eines Falles von gutartigem Leberadenom, in welchem tubulöse Drüsenschläuche vorhanden waren, die Abstammung des Adenoms von Leberzellen aber mit Sicherheit nachweisbar war.

Besondere Bedeutung gewinnt dieser Fall noch dadurch, daß eine zirrhotische Atrophie mit der Adenombildung verbunden war und daß Orthstellenweise zweifellos einen Übergang des Adenoms in typisches Karzinom feststellen konnte.

Dieser Auffassung fast entgegengesetzt scheint jene, welche Herxheimer vertritt aus Anlaß eines Falles von „Adenokarzinom der Leber“. Der Fall, makroskopisch vollkommen das Bild einer hypertrophen Leberzirrhose vortäuschend, demnach in die Gruppe der diffusen Leberkrebs gehörend, bestand aus Schläuchen, die aber teilweise in solide Zellhaufen übergingen. Die genaue Untersuchung lehrte Herxheimer, daß in diesem Falle die Matrix unbedingt die Gallenkapillaren darstellten. Bei Sichtung der Literaturangaben fanden sich nun 53 Fälle primärer Lebergeschwülste, die einen ähnlichen tubulös-adenomatösen Bau besaßen, von ihren Beschreibern aber als von den Leberzellen ausgehend betrachtet worden sind. Als Ausnahmen gelten die Fälle von Greenish, Payne und Greenfield, Pawlowsky, Brigidi, Brissaud und Bonome, Homann, Beneke und Marchand, die teils direkt als von den Gallengängen ausgehend beschrieben wurden oder bei welchen die Entstehung aus gewucherten Gallengängen als möglich bezeichnet wurde.

Wenn nun auch Herxheimer betont, wie schwierig es sei, in jedem Einzelfalle die Genese des Tumors von den Leberzellen oder Gallengangsepithelien herzuleiten und auch die Möglichkeit der Entstehung tubulöser Gebilde in Leberzellkarzinomen nicht dezidiert verneint, so nimmt er doch als naheliegend an, daß unter den zahlreichen als Leberzellentumoren bezeichneten Fällen mancher versteckt sei, der von den Gallengängen abzuleiten ist.

Von den älteren Autoren, gegen welche sich diese Auffassung wendet, ist an erster Stelle Siegenbeck van Heukelom zu nennen. In seiner bekannten und seither so oft zitierten Arbeit beschreibt dieser Autor an der Hand dreier Fälle als erster ganz genau das histologische Bild des von Leberzellen ausgehenden Karzinoms, mit der klaren Betonung eines direkten Überganges von Leberzellen zu Elementen der unbegrenzt wachsenden epithelialen Neubildung. Wie aus der Beschreibung, noch mehr aber aus den beigefügten Abbildungen ersichtlich, beziehen sich diese Übergangsbilder hauptsächlich auf die Randpartien der Tumoren, d. h. jene Stellen, wo die Karzinomknoten mit dem Lebergewebe in Berührung treten. Siegenbeck van Heukelom steht nicht an, den Gedanken einer multiplen Karzinomentstehung bezüglich einer diffusen, krebsigen Entartung des Leberparenchyms anzunehmen, und weist die Annahme einer Infiltration der Leber mit Krebszellen zurück. Die Entwicklung der Geschwulstelemente ist im Beginn trabekulär, um hernach adenomatös oder gar medullär zu werden. Die Wucherung in tubulösen Formen ist besonders in den Metastasen oder in den in die Gefäße eingebrochenen Geschwulstteilen ersichtlich.

Alle drei Fälle, ein knotiger und zwei diffuse Leberkrebs, waren mit Zirrhose geprägt. Dieser Umstand, der mit den Literaturangaben übereinstimmt, macht einen Zusammenhang der beiden Veränderungen naheliegend, besonders wenn man das fast ständige Vorkommen von Zirrhose bei dem so seltenen primären Leberkrebs mit der ausnahmsweisen Koinzidenz von Zirrhose und Krebsmetastasen vergleicht. Siegenbeck van Heukelom findet es jedenfalls unwahrscheinlich, daß dieser Umstand auf Zufälligkeit beruhen sollte, oder daß die Zirrhose sekundär durch Bildung des Adenokarzinoms hervorgebracht würde.

In diesem Punkte weicht die Ansicht Markwalds grundsätzlich ab, der an der Hand von 11 Fällen, die er beobachtet und beschrieben hat, eine sekundäre Bildung des interstitiellen Bindegewebes annimmt. Diese Fälle, die als „multiple Adenome“ malignen Charakters beschrieben werden, sind ohne Zweifel wahre Karzinome; dafür spricht vor

allem das auch vom Verf. betonte, wiederholt konstatierbare Einbrechen in die Gefäße. Über den histologischen Charakter seiner Fälle läßt sich, soweit die durchaus nicht ausführliche Schildereung Marekwalds ein Urteil zuläßt, soviel sagen, daß es sich um Tumoren soliden Baues mit teils trabekulärer, teils gyriformer Struktur handelte, wobei auch tubulöse Formationen mit galligem Inhalt wahrzunehmen waren. Die Zellen sind den Leberzellen oft auffallend ähnlich, kubisch oder polyedrisch, von blasser Farbe, die durch ikterische Färbung manchmal verdeckt wird. Marekwald zweifelt nicht, daß seine Tumoren und jene in der Literatur beschriebenen, die durch das Vorhandensein einer die einzelnen Knoten abkapselnden Bindegewebshülle gekennzeichnet sind, von den Leberzellen im Sinne Siegenbeck van Heukeloms abzuleiten sind.

Dieser Anschauung gegenüber tritt nun B. Fischer für die Entstehung des sogenannten primären „Leberkrebses“ von den Gallengangsepitheliien ein. In den drei Fällen, die Fischer beschreibt, handelt es sich um zwei markige und eine fibröse, zirrhose Geschwulst; letztere und die eine ausgebreitete medulläre Geschwulst war von typischem adenomatösen Bau, mit hohen Zylinderzellen und zweifeloser Abstammung von den Gallengangsepitheliien. Die dritte, kaum apfelgroße medulläre Geschwulst bestand zum großen Teil aus leberzellähnlichen Zellen, jenen Tumoren gleichend, welche von andern Autoren allgemein als Leberzellenkarzinome beschrieben wurden. Die teilweise adenomatöse Struktur des Tumors, mit kubischen oder gar zylinderförmigen Zellen, die dann in kleinalveolare Geschwulstform übergehend, schließlich die medulläre oder leberähnliche trabekuläre Form gewinnt, läßt Fischer annehmen, daß auch dieses Karzinom von den Gallengängen abzuleiten sei. Die in allen drei Fällen beobachteten Lymphdrüsennmetastasen waren solid, medullär und im diffusen, markigen Fall auch adenomatös, mit zylinderförmigen Zellen.

Da nun in fast allen näher beschriebenen Tumoren schlauchförmige Bildungen sowie Wucherung der interazinösen Gallengänge erwähnt werden, auch von jenen Autoren, die keinen genetischen Zusammenhang der Geschwülste mit den Gallengängen zulassen, zahlreiche Tumoren aber ein diesem dritten Fall auf das Äußerste gleichendes Verhalten zeigen, scheint es logisch, wenn B. Fischer seine Anschauung über die Abstammung dieser Karzinome von den Gallengängen verallgemeinert.

Die für die entgegengesetzte Auffassung als beweisend angeführten Übergangsbilder gelten, wie dies schon Herrxheimer und früher noch Heussi und Ribbert betont haben, als sekundäre Verwachsungen oder aber als Regenerationsformen der an die Geschwülste angrenzenden Leberzellen, ebenso wie die von Schmieden als Übergänge zwischen Leber und Geschwulstelementen beschriebenen Riesenzellen.

Da das gemeinsame Vorkommen des Leberadenokarzinoms mit Zirrhose in etwa 85,4% der Fälle besteht, und bei Zirrhose doch eine starke Neubildung der Gallengänge wahrnehmbar ist, scheint ein neuer, gewichtiger Grund für diese Entstehungsweise der Karzinome gefunden. Hierbei betont aber Fischer, daß, wenn die Zirrhose einen ausgesprochen biliären Charakter hat, also eine Folge der Gallengangsveränderungen ist, oder wenn das Karzinom selbst in sehr zirrhoter Form auftritt und sich diffus über die Leber verbreitet, sich das Bild eines zirrhotischen Prozesses der Leber selbst sekundär darbieten kann. Demnach wäre bald die Zirrhose, bald das Karzinom das Primäre.

Von erheblicher Bedeutung zur Beurteilung der Leberkrebsfrage ist Loeheins Arbeit, in welcher über drei Fälle berichtet wird. Der erste wird als ein solitäres, tubulöses Adenokarzinom beschrieben, dessen Zellen auffallend den Gallengangsepitheliien gleichen und wo nach Einbruch in die Gefäßbahn zahlreiche Leber- und Organmetastasen vorhanden waren. Allgemeine Zirrhose fehlte. Im zweiten Falle, der als Leberzellkrebs angesprochen wird, erinnern die Tumorzellen in hohem Grade an die Leberzellen, sowohl ihrer Form nach als auch durch die oft deutliche Bälkchenstruktur. In den teilweise kompakten Geschwulstteilen kommen schlauchähnliche Gebilde vor, Nachahmung gewucherter Gallengänge, die durch Nekrose der zentral gelegenen

Tumorzellen entstanden sind. Dem in Form disseminierter Knoten gewachsenen Tumor wird eine multiple Entstehung zugesprochen.

Auch der dritte Tumor bestand aus leberzellähnlichen Elementen, die teilweise stark pigmentiert waren. Dem in diesem Falle, durch Druck eines Echinokokkus verursachten partiellen Leberschwund waren ausgedehnte Hyperplasien des dem abgestorbenen Gewebe angrenzenden Leberparenchyms gefolgt. Für diesen sowie seinen zweiten Fall meint Loeblein eine ätiologische Bedeutung den Hyperplasien beilegen zu können, eine Auffassung, die unterstützt wird durch die Tatsache, daß zwischen knotiger Hyperplasie, gutartigem Adenom und Adenokarzinom eine scharfe Grenze zu ziehen oft wohl kaum möglich ist. Loeblein kehrt somit wieder auf Orth's Standpunkt zurück, der, bei Besprechung der Beziehungen zwischen Adenombildung und Zirrhose darauf hingewiesen hat, dass eine, aus irgendwelcher Ursache entstandene Hypertrophie über dies Ziel hinausgehend, durch atypisches Wachstum in Geschwulstbildung führen könne.

Der neuesten Literatur gehört auch Wegelin's Arbeit an, in welcher ein Adenokarzinom der Leber bei einem 5½ jährigen Kinde beschrieben wird. Die medullären Tumorknoten waren scharf abgegrenzt vom Lebergewebe. Sie bestanden aus stark gewundenen und vielfach anastomosierenden Balken, deren Zellen den Leberzellen glichen. Die Zellbalken waren meist solid, andere besaßen enge Lumina mit gallähnlichem Inhalt. In metastatischen, um Pfortaderäste gruppierten Knoten der Leber war statt der trabekulären eine mehr medulläre Form wahrzunehmen. Auch in den Lungenmetastasen wurde Galle sezerniert. Zirrhose der Leber fehlte.

Wegelin nimmt für Entstehung des Karzinoms von den Leberzellen Stellung und widerspricht Fischer's Anschauung über die Bedeutung tubulöser Bildungen in den Leberkrebsen. Wegelin teilt sodann noch einen histologischen, ganz analogen Fall von Adenokarzinom sowie mehrere Fälle gutartiger Leberadenome mit und hält eine Trennung des malignen Leberadenoms, Adenokarzinoms und Leberkrebses für wohl möglich, indem das Verhalten des Stromas ein gutes Unterscheidungsmerkmal bildet. Beim primären Leberkrebs besteht das Stroma aus alveolär gebautem Bindegewebe, beim Adenokarzinom dagegen stets nur aus den Kapillaren, analog demjenigen des normalen Lebergewebes.

Wie aus der in obigem gegebenen, möglichst kurz gehaltenen Literaturübersicht erhellt, stehen sich in der Frage des primären Leberkrebses noch immer verschiedene und teilweise diametral entgegengesetzte Ansichten gegenüber. Jene Punkte, die am meisten umstritten, aber von größerer Wichtigkeit, noch nach Klärung verlangen, dürften zusammengefaßt folgendermaßen lauten:

Entsteht das primäre Leberkarzinom von den Leberzellen oder von den Gallengängen, d. h. welche dieser beiden Zellarten ist die häufigere Matrix?

Gibt es sichere histologische Kennzeichen zur Differenzierung der Leberkrebs verschiedenen Ursprungs, d. h. des Leberzellkrebses und des Gallengangskrebses?

Ist im histologischen Bau der malignen Lebergeschwülste ein wesentliches Merkmal enthalten, nach welchem eine Einteilung in maligne, multiple Adenome und wahre Karzinome gerechtfertigt ist?

Ist die Entstehung des Leberkarzinoms unilokular oder kommt häufiger eine multilokuläre Entstehung desselben vor?

Wandeln sich normale oder hyperplastische veränderte Leberzellen in Karzinomzellen um (Übergangsbilder nach Siegenbeck van Heukelom), bzw. sind Übergänge zwischen hyperplastischen Leberzellwucherungen, gutartigen Adenomen und Karzinomen zu beobachten?

Welches sind die Beziehungen der Zirrhose und des Leberkarzinoms?

Der überaus schwierigen Beantwortung dieser Fragen traten wir näher an der Hand eines Untersuchungsmaterials, welches sowohl der Zahl als auch der Mannigfaltigkeit der Fälle nach wohl berechtigt, gewisse Befunde und aus diesen gezogene Schlüsse zu verallgemeinern, die, wenn — gleich vielen andern Autoren — von weniger zahlreichen Fällen abgeleitet, wohl leicht zu irrgen oder zu weit gehenden Anschauungen führen könnten.

Wir entnehmen dem schon seit mehreren Jahren gesammelten Material des Institutes 21 Fälle, bei welchen die genaueste Prüfung festgestellt hatte, daß es sich um tatsächlich primäre Lebertumoren handelt. Die Untersuchungen unternahmen wir auf Veranlassung unseres verehrten Chefs Herrn Hofrats Prof. P e r t i k , dem wir hierfür auch an dieser Stelle unseren ergebensten Dank aussprechen. Ein Teil der Fälle wurde noch seinerzeit von Herrn Doz. T . v . V e r e b é l y i gesammelt und untersucht, der die Güte hatte, uns seine wertvollen Präparate zu überlassen, wofür wir ihm zum wärmsten Danke verpflichtet sind.

F a II 1. A. Andreas, 50jähriger Agent. Klinische Diagnose (Prim. Barbaš): Lues, Amyloidose besonders der Leber. Obduktion: 18. Oktober 1899.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma nodosum hepatis primarium. Metastases ad lymphoglandulas periportales et perigastricas, nec non ad lobum sup. pulmonis sinistri. Hydrops ascites. Emaceratio universalis. Emphysema pulmonum. Cholelithiasis.*

Dem Sektionsprotokoll entnehmen wir folgendes:

Die Leiche ist stark abgemagert, die Hautdecke ungemein blaß, leicht ikterisch. Thorax flach, die Interkostalräume deutlich wahrnehmbar. Der Rippenbogen weit vorgedrängt, überragt den Nabel mit etwa 30 cm. Im übrigen wölbt sich das ganze rechte Epigastrium weit vor, wobei durch die dünne Bauchdecke die unregelmäßig höckrige Oberfläche eines Tumors wahrzunehmen ist, der in der Mittellinie bis zum Nabel und rechterseits bis zur Darmbeinschaufel herabreicht. Stand des Zwerchfells: rechts am oberen Rande der 4. Rippe, links am unteren Rande der 5. Rippe.

In der Bauchhöhle sind 600 ccm klarer, gelblichbrauner Flüssigkeit. Die Maße der Leber sind: Querdurchmesser 30 cm, Dicke 15 cm, rechter Lappen 35 cm, linker Lappen 30 cm. Das Gewicht der ungeheuer vergrößerten Leber beträgt 6700 g. Dieselbe ist durchsetzt von zahllosen Geschwulstknoten, welche zwischen der Größe eines Stecknadelkopfes und der einer Nuß schwanken, so daß sowohl auf der Oberfläche als auf der Schnittfläche das Lebergewebe nur mehr als zartes Maschenwerk bräunlichgelber Farbe zu erkennen ist zwischen den weißlichen oder mehr gelb-weißen Geschwulstmassen. An den größeren Geschwulstknoten ist meist das Zentrum erweicht und deutlich eingesenkt.

Gallenwege durchgängig, ihre Schleimhaut ist glatt. In der Gallenblase zahlreiche kleine, facettierte Gallensteine. Pankreas von mittlerer Größe, ohne Veränderungen.

Zahlreiche periportale und perigastrische Lymphdrüsen sind bedeutend vergrößert und bestehen auf der Schnittfläche aus weichem, markigem Geschwulstgewebe.

Milz vergrößert, ihr Gewicht beträgt 500 g. Schnittfläche glatt, bräunlichrot; von derselben ist die Pulpa nicht abstreifbar.

Nieren von gehöriger Beschaffenheit.

Die Lungen wenig gebläht, überall lufthaltig, nur im linken Unterlappen ist ein kleiner, atelektatischer Herd. Im linken Oberlappen findet sich ein Geschwulstknoten von der Größe einer kleineren Nuß, mit weißlicher, körniger Schnittfläche. Peribronchiale Lymphdrüsen anthrakotisch. Die übrigen Organe o. B.

**Mikroskopische Beschreibung.** Das Geschwulstparenchym besteht aus auffallend kleinen Zellen, deren Kern ungemein chromatinreich ist. Die Kerne sind ziemlich gleichförmig, nicht polymorph; sie sind teils kreisrund, lymphozytenförmig, teils oval oder mehr länglich, von kurzer Stäbchenform. Die Geschwulstzellen bilden zumeist große, kompakte Verbände, die in den von mehr oder weniger mächtigen Bindegewebsbündeln gebildeten Alveolen Platz nehmen.

Die großen Nester sind zumeist zentral in beginnender Nekrose, zumindest ist geringere Intensität der Kernfärbung oder schon Karyorrhexis wahrnehmbar. Auffallend ist, hauptsächlich bei den kleineren Nestern, die Anordnung der peripherischen Zellkerne. Während im Innern der Zellverbände die einzelnen Zellen ganz regellos gelagert sind, zeigen die peripherischen Zellkerne fast überall eine deutlich radiäre Anordnung, d. h. der zumeist stäbchenförmige Kern steht senkrecht auf der Außenfläche des Krebsnestes. Diese Anordnung der peripherischen Zellen ist nicht überall gleichmäßig, stellenweise ist sie aber so ausgesprochen, daß man auf den ersten Blick fast eine selbständige Zelleinsäumung zu sehen wähnt.

Die Nester fließen auch zu größeren Geschwulstzellgebieten zusammen, in denen Stroma kaum vorhanden ist. Die Zellkerne dieser Stellen sind ganz auffallend klein, kreisrund, lymphozytenförmig, nicht polymorph.

An andern Stellen sehen wir dagegen ein reichlich entwickeltes Stroma, aus breitfaserigem, derbem Bindegewebe bestehend, welches nur spärlich schmale, spindelförmige Kerne und vereinzelte Rundzellen birgt. Hyaline Verquellung der Fasern ist nicht überall, doch zumeist zu erkennen.

Die bindegewebsreichereren Teile der Geschwulst enthalten kleinere Parenchymverbände, die teils rund oder unregelmäßig polygonal, teils aber strangförmig sind. Auch diese zeigen oft die beschriebene Anordnung der stäbchenförmigen peripherischen Zellkerne.

Der Aufbau der Geschwulstknoten selbst ist teils ganz regellos, teils aber läßt sich eine eigenständliche trabekuläre Struktur erkennen. Die miteinander anastomosierenden länglichen oder deutlich balkenartigen Zellverbände sind durch schmale Bindegewebssepten getrennt, an deren Innenfläche, dem Geschwulstparenchym zugekehrt, oft vereinzelte längliche, spindelförmige, blasse, Kapillarendothelen gleichende Zellen sitzen. Solche trabekulär gebaute Knoten sind hauptsächlich dort zu sehen, wo noch verhältnismäßig viel Leberparenchym erhalten ist. Neben den großen, trabekulären Knoten sitzende kleinere Geschwulstzellverbände geben uns über deren Genese und Bedeutung volle Aufklärung. Es finden sich nämlich recht häufig solche Stellen, wo wir zwischen den Leberzellbalken Kapillaren von Geschwulstzellen erfüllt sehen, wobei die Leberzelltrabekel zwischen den Krebszellsträngen noch wohl erhalten sind. Meistens sind dieselben aber doch schon atrophisch oder gar in beginnender Nekrose, mit schwach färbbarem Kern. Gleichzeitig findet auch eine perikapilläre Bindegewebsneubildung statt, wodurch wir die Übergänge zu den oben beschriebenen, trabekulär gebauten größeren Geschwulstknoten bekommen. Es muß sich demnach an diesen Stellen zweifelsohne ausschließlich um *metastatische* Knoten handeln, die, aus Kapillarembolien sich entwickelnd, das dazwischen liegende Lebergewebe zum Schwunde gebracht haben und als Kennzeichen ihrer Genese den trabekulären Bau beibehalten haben.

Von den durch Kapillarausgüsse entstandenen trabekulären Gebilden müssen jene gyriiformen oder trabekulären Bildungen abgegrenzt werden, die durch teilweise Nekrose des Geschwulstparenchyms entstanden sind. Es lassen sich an diesen Stellen zwischen den Zellverbänden noch die schattenartigen, abgebläßten nekrotischen Kerne erkennen.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Vorkommen von Lumina in dem Geschwulstparenchym. Diese sind von zweierlei Art. Größtenteils handelt es sich nur um nekrotische und teilweise ausgefallene Geschwulsteile, die fälschlich als Lumina imponieren. Dagegen kommen auch, obzwar spärlich, solche Drüsengängen ähnliche Bildungen vor, deren Zellen sich um eine tatsächliche Öffnung gruppieren. Es sind hauptsächlich die bindegewebsreichenen Geschwulstknoten, in welchen

zahlreiche schmale Zellschlüche erscheinen, teils im Längs-, teils im Querschnitt und die ein oft nur spaltförmiges Lumen aufweisen. Zahlreiche andere Zellschlüche, die daneben verlaufen, bestehen ebenfalls aus zwei parallelen Zellreihen, die aber von keiner Lichtung getrennt sind und in ihrem Aussehen gewucherten Gallengangssprossen gleichen, wobei die sie bildenden Zellen sich sowohl Größe, Form als Tinktion betreffend von den Geschwulstzellen unterscheiden lassen.

Das Lebergewebe, soweit es in den Schnitten spärlich auffindbar ist, zeigt deutliche Zeichen der Atrophie. Die Leberzellbalken sind verschmälert, die Zellen klein, enthalten oft Fettvakuen. Die Leberzellkerne sind klein und genügend chromatinhaltig. Die Kapillaren meist erweitert und mit Blutkörperchen gefüllt. Bindegewebe findet sich nicht nur im Umkreise der größeren Gefäße, sondern dringt auch in Form schmaler Septen zwischen die Leberzellbalken ein.

Im Umkreise größerer Geschwulstknoten findet sich eine konzentrische Schichtung der Leberzellbalken, wobei dieselben äußerst verschmälert werden. Gleichzeitig findet sich auch meist eine, wenn auch nicht vollkommene Abkapselung der Knoten durch kernarme Bindegewebfasern, die von dem Geschwulstparenchym nur selten durchbrochen werden.

In dem interazinösen oder periportalen Bindegewebe findet sich keine wesentliche Wucherung der Gallengänge.

Fall 2. Johann U., 41 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prof. Réczey): Cc. hepatis inop. Obduktion am 1. Februar 1906.

Anatomische Diagnose: Carcinoma primarium hepatis. Metastases ad glandulas periportales. Icterus gravis universalis. Cirrhosis hepatis biliaris. Cholecystitis chronica fibrosa. Tumor lienis chronicus. Compressio v. portae per tumorem. Hydrops ascites.

Atrophia brunea myocardii. Degeneratio cystica renum. Emacatio et atrophia universalis.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die mittelgroße, männliche Leiche ist stark abgemagert. Integument von intensiv zitronengelber Farbe, stellenweise grünlichem Ton. Die Haut der unteren Extremitäten ist gespannt, teigig weich, das Unterhautzellgewebe ödematos durchtränkt. Brustkorb gewölbt, Rippenbogen weit auseinanderstehend, Bauch stark gewölbt, Bauchdecken gespannt, lassen Fluktuation wahrnehmen. In der Bauchhöhle etwa 7 l rötlichgelber Flüssigkeit. Bauchfell glatt und glänzend. Zwerchfellstand: rechts unterer Rand der 3., links oberer Rand der 4. Rippe.

Die Leber nicht größer als gewöhnlich; ihre Oberfläche ist unregelmäßig höckrig durch die Anwesenheit überaus zahlreicher erbsen- bis nußgroßer, derber, gelblichweiß durchscheinender, über das Niveau des Lebergewebes hervortretender Knoten. Auf der Schnittfläche finden sich ebenfalls ganz entsprechende, kleinere oder größere Knoten, die aus dem Leberparenchym hervortreten. Die gelblichweißen Knoten sind im allgemeinen ziemlich homogen, nur die größeren zeigen eine durch dunkelgelbere Streifchen gebildete Alveolarstruktur.

Das Lebergewebe selbst ist dunkelgrün verfärbt und viel konsistenter als gewöhnlich. Auf der Schnittfläche ist die azinöse Zeichnung recht deutlich.

Der eine intrahepatische Hauptast der Pfortader ist durch einen seitlich aufsitzenden größeren Geschwulstknoten des Lebergewebes dermaßen komprimiert, daß er fast vollkommen undurchgängig scheint. Die periportalen Lymphdrüsen sind bis zum Umfang einer Haselnuss vergrößert und erscheinen auf der Schnittfläche durch gelblichweißes, derbes Geschwulstparenchym ganz eingenommen.

Die Schleimhaut der Gallenblase ist glatt, mit zähem, grauweißlichem Schleim bedeckt. Die Wand der Gallenblase ist etwas verdickt. Die Gallenwege sind bis zu ihrer Mündung in das Duodenum frei, durchgängig.

Die Milz ist unbedeutend vergrößert. Ihre Maße:  $18 \times 6 \times 5$  cm. Die straffe, weiße, leicht verdickte Kapsel umschließt das derbe Milzparenchym, dessen rotbraune Schnittfläche deutliche trabekuläre Zeichnung erkennen läßt. Pulpa nicht abstreifbar.

Mikroskopische Untersuchung. Das Gewebe der Geschwulstknoten bietet ein ziemlich gleichförmiges Bild. Das Geschwulstparenchym wird von ziemlich gleichgroßen

und wenig polymorphen kubischen oder mehr zylindrischen Epithelien gebildet, welche teils runde oder längliche, von einschichtigem Epithel umkleidete Drüsenschläuche, teils unregelmäßige Alveolen bilden, die stellenweise von Zellen ganz ausgefüllt sind, so daß auch ganz solide Zellnester vorkommen. Die Zellkerne sind rund, bläschenförmig und besitzen meist einen tiefschwarz gefärbten Nukleolus. Mitosen der verschiedensten Form sind zahlreich zu sehen.

Das Stroma ist äußerst spärlich und stellt sich in Form zarter, kernreicher Bindegewebsfibrillen dar. Gegen das Lebergewebe grenzen sich die Tumorknoten ebenfalls durch eine zarte Bindegewebsschicht ab, wobei die anstoßenden Leberzellbalken plattgedrückt, atrophisch sind. Doch finden sich auch Stellen, wo das Tumorgewebe zwischen die Leberzellen eindringt und dessen Kapillaren ausfüllt. Die Leberzellen werden, nach allseitiger Umklammerung durch die Geschwulstzellen, immer kleiner, ihr Protoplasma, soweit es nicht langsam schwindet, zerfällt körnig, und die atrophischen Kerne blassen ebenfalls immer mehr ab, bis zum endgültigen Schwund.

Stellenweise finden sich Bilder, die einen Zusammenhang zwischen Leberzellen und Geschwulstzellen vortäuschen. Kleine, oft nur aus 2 bis 3 Zellen bestehende Zellverbände legen sich derart an Leberzellbälkchen, als ob zwischen beiden organische Beziehung bestände. Es läßt sich aber bei genauer Prüfung feststellen, daß die fraglichen Karzinomzellen in Kapillarlumina liegen, teilweise noch von den Leberzellen getrennt sind und nur an einzelnen Punkten unmittelbar an die Leberzellen anstoßen. Die Grenze der zweierlei Zellen ist leicht festzustellen, indem sich sowohl das Protoplasma als auch der Kern bei beiden verschieden verhält. Das Protoplasma der Krebszelle färbt sich mehr bläulich, dasjenige der Leberzelle dagegen besitzt einen mehr bräunlichen Ton und weist deutliche Körnelung auf. Ebenso unterscheidet sich der größere, blässere Kern der ersteren wohl von den kleinen, dunklen, an den fraglichen Stellen meist platten, stäbchenförmigen Kernen der Leberzellen.

Das Verhalten der Krebszellen in den Kapillarlumina, die deutliche formliche Abgrenzung lassen es uns trotz des stellenweisen Zusammenhangs als zweifellos erscheinen, daß wir hier nur sekundäre Verwachsungen der Geschwulst und Leberzellen vor uns haben.

Das Lebergewebe selbst besteht aus gallig pigmentierten, schmalen Zellbalken mit stark erweiterten Kapillaren.

Das periportale Bindegewebe ist bedeutend vermehrt und besteht aus derben, hyalinen Fasern. Gallenkapillaren und größere Gallengänge sind in denselben nur äußerst spärlich vorhanden. Dagegen finden sich besonders zahlreiche Drüsenschläuche vor, die aus Geschwulstzellen gebildet sind. Während ein großer Teil derselben ganz deutlich in Blutgefäßen liegt und diese oft auch in Form starker Stränge ausfüllt, scheinen andere Zellschlüsse frei im periportalen Bindegewebe zu liegen, teils mit weitem Lumen, teils aber ohne Öffnung.

Fall 3. K. Gabriel, 35 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Herzfel): Carcinoma hepatis. Obduktion am 11. November 1907.

Anatomische Diagnose: Carcinoma primarium hepatis magnitudine caput humanum aequans, in lobo dextra. Metastases pernumerose ad intrahepaticae ad magnitudinem pomii. Propagatio tumoris ad venam portae et thrombosis carcinomatosa ejusdem. Progressio neoplasmatis etiam per venas hepaticas. Metastases pernumerose ad magnitudinem fabae pulmonum.

Tumor lienis chronicus. Pleuritis chronic a adhaesiva bilateralis. Bronchitis et bronchiolitis purulenta.

Laparatomia explorativa facta. Peritonitis acuta fibrinosa-purulenta.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die Leber ist fast auf das Vierfache vergrößert. Der rechte Lappen ist eingenommen von einem manneskopfgroßen, festen Tumor, dessen sichtlich hervortretende Schnittfläche von blaßrosa Farbe ist und eine feine, lappige Zeichnung aufweist. Im

Umkreise dieser Geschwulst finden sich zahlreiche Knoten von Nuß- bis Apfelgröße, die der großen Geschwulst vollkommen gleichen.

Die Hauptäste sowie der Stamm der Pfortader sind von weichen, blaßrötlichen Geschwulstmassen fast vollkommen ausgefüllt, die mit der Gefäßwand untrennbar verwachsen sind. Auch die größeren Äste der Lebervene sind bis zur Einmündung in die V. cava inferior mit ganz ähnlichen Geschwulstmassen gefüllt.

Auf der Schnittfläche beider Lungen, hauptsächlich in den Unterlappen, treten zahlreiche kleine, ziemlich derbe, blaßrötliche, vollkommen den Leberumoren entsprechende Knötelchen hervor, deren Größe einer Bohne gleichkommt.

**Mikroskopische Untersuchung:** Der große, im rechten Leberlappen befindliche Tumor ist von ausgesprochen alveolärem Bau. Die teils runden, teils länglichen, balkenförmigen Geschwulstzellverbände sind teils allseitig durch zarte Bindegewebssepten getrennt, teils hängen sie miteinander mehrfach zusammen. Die größeren auf diese Art gebauten Geschwulstläppchen werden wiederum allseitig von breiten, derben, meist hyalinen Bindegewebsbündeln begrenzt. Letztere enthalten nebst verschiedentlichen Gefäßchen recht spärliche Gallengänge sowie kleine, nur aus wenigen Zellen gebildete, in kleinen Gefäßchen befindliche Geschwulstthromben.

Die Tumorzellen selbst sind ziemlich klein, kubisch oder länglich, ihr Protoplasma färbt sich kaum, ihr Kern dagegen ist sehr chromatinreich. Die Form der Kerne ist wenig abwechslungsreich: sie sind entweder rund oder stäbchenförmig, wobei zu bemerken ist, daß die stäbchenförmigen Kerne hauptsächlich in der peripherischen Zellreihe der Geschwulstverbände vorkommen. Die runden Zellkerne lassen auch zwei Typen erkennen, eine größere und unregelmäßiger geformte und eine kleinere, lymphozytenähnliche; letztere findet sich in solchen großen Knoten, die bei Verwischung der trabekulären Struktur und bei Schwund der feinen Bindegewebssepten einen fast medullären Bau besitzen. Mitosen sind in großer Zahl anzutreffen.

Jene Geschwulstknoten, die ohne direkten Zusammenhang mit dem Haupttumor in dem anstoßenden Lebergewebe sitzen, zeigen einen fast ganz analogen Bau. Als Unterschied läßt sich nur ein Überwiegen der medullären Gebiete über die alveolären hervorheben; überall sind aber Übergänge zwischen diesen zwei Formationen vorhanden.

Die Lungenmetastasen sind von alveolärem Bau, das Stroma ist reichlich und enthält viel Zellkerne sowie zahlreiche weite und strotzend mit Blut gefüllte Kapillaren. Die Geschwulstzellen sind den Leberumorzellen gleichend, unterscheiden sich aber durch, wenn auch nicht überall, ausgeprägte drüsenvormige Anordnung. Einsteils finden wir in größeren Zellkomplexen kleine Lumina vom Durchmesser von etwa 2 bis 3 Zellen, um die herum sich die angrenzenden Epithelien kreisförmig anordnen; auffallend ist hierbei, daß die Kerne der das Lumen bildenden Zellen sich etwas gegen die Zellbasis zurückziehen, so daß die entstandene Öffnung vorerst von einem verhältnismäßig breiten Protoplasmasaum umgeben scheint. Andernteils finden sich große, von krümeligen, blassen Zelldetritus angefüllte Lumina, um die die anstoßenden noch lebenden Geschwulstelemente sich reihenförmig anordnen. Manchenorts läßt sich dieser Inhalt noch ganz wohl als nekrotisches Geschwulstparenchym erkennen und hängt auch wohl mit größeren nekrotischen Zellgebieten per continuitatem zusammen. Es lassen sich diese Bildungen also wohl nicht mit den zuerst beschriebenen zusammenwerfen.

Schließlich finden sich noch langgestreckte Zellschlüche, die, obzwar kein Lumen enthaltend, durch die Anordnung ihrer zylinderförmigen Zellen als kollabierte Drüsenschläuche imponieren.

Das Lebergewebe im Bereich der Geschwulst besteht aus schmalen, atrophischen Bälkchen, deren Zellen klein und bräunlich pigmentiert sind. Ihr Zellkern ist klein, rund und meist chromatinarm. Zwischen die Lebertrabekeln drängt sich überall ein zellreiches Bindegewebe, und auch das periportale Bindegewebe ist stark vermehrt, enthält reichliche Rundzelleninfiltrate, dagegen nur ganz vereinzelte Gallenkapillaren.

**Fall 4. H. Irma, 58 Jahre alt.** Klinische Diagnose (Prim. Herzel): *Carcinoma hepatis, fractura pathologica femoris.* Obduktion am 9. Juli 1908.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma primarium hepatis cum metastasisibus lymphoglandularum periportalium. Infiltratio carcinomatosa vasorum lymphaticorum diaphragmatis et pleurae. Metastasis etiam ad costam IV. lateris dextri et ad collum femoris sinistri cum subsequente fractura ejusdem. Cholecystitis et cholangitis chronica fibrosa. Icterus universalis. Myodegeneratio cordis parenchymatosa.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Mittelgroße, kräftige, gut genährte weibliche Leiche. Leichte gelbliche Verfärbung des Integuments.

Leber um das Dreifache vergrößert, von erhöhter Konsistenz. Die grüngelblich diffus verfärbte Schnittfläche zeigt eine deutliche azinöse Zeichnung. Von der Schnittfläche treten zahlreiche bohnen- bis faustgroße, derbe, rötlichgelbe Tumoren vor, die mit opaken, gelblichen, körnigen Fleckchen gesprenkelt scheinen. Meist sind dieselben von transparenten grauweißlichen, derben Bindegewebszügen umgrenzt, die auch in die Geschwulstketten selbst hineindringen.

Die intrahepatischen Gallenwege sind bedeutend erweitert. Die Gallenblase ist geschrumpft, kaum nußgroß, mit derber, fibröser Wandung. Auch der Ductus cysticus ist narbig geschrumpft, so daß die Gallenblase fast ganz auf dem Ductus choledochus sitzt.

Die periportalen Lymphdriisen sind vergrößert, bis nußgroß, weich und ganz mit rötlich-gelblichem Geschwulstgewebe infiltriert.

Das Zwerchfell zeigt auf beiden Oberflächen eine flach hervortretende maschenwerkähnliche Zeichnung, die sich aus gelblichweißlichen, anastomosierenden Strichelchen zusammensetzt. Ein ganz ähnliches feines Netzwerk ist unterhalb der Pleura pulmonalis, besonders an der Basis, wahrzunehmen. Die Lungen selbst sind lufthaltig, in den Spitzen umschriebene schiefergraue, narbige Verhärtungen, sonst o. B.

Die 4. Rippe, rechts, ist quer gebrochen. Die umgebende Muskulatur ist blutig infiltriert. Beide Bruchflächen sind von Geschwulstgewebe gebildet, in welchem nur spärliche Knochenbalkchen sichtlich sind. Das Tumorgewebe ist dem Lebertumor vollkommen entsprechend; der ganze Knoten in der Rippe ist etwa nußgroß.

Der linke Schenkelhals weist eine splitterige Fraktur auf. Auch hier sind die Bruchflächen von rötlichgelblichen Geschwulstmassen gebildet, welche nebst dem Knochen auch das angrenzende Muskel- und Bindegewebe infiltrieren.

Die Milz ist klein, schlaff. Von der braunroten Schnittfläche ist die Pulpa leicht abstreifbar.

**Mikroskopische Untersuchung:** Sowohl die intrahepatischen Geschwulstketten als auch die verschiedenen Metastasen zeigen das Bild eines drüsigen Karzinoms von durchweg demselben Typus, wie es bei Fall 2 beschrieben wurde. Das histologische Bild unterscheidet sich von diesem nur in zwei Punkten. Erstens sind die regressiven Veränderungen des Geschwulstparenchyms hier weitaus bedeutender und zweitens ist die Bildung von derbem, schwieligem Bindegewebe zwischen den Drüsenschläuchen und soliden Alveolen der Geschwulst eine weitaus mächtigere, dermaßen, daß die Menge des Stromas das Parenchym stellenweise an Quantität vielfach übertrifft.

Das Parenchym der Leber selbst zeigt hochgradige Fettinfiltration. Die interazinösen Bindegewebssepten sind kaum namhaft verbreitert. Eine Wucherung von Gallengängen oder -kapillaren ist nicht vorhanden.

**Fall 5.** Sch. M., 68 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prof. Körányi): *Carcinoma hepatis.* Obduktion am 17. Juli 1908.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma primarium hepatis. Metastases ad lymphoglandulas periportales cum subsequente compressione pylori et ductuum biliarium. Item metastases ad vasa lymphatica diaphragmatis, omenti majoris et ad vasa subserosa ventriculi.*

*Icterus universalis. Dilatatio ventriculi cum erosionibus haemorrhagicis mucosae. Hydrops ascites. Degeneratio adiposa organorum. Oedema pulmonum.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Mittelgroße, kräftige weibliche Leiche, mit reichlichem Fettpolster. In der Bauchhöhle etwa 1½ l gelblicher, leicht getrübter Flüssigkeit.

Die Leber ist um etwa das doppelte vergrößert. Ihre Oberfläche ist unregelmäßig höckrig, durch die Anwesenheit zahlloser haselnuss- bis apfelgroßer, derber, rötlichgelb durchscheinender Geschwulstknoten, die von der Oberfläche flach prominieren. Auf der Schnittfläche sind die meist scharf umschriebenen und von transparentem, grauweißem Bindegewebe abgekapselten Knoten von graugelblicher Farbe, gesprenkelt mit kleinen, hellen, schwefelgelben, körnigen, nekrotischen Fleckchen.

Die Lebersubstanz selbst ist von mittlerer Konsistenz, die grünlichbraune Schnittfläche zeigt eine deutliche azinöse Zeichnung.

Die Gallenblase und großen Gallengänge sind frei. Die periportalen Lymphdrüsen sind zu einem fast faustgroßen Geschwulstpaket verschmolzen, welches sowohl auf den Ductus choledochus drückt als auch durch oberflächliche Verwachsung mit dem Pylorus eine spitzwinklige Abknickung desselben herbeiführt.

Das große Netz ist stark verkürzt und zu etwa Daumenbreite verdickt. Auf der Schnittfläche finden sich in das buttergelbe Fettgewebe eingebettete grauweißliche, derbe Knötchen von Stecknadelkopf- bis Hirsekorngröße. Das Netz ist des weiteren von zahlreichen kleinsten Blutungen durchsetzt.

Auf der Konkavität des Zwerchfells treten zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße derbe Knötchen halbkugelig hervor, deren Schnittfläche von grauweißlicher Farbe ist. Ähnliche Knötchen bis zur Größe einer Bohne finden sich an der Magenoberfläche, wobei unter der Serosa auch zahlreiche feine, netzförmig anastomosierende grauweiße Strichelchen wahrnehmbar sind.

Die Milz ist mittelgroß, schlaff. Die blaß braunrote Schnittfläche zeigt deutliche trabekuläre Zeichnung.

**Mikroskopische Untersuchung:** Das Tumorgewebe besteht aus kleinen, kubischen oder mehr länglich gestreckten Zellen, deren Protoplasma ungekörnt und schwach färbar ist. Es unterscheiden sich deshalb auch die Zellgrenzen weniger deutlich. Die Zellkerne sind klein, kreisrund oder oval und sehr regelmäßig. Ihr Chromatinreichtum ist bedeutend. Mitosen sind spärlich zu sehen.

Die Tumorzellen bilden schlanke, längliche Balken oder kleine, unregelmäßige Nester, doch verliert sich diese alveolare Struktur meist sehr rasch, und das Geschwulstparenchym geht zumeist in einen diffus infiltrierenden, medullären Typus über.

Auffallend ist, daß in der Mitte einiger Knoten das wenn auch nur wenig vermehrte periportale Bindegewebe sichtbar ist, in dem sich nun schlanke, schlauchförmige, manchmal verästelnde Tumorzellstränge finden, die ihrer Lage und Form nach an gewucherte Gallengänge erinnern. Die geringere Atypizität der Zellkerne vervollständigt die morphologische Übereinstimmung. Diese Gebilde gehen nun in die beschriebenen Geschwulstbälkchen über, die zu immer plumperen Zellnestern werden oder sich in diffus infiltrierende Zellmassen verlieren.

Die Tumorzellnester sind von zarten, mäßig kernreichen Bindegewebefasern umgeben, im allgemeinen ist die Geschwulst arm an Stroma. Die Geschwulstzellen befinden sich oft deutlich in den Kapillaren des zugrunde gegangenen Leberparenchyms, welches zwar nicht mehr zu erkennen ist, an dessen Stelle aber ein schmäler, aus ungefärbtem, körnigem Detritus bestehender Saum die Geschwulstnester voneinander trennt. An andern Stellen ist dieser trabekuläre, an die Leberstruktur erinnernde Bau aber ganz verloren gegangen durch diffuses Wachstum der Tumorzellen. Letzteres bedingt es auch, daß die Umgrenzung der Geschwulstknoten oft ganz unscharf ist, während an andern Stellen breite Bindegewebszüge die Knoten einsäumen.

In dem Lebergewebe, nicht in direktem Zusammenhang mit den Geschwulstknöten finden sich kleine Zellhaufen in einzelnen erweiterten Kapillaren, deren Zellen ganz unregelmäßig, ohne drüsigen oder bälkchenförmigen Aufbau sind. Auch diese kleinsten Kapillarembolien beginnen schon zwischen die umgebenden Leberzellen vorzudringen.

In den metastatischen Geschwulstknöten herrscht ein ganz übereinstimmendes Bild. Die Geschwulst wahrt auch hier den doppelten Typus: schlanke Bälkchen, die sich in medulläre Geschwulstmassen verlieren. Bemerkenswert ist die Propagation der Geschwulst im Zwerchfell, wo wir die Geschwulstzellen fast ausschließlich nur in den Lymphspalten und kleinen Venen in Form zartester Zellschlüsse wuchern sehen.

Das Lebergewebe ist atrophisch, zumeist auch fettig infiltriert und stellenweise stärker gallig pigmentiert.

**Fall 6.** O. Julie, 70 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Wenhardt): *Neoplasma hepatis*. Obduktion am 14. November 1908.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma primarium hepatis cum metastasisibus ad lymphoglandulas periportales, perigastricas et retroperitoneales, nec non ad glandulam suprarenalem dextram. Perihepatitis callosa. Cachexia et emaceatio universalis.*

*Endocarditis chronica fibrosa valv. bicuspidalis cum insufficiencia subsequente et endocarditis verrucosa recens.*

*Endarteritis chron. deformans universalis minoris gradus. Emphysema senile. Kyphoscoliosis.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: kleine, stark abgemagerte weibliche Leiche. Bauch stark hervorgewölbt; in der Bauchhöhle etwa 1½ l klarer, gelblicher Flüssigkeit.

Die Leber ist wesentlich vergrößert; die Glisson'sche Kapsel ist bedeutend verdickt, aus derbem, weißlichem Bindegewebe bestehend, welches durch feste Adhäsionen mit dem Zwerchfell und der vorderen Magenwand verwachsen ist.

Auf der Schnittfläche findet sich ein fast den ganzen linken Lappen einnehmender kindskopf-großer Tumor sowie zwei anstoßende, überfaustgroße Tumoren. Diese sind alle drei von ganz ähnlichem Aussehen, d. h. von gelblichroter Farbe und feiner, läppchenartiger Zeichnung sowie von geringer Konsistenz. Über ihre ganze Schnittfläche sind opake, hellgelbe, unregelmäßig geformte nekrotische Flecken zerstreut.

Die periportalen, perigastrischen und in der Nachbarschaft der Aorta gelagerten retroperitonealen Lymphdrüsen sind stark vergrößert, einzelne bis hühnereigroß und entsprechen auf ihrer Schnittfläche vollkommen den Lebergeschwülsten. Sie sind stellenweise in größerer Ausdehnung nekrotisch. Im unteren Pole der rechten Nebenniere findet sich ein vollkommen gleicher Geschwulstknöten, der nur einen geringen Teil der Nebenniere freiläßt.

Gallenblase gänseegroß, ihre Wandung fibrös verdickt. Sie enthält zahlreiche weiße Gallensteine. Die großen Gallengänge sind frei, durchgängig. Milz klein, fest. Die Kapsel ist stark verdickt, weißlich, stellenweise verkalkt. Die blaßbräunlichrote Schnittfläche ist glatt, mit deutlicher trabekulärer Zeichnung.

**Mikroskopische Beschreibung:** Die Geschwulst setzt sich aus mittelgroßen, meist kubischen Zellen zusammen, deren bläschenförmiger, mäßig chromatinhaltiger Kern ziemlich polymorph ist. Das Zellprotoplasma ist hell und ungranuliert. Der Aufbau der Geschwulst ist alveolär; das stark entwickelte Stroma besteht aus breiten, derben, oft hyalinen Bindegewebsbündeln, die an Masse das Geschwulstparenchym bei weitem übertreffen.

Die Geschwulst setzt sich sehr scharf gegen das Leberparenchym ab, von dem es durch rundzellig infiltriertes Bindegewebe getrennt ist.

Die Lymphdrüsenmetastasen verhalten sich etwas verschieden. Vor allem enthalten dieselben kaum etwas Stroma, so daß die Geschwulst einen medullären Charakter annimmt. Bei stärkerer Vergrößerung läßt es sich leicht feststellen, daß die Tumorzellen überall schmale Zell-

bälkchen bilden, die miteinander netzförmig anastomosieren. Zwischen den Bälkchen ist ein äußerst zartes Stroma vorhanden. Nekrosen sind recht ausgebretet zu sehen.

Das Lebergewebe zeigt im allgemeinen einen durchaus normalen Befund, bis auf deutliche ikterische Pigmentation im Zentrum der Acini.

Fall 7. Gr. G., 41 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Székács): Meningitis tbc. Obduktion am 20. Januar 1908.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma primarium hepatis cum metastasisibus pulmonis dextri, lienis et cerebri, nec non lymphoglandularum peribronchialium, mesentericarum et retroperitonealium. Atrophia et emacatio universalis. Degeneratio parenchymatoso myocardi et renum. Emphysema et oedema pulmonum.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die kleine, schwächliche, weibliche Leiche ist stark abgemagert.

Hirnhäute straff gespannt, die weichen Hirnhäute ungemein blutreich. Der 2. bis 3. Stirnwinding, der rechten Hemisphäre entsprechend findet sich ein flach prominierender, etwa haselnußgroßer Geschwulstknoten, der graurötlich gefärbt und recht derb und fest ist. Dieser Knoten, der aus der grauen Rindensubstanz in die weiße Substanz hineinreicht, grenzt, durch eine Bindegewebsschwiele scharf umschrieben, an das Gehirngewebe.

Die Lungen im allgemeinen überall lufthaltig. In der rechten Lungenspitze findet sich ein nußgroßer, unregelmäßig geformter, das Lungengewebe infiltrierender, markig weicher Geschwulstknoten, dessen hervorquellende Schnittfläche körnig und gelblichrötlich gefärbt ist.

Die Milz ist mittelgroß. Von ihrer Oberfläche tritt ein etwa hühnereigroßer Tumor hervor. Auf der braunroten glatten Schnittfläche erscheint der Tumorknoten scharf umschrieben. Sein Zentrum ist erweicht und enthält eine kleine, mit kolloidähnlicher Masse gefüllte Höhle. Die Peripherie ist röthlichgelb und von ganz deutlichem, läppchenförmigem Bau.

Die Leber ist mittelgroß. Ihre Oberfläche zeigt zahlreiche, kaum prominierende, aber graugelblich durchscheinende Flecken, denen auf der Schnittfläche hervortretende blaß graugelbe, derbe Geschwulstknoten entsprechen. Die Größe dieser Knoten wechselt zwischen dem Umfang einer Haselnuss und eines Apfels. Sie sind meist von transparentem, grauweißlichem Bindegewebe umkapselt, welches auch feine Züge in das Geschwulstgewebe sendet. Dieses ist nebenbei noch mit schwefelgelben, opaken, nekrotischen Fleckchen gesprenkelt.

Die größeren Knoten sind im Zentrum meistens erweicht und enthalten eine kolloidähnliche Masse.

Im Ligamentum gastrocolicum befindet sich ein hühnereigroßer Tumor, der bis auf eine schmale Randpartie völlig nekrotisch ist.

Die peribronchialen, mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen sind nuß- bis gänsegröß und vollkommen von röthlichgelben Geschwulstmassen infiltriert.

Mikroskopische Untersuchung: Das Geschwulstgewebe besteht aus länglichen, schmalen Zellsträngen, die in den Alveolen eines derbfaserigen Bindegewebes liegen. Die unregelmäßig geformten Zellen besitzen ein spärliches, stark basophiles, ungranulierte Proto plasma und ungemein polymorphe mäßig chromatinreiche, meist länglichovale Zellkerne.

In den Metastasen, besonders im Gehirn, nehmen die Zellstränge an Breite bedeutend zu, größere Zellinseln bildend. Das Stroma ist auch in den Metastasen sehr reichlich.

Das Lebergewebe zeigt außer hochgradiger Verfettung der Zellen keine wesentlichen Veränderungen.

Fall 8. Josef L., 68 Jahre alt, Obstler. Klinische Diagnose (Prof. Korányi): Hepatitis, chron. hypertrophica cum ictero, Obduktion am 30. März 1897.

Anatomische Diagnose: *Cirrhosis annularis hepatis cum adenomatibus pernumerosis disseminatis praecipue lobis sinistri. Icterus hepatis et universalis. Degeneratio parenchymatoso organorum.*

*Hydrops ascites, hydrothorax, hydropericardium, oedema meningo-  
gum, anasarca.*

*Gastroenteritis chronica pigmentosa, colitis et proctitis  
chronica Pneumonia catarrhalis lobi inf lateris sinistri Haemorrhagiae disseminatae pulmonum.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Kleine, schwächliche Männerleiche, deren Haut graugelblich verfärbt ist. Bauchdecken mäßig vorgewölbt, gespannt. In der Bauchhöhle etwa 2 l ikterisch verfärbter, klarer Flüssigkeit.

Leber mäßig vergrößert, von bedeutender Festigkeit. Die Oberfläche ist unregelmäßig höckrig, indem die Glisson'sche Kapsel von zahllosen stecknadelkopf- bis haselnussgroßen, hellgelblichen Knötchen hervorgewölbt ist. Diese Knötchen stehen besonders dicht im linken Leberlappen, und zwar sowohl auf der Konvexität als auf der Basis desselben. Der Lobus Spiegelii ist etwa auf das Dreifache vergrößert, seine Oberfläche ist granuliert, durch Anwesenheit der erwähnten Knötchen.

Das Lebergewebe schneidet sich schwer und knirscht unter dem Messer. Auf der Schnittfläche werden zahllose hellgelbliche oder mehr rötliche Knötchen von Linsen- bis Bohnengröße sichtbar, die weit hervortreten und markig weich oder gar breiig sind. Diese Knötchen, die am dichtesten im linken Lappen stehen, sind scharf umschrieben und von einem schmalen, transparenten Bindegewebssauum umgrenzt. Die Knötchen im rechten Lappen sind meist größer, bis nußgroß, doch bei weitem spärlicher, einige derselben sind braunrötlich verfärbt, blutig durchtränkt. Das zwischen den Knötchen befindliche restliche Lebergewebe ist olivengrün, recht derb und von fein granulierter Ober- und Schmittfläche. Auf der Schmittfläche treten die einzelnen Acini oder Azinusgruppen deutlich hervor, zwischen den sie umschließenden transparenten, tiefer liegenden, verbreiterten Bindegewebssepten, die zumeist dem periportalen Bindegewebe entsprechen.

Viele der kleinen portalen Venenästchen sind thrombosiert.

Gallenblase erweitert, mit dickflüssiger, dunkelgrüner Galle gefüllt Gallenwege durchgängig.

**Mikroskopische Untersuchung:** Das Geschwulstgewebe bietet ein äußerst mannigfältiges Bild dar, doch läßt sich dasselbe in drei Gruppen einteilen, deren Zusammenhang untereinander durch zahllose Übergangsbilder sichergestellt werden kann.

In der größten Ausdehnung finden wir einen alveolären Gewebstypus vor; die von schmalen Bindegewebssepten umgrenzten Alveolen sind angefüllt mit großen, protoplasmarichen Zellen, deren fein granulierter Zelleib recht gut färbbar ist. Die Zellkerne sind groß, bläschenförmig und äußerst polymorph. Es finden sich neben ganzen Nestern, die aus, ziemlich gleichgroße, kreisrunde Kerne besitzenden Zellen bestehen, andere Zellkerne, die die abenteuerlichsten Formationen aufweisen oder an Größe die Durchschnittskerne vielfach übertreffen. Riesenzellen und in den merkwürdigsten Formen vorgehende Zellteilungen sind recht häufig anzutreffen, wobei auch der Zelleib bedeutende Dimensionen annehmen kann. Diese Zellen, pflasterartig angeordnet, schließen sich zu größeren Nestern zusammen, teils liegen sie vereinzelt zwischen zarten Bindegewebfasern. Letzteres gilt besonders für die riesenhaften Zellformen.

Von Wichtigkeit ist noch das Vorkommen weiter, blutgefüllter Lumina mitten in dem Geschwulstgewebe. Dieselben sind unmittelbar von den Tumorzellen begrenzt und besitzen entweder keine eigene Wandung oder sie sind nur von einer Endothelschicht ausgekleidet.

An andern Stellen besteht das Geschwulstparenchym ausschließlich aus riesig großen, einigermaßen an Ganglienzenellen erinnernden Zellen, deren teils fein gekörntes, teils glasig homogenes Protoplasma oft synzytiumartig zusammenfließt.

Die riesengroßen Zellkerne sind gelappt oder in amitotischer Teilung begriffen, andere Zellen besitzen zahllose Kerne der verschiedensten Größe und Form. Oft sind in diesen Riesenzenellen zugrundegehende Kerne im Stadium der Chromatolyse oder Karyorrhexis, bei andern ist der Vorgang schon so vorgeschritten, daß nur mehr eine riesig große Protoplasmamasse sichtlich ist, statt

des Kernes zentral blassen Detritus enthaltend. Nur vereinzelt finden sich zwischen solche Zellriesen eingepreßte kleine kubische Geschwulstzellen, die dem zuerst beschriebenen Typus entsprechen. Stroma ist reichlich vorhanden, und zwar in Form ziemlich breiter, oft hyaliner Fibrillen, die stellenweise auch hier eine alveolare Struktur hervorbringen.

Ganz abweichend ist die dritte Geschwulstform. Es handelt sich hier um Knoten der verschiedensten Größe, von eigentlich trabekulärem Bau, der an Gehirnwindungen erinnert. Manche bestehen nur aus ganz wenigen Bälkchen und sind kaum stecknadelkopfgroß, andere entsprechen etwa Bohnengröße. Die Knoten sind gegen das angrenzende Bindegewebe scharf umschrieben und wachsen nicht in dasselbe hinein. Die Tumorzellbalken, welche teils schmal, nur 4 bis 5 Zellen breit sind, teils aber auch vielfach breiter sein können, sind voneinander durch schmale, längliche, spaltförmige oder auch unregelmäßig erweiterte Lumina getrennt. Diese durch ihren Blutgehalt als Gefäße charakterisierten Spalten sind äußerst dünnwandig, d. h. die Lumina sind von den Geschwulstzellen nur durch eine Lage Endothelien, höchstens noch durch eine äußerst feine Bindegewebsschicht getrennt. Von diesen Gefäßchen abgeschen, die die Geschwulstbalken voneinander separieren, besitzen diese Knoten fast gar kein Stroma. Ganz vereinzelt finden sich Bälkchen, die voneinander nicht durch ein Gefäßlumen, sondern durch ein feines Bindegewebsstreifchen getrennt sind, und auch hier ist es fraglich, ob es sich dabei nicht um ein komprimiertes Gefäßchen handelt. Schließlich finden sich auch Stellen, wo die stark verbreiterten Zellbalken zu größeren soliden Tumorknoten angewachsen sind, deren Randpartien meist aber noch das beschriebene trabekuläre Aussehen besitzen.

Das Geschwulstparenchym besteht aus kubischen oder polygonalen Zellen, die ganz auffallend an Leberzellen erinnern. Ihr gut gefärbtes Protoplasma ist ganz wie das der Leberzellen granuliert, als Unterschied kann höchstens bei van Gieson - Färbung ein leichtes Hervortreten des Hämatoxylinfarbenton, d. h. eine mehr bläuliche Färbung des Zelleibes gelten. Die Zellgrenzen treten etwas schärfer hervor als im normalen Lebergewebe. Die Zellkerne verhalten sich verschieden: in einzelnen Bälkchen finden sich runde oder ovale, ganz an Leberzellkerne innernde Kerne, während anstoßende Zellen wieder recht polymorphe sowie in atypischen Mitosen befindliche Kerne aufweisen. Ebenso finden sich auch vereinzelt jene riesengroßen Zellkerne, ohne aber daß diesen ein wesentlich hypertrophischer Zelleib entsprechen würde. Einige derselben besitzen gelappte Kerne oder aber zahlreiche, rosettenförmig zusammenhängende kleine Kerne.

Den Zusammenhang dieser drei Typen erklären uns, wie erwähnt, die zahlreichen Übergangsbilder, wie wir sie am deutlichsten z. B. in einem etwa bohnengroßen, subkapsulär gelagerten Tumorknoten sehen können. In diesem Knoten findet sich an dem der Glisson'schen Kapsel zugekehrten Pole ein trabekuläres Geschwulstgewebe, dessen Parenchym ähnlich dem zuletzt beschriebenen, nur durch endothelbekleidete Spalten oder ganz zarte Fibrillen durchsetzt wird. Die Geschwulstzellbälkchen, immer kürzer und plumper werdend, bilden sich zu einem Gewebe um, welches durch das an Masse zunehmende Stroma in den als ersten Typus beschriebenen alveolären Bau überführt wird. Dabei nimmt die Atypie der Zellformen sowie der Polymorphismus der Zellkerne ganz ungemein zu, bis wir schließlich jene riesenhaften Zellen mit synzytienartig zusammenhängendem Plasma und abenteuerlichsten Kernformationen vor uns sehen. Diese Gebilde stellen die Randzone des Geschwulstknotens gegen das Leberparenchym dar und dringen auch zwischen die Leberzellbalken in die Kapillaren ein.

Neben solchen Knoten wie der eben beschriebene, in dem alle drei Geschwulsttypen nebeneinander vorkommen, finden sich, besonders in den größeren Knoten, die verschiedenlichsten Übergänge, so daß es gesichert scheint, daß wir hier eine einheitliche Geschwulst vor uns haben. Es wird dies, namentlich in bezug auf die Frage, ob die Lebergewebe ähnlichen trabekulären Tumorknoten ebenfalls von malignem Charakter sind, auch dadurch erhärtet, daß sich auch in dem die trabekulären Knötchen umgebenden Bindegewebe einzelne Blutgefäßchen finden, in deren Lumen einzelne oder in Gruppen befindliche leberzellähnliche Tumorzellen vorhanden sind.

Das Verhalten der Geschwulstknoten zum Lebergewebe ist ein verschiedenes. Die alveolär gebauten oder riesenzelligen Knoten, die den im rechten Leberlappen befindlichen spärlicheren größeren, braunrötlichen Knoten entsprechen, stoßen auch mikroskopisch direkt an das Leberparenchym an, welches an der Grenze aus konzentrisch abgeplatteten Zellbälkchen besteht, zwischen welche die Tumorzellen einwuchern. Das Lebergewebe selbst ist hier wenig verändert, von der beschränkten Druckatrophie sowie fettigen Infiltration abgesehen. Nur das periportale Bindegewebe ist bedeutend vermehrt und sendet Fibrillen zwischen die Leberläppchen.

Im linken Leberlappen sowie in dem Spiegelischen Lappen finden sich die trabekulär gebauten Knoten, die ringsum von derbem, fibrösem Bindegewebe umgeben sind, während unverändertes Lebergewebe fast vollkommen fehlt. Nur ganz vereinzelt finden sich vom Bindegewebe umklammerte atrophische und stark pigmentierte Leberzellbälkchen oder aus solchen bestehende kleine Zellinselchen. Das derbfaserige Bindegewebe selbst ist ausgezeichnet durch stellenweise bedeutenden Rundzellengehalt sowie durch Anwesenheit ungemein zahlreicher gewucherter Gallengänge. Neben weiten, mit hohem, regelmäßigem Zylinderepithel ausgekleideten Ausführungsgängen finden sich hauptsächlich Zellschlüche, die aus kubischen oder mehr länglichen Zellen bestehen, mit ganz blassem Protoplasma und sehr chromatinreichem runden oder stäbchenförmigen Kern und die ein kaum punktförmiges Innere umgrenzen. Die im Längsschnitt getroffenen Zellschlüche zweigen manchmal seitlich ab. Besonders reichlich finden sich diese Gebilde im Umkreise der erwähnten zugrunde gehenden Lebergewebsüberreste.

Schließlich finden sich in dem Bindegewebe noch verschiedene große amorph-käsige Herde, die nur als nekrotische Geschwulstknoten zu deuten sind.

Demnach läßt sich der mikroskopische Befund folgendermaßen zusammenfassen: Im linken Leberlappen ist das zirrhotische Lebergewebe fast vollkommen substituiert durch ein Lebergewebe ungemein gleichendes Geschwulstgewebe. Die Malignität dieser Geschwulst beweist vor allem das Einwuchern in die benachbarten Gefäße sowie das Auftreten großer, metastatischer Geschwulstknoten im weit weniger zirrhotischen rechten Leberlappen. Die morphologische Verschiedenheit der metastatischen Knoten ist so groß, daß der genetische Zusammenhang nur durch unmittelbar zu beobachtende Übergänge sichergestellt werden kann.

Fall 9. K. J., 75 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Sékács): Moribunda. Obduktion am 21. April 1898.

Anatomische Diagnose: Carcinoma nodulare primarium hepatis. Endarteritis chronica deformans. Thrombosis marantica venarum iliacarum. Embolia a. pulmonalis dextrae. Cholelithiasis.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Stark abgemagerte weibliche Leiche mit verbreiteten Leichenflecken. Hirnhäute und Hirn blaß, Gyri verschmälerzt.

Herz klein, kontrahiert, Herzfleisch von bräunlicher Farbe. Lungen kollabiert, blaß, doch überall lufthaltig. Im Hauptstamm der rechten Pulmonaryarterie ein 3 cm langer Embolus.

Milz vergrößert, von derber Konsistenz; die Kapsel verdickt, hängt am oberen Pole mit dem Magenfundus sowie mit dem Zwerchfell durch weißliches, derbes Narbengewebe fest zusammen. Leber etwas vergrößert, mit abgerundeten Rändern; die Capsula Glissonii ist stellenweise verdickt, weißlich, undurchsichtig. Das Leberparenchym ist blaß, die azinöse Zeichnung ist recht deutlich. In beiden Leberlappen finden sich einige (etwa 8 bis 10) etwa nußgroße Knoten, die auf der Oberfläche als flache Höcker prominieren. Auf der Schnittfläche treten die grauweißen, stellenweise rosafarbenen Knoten deutlich hervor, ihre Schnittfläche ist körnig, ihre Konsistenz ist eine feste.

In der Gallenblase 18 kleine, facettierte Gallensteine. Gallenblasenschleimhaut blaß, ebenso auch die Schleimhaut der Därme. Pankreas atrophisch. Nieren mittelgroß, anämisch. Harnblase klein, kontrahiert. Endometrium leicht verdickt, samtartig und blutigrot imbibiert. Ovarien atrophisch.

Beide Vv. iliacae communes und externae sowie die Vv. hypogastricae sind thrombiert.

**M i k r o s k o p i s c h e B e s c h r e i b u n g :** Das Tumorgewebe ist von ausgesprochen trabekulärem Bau. Die massiven Bälkchen sind teils durch zarte Bindegewebsfibrillen, teils durch feine Spalten begrenzt, deren Endothelzellenauskleidung sie als Kapillaren kennzeichnet. Das Fehlen trennender Gefäßchen oder sonstigen Stromas läßt das Geschwulstparenchym aber auch auf größeren Strecken zusammenfließen, so daß große, massive Zellkomplexe entstehen. Weiter sehen wir im Geschwulstgewebe zahlreiche Drüsenumina, die alle mit teils körnigem Detritus, teils homogenen Massen ausgefüllt sind und auf deren Beschreibung wir noch zurückkommen.

Im allgemeinen besteht das Tumorgewebe aus kubischen oder polygonalen Zellen, von denen größere und kleinere nebeneinander vorkommen. Der Zelleib färbt sich ziemlich gut und nimmt einigermaßen die basischen Farbstoffe auf; das Protoplasma ist fein granuliert. Die Zellkerne sind sehr chromatinreich, rund, oval oder stäbchenartig, im allgemeinen nicht sehr polymorph. Stellenweise finden sich aber auch abnorm große und verschiedentlich geformte Kerne, wahre Riesenkerne sowie Zellen, die mehrere große Kerne enthalten.

In andern massiven, nicht trabekulär gebauten Knoten finden sich sehr kleine Zellen, die an jene Leberzellen erinnern, wie sie bei hyperplastischer Zellvermehrung, z. B. bei Leberregeneration, oft genug zu sehen sind. Die Übereinstimmung der Zellform, der Färbbarkeit und der Granulierung des Protoplasmas sowie der Zellkerne ist vollkommen zu nennen. Daß wir es hier aber nicht mit einem andern Geschwulstgewebe oder mit hyperplastischem Leberparenchym zu tun haben, beweisen die unmittelbaren breiten Übergänge in das vorhin beschriebene Geschwulstparenchym, die stufenweise Vergrößerung der Zellen und hauptsächlich die Färbungsverschiedenheit des Protoplasmas.

Einzelne Knoten von trabekulärem Aufbau sind ebenfalls aus Leberzellen gleichenden Elementen gebildet, nur sind es hier große, protoplasmatische Zellen, ähnlich jenen großen, hypertrophen Leberzellen, wie sie verschiedentlich gefunden werden und deren runder, bläschenförmiger Kern nur mäßig chromatinreich ist. Recht zahlreich sind nun hier jene riesig großen Zellkerne sowie auch wirkliche, vielkernige Riesenzellen vorhanden. In den kleinzelligen, medullären und den großzelligen, trabekulären Tumorformationen sind als gemeinsame Momente die übereinstimmende Färbung und Granulierung des Zellprotoplasmas sowie die polygonale, leberzellenähnliche Zellform zu betonen.

Lumenartige Bildungen, die in sämtlichen Knoten sogar sehr zahlreich vorkommen, sind fast gleichmäßig in den Knoten der verschiedenen Typen zu sehen, spärlicher nur in den kleinzelligen, nicht trabekulären Knoten, und vereinheitlichen damit wesentlich das Bild. Die Lumina sind von ganz verschiedener Größe und Gestalt; neben bedeutend großen sind andere zu sehen, die höchstens der Ausdehnung von 2 bis 3 Zellen entsprechen. Die Form betreffend sind neben der vorwiegenden rundlichen und ovalen auch ganz unregelmäßige Bildungen anzutreffen.

Die Zellen, welche die Lumina begrenzen, sind manchmal nicht geordnet, meistens aber bilden sie um dieselben regelmäßige Reihen mit pallisadenförmig gerichteten Kernen, welche gegen das Lumen zu oft einen recht breiten Protoplasmasaum freilassen. Die Zellen nehmen hierbei oft Ziegelform an, hohes Zylinderepithel aber ist niemals zu sehen.

In einem Punkte gleichen sich sämtliche Lumina: alle sind gefüllt, keines ist leer. Der Inhalt ist entweder ganz homogen, leicht gelblicher Farbe oder ist krümelig-schollig, oder wiederum handelt es sich um deutliche, zellenmäßig geformte, nur ganz blasse Gebilde, die sich von den sie umgebenden Zellen allein durch mangelnde Färbbarkeit unterscheiden. Gefärbte Kerentrümmer sind sowohl in letzteren oft sichtbar als in den mit homogenen Massen gefüllten Lumina, deren

Inhalt übrigens manchmal ganz deutlich durch Zusammenfließen runder, homogener Kugeln oder Schollen entsteht.

Die Geschwulstknoten, namentlich die größeren, sind in zellreiches, derbfaseriges Bindegewebe eingebettet; kleinere Knoten sind auch frei im Leberparenchym anzutreffen, von dem sie sich aber scharf abgrenzen, meist sogar durch eine schmale Bindegewebeskapsel. In dem Binde-

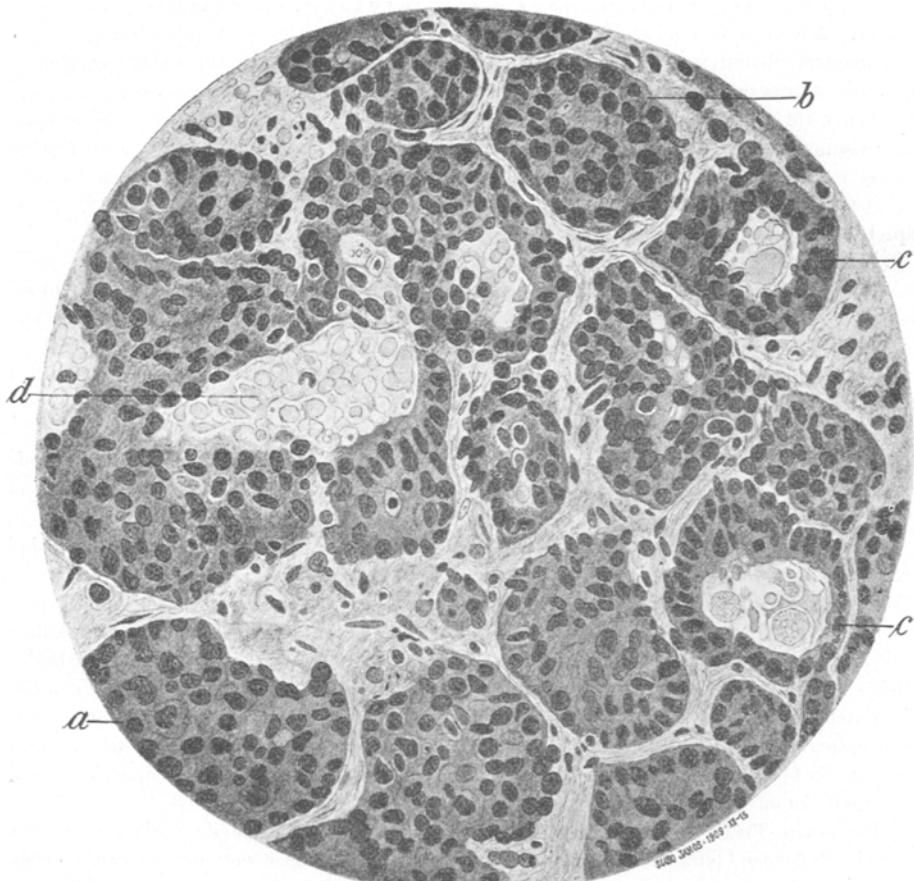


Fig. 1. Vergr. Zeiss, Obj. E, Okul. 3. *a* kompaktes Krebsnest, *b* Krebsnest mit gallenhaltiger Spaltbildung, *c* Krebsnester mit Lumen. Enthält gallige Tropfen und Detritus, *d* großes Lumen, mit Detritus gefüllt. (Fall 9.)

gewebe selbst sind zahlreiche kleine, runde oder längliche, massive Geschwulstzellhaufen, allem Anschein nach in Blutgefäßen sitzend.

Das zwischen Geschwulstknoten eingeengte Lebergewebe ist oft in größerer Ausdehnung nekrotisch. An nicht nekrotischen, wohlgefärbten Gebieten fällt neben einer deutlichen Vermehrung des interazinösen Bindegewebes der ganz seltsam große Polymorphismus der Leberzellekerne auf: neben kleinen, lymphozytenförmigen Kernen sind große, bläschenförmige, blasses Kerne mit dunklem Nukleolus und ebenso große, ungemein chromatinreiche Exemplare zu sehen.

Gewucherte Gallengänge in dem periportalen oder interazinösen Bindegewebe konnten nicht gesehen werden.

Fall 10. Rósa F., 32 Jahre alt, Dienstbote. Klinische Diagnose (Prof. Rézey): Echinococcus hepatis. Anaemia. Obduktion am 24. April 1899.

Anatomische Diagnose: Carcinoma medullare primarium hepatis lobis sinistri, partim lobis dextri. Metastases lymphoglandularum periportalium. Atelektasia loborum inf. pulmonum. Emphysema loborum sup. Pleuritis chron. adhaesiva bilateralis. Emollitio pulposa lienis. Anaemia universalis.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die mittelgroße weibliche Leiche ist nur mäßig abgemagert. Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend blaß. Bauchdecken straff gespannt.

Leber auf etwa das doppelte vergrößert. Ihre Maße sind:  $29 \times 21 \times 14$  cm. Während der rechte Lappen zum größten Teil von normalem, nur auffallend blassem, anämischen Lebergewebe gebildet ist, wird der ganze linke Lappen und die angrenzenden Bezirke des rechten Lappens von einem einzigen mächtigen Tumor eingenommen, auf dessen Oberfläche die Glisson'sche Kapsel, straff gespannt, glatt hinwegzieht.

Bei Betasten des Tumors vermeint man Fluktuation zu spüren. Die Oberfläche ist meist dunkelbräunlichrot, mit Blutungen sowie blassen, hellgelben oder weißen Fleckchen gesprenkelt. Die Glisson'sche Kapsel durchbricht der Tumor niemals, so daß die Oberfläche, gebildet von der straff gespannten Kapsel, glatt und glänzend ist.

Auf der unteren Fläche des linken Lappens wölbt sich der Tumor mächtig vor und ist daselbst auch mit der Magenwand verlötet. Am rechten Rande der Geschwulst finden sich mehrere etwa erbsengroße, subkapsulär gelegene Knötchen von gelblichweißer Farbe.

Von der Schnittfläche des Tumors quillt eine weiche, an blutreiches Kindergehirn erinnernde Masse hervor, deren Farbe hellgraurotlich ist. Die peripherischsten Gebiete des Tumors sind mehr von graugelber Farbe und etwas größerer Festigkeit.

Die Gallenblase o. B., Gallenwege frei, durchgängig. Die periportalen Lymphdrüsen sind vergrößert und von breiig-weichem Geschwulstgewebe eingenommen.

**Mikroskopische Beschreibung:** Das Geschwulstgewebe hat hauptsächlich zwei Typen. Erstens finden sich Knoten, die aus zarten Bälkchen zusammengesetzt sind und ihre trabekuläre Struktur feinen Gefäßspalten verdanken, deren ganze Wandung zumeist nur aus Endothelzellen besteht. Neben diesem überaus typischen Bilde finden sich andere Stellen, wo die Zellbalken nicht durch Lumina, sondern nur durch etliche spindelige Zellen oder wenige zarte Bindegewebssfasern getrennt scheinen. Die Tumorzellen sind klein, unscharf begrenzt, das Zellprotoplasma ähnelt in Färbbarkeit und Granulierung durchaus den Leberzellen. Die Zellkerne sind klein, meist rund, kaum polymorph und sehr chromatinreich.

Der zweite Typus weist plumpere, an Gehirnwunden mahnende breite Zellbalken auf, die von weit klaffenden, blutgefüllten, endothelbekleideten Gefäßräumen getrennt werden. Neben kürzeren Bälkchen und im Querschnitt getroffenen Balken, die inselförmig isolierte Zellnester vorstellen, finden sich ausgedehnt konfluierende Zellherde. Die einzelnen Zellen sind meist, doch nicht überall, scharf umschrieben, das Protoplasma färbt sich intensiv, doch im selben Tone wie die Leberzellen und weist auch deren Granulierung auf.

Die Zellkerne sind äußerst polymorph, teils sind sie klein, rund oder oval und sehr chromatinarm, teils sind es große, bläschenförmige Gebilde mit dunkel gefärbtem zentralen Nukleolus, teils sind es sehr große, ganz unregelmäßig geformte, chromatinreiche Gebilde. Atypische Mitosen, multipel gelappte, sich amitotisch teilende Kerne sowie besonders Myeloplaques gleichende Riesenzellen sind ungemein zahlreich vorhanden.

Übergänge zwischen den zweierlei Geschwulstformen kommen mitunter in einem Knoten vor, doch ist für gewöhnlich dies nicht der Fall. In beiden Typen kommen gleichmäßig spärlich kreisrunde, meist etwas homogenen, gelblichen Inhalt besitzende kleine Lumina vor.

Die Geschwulstknöten sind entweder von ziemlich derbem, zellarmem Bindegewebe eingekapselt oder stehen mit dem an diesen Stellen verdrängten Leberparenchym in Berührung. Dabei

kommt es wiederholt zur sekundären Verwachsung von Geschwulstzellbalken und Leberzellbalken. Während die Grenze der zweierlei Zellen infolge des vollkommenen Übereinstimmens des Zellprotoplasmas nicht feststellbar ist, ermöglicht das Verhalten der hier typischen kleinen kreisrunden Leberzellerne die Differenzierung.

Neben den größeren Tumorknoten sind zahlreiche kleinere Zellnester im Bindegewebe oder Leberparenchym verstreut. Diese liegen teilweise offenkundig in größeren, erweiterten Blutgefäßen, und zwar ausschließlich als kompakte, groß- und polymorphzellige Nester. Im Bindegewebe finden sich schlauchförmig angeordnete Zellstränge, oft mit deutlichem Lumen, deren Zellen durchaus den Tumorzellen entsprechen oder aber sich von diesen etwas durch den kleineren und mehr basophilen Zelleib unterscheiden. Aus ähnlichen Zellen gebildete massive oder trabekuläre Geschwulstnester sowie der ganz deutliche Zusammenhang der verschiedenen Formationen gestatten die Identifizierung.

Auch im Lebergewebe finden sich Geschwulstelemente verstreut, und zwar hauptsächlich in der Nachbarschaft größerer Tumoren, die meistens ganz deutlich als aus Kapillaremboleien entstandene Wucherungen zu deuten sind, wobei ein vielfaches Verwachsen der trabekulär gebauten Tumorzellen mit den Leberzellbalken zu beobachten ist.

Schwer zu deuten sind jene Stellen, wo z. B. ein schmaler Rest von Lebersubstanz von zwei Seiten zwischen die vorhin beschriebenen Wucherungen eingeengt und, mit diesen vielfach verbunden, deutliche Wucherungsscheinungen seiner Zellen erkennen läßt. Die Bälkchen sind stellenweise verbreitert, bestehen aus 3 bis 4 Zellreihen, und die Zahl der kleinen, im übrigen durchaus typischen Zellkerne ist deutlich vermehrt. Obzwar solche hyperplastische Veränderungen des Lebergewebes auch anderswo vorkommen, so ist ihr Hervortreten an den fraglichen Stellen in Beziehung zu der benachbarten Geschwulstzellwucherung ein ganz auffallendes.

Im Lebergewebe selbst findet sich eine wenn zwar nicht überall gleich starke Wucherung des periportalen Bindegewebes, wodurch kleinere und größere Läppchen abgetrennt werden. Das derbfaserige Bindegewebe enthält ziemlich zahlreiche, gewucherte Gallengänge, aus kleinen, blassen, rund- und dunkelkernigen Zellen bestehend. Die aus ihrem Verband durch besonders massiges Bindegewebe gelösten Leberzellinseln sind manchmal bedeutend verändert. Vor allem muß eine größere, ovale Zellinsel erwähnt werden, in deren Mitte wir auffallend große, wie hydropisch gequollene Zellen finden, deren Protoplasma sich etwas blasser färbt, die Kerne teils typischen Leberzellkernen gleichen, teils aber bedeutend vergrößerte, bläschenförmige, polymorphe Gebilde darstellen. Vereinzelt finden sich auch auffallend chromatinreiche große Kerne sowie auch vielkernige, riesenzellenartige Gebilde. Die Struktur des Leberzellinselchens ist trotz der bedeutenden Atypie der Zellen wenig verändert; es ist, durch einzelne Kapillaren, die Bälkchenstruktur erhalten, wobei aber die Plumpheit und Unförmigkeit der verbreiterten Bälkchen deutlich auffällt. Der Übergang der zentralen, am meisten veränderten Zellen zu den ganz normalen Leberzellen entsprechenden Peripherie ist ein sukzessiver, so daß eine scharfe Grenze nicht gezogen werden kann. Die gallige, gelbliche Pigmentierung der peripherischen Leberzellen verliert sich dabei gegen das Zentrum zu mehr und mehr, doch sind auch noch solche Zellen pigmentiert, die ihrer Veränderung nach schon den Geschwulstzellen gleichen.

Andere im Bindegewebe eingebettete kleinere Leberläppchen sind deutlich atrophisch. Die Leberzellbalken sind auffallend verschmäler, die Zellen und Zellkerne klein und ziemlich intensiv gefärbt. Im Umkreise dieser Inseln finden sich nun besonders zahlreich, an gewucherte Gallenkapillaren erinnernd kleine, verästelnde Bälkchen oder Zellschlüsse, oft auch Lumina enthaltend, die anscheinend mit den Leberzellen in Verbindung stehen. Diese Wucherung ist bei zunehmendem Schwunde des Lebergewebes stellenweise so bedeutend, daß oft ganz aus solchen Gebilden bestehende Läppchen entstehen, in welchen nur ganz vereinzelt mehr Leberzellbalken zu finden sind.

Fall 11. K. I., 39 Jahre alt, Hausiererin. Klinische Diagnose (Prim. Barbas): Carcinoma primarium hepatis seu pancreatis propagans ad hepar. Obduktion am 27. Juli 1900.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma solidum lobi dextri hepatis primarium cum metastasibus pernumerosis ad hepar. Cirrhosis annularis. Tumor lienis chronicus. Hydrops ascites. Cyanosis organorum omnium.*

Mittelgroße weibliche, stark abgemagerte Leiche. Brustkorb gewölbt, Bauchdecken straff gespannt und vorgedrängt. Die Haut der unteren Extremitäten teigig, ödematos.

Im Abdomen etwa 1 l rötlicher, transparenter Flüssigkeit. Zwerchfellstand rechts oberer Rand der 5., links unterer Rand der 5. Rippe.

Lungen mäßig gebläht, überall lufthaltig. Die beiden Blätter der Pleura sind miteinander flächenhaft verwachsen.

Herzfleisch und Endokard sowie die Herzkappen ohne Veränderungen.

Die Leber ist mit dem Zwerchfell unlöslich verwachsen; sie reicht mit dem rechten Lappen bis zur Darmbeinschaufel, in der Mittellinie erreicht sie den Nabel, und der linke Lappen reicht auch bis zu dieser Entfernung. Das Gewicht der Leber ist 5500 g. Die Maße des rechten Lappens sind:  $25 \times 18 \times 12$  cm, die des linken Lappens betragen:  $20 \times 14 \times 11$  cm.

Die Oberfläche der Leber ist uneben, fein granuliert und von graugrünlicher Farbe, von welcher sich weißliche, derbe Knoten deutlich abheben. Die in großer Zahl verstreuten Geschwulstknoten ließen im rechten Lappen zu einem großen, kompakten Tumor zusammen, auf dessen Schnittfläche nirgends Lebersubstanzreste zu erkennen sind. Auf der Schnittfläche des ganzen Organs ist überhaupt kaum etwas graugrünlich verfärbtes, gallig imbibiertes Lebergewebe sichtbar, es besteht im Gegenteil aus derben, narbigen Bindegewebszügen, die Geschwulstinseln voneinander trennen. Das Geschwulstparenchym ist nur kleinenteils von weißlicher Farbe und transparenter Beschaffenheit, meist sind die Knoten schon undurchsichtig, nekrotisch. Jüngeres, transparentes, lebendes Tumorgewebe findet sich nur in den Randpartien der Leber. Gallenwege durchgängig. Gallenblase von gehöriger Beschaffenheit.

Die Milz ist bedeutend vergrößert. Ihre Maße:  $30 \times 15 \times 5$  cm. Die Milzkapsel ist faltig, das Organ selbst schlaff und von geringer Konsistenz. Von der himbeerroten Schnittfläche mit deutlicher trabekulärer Zeichnung ist die Pulpa unschwer abstreifbar.

Magen- und Darmschleimhaut stark gerötet, mit erweiterten Venen, an der Oberfläche stark mit zähem Schleim bedeckt.

Nieren mittelgroß, von erhöhter Konsistenz und dunkelroter Farbe. Zeichnung der Schnittfläche deutlich.

**Mikroskopische Untersuchung:** Dem makroskopischen Bilde entsprechend besteht die Leber hauptsächlich aus narbigem, zellarmem Bindegewebe, in welches zum größten Teil nekrotische Geschwulstinseln eingelagert sind. Aus dem wenigen überlebenden Gewebe lassen sich vor allem solche Knoten sondern, die aus zumeist soliden, pflasterartig geordneten Zellmassen bestehen, deren einzelne Zellen kubisch oder polygonal und ungemein scharf umschrieben sind. Der sich bläß färbende, nicht granulierte Zelleib ist etwa von der mittleren Größe einer Leberzelle, enthält Vakuolen, die aber nicht wie Fett, sondern eher wie hydropisch gequollenes Protoplasma aussehen, indem sie in geringem Maße noch gefärbt werden. Die Zellkerne sind ziemlich groß, wenig polymorph, von runder, ovaler Gestalt; sehr bläß oder mäßig chromatinreich. Das Stroma der Geschwulst ist spärlich, und zwar meistens nur durch zarte Gefäßchen gebildet. Dagegen finden sich in verhältnismäßig großer Zahl spaltförmige oder weit klaffende und bluthaltige Lumina, deren Wandung nur aus einer Endothelreihe besteht, der die Tumorzellen unmittelbar aufliegen. Stellenweise erscheint die Endothelwand durchbrochen und das Geschwulstparenchym reicht frei hinein in das Lumen.

Durch diese teilweise dilatierten Gefäße gewinnt der Tumor einen mitunter trabekulären Bau.

In dem umgebenden Bindegewebe finden sich auch ganz kleine Tumorzellnester und Stränge, deren Zellen mit den beschriebenen ganz übereinstimmen. Jene zahlreichen kreisrunden oder ovalen, soliden Zellnester, die offenbar in stark erweiterten Venenlumina sitzen, bestehen aus

abweichend geformten Zellen. Sie sind kleiner, mit stark basophilem Protoplasma und kleinem, lymphozytenförmigem, chromatinreichem Kern. Einige dieser Geschwulstthromben sind kanalisiert. Aus ähnlichen Zellen setzen sich nun auch einige größere Knoten zusammen, die auf den ersten Blick vollkommen jenen gleichen, welche bei Fall 8 beschrieben wurden. Ihr Aufbau ist nämlich ausgesprochen trabekulär: es wechseln kürzere und längere miteinander zusammenhängende Bälkchen ab, stellenweise hirngyrusartig gewunden, oder sich zu breiteren Zellgebieten ausdehnend. Bedeutend ist der Unterschied bei Betrachtung des Stomas: die Geschwulstzellbälkchen werden nämlich nicht durch Kapillaren oder durch doppelte, lumenlose Endothelzellreihen getrennt, sondern durch stellenweise ganz bedeutende Bindegewebsschichten, in denen wohl hier und da auch ein von Bindegewebe umgebenes Gefäßchen vorkommt.

Erwähnt sei noch das wenn auch spärliche Vorkommen drüsenaartiger Lumenbildungen. Es sind dies entweder runde Zellgruppen, in deren Mitte ein kleines, rundes oder spaltförmiges Lumen sichtbar ist, oder aber es handelt sich um schlauchförmige, doppelte Zellreihen, die den Längsschnitt eines solchen Lumens erkennen lassen. Diese Lumina sind zumeist leer, einzelne besitzen einen geringen homogenen, leicht gelblichen Inhalt. Bemerkenswert ist, daß diese Ge- bilde hauptsächlich in den peripherischsten Teilen der Geschwulstknoten zu finden sind, manchmal sogar durch einige Bindegewebsfibrillen abgesondert erscheinen. Die Form der Zellen läßt ihre Bedeutung als zum Geschwulstparenchym gehörig sichergestellt scheinen.

Lebergewebe ist nur in ganz geringer Menge vorhanden, und auch dieses ist teilweise sehr schlecht färbbar. Die aus unveränderten Leberzellen bestehenden Inseln zeigen zumeist eine bedeutende ikterische Pigmentierung.

In dem die Inselchen trennenden, ungeheuer massigen Bindegewebe finden sich nur spärlich Gallenkapillaren entsprechende kurze Zellbälkchen.

Fall 12. H. Matthias. Klinische Diagnose (Prim. Ángyán): Cirrhosis hepatis. Obduktion am 4. September 1900.

Anatomische Diagnose: Carcinoma medullare primarium magnitudo- nie capitis infantis lobi dextri hepatis cum metastasibus ad lobum sinistrum. Penetratio carcinomatis ad venam portae et thrombosis ejusdem. Metastases lymphoglandularum periporta- lium. Hydrops ascites, anasarca. Endocarditis chron. fibrosa et subsequens insufficiencia valv. semilunaria aortae. Hypertro- phia et dilatatio ventriculi cordis sinistri. Cyanosis universalis. Bronchiectasia. Endarteritis chronic a deformans majoris gradus.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Mittelgroße, stark abgemagerte männliche Leiche. Haut blaß, leicht faltbar; an den unteren Extremitäten ödematos. Penis und Skrotum stark ödematos geschwollen, in letzterem rechts eine mannesfaustgroße, fluktuierende Anschwellung, aus der nach Eröffnung sich klare, gelbe Flüssigkeit entleert.

In der Bauchhöhle 7 l klarer, gelber Flüssigkeit. Leber auffallend stark vergrößert, von graubräunlicher Farbe. Die Oberfläche des rechten Lappens zeigt nuß- bis apfelgroße Erhabenheiten, die gelblich durchscheinen. Auf der Schnittfläche findet sich eine kindskopfgroße, markige, gelblichweiße Geschwulst, welche den rechten Lappen einnimmt. Im linken Lappen sind zahlreiche kleine, bis haselnüßgroße, ganz entsprechende Geschwulstknöten. Die große Geschwulst ist in der Leberpforte mit der Wand der Pfortader verwachsen. Diese ist nun mit gelblichbraunen, brüchigen, der Venenwand fest anhaftenden Thrombenmassen ausgefüllt.

Einzelne peritoneale sowie eine unterhalb des Pylorus sitzende Lymphdrüse sind etwas vergrößert, von weicher, medullärer Konsistenz und entsprechender Schnittfläche.

Mikroskopische Beschreibung: Die Geschwulstmasse setzt sich aus verschiedenen großen Knoten zusammen, die teils durch Bindegewebe abgekapselt sind, teils direkt sich mit dem Leberparenchym berühren, wobei letzteres, mehr und mehr verdrängt, eine konzentrische

Schichtung seiner abgeplatteten Zellbälkchen erkennen läßt. Zahlreiche große, runde Geschwulstherde liegen offenbar in Gefäßlumina, die sie vollkommen ausfüllen.

Das Geschwulstparenchym ist medullär, die Zellen sind klein, mit schwach gefärbtem Protoplasma und undeutlichen Zellgrenzen. Die Kerne sind verhältnismäßig groß, rund, wenig polymorph und recht chromatinreich.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Tumorzellen zu dem benachbarten Lebergewebe, wie dies an einzelnen Knoten zu beobachten ist. Namentlich ein größerer Knoten, der durch breite Bindegewebssepten läppchenförmig gebaut erscheint, zeigt in seinem peripherischen Teilen eine eigentümliche trabekuläre Struktur. Es löst sich das massive Geschwulstgewebe in immer schmälere Bälkchen, deren zarteste nur mehr durch 2 bis 3 Zellreihen gebildet sind. Diese Bälkchen hängen miteinander zusammen und sind beiderseits von schmalen Gefäßlumina begrenzt. Die Wandung



Fig. 2. Vergr. Leitz, Obj. 4, Okul. 1. *a* solide Karzinomnester, *b* schmälere Bälkchen der Übergangszone, *c* platte Leberzellbälkchen. (Fall 12.)

des Gefäßchens besteht neben dem Endothel aus wenigen zarten Bindegewebsfibrillen, manchmal aber sitzen die Tumorzellen der Endothelschicht unmittelbar auf. Diese Bälkchen treten nun mit dem benachbarten Leberzellbalken in enge Verbindung.

Die Leberzellbalken, die im Umkreise des Knotens abgeplattet und in die Länge gezogen sind, bestehen zumeist nur aus einer einzigen, dabei einkernigen Zellreihe. Bemerkt sei hier noch, daß diese Zellen durchaus dem normalen Typus entsprechende Kerne und das bekannte, fein granulierte Protoplasma besitzen. Außerdem enthalten die Leberzellen hier sowie auch andernorts reichlich grobkörniges, hellgelbes Pigment.

Jene Leberzellbalken nun, welche dem Tumorgewebe benachbart sind, besitzen entweder zwei oder auch mehr Kerne, oder aber sie bestehen aus einer doppelten Zellreihe. Während das Zellprotoplasma hierbei noch ganz unverändert ist, namentlich sich in demselben Farbenton färbt wie das übrige Lebergewebe, zum deutlichen Unterschiede von dem mehr bläulichen Ton der Tumorzellen, und ebenso die feine Granulierung der Leberzelle besitzt, zeigen die Kerne ein ganz entschiedenes Abweichen vom Normalen. Sie sind im allgemeinen etwas größer und ent-

weder chromatinreicher oder aber ganz blaß, mit einem ungemein dunkel gefärbten, großen, zentralen Nukleolus. Als letzten Beweis der Identität dieser Zellbälkchen mit den angrenzenden unveränderten Leberzellen ist ihr Gehalt an hellgelbem, grobkörnigem Pigment anzuführen, das sie gleich den übrigen Leberzellen enthalten.

Diese fraglichen Zellbälkchen, welche eine schmale Zone zwischen dem trabekulären Geschwulstgewebe und dem eigentlichen Lebergewebe bilden, sind von ganz schmalen, spaltförmigen Kapillaren getrennt, die zwar weiter als die übrigen komprimierten Leberkapillaren, doch schmäler als die Geschwulstkapillaren sind, aber sowohl mit ersteren als mit letzteren kommunizieren. Die, wie beschrieben, veränderten Leberzellbälkchen selbst hängen an den verschiedensten Stellen ganz unzweifelhaft mit den Geschwulstrabekeln zusammen, und während die Form ihrer Zellkerne schon, bei noch vorhandener Verschiedenheit des Zellprotoplasmas, mit derjenigen der Tumorzellen übereinstimmt, verwischt sich auch, ohne scharfe Grenze, die Tinktionsverschiedenheit des Protoplasmas, wobei auch die feine Körnelung mehr und mehr schwindet. Dagegen finden sich in den Randpartien der Geschwulst, und zwar schon in ganz massiven Strängen, reichliche Überreste des hellgelben Pigmentes, während das Tumorgewebe sonst absolut pigmentfrei ist.

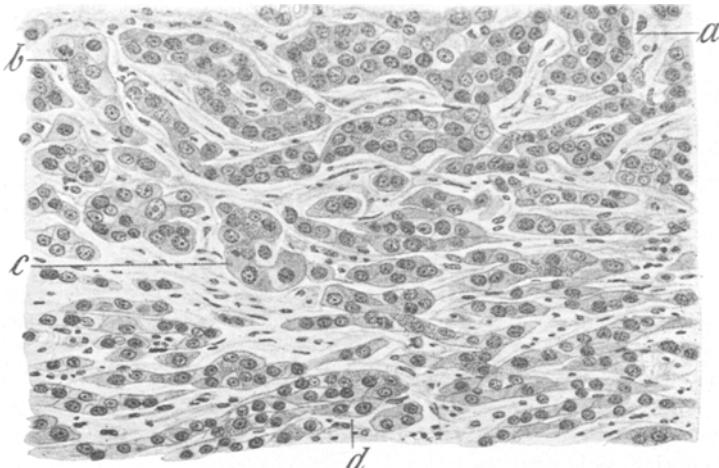


Fig. 3. Voriges Präparat. Vergr. Leitz, Obj. 6, Okul. 1. *a* Karzinomzellbalken, *b* Karzinomzellen, teilweise pigmenthaltig, *c* Übergangszone, *d* ikterisches Lebergewebe. (Fall 12.)

Es scheint sich demnach hier um eine stufenweise Umwandlung der Leberzellen zu Geschwulstzellen zu handeln, wobei sich vorerst die Kerne verändern, die Zellen sich numerisch vermehren und isolierte Verbände bilden, dann aber auch das Zellprotoplasma seine Eigenheiten einbüßt und den Charakter der Geschwulstzellen annimmt, welche erst zuletzt das gelbe Gallenpigment verlieren.

Um ein Einsprossen der Tumorzellen kann es sich nicht handeln, da die Kapillaren alle frei sind und der Übergang einzelliger, zweizelliger und mehrzelliger Bälkchen ein zweifeloser ist. Ebensowenig kann es sich hier um sekundäre Verwachsungen von Tumor und Leberzellen handeln, da der morphologische Übergang der zweierlei Zellen auf eine verhältnismäßig breite Zone verteilt ist und stufenweise vor sich geht, ebensowenig ist die Annahme regressiver Veränderungen, Degenerationserscheinungen der Leberzellen berechtigt, wie dies in solchen Fällen

zur Erklärung besonders der Kernveränderungen herbeigezogen wurde. Es handelt sich ja in erster Reihe um *Zellvermehrung*, die anfangs noch so gering und typisch ist, wie sie selbst unter normalen Verhältnissen vorkommt, namentlich aber bei regenerativen Vorgängen zu beobachten ist. Die mit Kernveränderungen beginnende Atypie der Zellen, anfangs innerhalb bescheidener Grenzen, führt dann stufenweise zu der bedeutenden Atypie der Tumorzellen.

Fall 13. Martin Sch., 66 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Jordán): Cirrhosis hepatis. Obduktion am 13. Oktober 1901.

Anatomische Diagnose: *Cirrhosis hepatis annularis Laennec cum carcinomatous hepatitis primario. Icterus gravis, cachexia maximalis. Hydrops aseites, anasarca, Cholelithiasis, cholecystitis et pericholecystitis chronica.*

*Endoarteriitis chronica deformans aortae. Endocarditis chron. fibrosa valv. bicuspidalis et vv. semilunarium aortae. Cyanosis universalis. Emphysema pulmonum essentiale. Cysticercus m. crico-thyreoidei sin., mm. pectoralium minorum, quadricipitum femorum et m. sartorii dextri.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Stark abgemagerte männliche Leiche. Integument gelblich verfärbt, Bauch stark hervorgewölbt. In der Bauchhöhle finden sich 8 l weingelber, klarer Flüssigkeit, Peritonäum überall glatt und glänzend.

Die Leber von mittlerer Größe, unebener, höckriger Oberfläche und derber Konsistenz. Die einzelnen Höcker sind schon auf der Oberfläche von verschiedener Farbe. Einige sind klein, bis erbsengroß, fest und von rötlichbrauner Farbe, dabei gleichmäßig über die ganze Leber verteilt. Andere wieder sind weich, erbsen- bis faustgroß und von hellgelber Farbe. Die ganz großen und hauptsächlich in der Mitte der Leber vorhandenen Knoten sind aus Konfluenz kleinerer Knoten entstanden, wie aus den meist nur mehr verschwommen wahrnehmbaren Bindegewebsseptumüberresten festzustellen ist.

Die Schnittfläche der Leber entspricht ganz dem Bilde der Oberfläche, indem auch auf dieser die zweierlei Knoten, die bräunlichen und hellgelben, zu sehen sind. Zwischen den verschiedenen von der Schnittfläche hervortretenden Knoten sind tiefer liegende graufarbige Bindegewebszüge zu erkennen, die ein Maschenwerk darstellen.

Einige der beschriebenen Geschwulstknoten hängen äußerlich auch mit der Wand der Gallenblase zusammen. Diese selbst ist weit, mit reichlicher, zäher Galle gefüllt und enthält noch zwei haselnuß- bzw. walnußgroße Gallensteine.

*Mikroskopische Beschreibung:* Die Geschwulstknoten entsprechen in ihrem trabekulären Bau, mit den durch zumeist blutgefüllte Kapillaren begrenzten Zellbalken dem in Fall 10 beschriebenen Bilde. Die Geschwulstzellen gehören zwei Typen an: einzelne Knoten bestehen aus ganz kleinen, unscharf begrenzten, blaß gefärbten und ungranulierten Zellen mit kleinen, wenig polymorphen, chromatinreichen Kernen, andere wiederum bestehen aus großen, pflasterartig aneinandergereihten Zellen mit granuliertem, dunkler gefärbtem Protoplasma und größeren, polymorphen Kernen. Stellenweise finden sich auch große, hypertrophische, oft riesenhafte Zellen mit mehreren Kernen oder einem abnorm großen, chromatinreichen Kerne.

Bemerkenswert ist noch das auf einzelne Knoten beschränkte Vorkommen oftmals bedeutend großer, zystenartiger Drüsenumamina. Diese enthalten teils feinen Detritus, teils aus rundlichen, glänzenden Kugelchen sich zusammensetzende, ungefärbte Massen und abgestoßene Zellen, teils, namentlich in den kleinen Lumina, gelbbraunes, gallenartiges Sekret. Die Lumina sind entweder von breiten Zellmassen umsäumt oder aber, wenigstens teilweise, nur von einer Zellreihe, die Pallisadenanordnung der niedrigen, zylinderförmigen Zellen aufweisen kann.

Das Lebergewebe ist durch das vermehrte periportale Bindegewebe in Läppchen zerschnürt.

Die Leberzellen sind stellenweise merkwürdig vergrößert, hypertrophisch, und die auffallend großen, chromatinarmen Kerne sind oft ganz seltsam polymorph. Die kleinen Gallengänge des interlobären Bindegewebes sind etwas gewuchert.

Verschiedentliche, in größeren Gefäßen befindliche Geschwulstzellthromben zeichnen sich bei Hervortreten eines massiven, plattenepithelartigen Charakters durch Anwesenheit zarter Kapillaren aus, die oft in ihrer Mitte einzelne Zellbalkchen abspalten, ähnlich dem Verhalten der intrahepatischen Geschwulstknoten.

**Fall 14.** Franz L., 56 Jahre alt, Schiffer. Klinische Diagnose (Prim. Ángyán): Cirrhosis hep. Obduktion am 23. Dezember 1901.

Anatomische Diagnose: *Cirrhosis hepatis Laennec cum adenocarcinomate hepatis primario. Thrombosis carcinomatosa venae portae. Haemorrhagia majoris gradus ventriculi et intestinorum. Hydrops ascites, anasarca. Tumor lienis chronicus.*

*Endoarteritis chronica deformans aortae. Anaemia universalis, oedema pulmonum.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: In der Bauchhöhle 10 l strohgelber, leicht getrübter Flüssigkeit. Die Leber ist verkleinert, ihre Länge beträgt  $22\frac{1}{2}$  cm, die größten Breitendurchmesser betragen 9 cm. Die Oberfläche ist uneben durch Anwesenheit zahlloser kleiner und größerer Höcker. Die Konsistenz ist bedeutend, es schneidet sich das Lebergewebe schwer und knirscht unter dem Messer. Auf der Schnittfläche treten verschieden große Inselchen hervor, die von transparentem, bindegewebigem Hof umgeben und begrenzt sind.

Im rechten Lappen, kaum  $1\frac{1}{2}$  cm unter der Oberfläche, befindet sich ein von breiten Bindegewebssügen abgekapselter gelbbrauner und auffallend weicher Herd, dessen Schnittfläche noch immer von deutlich alveolärer Zeichnung ist. Anstoßend findet sich ein weiterer rötlichbrauner Herd, der noch stärker erweicht scheint, trotzdem noch einigermaßen alveoläre Struktur besitzt und auf der Schnittfläche eine Ausdehnung von etwa  $6 \times 4$  cm zeigt. In der Umgebung finden sich nun auch noch andere teils braunrote, teils grünlich verfärbte Knötchen, deren Umfang zwischen Linsen- und Bohnengröße schwankt.

Die Pfortader ist stark erweitert und mit weichen, schmutzig braunroten Thromben gefüllt, welche auf der Schnittfläche der Leber bis in die kleineren Pfortaderäste zu verfolgen sind.

**Mikroskopische Beschreibung:** Die wechselnd großen Geschwulstknoten sind durchweg von jenem Bau wie in Fall 10; es ist sowohl der kleinzellige wie auch der großzellige Typus vertreten. Durch die geringere Zahl der trennenden Kapillaren ist der trabekuläre Bau stellenweise verwischt und es entstehen ausgedehntere medulläre Gebiete. Ein geringer Unterschied scheint auch in dem weit geringeren Polymorphismus der Zellkerne sowie in dem nur spärlichen Vorkommen von Riesenzellen zu sein. Zahlreiche Venenthromben sind vorhanden von durchaus solidem Bau.

Das Lebergewebe ist in Läppchen zerschnürt, durch ziemlich ungleichmäßige, oft aber mächtige Vermehrung des interlobären Bindegewebes sowie durch Auftreten intralobulärer Septen.

Während im Bindegewebe im allgemeinen kaum vereinzelte, Gallengängen entsprechende und kreisrunde Lumina besitzende Zellschläuche oder kleine, verästelnde, zweireihige Zellbalken vorhanden sind, finden sich in jenen Lebergebieten, wo das besonders stark vermehrte Bindegewebe nur mehr ganz kleine Leberzellinselchen einschließt, ganz enorme zahlreiche gallengangartige Wucherungen. Es sind schlanke, verästelnde, solide oder lumenhaltige Schläuche, deren Zellen klein, deren Kerne oval oder rund und regelmäßig geformt sind. Diese Schläuche gruppieren sich gesetzmäßig um die kleinen Leberzellinselchen herum, oft als kreisförmige Randzone und sind voneinander durch verhältnismäßig junges, feinfaseriges, kernreiches Bindegewebe getrennt. Je massiger diese Gebilde, um so kleiner das zentrale Leberzellresiduum, ja es finden sich Herde, die rein aus diesen fraglichen Gebilden bestehen oder in deren Zentrum nur mehr vereinzelte Leberzellbalkchen zu sehen sind.

Diese zumeist lumenhaltigen Zellstränge hängen überall mit den Leberzellbalken zusammen. Stellenweise ist die Verschiedenheit der zweierlei Zellen eine große, doch finden sich auch recht zahlreich solche Stellen, wo sich Leberzellbalken immer mehr verjüngend in die fraglichen Zellstränge fortsetzen, deren Protoplasma aber noch die Granulierung und Tinktion der Leberzellen zeigt. Weiter kommen auch Übergänge dieser granulierten Zellschlüsse in solche vor, deren spärliches Zellprotoplasma ungranuliert ist und keinerlei morphologische Verwandtschaft zu den Leberzellen mehr zeigt.

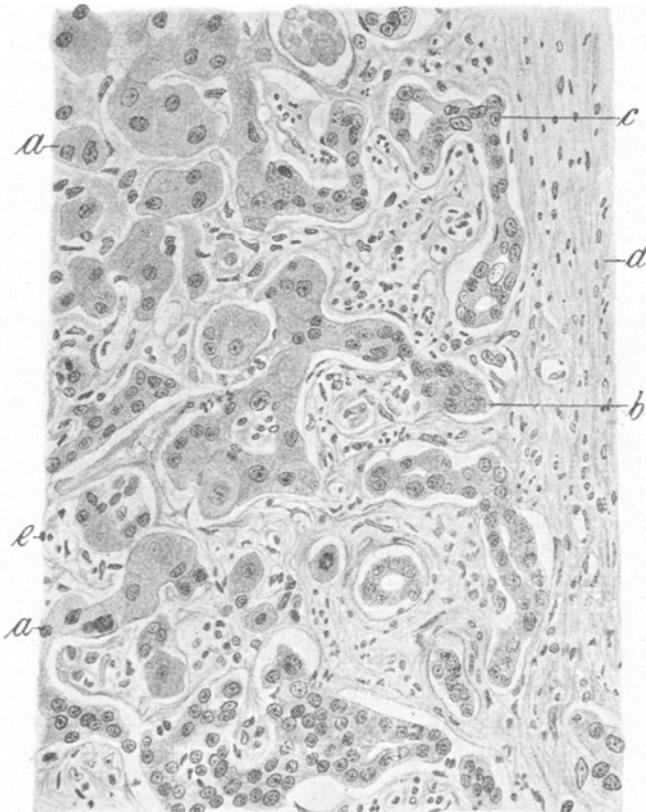


Fig. 4. Vergr. Leitz, Obj. 6, Okul. 1. *a* Leberzellbalken, *b* Pseudogallengänge, *c* lumenhaltige Pseudogallengänge, *d* interazinöses, narbiges Bindegewebe, *e* intraazinöses, lockeres Bindegewebe. (Fall 14.)

Die deutliche Umwandlung von Leberzellen in diese schlauchofrmigen Formationen scheint in diesem Falle kaum zweifelhaft zu sein, noch weniger aber ist eine Reversion dieses Vorganges vorstellbar, d. h. als ob es sich hier um Bildung von Leberzellen aus Gallenkapillaren handeln würde. Es erhellt dies aus folgenden Gründen:

1. Je größer die Menge der Zellschlüsse, um so weniger Leberzellen, bis endlich das ganze Läppchen nur aus Schlüßen besteht.

2. Die Schläuche sind stets peripherisch, und mit peripherisch beginnender Umwandlung des Lebergewebes dringt junges Bindegewebe zwischen die Leberzellen.

3. Die Leberzellen sind in organischem Verbande, während die Zellschläuche durch gewuchertes, stellenweise schon vernarbendes Bindegewebe getrennt sind. Es müßte sich daher dieses Bindegewebe überall erst resorbieren, bevor eine Vereinigung der Zellschläuche zu zusammenhängendem Leberparenchym stattfände.

4. Die Leberzellen zeigen Proliferationserscheinungen, amitotische Teilung, Kernvermehrung, so daß eine hyperplastische Sprossenbildung wohl vorstellbar ist. Die Zellschläuche zeigen keinerlei solche Bilder.

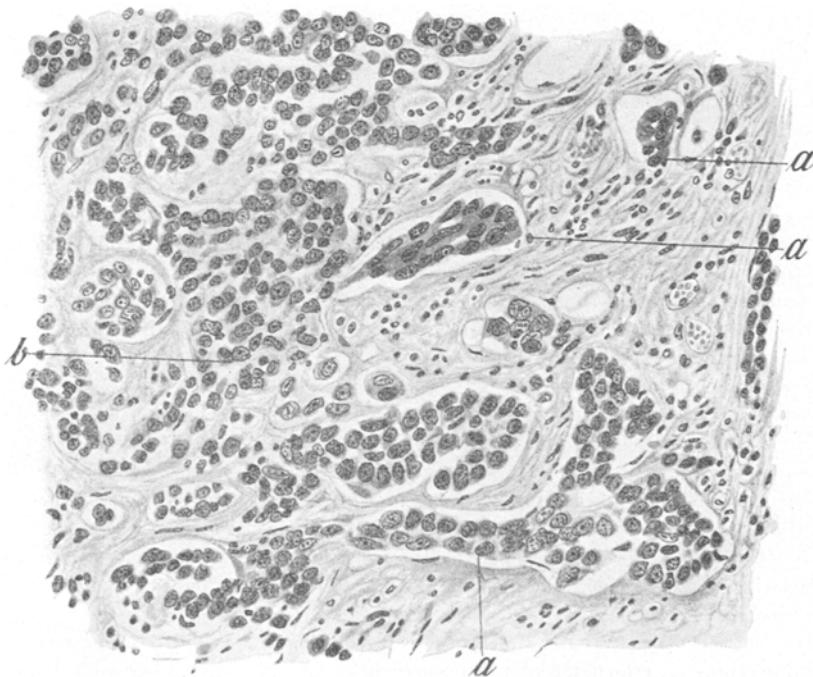


Fig. 5. Vergr. Leitz, Obj. 6, Okul. 3. a Pseudogallengänge, b kleinzelliges Karzinomgewebe. (Fall 14.)

5. Die Zellen der Schläuche enthalten ebenso wie die Leberzellen, nur noch in größerem Maße, Gallenpigment.

6. Die Leberzellinseln, insoweit sie nicht von der beschriebenen Veränderung betroffen sind, zeigen auch sonst hyperplastische Wucherungerscheinungen, Zellvermehrung, wobei die radiäre Azinusstruktur ganz verschwindet, die Zellen teils zahlreicher und kleiner sind, teils bedeutend hypertrophisieren und sich stellenweise zu massiveren, mehrzelligen Balken gruppieren.

Während einsteils der genetische Zusammenhang dieser gallengangsartigen Wucherungen mit dem Leberparenchym festzustellen ist, finden sich andernteils deutliche Übergänge derselben zu Geschwulstgewebe vor. Wie aus Textfig. 10

ersichtlich, gehen die fraglichen Zellschlüche oft in breitere, massive Zellkomplexe über, die dem Typus des kleinzelligen Geschwulstgewebes angehören.

Daß sekundäre Verwachsungen auszuschließen sind, beweisen neben dem morphologischen Verhalten der beiden massiven sowohl wie schlauchförmigen Zellformationen vor allem die deutlichen Proliferationserscheinungen an den Zellen der Schlüche, wobei die eintretende Zellvermehrung die schlanken Gebilde stellenweise kolbenförmig anschwellen läßt.

Fall 15. W. L., 58 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Jordán): Cirrhosis hepatis. Obduktion am 10. September 1903.

Anatomische Diagnose: Carcinoma medullare primarium hepatis magnitudine caput infantile aequans. Propagatio ad venas hepaticas et portae cum obturazione totali. Hepatitis interstitialis chronica atrophica Laënnec. Tumor lienis chronicus. Hydrops ascites, anasarca maximi gradus. Oedema pulmonum. Atrophia brunea organorum. Tbc. chron. apicum pulmonum.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die mittelgroße Leiche ist gut gebaut, doch bedeutend abgemagert. Haut blaß und leicht gelblich verfärbt. Verbreitete Leichenflecke. Äußere Geschlechtsorgane und die Haut der unteren Extremitäten gedunsen, von teigiger Konsistenz. Bauch stark hervorgewölbt und fluktuierend; in der Bauchhöhle etwa 6 l klarer, gelber Flüssigkeit. Linke Lunge frei, rechte an ihrer Basis mit dem Zwerchfell verwachsen. Die Lunge ist beiderseits lufthaltig, nur in den Spitzen sind kleine, derbe, fibröse Herde mit käsigen Einlagerungen.

Herz klein, die Koronargefäße stark geschlängelt, das Herzfleisch ist von dunkelbrauner Farbe und ist ungemein brüchig. Die Schlußlinie der Semilunarklappen ist leicht verdickt. Die Intima aortae glatt und glänzend.

Die Milz vergrößert; ihre Maße betragen  $17 \times 10 \times 5$  cm. Die Kapsel ist leicht verdickt, weißlich. Die Schnittfläche der Milz ist glatt, von dunkelbraunroter Farbe; die Pulpa ist von derselben unschwer abstreifbar.

Die Leber ist wesentlich deformiert, indem sich aus dem rechten Lappen eine kindskopfgroße Geschwulst hervorwölbt, die mit dem Zwerchfell und dem angrenzenden Peritoneum parietale überall verwachsen ist. Die eigentliche Leber ist stark verkleinert, die blasse, graurosa Oberfläche ist granuliert, fein höckrig, der Leberrand ist verschmälert und endet als scharfe Kante. Die Lebersubstanz ist ungemein hart.

Die Oberfläche der erwähnten Geschwulst ist glatt, doch wird sie im Kreise umgeben von zahlreichen hirsekorn- bis erbsengroßen, prominenten gelblichen Knötchen. Der große Tumor fühlt sich im allgemeinen recht weich an, obwohl einzelne Stellen konsistenter sind.

Die Schnittfläche des fast kreisrunden und teilweise bindegewebig abgekapselten Tumors zeigt ein äußerst buntes Bild. Zum größten Teil sind schwefelgelbe, undurchsichtige, käsig nekrotische Flecken und Streifen zu erkennen, die auch zu größeren Bezirken konfluieren. Das restliche überlebende, transparente, inselförmig verteilte Geschwulstgewebe ist graugelblich oder von Blutungen mehr rötlich oder braunrötlich verfärbt.

In den Randpartien der Geschwulst finden sich feste, derbe, narbige Stellen, die in das angrenzende Lebergewebe hineinreichen. In letzterem finden sich nun auch mehrere erbsen- bis nußgroße Knoten zerstreut, die der großen Geschwulst völlig gleichen. Einzelne derselben sind von einer Bindegewebshülle scharf begrenzt und treten auf Druck deutlich aus ihr hervor, wobei sich die fragliche Hülle als ausgedehnte Venenwand zu erkennen gibt. Diese Geschwulstthromben lassen sich leicht bis in die größeren Äste, ja in den Hauptstamm der V. portae sowie der V. hepatica und von hier bis in die V. cava inferior verfolgen.

Die Schnittfläche des Lebergewebes selbst ist hellgelbbräun, fein granuliert. Die Acini sind von grau durchscheinenden Bindegewebsstreifen eingefaßt.

Gallenwege durchgängig, Lymphdrüsen der Porta hepatis frei. Magen- und Darmschleimhaut glatt, teilweise schiefergrau und mit zähem Schleim bedeckt. Nieren mittelgroß, blaß. Harnwege und Geschlechtsorgane o. B.

**M i k r o s k o p i s c h e B e s c h r e i b u n g:** Das Geschwulstgewebe weist die bekannten zwei Typen auf, wie Fall 10, 13 und 14, mit Überwiegen des großzelligen Typus. Riesenzellen sind in ungeheuren Mengen vorhanden, meist mit bedeutend hypertrophischem Zellprotoplasma. Auffallend ist noch die übrigens nicht überall gleich intensive Basophilie des Zellprotoplasmas der großen Zellen, die ungranuliert und oft hydropisch verquollen scheinen. Die Zellen vom kleineren Typus gleichen, Färbung und Granulierung betreffend, ganz den Leberzellen.

Das Lebergewebe zeigt das mikroskopische Bild der annulären Zirrhose. Während im periportalen Bindegewebe nur ganz spärliche Gallengänge sichtbar sind, finden wir im Bereich der kleinen, von Bindegewebe allseitig umschürten Leberläppchen genau jene Bilder, wie sie bei Fall 13 und auch Fall 9 beschrieben wurden.

Bemerkenswert ist der Befund an einem kleinen, abgeschnürten Leberläppchen, welches makroskopisch etwa von der Größe eines Gerstenkornes sein dürfte und welches allseitig von narbigen, zellarmen, konzentrisch geschichteten Bindegewebsringen umgeben ist. Die eine Hälfte dieses Läppchens besteht aus ziemlich normalem Lebergewebe, welches aus zumeist doppelreihig geordneten, polygonalen, großen Zellen besteht. Die einzelnen Zellen sind zumeist sehr scharf begrenzt, das fein granulierte Protoplasma färbt sich gut und enthält nur vereinzelte Vakuolen. Die Leberzellkerne sind durchweg recht groß, etwas polymorph; auffallend ist der bedeutend große, überaus chromatinreiche Nukleolus.

Die andere Hälfte des Läppchens besteht aus wenigen, aber auffallend breiten Zellbalken, deren stärkster sich aus 10 Zellreihen zusammensetzt. Die einzelnen Zellen sind kleiner, weniger scharf konturiert, lichter gefärbt, als die Zellen der andern Läppchenhälfte, auch sind sie spärlicher granuliert, enthalten aber um so reichlichere Vakuolen, die sie stellenweise schaumig erscheinen lassen. Die Zellkerne stimmen teilweise vollkommen mit jenen überein, doch teilweise sind sie unregelmäßig geformt, mit regellos verteiltem Chromatin. Auch sehen wir Kerne, die anscheinend durch abgelaufene Teilung, wie in Läppchen zerschnürt scheinen. Jedenfalls aber fällt die dichtere Anordnung der Zellkerne auf, auch sind Zellen mit 2 bis 3 Kernen nicht selten.

Der Übergang der zweierlei Gewebe ist ein deutlicher. Es hängen die Bälkchen der beiden Zellarten miteinander an 5 Punkten zusammen, wobei sich die Unterschiede der Grenzzenken ziemlich verwischen. Die Kapillaren, mit einer Lage Endothel ausgekleidet, gehen ohne Unterbrechung von einer Hälfte des Läppchens in die andere über.

Wir sehen also ein allseitig abgekapseltes Leberläppchen vor uns, dessen eine Hälfte aus so zu sagen kaum verändertem Leberparenchym besteht, welches daselbst unscharf in solches Gewebe übergeht, das sich von dem beschriebenen Karzinomgewebe kaum wesentlich unterscheidet. Als Unterschied könnte höchstens ein geringerer Polymorphismus der Zellkerne bezeichnet werden.

Fall 16. Albert S., 48 Jahre alt, Tagelöhner. Klinische Diagnose (Prim. Jordán): Carcinoma ventriculi et hepatis. Obduktion am 15. Juli 1907.

Anatomische Diagnose: Hepatitis chronica interstitialis hypertrophia Hanot. Tumor lienis chronicus. Icterus universalis gravis. Carcinoma primarium hepatis cum propagatione ad venas hepaticas. Thrombosis carcinomatosa venae portae. Punctio abdominis propter hydropem ascitidem acutum facta et subsequens peritonitis acuta fibrinosa universalis. Emacatio universalis. Degeneratio parenchymatosa organorum.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die Leber bedeutend vergrößert, wiegt 2500 g; ihre Maße:  $32 \times 20 \times 12$  cm. Die Oberfläche ist uneben, höckrig infolge erbsen- bis bohnengroßer Erhabenheiten, die auf der Konvexität bis zu faustgroßen, flach hervortretenden Knoten anwachsen. Auf der Konvexität des linken Lappens ist außerdem unterhalb der Glisson'schen Kapsel ein feines, weißes Maschenwerk sichtbar, injizierten Lymphgefäß entsprechen.

Die Lebersubstanz ist brethart, ihre gelbbraune Schnittfläche zeigt rote oder gelblichgrüne Flecken. Im linken Lappen sitzt eine faustgroße, lappige, scharf umgrenzte Geschwulst



Fig. 6. Vergr. Zeiss, Obj. C, Okul. 3. *a* zirkuläre, narbige Bindegewebshülle, *b* Hälfte des Läppchens aus trabekulärem Lebergewebe bestehend, *c* andere Hälfte, solides Geschwulstparenchym. (Fall 15.)

von derber Konsistenz und gelbrötlicher Schnittfläche, auf welcher verstreute kleine nekrotische Herde zu erkennen sind.

Ähnliche Knoten, meist von der Größe einer Erbse, sitzen verstreut im linken Lappen. Im rechten Lappen sitzen sehr zahlreiche, bis apfelgroße, blaßrosafarbene Tumoren, die aber viel weicher, fast breiartig zerfließend sind und von der Schnittfläche hervortreten. Auf Druck der umgrenzenden Lebersubstanz treten die fraglichen Geschwulstknoten aus ihren Bindegewebshüllen weit hervor, die sich als kolossal erweiterte Venen darstellen. Die Venenwände sind mit den Geschwulstthromben kaum verwachsen.

In der Pfortader findet sich ein ähnlicher daumendicker Geschwulstthrombus, an den sich ein frischerer, geschichteter, dunkelroter Thrombus ansetzt, welch letzterer sich in die Vena lienalis sowie in die Vena mesenterica superior fortsetzt.

Die Milz ist vergrößert. Ihre Maße:  $16 \times 7 \times 4$ , das Gewicht beträgt 270 g. Die Kapsel ist verdickt, weißlich und knorpelhart. Die Schnittfläche ist braunrot, mit deutlicher trabekulärer Zeichnung. Die Pulpa ist nicht abstreifbar.

**M i k r o s k o p i s c h e B e s c h r e i b u n g:** Die zum größten Teil nekrotischen Geschwulstknoten sind teils von großzellig trabekulärem Bau, wie bei Fall 10, teils begegnen wir medullären, großzelligen Gebieten, die wiederum in alveoläres, durch breite Bindegewebsbündel durchsetztes Gewebe übergehen, ähnlich dem in Fall 8 beschriebenen.

Die Tumorzellen sind teils deutlich granuliert, ihr Protoplasma Leberzellen gleichend, teils ist der Zelleib stark basophil und ungranuliert. Die Zellkerne sind meist rund, nicht besonders polymorph und recht chromatinreich. Riesenzellen sind spärlich vorhanden.

Das Lebergewebe selbst zeigt durchaus jene Verhältnisse, wie sie besonders bei Fall 14 beschrieben sind, nur ist die Bildung der Gallengängen gleichenden Zellschlüche besonders massenhaft. Es bestehen bedeutend große Läppchen aus derart transformiertem Lebergewebe.

Während nun in den bisherigen Fällen kein direkter Zusammenhang zwischen massivem Geschwulstgewebe und den fraglichen Zellschlüchen beobachtet werden konnte, findet sich hier ein hirsekorngrößes, bindegewebig abgekapseltes Knötchen, ausschließlich aus schlauchartigen Formationen bestehend, in dessen Mitte ein kleiner, massiver, nur durch wenige Kapillaren durchsetzter Geschwulstzellherd vorhanden ist. Derselbe besteht aus, dem übrigen Tumorgewebe entsprechenden, polygonalen Zellen mit deutlich granuliertem und nur wenig basophilem Protoplasma, die an mehreren Punkten mit den teilweise aus ebenfalls fein granulierten Zellen bestehenden Zellschlüchen breit zusammenhängen.

Das Lebergewebe zeigt auch sonst sehr ausgedehnte hyperplastische Wucherungen. Kleine, aus hypertrophischen und irregulär angeordneten Leberzellen bestehende Knötchen sind häufig zu sehen. Eines derselben, allseitig von massenhaftem, schwieligem Bindegewebe umgeben, entfernt von jedem Tumorgewebe, besteht zentral aus 6 kleinen, durch Spalten getrennten Bälkchen, d. i. aus etwa 35 bis 40 Zellen, die hypertrophischen Leberzellen entsprechen. Die Peripherie des Knötchens wird wiederum durch kleine, basophile, doch noch immer deutlich granulierte Zellen mit kleineren, sehr chromatinreichen Kernen gebildet, die sich zu schmalen Bälkchen anordnen. Die peripherischen Zellen des Knötchens sind stark gallig pigmentiert.

**Fall 17.** Cr. Salomon, 55 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Jordán): Carcinoma hepatis. Obduktion am 24. Juli 1907.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma primarium hepatis lobum dextrum occupans cum metastasibus per numerosis intrahepaticis et glandularum periportalium, nec non pleurae lateris utriusque. Ascites haemorrhagicus I. II. Emacatio universalis.*

*Hypoplasia renis dextri et hypertrophia vicarians renis sinistri. Tuberculosis chronica caseosa lobi superioris pulmonis sinistri.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die mittelgroße, mäßig entwickelte Mannesleiche ist stark abgemagert. Bauchdecken bedeutend vorgewölbt. In der Bauchhöhle etwa 2 l blutiger, durchscheinender Flüssigkeit.

Lungen beiderseits frei. Auf der Pleura pulmonalis, hauptsächlich den Unterlappen entsprechend, finden sich zahlreiche gelbweiße oder dunkelrote, derbe, von der Oberfläche prominierende Knoten, deren Größe zwischen der eines Mohnkornes und einer Bohne schwankt. Die kleinsten Knötchen zeigen stellenweise eine rosenkranzförmige Anordnung, wobei ein feines Netzwerk zustande kommt. Die größeren Knoten reichen auch in das Lungengewebe mit hinein. Sonst sind die Lungen im allgemeinen überall lufthaltig, nur im linken Oberlappen finden sich größere käsige Knoten, die von derbschwieligem, schiefergrauem Bindegewebe umgeben sind.

Die Leber ist um fast das doppelte vergrößert, sehr konsistent und von unebener, höckriger Oberfläche. Die hervortretenden gelblichweißen oder mehr rötlichen Geschwulstknoten sind bis apfelgroß und hauptsächlich auf den rechten, weniger zahlreich auf den linken Lappen verteilt. Die größeren Knoten sind in der Mitte oft nabelförmig eingezogen.

Auf der Schnittfläche erweist sich der rechte Lappen fast ganz von der Geschwulst eingenommen, die nur an der Oberfläche von schmalen Lebergewebsresten begrenzt ist. Die Tumorstanz tritt sowohl in der großen Geschwulst als in den multiplen Knoten des linken Lappens deutlich von der Schnittfläche vor; sie ist teils gelblichweiß, teils mehr röthlich und meist zentral, mit gelblichen, opaken, nekrotischen Flecken gesprenkelt.

Die periportalen Lymphdrüsen sind vollkommen in Geschwulstgewebe umgewandelt und erreichen bis Hühnereigröße.

Gallenblase und Gallenwege frei. Magen- und Darmschleimhaut blaß.

Milz mittelgroß, Schnittfläche braunrot mit deutlicher trabekulärer Zeichnung. Pulpa unschwer abstreifbar.

**Mikroskopische Untersuchung:** Das Geschwulstgewebe besteht aus großen, plattartig aneinander gereihten, polygonalen Zellen, deren trabekuläre Anordnung durchaus dem schon wiederholt beschriebenen Typus entspricht. Die Bälkchen sind teils durch Kapillaren, teils durch zarte Bindegewebssepten getrennt. Ein besonderer Polymorphismus der Geschwulstzellen ist nicht feststellbar.

Das Lebergewebe zeigt Vermehrung des interlobulären Bindegewebes, doch treten auch Fasern in die Acini selbst ein, wodurch die Auflösung mancher Leberläppchen in schmale Leberzellbalkchen erfolgt. Hierbei findet an vielen Stellen die schon beschriebene Umwandlung dieser Balkchen zu schlauchförmigen Zellformationen statt. Die Kerne der Leberzellen fallen übrigens durch ihren bedeutenden Polymorphismus auf.

Fall 18. G. J., 46 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Ángyán): Cirrhosis hepatis.

Anatomische Diagnose: Hepatitis chronica interstitialis atrophica Laennec. Carcinoma solidum primarium lobi dextri hepatis, magnitudine pugnorum duorum virilium. Dilatatio vasorum biliarum intra hepaticorum ex compressione ductus hepatici. Metastases nonnullae intrahepaticae et lymphoglandularum periportalium. Icterus gravis universalis.

Haemorrhagia cholaemica maximalis ad ventriculum et ad intestina. Anaemia universalis. Endoarteritis chronica deformans aortae.

Aus dem Obduktionsprotokoll: Im rechten Lappen der Leber, nahe der unteren Fläche, sitzt eine unregelmäßig begrenzte Geschwulst von der Größe zweier Fäuste. Die Geschwulst ist fest, derb, auf der Schnittfläche von blaßgraugelber Farbe, die mit hellgelben, opaken, nekrotischen Flecken gesprenkelt ist. Ähnliche, von der Schnittfläche hervortretende, meist kaum haselnußgroße Knoten finden sich zerstreut in der ganzen Leber.

Auch die Schnittfläche der bis nußgroßen periportalen Lymphdrüsen zeigt blaßgraues, transparentes, aber mehr weicheres, medulläres Geschwulstgewebe.

**Mikroskopische Untersuchung:** Das Geschwulstgewebe zeigt ein unheimlich wechselvolles Bild. Vorwiegend sind medulläre Knoten vorhanden mit ganz kleinen Zellen, deren Protoplasma gleich den Leberzellen fein granuliert ist und die kleine, chromatinreiche Kerne besitzen. Die medulläre Geschwulstform geht oft in ein und demselben Knoten in die kleinzelige, trabekuläre Form über, wie sie im Fall 10 usw. beschrieben wurde. Auffallend ist das ungeheure zahlreiche Auftreten von kleinen oder auch bedeutend großen, runden oder unregelmäßigen Lumina, wie es besonders bei Fall 9 beschrieben wurde. Riesenzellen kommen ebenfalls, stellenweise in besonders großen Massen vor.

Das Geschwulstgewebe zeigt in großer Ausdehnung Nekrosen.

Das Lebergewebe bietet das bekannte Bild der annulären Zirrhose dar.

Fall 19. K. A., 79 Jahre alt. Klinische Diagnose (Prim. Székács): Ce. hepatis. Obduktion am 16. Dezember 1908.

Anatomische Diagnose: *Carcinoma (sarcoma) melanoticum primarium hepatis. Metastases numerosae cerebri et pulmonum, nec non medullae ossium. Atrophia brunea myocardii et emacatio universalis. Nephritis chronica parenchymatosa. Endarteritis chronica deformans.*

Aus dem Obduktionsprotokoll: Die harte Hirnhaut straff und blaß, weiche Hirnhäute mäßig bluthaltig. Auf der Konvexität sowie der Basis des Gehirns finden sich in der grauen Substanz scharf umschriebene, linsen- bis haselnüßgroße, flach prominierende Kerne von weicher, medullärer Konsistenz, die schwärzlichgrau pigmentiert sind. Ein im rechten Temporallappen sitzender nußgroßer Tumor unterscheidet sich durch seine blutig gesprengelte Schnittfläche.

Lungen lufthaltig, gebläht, enthalten zahllose erbsen- bis haselnüßgroße, auf der Schnittfläche stark hervortretende Tumoren, deren markigweiche Substanz grünlichbraun bis schwarz gefärbt ist.

Die Leber ist wesentlich vergrößert. Auf der Konvexität treten weiche, fast fluktuirende, schwarz oder grünlichbraun gefärbte Knoten flach hervor. Diese sind ganz dicht nebeneinander und entweder nur von schmalen, graurötlichen Lebersubstanzstreifchen getrennt oder aber miteinander konfluierend.

Auf der Schnittfläche fließen die Geschwulstmassen zusammen, fast die ganze Leber einnehmend. Einzelne der größeren, tiefschwarz oder mehr grünlich verfärbten Knoten scheinen von einer deutlichen Bindegewebeskapsel umhüllt zu sein.

Das Mark der Röhrenknochen ist graugelblich, myxomatös und enthält zerstreute, bis linsengroße, dunkelbraun pigmentierte Tumorknötchen.

Milz mittelgroß, fest; Kapsel etwas verdickt. Auf der braunroten Schnittfläche deutliche trabekuläre Zeichnung.

**Mikroskopische Beschreibung:** In der Leber, die den typischen Befund einer annulären Zirrhose bietet, findet sich zum größten Teil nekrotisches Geschwulstgewebe. Die Leberzellinseln selbst sind nur zum geringen Teil von gewohntem Bau, meistens ist jede Spur einer radiären Anordnung verloren, der Aufbau ist ein ganz regelloser. Die Zellen der Inselchen sind ebenfalls verändert, teils finden wir große, hypertrophische Zellen mit großen, blassen, polymorphen Kernen, teils sind die Leberzellen auffallend klein, ihr Kern ist ebenfalls klein, rund, lymphozytenförmig. Beide Formationen kommen auch in einem Läppchen vor.

Das Geschwulstgewebe selbst, zumeist kaum mehr färbbar, ist von medullärem Typus und enthält kolossal erweiterte, blutstrotzende Gefäße, deren Wand oft nur von Endothel gebildet ist. Ebenso finden sich auch mitten im Geschwulstparenchym ausgedehnte Blutherde. Das Geschwulstparenchym ist überaus stark pigmentiert, teils mit eisenhaltigem Pigment, teils mit gelbem, körnigem Pigment, welches keine Eisenreaktion gibt.

Die noch besser färbaren Teile des Geschwulstgewebes lassen fast nirgends den bekannten trabekulären Aufbau sehen. Das medulläre Gewebe geht aber stellenweise in eine durch breite Bindegewebsbündel bedingte alveolare Struktur über oder es finden sich verschieden große, allseitig durch narbiges Bindegewebe abgekapselte Tumorzellherde. Die polygonalen Zellen selbst lassen eine deutliche, feine Granulierung erkennen, sie färben sich etwas, doch nicht viel intensiver als Leberzellen und sind ihnen auffallend ähnlich. Es bezieht sich dies besonders auf den kleinen Typus der wechselnd umfangreichen Geschwulstzellen und der den kleinen Leberzellen oft zum Verwechseln gleichkommt. Die größere Zellart unterscheidet sich doch deutlicher durch Größe und Polymorphismus der Zellkerne. Riesenzellen kommen übrigens auch in genügender Anzahl vor, besonders an einzelnen Stellen, wo wir synzytiartige Bildung in Haufen antreffen.

Mitten in dem medullären Geschwulstgewebe finden sich von Bindegewebsbündeln umrahmte Läppchen, die einsteils aus kleinzelligem Geschwulstgewebe bestehen, welches teilweise

eine trabekuläre Anordnung seiner Zellen annimmt, andernteils finden sich unscharf begrenzte Herde aus großen, hypertrophen Leberzellen, die, irreguläre Trabekeln bildend, fortlaufend in das kleinzellige Gewebe übergehen. Diese großen Zellen gleichen in puncto Zellgranulation und Kernform durchaus den Leberzellen, wie sie in den zirrhotisch abgeschnürten Leberzellinseln zu sehen sind, und zeichnen sich nur durch Bildung eigentümlicher zahlreicher kleiner, runder oder ovaler Lumina aus, die durch rosettenförmige Anordnung einer Reihe Zellen entstehen. Sie enthalten manchmal kleine, homogene Sekrettropfen.

Der Übergang dieser hypertrophen Leberzellen zu den kleinen Geschwulstzellen ist genau derselbe, wie es z. B. bei Fall 12 beschrieben ist. Er beginnt mit Veränderung der Kerne, der dann die intensivere Färbung des Protoplasmas folgt. Die feine Granulierung des Protoplasmas bleibt weiter bestehen.

Herde wie der eben beschriebene kommen im Tumorgewebe mehrfach vor; niemals sind sie von Bindegewebe unmittelbar begrenzt, sondern verlieren sich mit unscharfer Grenze in das Ge-

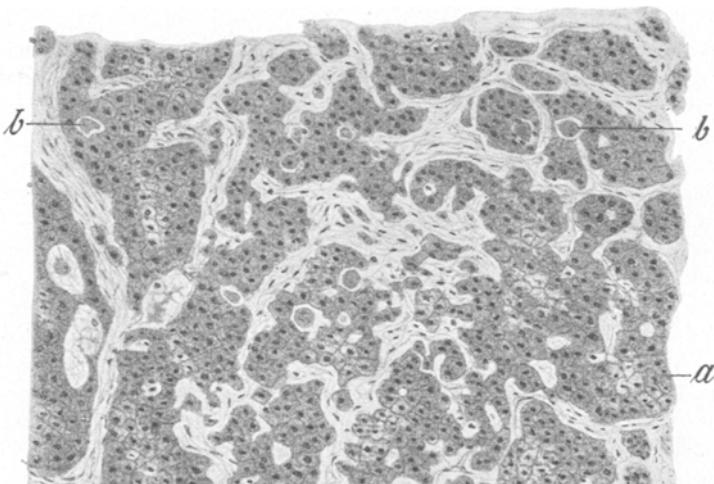


Fig. 7. Vergr. Leitz, Obj. 4, Okul. 3. *a* solide Zellstränge (kleinzelliger Geschwulsttypus), *b* kapillare Lumina, Gallentropfen enthaltend. (Fall 19.)

schwulstgewebe, so daß an ein Umwachsenwerden einer großzelligen Leberinsel durch Geschwulstgewebe nicht gedacht werden kann.

Fall 20. K. J., 64 Jahre alt, Tagelöhner. Klinische Diagnose (Prim. Ángyán): Cirrhosis hepatis. Obduktion am 7. April 1909.

Anatomische Diagnose: Endarteriitis chronica deformans aortae cum dilatatione diffusa et aneurysmate sacciforme semiperipherico partis ascendentis. Compressio et atelektasia partialis subsequens pulmonis dextri. Hepatitis chronica interstitialis atrophica sec. Laënnec cum perihepatitide adhaesiva. Hydrops ascites L. VII. Tumor lienis chronicus cum perisplenite calcificante.

Adenoma (vel gumma?) lobi dextri hepatis magnitudine juglandis.

Lymphadenitis chronica hyperplastica fere universalis. Orchitis fibrosa bilateralis.

Aus dem Sektionsprotokoll: Bauch stark hervorgewölbt, Bauchdecken straff, prall gespannt. In der Bauchhöhle 7 l hellgelber klarer Flüssigkeit. Bauchfell glatt und glänzend. Zwerchfellstand rechts und links: oberer Rand der 5. Rippe.

Lungen nicht angewachsen, in beiden Brusthälften geringe Mengen leicht rötlich getrübter Flüssigkeit. Lungen mittelgroß, Oberlappen beiderseits lufthaltig, mit etwas marginalem Emphysem. Unterlappen rechts von derber Konsistenz, luftleer; Schnittfläche graurötlich. Ebenso der mittlere Lappen. Linker Unterlappen nur in geringerem Maße lufthaltig, ziemlich blutreich, von etwas derberer Konsistenz.

Herz vergrößert, insbesondere dessen linke Hälfte, deren Muskulatur in der Kammerwand 1,5 cm beträgt. Die Wanddicke der rechten Kammer erreicht 0,8 cm. Beide Kammern sowie die Vorhöfe erweitert. Herzklappen dünn und glatt.

Aorta stark erweitert, ihr Umfang über den halbmondförmigen Klappen ist 11 cm. Ungefähr 3 Querfinger oberhalb der Klappen findet sich eine handtellergroße Öffnung an der vorderen und rechten Aortenwand, die zu einem fast kindskopfgroßen Sacke führt, welcher einen Teil der rechten Brusthälfte ausfüllt und dabei den unteren und mittleren Lungenlappen nach hinten drängend komprimiert. Die Wand des Sackes ist teils fibrös, teils ganz dünn und an der Außenfläche mit der Pleura pulmonalis verwachsen. Die Innenwand ist mit geschichteten braunroten, thrombotischen Auflagerungen bedeckt, welche den Sack zum größten Teil ausfüllen.

Im übrigen ist die Aortenwand meist verdickt, die Intima zeigt derbe, weiße, narbige Einziehungen oder Verdickungen, zwischen denen atheromatöse Herde und kalkige Plaques wahrnehmbar sind.

Die Leber ist bedeutend verkleinert, ihre Oberfläche durch feste Bindegewebszüge an die untere Fläche des Zwerchfells gewachsen, dabei von ungleicher, höckriger Beschaffenheit. Die unter dem Messer knirschende Leber zeigt auf der Schnittfläche neben hellbraunroter Farbe eine deutliche Läppchenzeichnung, welche durch die Anwesenheit ringförmiger, grauweißlicher Bindegewebszüge bedingt ist. Die Läppchen selbst sind von ganz unregelmäßiger Gestalt und ungleicher Größe; die azinöse Zeichnung der Leber ist verwischt.

Im rechten Leberlappen, einige Millimeter unter der Glisson'schen Kapsel, trifft die Schnittfläche einen Knoten von der Größe einer Kirsche. Derselbe ist von heller, gelblichweißer, stellenweise leicht grünlicher Farbe und grenzt sich ziemlich scharf gegen die Umgebung ab, ohne aber von einer deutlichen Bindegewebshülle umkapselt zu sein. Auffallend ist der lappige Bau des Tumors; die Läppchenzeichnung ist eine ganz deutliche. Der kleine Tumorknoten tritt von der Schnittfläche kaum hervor und ist von ziemlich derber Konsistenz.

**M i k r o s k o p i s c h e U n t e r s u c h u n g :** Das Lebergewebe zeigt eine ausgesprochene pseudoazinöse Läppchenbildung, die durch hochgradige Bindegewebsneubildung bedingt ist. Neben der starken Vermehrung des periportalen Bindegewebes finden sich auch neugebildete, intraazinöse Faserbündel und Fasern, die verschieden große Läppchen abgrenzen. Manche derselben lassen die radiäre Anordnung der Trabekeln sowie die Anwesenheit einer zentralen Vene vermissen. Das Bindegewebe selbst ist stellenweise stark kleinzellig infiltriert.

Die Leberzellbalken sind meist durch manchmal ganz bedeutend erweiterte Kapillaren getrennt. Die polygonalen, scharf begrenzten Leberzellen sind von sehr wechselnder Größe, namentlich kommen rundliche Inseln vor, die aus sehr großen, blässer gefärbten Zellen bestehen, wobei dieselben, sich pflasterartig anordnend, nicht durch Kapillaren getrennt sind. Die Kerne der Leberzellen sind meist klein, rund, blaß oder auch chromatinreich, dabei kommen auch größere, bläschenförmige und stellenweise abnorm große, mit dunkel gefärbtem Nukleolus versehene Kerne vor.

Der makroskopisch sichtbare, grünlichweiße Knoten grenzt sich im mikroskopischen Bilde sehr scharf vom Leberparenchym ab, infolge einer fast vollständigen Abkapselung durch geschichtete Bindegewebefasern und durch junges Granulationsgewebe. Rings um den Knoten ist das Leber-

gewebe zu konzentrisch angeordneten Zellbalken abgeplattet, deren Zellen ganz spindelförmig ausgezogen sind.

In dem erwähnten Granulationsgewebe sitzt, anstoßend an den fraglichen Knoten, ein etwa stecknadelkopfgroßer Herd, der zentral verkäst ist und peripherisch hauptsächlich aus Epitheloidzellen besteht und nebenbei einige L a n g e r h a n s sche Riesenzellen enthält. Es erweckt dieses kleine Knötchen in Anbetracht der sonstigen luetischen Veränderungen den Eindruck, als ob es sich um ein miliaries Gumma handeln sollte.

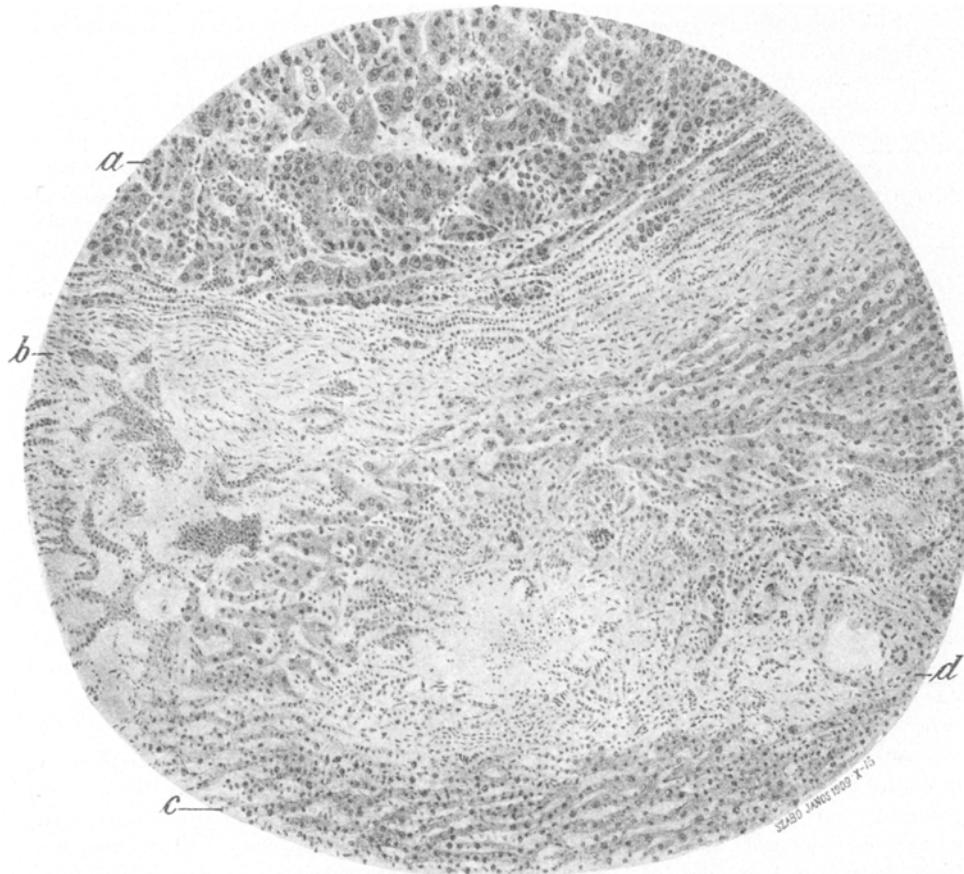


Fig. 8. Vergr. Zeiss, Obj. 1, Komp.-Okul. 8. *a* Grenze des Karzinoms, *b* kapselartiges Granulationsgewebe, *c* Leberparenchym, *d* miliaries Gumma, mit Riesenzellen. (Fall 20.)

Der Geschwulstknoten selbst ist von ungemein mannigfaltigem Bau. Er wird vor allem durch Bindegewebssepten in mehrere Läppchen geteilt. Die zentralen Läppchen, stellenweise in beginnender Nekrose, nur mehr ganz schwach färbar, sind durch reichliche Bindegewebsfasern in Alveolen geteilt, die durch besonders unregelmäßig geformte große Zellmester ausgefüllt sind. Während nun das stellenweise überreiche Stroma nur ganz schmale Zellbälkchen enthält, verbreiten sich letztere gegen die Peripherie, bei Abnahme des Stromas.

Die peripherischen Teile des Tumors bestehen aus denselben Zellen, die aber deutlich trabekular geordnet sind; die Bälkchen sind entweder durch zarte Bindegewebsfasern oder durch feine

Kapillarspalten getrennt. Stellenweise erinnert der Bau dermaßen an Lebergewebe, daß nur die fremdartige Struktur der Umgebung und die polymorphen Zellkerne den Unterschied gewahren lassen. Während nun in den äußersten Randteilen auch der Zellpolymorphismus immer geringer wird und die kleineren, etwas dunklen Zellen zu dichtgedrängten, leberartigen Bälkchen sich formen, sind anstoßende Zellen aus großen, blassen Zellen gebildet, ähnlich den beschriebenen hypertrofischen Leberzellen, mit ebenfalls bedeutend großen Kernen oder mit mehreren kleineren Kernen, wobei auch wahre Riesenzellen entstehen. Das Zellprotoplasma der Tumorzellen ist, namentlich

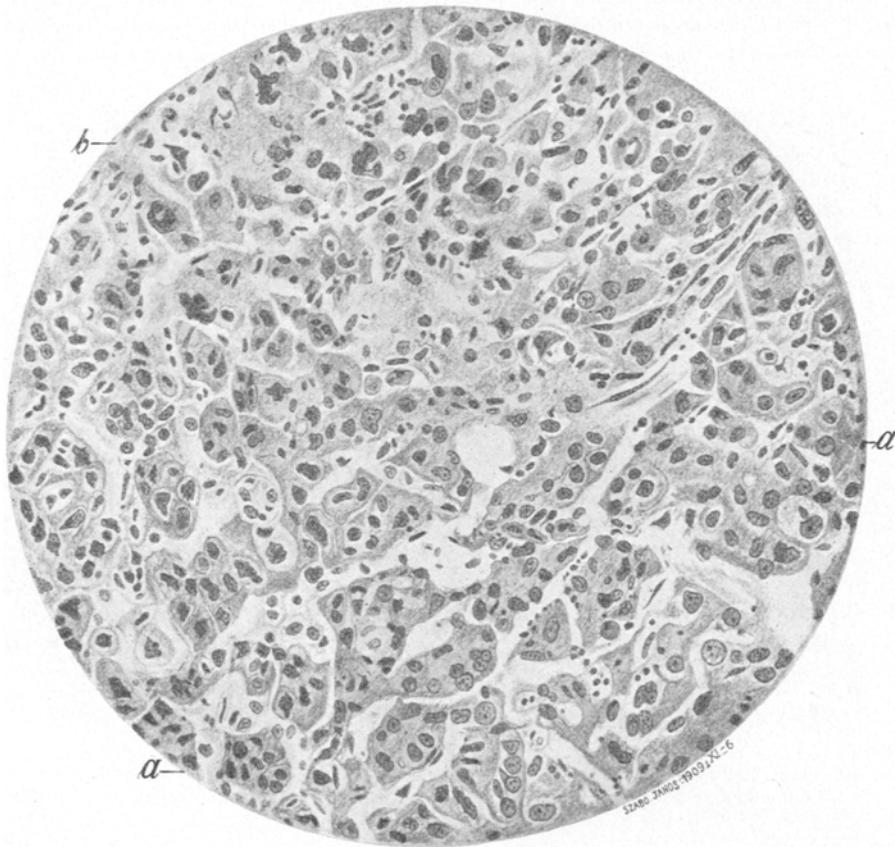


Fig. 9. Vergr. Zeiss, Obj. D, Okul. 2. *a* leberparenchymähnliche Struktur, weite Kapillaren, *b* atypischer Bau, mit Riesenzellen. (Fall 20.)

in der Randpartie, den Leberzellen absolut gleichend, sowohl in der Färbbarkeit als in der Granulierung. Die zentralen Tumorzellen sind ganz wenig basophil, ungranuliert und sind infolge zahlreicher Vakuolen von schaumiger Beschaffenheit.

Daß auch den peripherischen Tumorzellen ein maligner Charakter innewohnt, beweist das in den Randpartien konstatierbare deutliche infiltrierende Wachstum. Der Tumor durchbricht an mehreren Stellen seine Kapsel, die Geschwulstzellen dringen in die Kapillarräume des anstoßenden Lebergewebes vor und treten wiederholt in sekundäre Verbindung mit den plattgedrückten Leberzellen.

Vom Rande des Tumors durch mehrere Reihen unverändert scheinender Leberzellen getrennt, findet sich ein aus 6 Bälkchen bestehendes Knötchen, dessen Zellen sich durch den größeren

Chromatinreichtum und mäßigen Polymorphismus ihrer Kerne sowie die schwache Basophilie des Protoplasmas von den anstoßenden Leberzellen unterscheiden. Die Bälkchen, welche nicht wie die anstoßenden Leberzellbälkchen aus 1 bis 2, sondern aus 3 bis 5 Zellreihen bestehen, sind von Kapillaren begrenzt und gehen direkt in die angrenzenden Lebertrabekeln über, in denen übrigens auch vereinzelte, ganz den Tumorzellkernen entsprechende Kerne sichtbar sind. Dieses Knötchen, welches auf Serienschnitten untersucht, nirgends mit dem großen Knoten zusammenhängt, ist auch nicht auf dem Wege der Kapillarembolie entstanden. Die Kapillaren sind überall frei von Tumorzellen, und zwischen den fraglichen, den Tumorzellen gleichenden Bälkchen finden sich nirgends atrophische, plattgedrückte Leberzellen, wie es sonst bei embolischen Lebermetastasen des frühesten Stadiums zu sehen ist. Es bleibt demnach nichts übrig, als hier

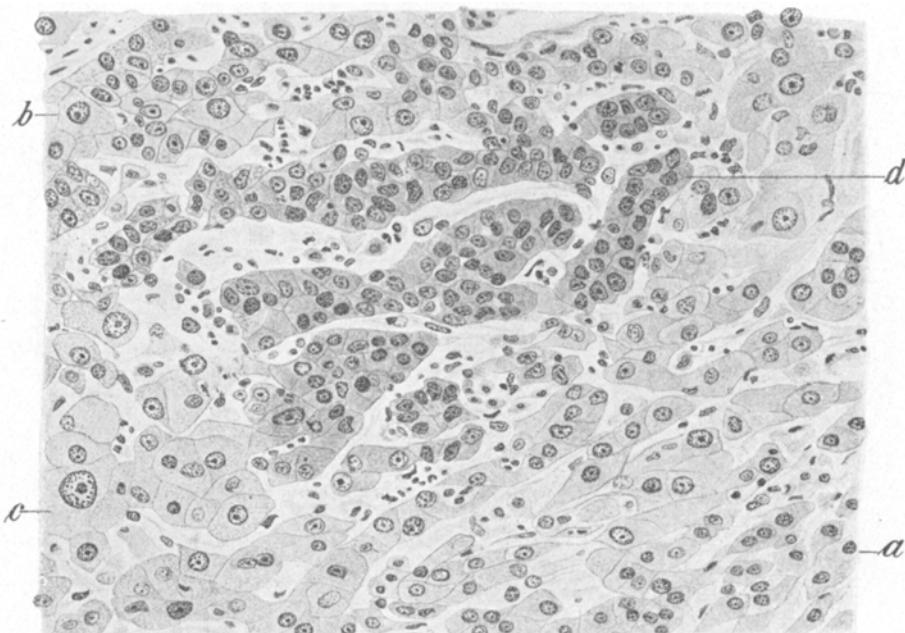


Fig. 10. Vergr. Leitz, Obj. 6, Okul. 1. *a* normales Lebergewebe, *b* geringe Hyperplasie der Leberzellbalken, *c* hypertrophische Leberzelle, *d* Karzinomtrabekeln. (Fall 20.)

einen selbstständigen Tumorherd im Beginn seiner Entwicklung anzunehmen, mit direkter Umwandlung von Leberzellen in Geschwulstzellen.

Neben dieser zweifelosen multizentrischen Entstehung der Geschwulst ist dieser Fall auch sonst von größter Bedeutung. Vor allem handelt es sich um die kleinste, bisher beschriebene maligne Neubildung der Leber. Denn dieser kaum kirschengroße Knoten ist sowohl der teilweise bedeutenden Atypie seiner Zellen als seines alveolären Baues nach und schließlich infolge des deutlichen infiltrierenden Wachstums an der Peripherie zweifellos als maligne Neubildung aufzufassen und gehört demnach nicht zu jenen schon häufig beobachteten kleinen Neubildungen der Leber, die trotz gewisser Atypie der Zellen nur als benigne Neubildungen, als Adenome betrachtet werden. Es muß dies hier ganz besonders

betont werden, da namentlich Lubarsch darauf hingewiesen hat, daß im Gegensatz zu dem nicht selten zu nennenden Vorkommen der erwähnten kleinen Adenome ein wahres, beginnendes Karzinom der Leber noch nicht beschrieben ist.

Der Bau dieses kleinsten der von uns untersuchten Tumoren zeigt uns in der schlagendsten Weise den Übergang der trabekulären Form in die alveoläre, wobei die zentrale Lage des letzteren beweist, daß, wie es so wie so wahrscheinlich war, die trabekuläre Form den jüngsten Typus darstellt, der sich durch massenhafte Bindegewebsneubildung und Schwund der trennenden Kapillaren in den alveolären Typus umwandelt.

Die trabekulären Teile der Geschwulst zeigen die verschiedensten Grade der Atypie, die hauptsächlich in den Gebieten der stärkeren Bindegewebssbildung ausgesprochen sind. Die Zellproliferation ist aber auch in den fast ganz leberähnlichen Stellen der Geschwulst hervortretend, wobei auch das Auftreten von Riesenzellen zu betonen ist.

Als ebenfalls bemerkenswerte Tatsache muß hier das benachbarte Vorkommen von Gumma und Karzinom erwähnt werden, wie dies auch auf Textfig. 8 zu sehen ist.

Fall 21. Näheres über den Sektionsbefund oder die Anamnese ist uns leider nicht bekannt. Das Präparat stammt aus der Institutssammlung und entbehrt einer näheren Bezeichnung. Die fragliche Leber war als Schulfall einer Cirrhosis hepatis annularis Lænnec unaufgeschnitten aufbewahrt.

Die Leber ist wesentlich verkleinert. Maße:  $21 \times 11 \times 5,5$  cm. Gewicht 260 g (in konserviertem Zustande), ihre Oberfläche ist grob granuliert. Die Glisson'sche Kapsel nicht wesentlich verdickt, läßt das graubräunliche Leberparenchym durchblicken. Die ungemein derbe Leber schneidet sich schwer, knirscht unter dem Messer. Auf der Schnittfläche sind unregelmäßig große, hellgelbliche Läppchen zu unterscheiden, die von Bindegewebszügen umgrenzt sind: das typische Bild einer annulären Zirrhose. Einzelne Läppchen zeichnen sich durch eine intensiv grünliche Verfärbung aus, die entweder das ganze Läppchen oder nur dessen Zentrum betrifft.

Im rechten Lappen trifft die Schnittfläche einen nußgroßen, rundlichen Knoten, der von Bindegewebe allseitig abgekapselt ist und in der Mitte dellenförmig einsinkt. Dieser Knoten ist von rotbrauner Farbe, körniger Schnittfläche, dabei auffallend weicher und brüchiger als die Umgebung. Die der Leberkonvexität zugekehrten Randteile sind in der Breite von etwa 2 mm hellgelblichbraun und treten etwas von der Schnittfläche vor.

Dicht auf der Bindegewebskapsel dieses Knotens sitzt ein etwa bohnengroßer, auffallend regelmäßige oval geformter, ebenfalls abgekapselter, leicht grünlich verfärbter Knoten.

**Mikroskopische Beschreibung:** Das Lebergewebe zeigt das Bild der annulären Zirrhose. Die Leberzellen selbst sind von abwechslungsreicher Form: neben mittelgroßen kommen solche von bedeutender Größe sowie auffallend kleine vor, letztere mit kleinem, rundem Kern, meist in inseiförmiger Begrenzung. Die großen Leberzellen zeigen die bekannten großen, oft sehr polymorphen Kerne.

Der im rechten Lappen befindliche, durch kallöses Bindegewebe abgekapselte Knoten besteht aus trabekulär gebautem Geschwulstgewebe von dem schon beschriebenen kleinzelligen Typus. Die polygonalen Zellen sind fein granuliert, ungemein den kleinen Leberzellen ähnlich, die kleinen, chromatinreichen Kerne sind recht regelmäßig rundlich, vereinzelt kommen Riesenzellen vor. Die Trabekeln sind teils durch Kapillaren, teils durch spärliches Bindegewebe getrennt, dessen Schwund dem Geschwulstgewebe stellenweise einen medullären Typus verleiht.

Der kleinere, der Bindegewebskapsel aufsitzende ovale Knoten besteht aus Leberparenchym ähnelnden Trabekeln, die ganz regellos verlaufen und durch stellenweise erweiterte Kapillaren getrennt sind. Die Bälkchen zeigen eine manchmal nennenswerte Zellvermehrung und dadurch verursachte Verbreiterung. Die Zellkerne sind meist klein, rund, regelmäßig, andere sind wieder abnorm groß, chromatinreich und unregelmäßig gestaltet. Die Zellen sind polygonal, ziemlich groß, ihr Protoplasma gleicht durchaus dem von Leberzellen.

Der fragliche kleine Knoten läßt sich demnach nur als typischer Adenomknoten benignen Charakters deuten und hat mit der anstoßenden medullären Geschwulst nichts gemein. Wir haben daher nebeneinander das Vorkommen einer ziemlich stark entdifferenzierten malignen Geschwulst trabekulären bzw. medullären Charakters und eines typischen, benignen Leberadenoms vor Augen.

Die Betrachtung der beschriebenen 21 Fälle läßt, trotz der Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes, in der Mehrzahl der Fälle ein Übereinstimmen des Geschwulsttypus erkennen. Es betrifft dies vor allem die bedeutende morphologische Verwandtschaft der Geschwulstzellen zu den Leberzellen, die in den Fällen 8 bis 21, wenigstens in gewissen Teilen der Geschwulstgewebe, in die Augen fallend ist. Dagegen haben die Fälle 1 bis 7 weder die Zellform, das Protoplasma, die Zellkerne noch den Aufbau der Geschwulst betreffend irgend welche Ähnlichkeit mit Leberparenchym. Es lassen sich demnach diese 7 Fälle als eigene Gruppe absondern, die wir, wie es nachher ausgeführt werden soll, von den Epitheliien der Gallenwege ableiten.

Die wichtigsten gemeinsamen Momente in der Histologie der übrigen 14 Fälle sind folgende:

Die Tumorzellen sind polygonal, ihre Größe entspricht zumeist einer mittleren Leberzelle, doch kommen fast überall ganz kleine und bedeutend größere Zellen vor. Beide Formen besitzen aber ihr Analogon in den Leberzellen, erstere in den kleinen, intensiver gefärbten hyperplastischen Wucherungen, letztere gleichen den großen hypertrophischen Leberzellen. Das Protoplasma der Tumorzellen entspricht entweder überall oder wenigstens zum Teil dem Leberzelltypus, insbesondere finden wir die feine, charakteristische Granulierung derselben wieder, während in bezug auf die Färbbarkeit die Geschwulstzellen eine stufenweis zunehmende Affinität zu den basischen Kernfärbungsstoffen zeigen, die durch ein mehr oder weniger deutliches Hervortreten des bläulichen Hämatoxylinfarbtones zum Ausdruck gelangt. Die Kerne des kleinen Geschwulstzelltypus sind lymphozytentümlich und chromatinreich, diejenigen der großen Zellen sind sehr polymorph, mit lebhafter Teilungstendenz, wodurch Riesenzzellen von Knochenmarksotypus zustande kommen. Das Vorkommen von Riesenzellen muß als überaus charakteristisch bezeichnet werden, da von 14 Fällen nur zweimal keine zu sehen waren, im Gegensatz zu der andern, aus 7 Fällen bestehenden Gruppe, in der kein einziges Mal welche zu beobachten waren.

Die Tumorzellen sind auffallend scharf konturiert, doch kommen mitunter Zellhaufen mit verwischten Grenzen vor, die einen ganz synzytiumartigen Eindruck machen.

Die Struktur der Tumoren ist in jeglichem Falle, wenn auch nur in geringer Ausdehnung, von trabekulärem Typus, d. h. es sind aus zwei oder mehr Zellreihen

gebildete Zellstränge vorhanden, die miteinander anastomosieren und deren Begrenzung entweder durch oft erweiterte Kapillaren oder durch mehr oder minder massiges Bindegewebe gebildet wird. Durch stärkere Zellproliferation verlieren die Tumorzellstränge ihre Balkenform und gehen in unförmige Zellinseln über, die mitunter konfluierend medulläre Bezirke bilden. Neben dem rein trabekulären und dem medullären Typus kommt als weitere Untergruppe auch ein alveolärer Typus vor, wo das bedeutend vermehrte, manchmal narbige Stroma die gewucherten und unkenntlich gewordenen Balken separiert.

Diese drei Typen kommen, wenn auch mit geringen Abweichungen, in sämtlichen Fällen gleichzeitig vor, es bestehen neben trabekulären und medullären Knoten solche von alveolärem Bau sowie auch kleine, ganz solide Zellnester. Ebenso sind, wie ersichtlich, fast in jedem Falle deutliche Übergänge zwischen diesen verschiedenen Formationen vorhanden, hauptsächlich in Form einzelner Knoten, an deren Aufbau sich sämtliche Geschwulsttypen beteiligen.

Drüsenumamina entsprechende Gebilde sind ebenfalls zumeist (und zwar 10 mal von 14 Fällen) vorhanden. Es handelt sich hier um große, oft zystisch erweiterte Lumina, wie in den Fällen 9 und 13, oder aber um kleine, oft nur spaltförmige Tubuli, wie namentlich in dem Fall 21.

Der Inhalt dieser Lumina ist teils von galliger Beschaffenheit, teils handelt es sich um nekrotische Zellsubstanz.

Das Verhalten des Geschwulstparenchyms zum Lebergewebe lässt hauptsächlich zwei Arten erkennen. Ein Teil der Geschwulstknoten ist scharf begrenzt und von Bindegewebe abgekapselt, andere wiederum stoßen unmittelbar an das Lebergewebe an und zeigen gewisse Beziehungen zu den Leberzellen selbst. Während bei ersteren das Wachstum der Geschwulst eine Verdrängung und Druckatrophie des Lebergewebes bedingt, was in der konzentrischen Schichtung der abgeplatteten, atrophen Leberzellbalken der nächsten Umgebung zum Ausdruck gelangt, geschieht bei letzteren die Propagation durch Infiltration der Tumorzellen in die anstoßenden Leberkapillaren, mit Atrophie und Nekrose der von Tumorzellen umklammerten Leberzellen. Es kommen hierbei zahlreiche Verwachsungen der beiderlei Zellen vor, deren richtige Deutung, trotz der Leberzellartigkeit der Geschwulstzellen, doch stets möglich ist.

Das Eindringen der Geschwulstzellen in die Kapillaren, welches nicht nur an den Randpartien der erwähnten Knoten sichtbar ist, sondern innerhalb der Knoten, und zwar auch jener des umschriebenen, abgekapselten Typus, führt teils zu zahllosen Kapillarembolien des angrenzenden Lebergewebes, mit Entwicklung von Metastasen, teils zu Propagation in den größeren Venen, die durch Tumorgewebe gänzlich ausgefüllt sein können. Die auf Querschnitten als rundlich kleine Knoten erscheinenden Geschwulsthromben bestehen meistens aus Zellen, die kaum mehr irgend welche Ähnlichkeit zu Leberzellen besitzen, anderseits finden sich auch solche, die den hepatzellulären Typus gut bewahrt haben und die durch feine, endothelwandige Gefäßspalten zu Trabekeln gesondert sind.

Eine Propagation der Geschwulst auf dem Kapillarwege ist in keinem einzigen der 14 Fälle zu vermissen.

Ein weiteres gemeinsames Merkmal all dieser Fälle ist das Vorhandensein der Zirrhose, die kein einziges Mal fehlte, im Gegensatz zu den 7 Fällen der ersten Gruppe, bei welchen viermal das Fehlen zirrhotischer Lebererkrankung feststellbar war. Die Zirrhose, zumeist von Laennec schem annulären Typus, war in den meisten Fällen mit deutlichen Wucherungsvorgängen des Leberparenchys verbunden, die sich teils in Form einfacher Hyperplasien, teils in Bildung umschriebener „Adenome“, teils in Hypertrophie der Leberzellen oder nur der Leberzellkerne ausdrückte.

All diese Eigenschaften, die trotz des augenscheinlich ziemlich verschiedenen Baues in jedem einzelnen Falle wahrnehmbar sind, berechtigen wohl, diese Geschwülste als genetisch einer Gruppe angehörend zu bezeichnen. Der überaus deutliche Leberzelltypus der Tumorzellen, der sich zwar im Verlaufe der Generalisierung der Geschwulst immer mehr verliert, der an die sogenannten Peritheliome erinnernde trabekuläre Bau der Tumoren, der anders als durch Proliferation der Zellen der Leberzellbalken sicher schwer erklärliech ist, lassen den genetischen Zusammenhang der Geschwülste und des Leberparenchys schon überaus wahrscheinlich sein. Entschieden wird aber die Frage durch solche Befunde, welche eine direkte Umwandlung von Leberzellen zu Tumorzellen erkennen lassen.

Die Frage der Übergangsbilder, soweit sie die Randpartien von Geschwulstknoten betrifft, ist von Rübbert und seinem Schüler Heussi, wie bekannt, in entschieden verneinendem Sinne beantwortet worden, und der objektive Kritiker wird sicherlich auch an die so wahrscheinliche Möglichkeit sekundärer Verwachsungen der Geschwulst- und Leberzellen denken müssen, wie das sowohl bei Karzinomen der Leber, primärer oder metastatischer Natur, wie auch bei Geschwülsten anderer Organe genügend gut bekannt ist. Wenn diese sekundären Verwachsungen auch zumeist durch die gründliche Verschiedenheit der normalen Epithel- bzw. Leberzelle und der Tumorzelle gekennzeichnet sind, so kommen unzweifelhaft Fälle vor, wo die erstere Zelle durch Degenerationserscheinungen derart verändert scheint, daß eine oft hochgradige und irrtümlich als blastomatös deutbare Atypie vorgetäuscht wird. Hierher gehört vor allem der Polymorphismus der Zellkerne sowie Fragmentation desselben, die überstürzte amitotische Teilung vortäuschen könnte.

All dies vor Augen haltend, läßt sich aber der Befund in Fall 12 nicht als sekundäre Verwachsung deuten. Es sei hier auf die Beschreibung verwiesen und nur betont, daß uns am beweisendsten die sukzessive Umwandlung des Lebergewebes zu Trabekeln und sodann zu dem massiven Geschwulstgewebe erscheint, wobei die jüngsten Teile desselben noch Gallenpigment enthalten, gleich dem umgebenden Lebergewebe und im Gegensatz zu dem übrigen, nicht pigmentierten Geschwulstparenchym.

Als einwandfrei beweisend glauben wir aber auch jene Bilder bezeichnen zu können, wie sie besonders in den Fällen 10 und 15 beschrieben wurden. Es handelte sich hier um von Bindegewebe allseitig umkapselte Leberzellinseln geringer Größe, wie sie bei Laennec'scher Zirrhose stets anzutreffen sind und deren Zellen in dem einen Falle zentral, im andern Falle an einem Pole in Geschwulstzellen übergingen. Es handelt sich dabei weder um Übergreifen benachbarten Tumorgewebes noch um embolische Metastasen, sondern um direkte Umwandlung des Lebergewebes zu Tumorgewebe, was am schönsten in Fall 10 aus der Kommunikation der Tumorkapillaren und Leberkapillaren neben dem Übergehen der Leberzellbalken zu Geschwulstzellbalken hervorgeht.

Ebenso einwandfrei glauben wir die Transformation von Leberzellen zu Geschwulstzellen im Fall 20 erbracht zu haben, wo durch Serienschnitte feststellbar war, daß die fraglichen, zu Tumorzellen übergegangenen Leberzellen nirgends mit der Muttergeschwulst zusammenhängen, noch daß sie irgendwo mit einer Kapillarembolie verbunden waren. Die kleinen, aus hochgradig entdifferenzierten Zellen bestehenden Bälkchen gehen überall in die Leberzellbälkchen über, ebenso, wie die sie trennenden Kapillaren mit den anstoßenden kommunizieren.

Die Beweiskraft dieses letzten Falles wird noch dadurch erhöht, daß der Tumor selbst, bei der histologisch ganz ausgesprochenen Malignität seines Charakters, infolge seiner Kleinheit — es ist dies der kleinste bisher beschriebene Leberkrebs — einem sehr frühen Stadium entspricht.

Wir glauben daher den Beweis erbracht zu haben, daß die durch zahlreiche gemeinschaftliche Eigenschaften als zusammengehörig gekennzeichnete Geschwulstgruppe von den Leberzellen selbst ihren Ausgang nimmt, wie dies in einigen Fällen unmittelbar festzustellen ist. Die Malignität dieser Geschwülste, die durch infiltratives Wachstum, Einbruch in die Blutbahn, Metastasenbildung und oft sehr weitgehende Entdifferenzierung der Zellen zum Ausdruck gelangt, kennzeichnet dieselben als Karzinome. Als zweckmäßigste, dem Geschwulstcharakter sowohl als auch der Histogenese Rechnung tragende Benennung dieser Tumoren scheint uns demnach *Carcinoma hepatocellulare, Leberzellkrebs*, zu sein.

Stellen wir der Gruppe des hepatzellulären Leberkrebses nun jene andern Fälle gegenüber, die morphologisch nichts mit Leberzellen gemeinsam zu haben scheinen, so findet sich, daß neben diesem negativen Übereinstimmen auch gewisse positive Eigenheiten sich wiederholen, die eine Einteilung ermöglichen.

Es lassen sich die 7 Fälle in drei Typen einteilen. Es finden sich vorerst am häufigsten (Fall 1, 3, 5) aus auffallend kleinen, kaum polymorphen Zellen bestehende Geschwülste, welche durchaus jenem Bilde entsprechen, welches von Krompech als *Basalzellenkrebs* bezeichnet worden ist.

Das Vorkommen primärer Basalzellenkrebs in der Leber ist jedenfalls ein nennenswertes Faktum. Bisher ist dieser Geschwulsttypus bekanntlich in der

Haut, auf Schleimhäuten, der Portio uteri sowie schließlich in den Speicheldrüsen beschrieben worden. Wenn wir diesen Karzinomen, die durch ihre äußerst geringe Zelldifferenzierung gekennzeichnet sind, in der Leber begegnen, d. h. einem Organe mit hoch differenziertem Zellparenchym, so fällt es ziemlich schwer, an eine Entstehung der Geschwulst aus diesem Parenchym selbst zu denken. Naheliegend scheint dagegen zu sein — und wir möchten diese Deutung als recht wahrscheinlich bezeichnen —, daß diese primären Basalzellenkrebs der Leber von dem Epithel der intrahepatischen Gallengänge ausgehen. Sehen wir ja doch ebenfalls, wie dies neuerdings z. B. von Burkhardt beschrieben worden ist, auf zylinderepithelbedeckten Schleimhäuten die Entstehung typischer Basalzellenkrebs. Eine weitere Möglichkeit wäre der Ursprung von den kleinen Gallenkapillaren, und wir müssen zugeben, daß es sich — wenigstens an der Hand unserer Fälle — nicht entscheiden läßt, ob diese kleinsten, kubozellularen Gallengänge oder mehr die mittleren, zylinderzelligen Gallengänge in Betracht kommen. Für letzteres spricht vor allem das sicher erwiesene Vorkommen ganz übereinstimmender basozellularer Karzinome der großen Gallengänge, namentlich des Ductus choledochus.

Der zweite Typus ist der in den Fällen 2 und 4 beschriebene. Es sind dies beide tubuläre, drüsige Karzinome, die sich in ihrem Bau nicht sonderlich von metastatischen Adenokarzinomen der Leber unterscheiden. Merkwürdig ist, daß die Tumorzellschlüche gern die Form gewucherter Gallenkapillaren annehmen und daß diese fraglichen Gebilde hauptsächlich im periportalen Bindegewebe zu finden sind. Es läßt sich aus dem histologischen Bilde dieser kubozellularen Adenokarzinome ebensowenig eine Entscheidung treffen, ob sie aus Gallenkapillaren oder aus den mittleren Gallengängen hervorgegangen sind, als bei der letzten Gruppe, die, durch Fall 6 und 7 gebildet, das Bild eines Carcinoma simplex cubo-cellulare bietet. Sicher ist nur, daß sich nirgends die geringste Ähnlichkeit mit Leberzellen noch irgendwelche sonstige genetische Beziehung zu diesen feststellen läßt.

Die bei all diesen Tumoren mitunter vorkommenden trabekulär gebauten Knoten unterscheiden sich in ihrem Bau wesentlich von den trabekulären, hepatozellulären Karzinomen. Die Bälkchen sind ausschließlich durch Bindegewebe voneinander getrennt, und nirgends findet sich die für die hepatozelluläre Type charakteristische peritheliomartige Anordnung. Es sind diese trabekulären Knoten sicherlich als intrahepatische Metastasen aufzufassen, mit Propagation der Tumorzellen in den Leberkapillaren, wobei die Lebertrabekeln erdrückt, verschwinden und durch neugebildetes Bindegewebe ersetzt werden. Oft findet sich an beiden Rändern des Geschwulstbälkchens, dasselbe von den Bindegewebssepten trennend, je eine Reihe ganz flacher, vielleicht noch Endothelien entsprechender Zellen als Überreste der ausgefüllten Kapillarwand. Ähnliche Bilder sind begreiflicherweise in sekundären Leberkrebsen beliebigen Ursprungs durchaus nicht selten, ebenso wie Übergänge vortäuschende Verwachsungen zwischen Karzinom und Leberzellen, die einer genaueren Kritik aber nicht standhalten können.

Bei der zweifellos primären Natur der verhandelten 7 Leberkrebsen ist, nachdem keinerlei genetische Beziehungen zu Leberzellen bestehen, dagegen solche zu den Zellen der verschiedenen Gallenwege wahrscheinlich sind, eine dritte Entstehungsmöglichkeit aber nicht erdenklich ist, glauben wir uns berechtigt, die ganze Gruppe in histogenetischer Beziehung als Carcinoma hepatis cholangiocellulare der anderen Hauptgruppe gegenüberzustellen, und innerhalb derselben morphologisch drei weitere Untergruppen aufzustellen: das Carcinoma basocellulare, das Adenokarzinom und schließlich das Carcinoma simplex cubocellulare.

Damit hätten wir die ersten zwei von uns formulierten Fragen beantwortet, und zwar in bezug auf unsere eigenen Fälle, und wir wollen versuchen, die ausführlicher beschriebenen Fälle der früheren Autoren laut vorgebrachtem zu klassifizieren.

Die Fälle, die Eggel aus der älteren Literatur zusammenstellte, sind, soweit eine mikroskopische Beschreibung vorliegt, nach der Ansicht der Autoren sowie Eggels zumeist Leberzellkrebsen. Das Verhältnis ist 100 : 17. Von ersteren müssen mangels genauer Beschreibung die Fälle von Rosenblatt, Letulle, Zahn, Paul, Aufrecht abgerechnet werden, sowie die Fälle von Perls und Harris, die möglicherweise sogar cholangozellulärer Natur sind. Von letzteren müssen die Fälle von Pepper, Weigert, Hanot et Gilbert und Thome als zu den hepatozellulären gehörig getrennt werden. Das Verhältnis beträgt auf diese Art 93 : 13, d. h. 7 : 1, in wesentlichem Gegensatz zu dem Verhältnis unserer Fälle (2 : 1), was, wie schon Eggel meint, vielleicht darin eine Erklärung findet, daß weniger Fälle der beobachteten cholangozellulären Krebsen mitgeteilt wurden. Eggels eigener Fall ist ein durchaus typisches hepatozelluläres Karzinom mit zahlreichen Riesenzellen.

Von den Autoren als Leberzellkarzinome gedeutete und der ausführlichen Beschreibung nach tatsächlich so zu bezeichnende Fälle sind vor allem die drei durchaus typischen Tumoren Siegenbeck van Heukeloms, deren erster die großzellige, der zweite die kleinzellige trabekuläre Form, der dritte die trabekulär-alveolare Form darstellt. Auch die 11 Fälle Markwalds, soweit es die recht dürftige histologische Beschreibung gestattet, scheinen hauptsächlich großzellige, hepatozelluläre Karzinome zu sein. Zweifellos gehört der von M. B. Schmidt beschriebene Fall auch hierher, der auch in seinen Metastasen zum Teil den leberähnlichen Bau beibehielt und besonders durch Gallensekretion ausgezeichnet war; dasselbe läßt sich von Schmiedens Fall sagen. Auch die zwei Fälle von Polak-Daniels scheinen hierher zu gehören, trotzdem der Autor an eine doppelte Matrix glaubt, d. h. neben der Entstehung aus Leberzellen eine Mitbeteiligung der Gallengänge annimmt. Die beigefügten Abbildungen lassen aber die fraglichen Stellen teils als nicht karzinomatöse, atypische Epithelwucherungen deuten, teils lassen sie eine andere Erklärung zu, auf die wir nachher noch zurückkommen.

Theodore beschreibt drei Karzinome der Leber, deren erstes er von den Leberzellen ableitet; es handelt sich der Beschreibung nach tatsächlich um ein großzelliges, hepatzelluläres Karzinom mit feinsten, gallegefüllten Lumina. Auch die schon erwähnten zwei Tumoren Wegelin sind der Beschreibung sowie den Abbildungen nach vollkommen diesem Typus entsprechend, ebenso wie Loeheins 2. und 3. Fall, bei welchen neben den trabekulär gebauten kompaktere Zellgebiete vorherrschen.

Entgegen der Anschauung ihrer Untersucher muß hier der Fall Frasers registriert werden, dessen beiliegende Abbildung eine kleinzellige, trabekuläre Struktur zeigt und wo im Gegensatz zu der übrigens ziemlich unklaren Beschreibung sicherlich ein hepatzelluläres Karzinom vorliegt.

Schwieriger ist die Beurteilung der zwei von Herxheimer beschriebenen Tumoren. Soweit es mangels Abbildungen ersichtlich, gleicht besonders der zweite Fall vollkommen jenem Typus, den wir in unserem 9., 13. und 18. Falle beobachtet und beschrieben haben und die wir infolge der in den übrigen Punkten vollkommenen Übereinstimmung mit den andern hepatzellulären Tumoren in diese Gruppe einzuteilen gezwungen waren. Herxheimers älterer Fall unterscheidet sich zwar allerdings durch mit Zylinderzellen ausgekleidete Schläuche, doch sind die soliden, zahlreiche Riesenzellen enthaltenden und durch Kapillaren begrenzten Zellstränge unseres hepatzellulären Karzinomen dermaßen gleichend, daß es uns nicht unmöglich scheint, auch diesen hierher rechnen zu können. Ob es sich dabei nicht um eine Mitteilung wuchernder Gallengänge im Sinne Polak-Daniels handelt, muß mangels Abbildungen dahingestellt bleiben.

Während die zwei ersten, von Fischer mitgeteilten Fälle ganz zweifellos der Gruppe der cholangozellulären Leberkrebs angehören, ähnlich unserem 2. und 4. Falle, gehört sein 3. Fall sicher zu unseren hepatzellulären Karzinomen (und zwar zu jenem Typus, den wir in den Fällen 10, 14, 15, 16 kennen lernten). Es finden sich neben auffallend leberähnlichen Teilen der Geschwulst kleine, alveolare Gebiete und lumenhaltige Adenokarzinomnester, die Fischer aus Gallengangswucherungen ableitet.

Daß Fischers Argumentation absolut nicht stichhaltig ist, hat schon Wegelin in seiner erwähnten Arbeit dargetan, daß weiterhin die Anwesenheit schlauchförmiger Gebilde nicht gegen den hepatzellulären Charakter einer Geschwulst spricht, zeigt uns:

1. daß zahlreiche Lumina nur durch Nekrose der zentralen Zellen zustande kommen, also nichts mit wirklichen Schlauchbildungen zu tun haben (Textfig. 1);
2. daß in fast sämtlichen Fällen von hepatzellulären Karzinomen kleine oder auch riesig große Lumina vorkommen, so auch in Fällen, deren Entstehung aus Leberzellen direkt nachweisbar war. Es ließ sich die Bildung solcher Lumina von Anfang an verfolgen. Ihre erste Spur, wie sie auch in gutartigen Adenomen

zu sehen ist, erscheint als feinste, kapillare, meist kreisrunde Öffnung zwischen den Leber- oder Tumorzellen. Dann erscheint im sich erweiternden Lumen ein Tröpfchen galligen Sekrets, mit dessen Ansammlung das Lumen sich immer bedeutender vergrößert, wobei die begrenzenden Zellen entweder abgeplattet, niedrig kubisch sind oder aber selbst die Form länglicher, scheitförmiger Zellen annehmen. Hierdurch entstehen oft solche Lumina, die — wenigstens auf einer Seite — nur mehr durch eine Reihe zylinderförmiger Zellen eingefaßt sind und an erweiterte Gallengänge erinnern können;

3. finden sich andere schmale, zuweilen lumenhaltige Zellstränge vor, wie wir sie in den Fällen 10, 14, 15, 16 beschrieben haben und die in das Geschwulstgewebe übergehen. Doch glauben wir gezeigt zu haben, daß auch diese Gebilde sich aus Leberzellen entwickeln und daß trotz ihrem gallengangähnlichen Aussehen das aus ihnen abzuleitende Geschwulstgewebe mit zu den hepatozellulären Karzinomen zu zählen ist.

Unter dieselbe Beurteilung wie Fischers Fall fällt auch der zweite von Thedorow mitgeteilte Tumor, während sein drittes, ausschließlich aus zylinderzellenhaltigen Drüsenschläuchen gebildetes Karzinom sicherlich cholangozellulärer Herkunft ist. Ebenso gilt dies von Loeheleins an erster Stelle beschriebenen Tumor, den wir, wie der Autor selbst, als von Gallengängen entstehend betrachten müssen.

Die vergleichende Übersicht der Literatur lehrt uns demnach, daß der größte Teil der beschriebenen primären Leberkarzinome dem hepatozellulären Typus entspricht, während wahre cholangozelluläre Tumoren seltener beschrieben sind und sicherlich auch seltener vorkommen.

Eine Einteilung der hepatozellulären Tumoren in wahre Karzinome, Adenokarzinome, maligne, multiple Adenome oder Epitheliomes trabéulaires, wie dies von den verschiedensten Autoren versucht wurde, so zuletzt von Wegelin, ist unserer Meinung nach vollkommen ungerechtfertigt. Es ist namentlich das Verhalten des Stromas mit herbeigezogen worden, um die einzelnen Geschwulsttypen zu unterscheiden, und so meint Wegelin, jene Tumoren, deren Stroma ausschließlich aus Kapillaren besteht, als Adenokarzinome (maligne Adenome), jene aber, bei denen es durch Bindegewebsfasern gebildet wird, als alveoläre Karzinome bezeichnen zu können.

Wie aus der Beschreibung unserer Fälle hervorgeht, finden sich bei genauer Untersuchung in ein und demselben Falles sowohl rein „adenomatöse“ als auch alveolare Formen. Besonders klar wird das Verhältnis bei Betrachtung des 20. Falles, wo wir einen solitären, ganz jungen Karzinomknoten vor uns haben, der bei teils alveolärem, ja stellenweise fast zirrhothitem Bau peripherisch in deutlich adenomatöses Gewebe übergeht. Die Betrachtung dieses Falles, bei dem die Entwicklung des Stromas die zentralen, ältesten, teilweise geringe regressive Veränderungen aufweisenden Gebiete traf,

läßt uns folgern, daß es sich dabei um einen in den ältesten Teilen beginnenden und mit der Zeit fortschreitenden Prozeß reaktiver Natur handelt<sup>1)</sup>.

Neben der Bindegewebsbildung in sicherlich primären Herden, wie es bei Fall 20 ist, kommt bei Beurteilung des Stromas auch die Frage in Betracht, ob der fragliche Herd nicht einer intrahepatischen Metastase entspricht. Diese sekundären Geschwülste zeichnen sich oft durch einen durchaus trabekulären Bau aus und sind im allgemeinen von den primären Herden dadurch zu unterscheiden, daß ihr Stroma nur aus Bindegewebsfasern besteht und die Tumorzellen nicht unmittelbar den Gefäßchen aufsitzen. Bei Untersuchung der Entstehung kleinerer Herde läßt sich dieses Verhalten leicht begreifen, indem es sich stets um Kapillarembolien und aus denselben hervorgehende Gefäßausgüsse handelt. Das Leberparenchym schwindet durch Druckatrophie oder Nekrose, und aus den Gefäßwandungen bildet sich sekundär das Krebsstroma, genau so, wie wir es bei trabekulären, biliären Leberkrebsen oder anderweitigen Krebsmetastasen der Leber zu sehen gewohnt sind. Ganz ähnliche Bilder können aber auch hauptsächlich an Randpartien sicher primärer, adenomartiger Knoten beobachtet werden, die ebenfalls durch infiltratives Wachstum innerhalb der Kapillaren zustande kommen.

Es ist das Verhalten der Kapillaren zum Geschwulstparenchym aber selbst in dieser Beziehung nicht gesetzmäßig, d. h. es kann nicht behauptet werden, daß ein nur Kapillaren und kein sonstiges Stroma besitzender Knoten darum auch unbedingt ein primärer, geschweige denn ein primärer Adenomknoten sei. Sehen wir doch, namentlich in Fall 13, solche Bilder, wo innerhalb Venenlumina befindliche Geschwulstthromben durchaus jenen Typen entsprachen, welchen die Autoren als Adenome oder Adenokarzinome von den übrigen lostrennen wollen. Bei diesem selbstverständlich metastatischen Geschwulstgewebe können die Kapillaren, welche die Tumorbalken trennen, nicht als die persistierenden Leberkapillaren gedeutet werden, sondern müssen als neugebildetes Geschwulststroma aufgefaßt werden. Solche Bilder hat übrigens schon Siegenbeck van Heukelom beschrieben, der sogar beobachten konnte, daß die Vaskularisation von der Venenwand aus ihren Ausgang nahm.

Es ist demnach im Verhalten des Stromas und der Gefäße keine Gesetzmäßigkeit vorhanden, nach welcher diese Geschwülste in verschiedene Untergruppen einzuteilen wären. Die in allen Fällen, wenigstens stellenweise, auftretende Atypie der Zellen, die Neigung selbst scharf umschriebener, eingekapselter Tumoren zur Metastasenbildung, namentlich auf dem Wege der Blutgefäße, stellen die Malignität, d. h. den Karzinomcharakter außer Zweifel. Eine weitere Sonderung an der Hand unbeständiger Struktureigenschaften kann nur zu Verwirrung der Begriffe beitragen.

---

<sup>1)</sup> In vielen Fällen läßt es sich übrigens nachweisen, daß die schmale Bindegewebsleiste, die zwei Tumorbalkchen trennt, durch Kompression der Kapillaren entstanden ist. Von welchen Elementen die Bindegewebsneubildung selbst, die sich an die Verödung des Gefäßes anschließt, ausgehen mag, ließ sich mit Sicherheit nicht feststellen. Wir wollen dieser Frage, die nicht zu den eigentlichen unserer Arbeit gehört, hier auch nicht nähertreten.

Es steht dies besonders für die Bezeichnung Adenokarzinom, die — wie schon Fischer betont — unwillkürlich die Vorstellung eines drüsenaartig gebauten, Lumina enthaltenden Tumors erweckt und die wir im Gegensatz zu dem hepatozellulären Karzinom eher für die drüsennahe Form des cholangozellulären Leberkrebses (Fall 2 und 4) verwenden möchten.

Die Frage der zutreffenden Benennung der Lebergeschwülste ist übrigens erst in jüngster Zeit wieder besprochen worden. Rieber war es, der ganz im Gegensatze zu der von uns vertretenen Auffassung eine Unterscheidung vorschlug zwischen „eigentlichen Leberkrebsen“, die von den Epithelien der Gallengänge ausgingen, und den malignen Adenomen, die aus Leberzellen entstehen.

Abgesehen von der unzutreffenden histogenetischen Auffassung der Leberkrebs ist die versuchte Unterscheidung derselben auch vom Standpunkte der Nomenklatur als mißglückt zu bezeichnen, wie dies Orth in seiner kritischen Besprechung der Rieber'schen Ausführungen klarlegt. So wertvoll eine zutreffende Scheidung der verschiedenen Tumoren mit Hilfe der Nomenklatur scheint, so sehr müssen unzutreffende Benennungen geeignet sein, Mißverständnisse zu schaffen. Man kann Orth deshalb nur voll beipflichten, wenn er auf das Mißliche dessen hinweist, „eigentliche“ Krebse der Leber solchen gegenüberzustellen, welche dann als „uneigentliche“ gelten müßten, obgleich sie als epitheliale Tumoren mit destruierendem Wachstum und Fähigkeit der Metastasenbildung jene Eigenschaften besitzen, die wir als die wesentlichen der Krebse zu bezeichnen gewohnt sind.

Als das Wichtigste der ganzen Nomenklaturfrage scheint uns die Bezeichnung sämtlicher in Betracht kommender Geschwülste als Karzinome zu sein, d. h. daß, wie es Orth postulierte, jede bösartige epitheliale Geschwulst der Leber als Leberkarzinom bezeichnet werde. Die weitere Sonderung der fraglichen Geschwülste kann dann wohl am zweckmäßigsten auf histogenetischer Grundlage in die zwei Hauptgruppen der cholangozellulären und hepatozellulären Karzinome geschehen, mit den verschiedenen weiteren, morphologisch gesonderten Untergruppen, wie dies oben schon ausgeführt wurde.

Eine weitere wichtige Frage ist die der unizentrischen oder multizentrischen Entstehung der Leberkarzinome. Wenn es für die diffusen Karzinome, die wir zu untersuchen leider keine Gelegenheit hatten, sowie für die meisten knotigen Karzinome schon von vornherein wahrscheinlich ist, daß die Geschwulstbildung nicht einige Stellen, sondern, wie Siegenbeck van Heukelom sagt, das ganze Organ betrifft, so müssen wir feststellen, daß bei den hepatozellulären Geschwülsten dies überhaupt die Regel ist. Am besten scheint uns diese Auffassung begründet durch die beobachtete Entstehung von Tumorgewebe innerhalb eines abgekapselten Leberläppchens in den Fällen 10 und 15 sowie ganz besonders durch die im Fall 20 beobachtete Umwandlung von Leberzellen zu Tumorzellen in der Nähe, doch unabhängig vom einzigen primären Herde.

Hiermit wird auch die Frage des Wachstums der Leberkarzinome berührt. Es läßt sich feststellen, daß dieses Wachstum ganz verschiedenartig sein kann. Teils handelt es sich um expansives Wachstum durch Vermehrung der Tumorzellen und Verdrängung des benachbarten Lebergewebes, teils findet ein infiltratives Wachstum statt, bei Umwandlung des trabekulären Typus in einen alveolären. Sodann kommt sicherlich ein Zusammenfließen benachbarter Geschwulstknoten vor, wozu es z. B. bei weiterer Entwicklung in Fall 20 hätte kommen müssen, und schließlich scheint, entgegen einer verbreiteten Ansicht, auch ein Wachstum des Tumors durch Apposition an den Rändern stattzufinden, wie wir es, von zweifelhafteren Fällen nicht zu sprechen, ganz klar bei Fall 12 beobachtet haben. Es ist der Ribbert'schen Auffassung gegenüber von Lubarsch ganz ausdrücklich betont worden, daß es zwischen der — übrigens auch von Ribbert schon zugegebenen — multizentrischen Entstehung und Zusammenfließen primärer Karzinomherde und einer Vergrößerung durch Apposition nur geringfügige Unterschiede gebe.

Die Entstehung multipler primärer Herde in der Nähe älterer Krebse ist besonders in der Haut, in Magen- und Darmschleimhaut wiederholt beobachtet worden, so zuletzt von Lohmer, Petersen und ganz besonders von Versé, dem es auf Serienschnitten gelang, dieses Vorkommnis ganz einwandfrei zu beweisen. Wenn wir neben der sichergestellten Entstehung multipler Nachbarherde auch die neuerdings von Letulle betonten Epithelveränderungen in der Nachbarschaft primärer Krebse im Gegensatze zu Krebsmetastasen in Betracht ziehen, d. h. daß gleichzeitig es Epithel in der Nähe selbst wenig vorgesetzter Schleimhautkrebs ähnliche morphologische Änderungen zeigen können wie das Krebsepithel selbst, so glauben wir einer prinzipiellen Ablehnung des appositionellen Wachstums, wie wir es beobachten konnten, nicht begegnen zu müssen.

Die Histogenese der Leberkrebs ist seit jeher mit dem Befunde zirrhotischer Lebererkrankungen verknüpft gewesen, ja es war der fast gesetzmäßige Zusammenhang der beiden Befunde auch zugunsten der Ribbert'schen Anschauung der Karzinogenese herbeigezogen worden.

Wie aber aus der kurzen Literaturübersicht erhellt, ist die primäre Natur der Leberzirrhose verschiedentlich angezweifelt worden und die Bindegewebsvermehrung als sekundär durch das Karzinom hervorgerufen erklärt worden. Während Markwald diese Anschauung in nicht zwingend beweisender Art verallgemeinert, meint Fischer, daß es sich nur in gewissen Fällen um eine sekundäre, durch zirrhose Karzinome gebildete Bindegewebswucherung handeln kann.

Jedenfalls lehren statistische Daten, daß der primäre Leberkrebs in 85,4% der Fälle mit Zirrhose verbunden ist. Von unseren 21 Fällen fand sich 17 mal Zirrhose, d. h. in etwa 81% der Fälle. Wenn wir aber von den cholangzellulären Karzinomen, bei denen das Verhältnis weniger als 50% war, absehen, so ergibt sich für unsere 14 hepatozellulären Karzinome die Zahl von 100%, ein Unterschied, der, obwohl nicht in so hohem Maße, auch aus Egels großer Statistik erhellt.

Wenn wir nun auch zugeben müßten, daß es sicherlich Fälle hepatozellulären Karzinoms geben kann, die nicht auf Basis einer Zirrhose entstanden sind, so würden wir feststellen, daß diese Fälle eben als Ausnahmen zu betrachten sind.

Die Rolle der zirrhotischen Bindegewebsvermehrung in der Histogenese des Leberkarzinoms sehen wir allerdings nicht im Sinne der R i b b e r t schen Lehre an und glauben auch nicht, daß die unzweifelhaft vorkommenden, durch Bindegewebe abgesprengten Leberzellen die eigentliche Matrix der Geschwülste abgeben. Es wurde in den mikroskopischen Beschreibungen wiederholt erwähnt, daß im Leberparenchym, und zwar sowohl in der Nachbarschaft der Tumoren als auch in ganz entfernten Gebieten fast stets ganz bedeutende Wucherungserscheinungen, Hyperplasien des Lebergewebes festzustellen waren. Neben isolierten Zellveränderungen, wie Zellvermehrung in Form kleinerer, stark färbbarer und granulierter Zellen mit kleinem, chromatinreichem Kern, sodann um Zellhypertrопhie mit Bildung großer, scharf konturierter, blasser färbbarer, oft auffallend großkerniger Zellen. Unmöglich kann sich bei Betrachtung dieser Tatsachen das naheliegende Analogon der Aufmerksamkeit entziehen, daß nämlich auch die Zellen der hepatozellulären Karzinome diesen beiden Typen angehören. Und wie auch bei den multiplen Hyperplasien in der zirrhotischen Leber sowohl die eine Zelltype als die andere oft nebeneinander, ja oft anstoßend vorkommt, so finden wir auch in den Karzinomen beide Zelltypen, oft ebenfalls mit unzweifelhaften Übergängen. Es ruft dieses morphologische Übereinstimmen der Zellen neben dem ständig konstatierbaren Vorhandensein von hyperplastischen Vorgängen als nächstliegenden Gedanken die Annahme eines genetischen Zusammenhangs zwischen Hyperplasien und Karzinom hervor.

Schon vor K l e b s (Lehrb. d. allg. Path. Bd. II, 1889), der in Hypertrophie und autonomer Neubildung zwei sehr verwandte Prozesse sah, hat O r t h (Lehrb. d. path. Anat. Bd. I, S. 58, 1887) speziell das Leberkarzinom betreffend auf die nahen Beziehungen zu Hypertrophien, die dann über das Ziel schossen, hingewiesen, eine Auffassung, die neuerdings von L o e h l e i n (1907) wieder betont wurde. Dieser Autor konnte in zwei Fällen deutlich beobachten, daß sich maligne Wucherung auf dem Boden gutartiger Lebergewebsregeneration entwickelt: in dem einen Falle von den Gallengangsepithelien, in einem andern von den Leberzellen ausgehend.

Auch die schon erwähnten Befunde V e r s é s sind in diesem Sinne beweisend. Fand sich doch in einwandfreier Weise die Umwandlung eines ursprünglich gutartigen Polypen in eine bösartige Neubildung! Und aus weiteren Untersuchungen der Karzinomgenese der Magendarmschleimhaut ergab sich, daß dem aus gutartigen Wucherungen hervorgehenden Karzinome für gewöhnlich ein adenomatöses Stadium vorausgeht. Die gutartigen Geschwülste und Polypen die dabei in Frage kommen, sind nach V e r s é — im diametralen Gegensatz zu R i b b e r t — als erworbene Neubildungen zu betrachten, oft aus katarrhalischen Schleimhautaffektionen und konsekutiven Epitheliomänderungen entstehend.

Die in allen unseren Fällen beobachteten hyperplastischen Veränderungen der Leberzellen scheinen uns ebenfalls am ehesten die Erklärung der Genese des Leberkrebses, namentlich des hepatzellulären Karzinoms, zu geben. Diese Anschauung erklärt auch das fast ständige Zusammentreffen von Zirrhose und Karzinom, wobei für die ausnahmsweise nicht mit Zirrhose behafteten Fälle anderweitige Hyperplasien, z. B. an regressive Parenchymveränderungen anknüpfende Regenerationserscheinungen (Loehlein!) in Betracht kommen.

Die mit stärkerer Wachstumstendenz ausgestattete Leberzelle bringt teilweise nur geringe Zellvermehrung oder Zellhypertrophie hervor, teils entstehen scharf umschriebene, als Geschwülste imponierende Gebilde, die aber durchaus aus typischen Leberzellen bestehen und deren Zellbalken aus meist nur einer oder auch aus zwei Zellreihen bestehen. In solchen, unbedingt als gutartige Adenome anzusprechenden Gebilden kommen nun, wie wir das wiederholt beobachten konnten, einzelne Zellen von ganz atypischem Charakter vor, besonders das Verhalten der Kerne betreffend. Mitosen, mehrkernige Zellen sowie Zellen mit riesenhaftgroßen Kernen können gleichfalls beobachtet werden. Wenn man nun, wie in unserem 21. Fall, in einer durch reichliche Hyperplasien ausgezeichneten zirrhotischen Leber einen erbsengroßen Adenomknoten des beschriebenen Charakters findet und dicht daneben einen kaum nußgroßen Tumor vom typischen Bau des Carcinoma hepatocellulare, so ist es wohl nicht zu gewagt, wenn man einsteils die Wahrscheinlichkeit dessen behauptet, daß dem fraglichen Karzinom eine adenomatöse, dem Nachbar-knoten gleichende Vorstufe voranging, und andernteils die Möglichkeit in Erwägung zieht, ob bei weiterer Existenz des Individuums sich aus dem fraglichen Adenomknoten nicht ebenfalls ein Karzinom entwickelt hätte.

Wir würden uns diese Umwandlung am ehesten vorstellen können, indem wir durch die starke Zellproliferation ein Auswachsen der Leberzellbalken der Breite und auch der Länge nach annehmen, wobei durch gegenseitige Raumbeschränkung die hirngyrusförmig gewundenen Tumorzellstränge entstünden. Die Entdifferenzierung der Zellen scheint uns dabei vorerst mit Kernveränderungen zu beginnen, während das Protoplasma noch lange dem Leberzelltypus entspricht und nur langsam, bei zunehmender Basophilie, die charakteristische Körnelung einbüßt. Schließlich können auch ganz ungekörnte Zellen entstehen, die morphologisch nichts mehr mit Leberzellen gemein haben, wie wir dies öfters, besonders in Venenthromben beobachten konnten.

Der Entdifferenzungsprozeß ist aber durchaus kein gleichmäßiger, wir treffen ja in ein und demselben Knoten Zellen der verschiedensten Differenzierungsstufe an, wobei wir besonders auf unseren 19. Fall verweisen wollen. Wie aus der mikroskopischen Beschreibung erhellt, finden sich in dem markigen, kleinzelligen Karzinomgewebe trabekuläre Stellen, wo einzelne Zellbalkchen aus fast ganz typischen, nur etwas hypertrophen Leberzellen bestehen. Ob es sich hier um eine fehlende Entdifferenzierung der Leber oder richtiger Leberadenomzellen handelt oder ob bei der Proliferation der Tumorzellen auch ausnahmsweise eine

Rückkehr zum höher differenzierten Ausgangszelltypus vorkommt, können wir begreiflicherweise nicht entscheiden.

Die Entstehung der erwähnten, im höchsten Maße entdifferenzierten Krebszellen aus den Leberzellen wird zwar schon durch stufenartige Zwischenglieder erwiesen, die Existenz ungranulierter, Leberzellen ganz unähnlicher Abkömmlinge aber können wir auch außerhalb der Karzinomentwicklung in Form der bekannten Leberzellzylinger kennen lernen.

Diese Frage, auf deren Zusammenhang mit der Histogenese des Leberkrebses wir weiterhin zurückkommen, besitzt eine reichliche Literatur, namentlich in ihren Beziehungen zur Leberregeneration sowie der knotigen Leberhyperplasie. Es würde zu weit führen, wollten wir auf dieselbe näher eingehen; wir beschränken uns daher auf das Notwendigste.

Die bei Regenerationserscheinungen der Leber infolge von Leberzirrhose oder akuter Parenchymzerstörungen anzutreffenden Zellbälkchen, die zumeist den kleinen Gallenkapillaren auffallend gleichen, wurden von Siegenbeck van Heukelom und von Barbacci aus einer Umwandlung von Leberzellbalken beim Schwunde des Leberparenchyms abgeleitet. Demgegenüber bewiesen Marchand, Meder und Stroebe in ihren Untersuchungen über den Ausgang der akuten Leberatrophie in knotige Hyperplasien, daß sich aus den Epithelien der sprossenden Gallengänge Leberzellen bilden und daß diese Art der Regeneration noch weit bedeutender sei als die Proliferation des restlichen Lebergewebes selbst.

Wenn auch diese Regenerationsbilder unzweifelhaft in diesem Sinne zu erklären sind, kommen wahrscheinlich auch, wie dies Hayami bei Aleuronathepatitis fand, solche Übergangsbilder zwischen Leberzellen und Gallengängen vor, die nicht auf diese Art entstehen. Hayami, der leider seine Befunde zu sehr verallgemeinert, konnte nachweisen, daß von präexistierenden Gallengängen aussprossende, neugebildete Gallengänge an präexistente Leberzellen herandrängen und mit diesen sekundär verwachsen.

In unseren Fällen, namentlich in Fall 10, 14, 15, 16, wo sich die fraglichen „Leberzellzylinger“ oder „Gallengänge“ äußerst zahlreich vorfanden, konnten wir die Entstehung der fraglichen Gebilde aus Leberzellen feststellen, wie dies bei der mikroskopischen Beschreibung des Falles 14 ausgeführt ist. Wir müssen in der Entstehung dieser Zellbälkchen einen Rückbildungsprozeß oder richtiger eine Entdifferenzierung der Leberzellen erblicken, wobei wir aber weit entfernt sind, diese Anschauung zu verallgemeinern. Während es sich in unsrern Fällen um ein fortschreitendes Auseinandergedrängtwerden des Leberparenchyms durch wucherndes Bindegewebe handelt, wodurch Rückbildungerscheinungen der Leberzellen hervorgerufen werden, sind es in den Marchand-Meder-schen Fällen ganz entgegengesetzte Verhältnisse, Regenerationserscheinungen, die in der Bildung nur morphologisch ähnlicher Zellschlüche zum Ausdruck gelangen.

Wir können uns nun vollkommen der Ansicht anschließen, die jüngst Jaeger vertreten und die durchaus jener entspricht, welche Orth vor 23 Jahren in seinem Lehrbuch (Bd. I, S. 923 u. 934) ausgesprochen hat, daß es bei den sich pathologisch bildenden Gallenkapillaren eine doppelte Genese gibt. „Auf der einen Seite stehen die Fälle, wo die Epithelkanälchen der regenerative Ausdruck der interlobulären Gallengangsaussprössung sind, mit nachfolgender Umwandlung in Parenchymelemente. Anderseits können die Epithelkanälchen aus einer Entdifferenzierung der Leberzellbalken hervorgehen.“

Von besonderer Wichtigkeit ist die Genese dieser Zellbalkchen für uns schon deshalb gewesen, da wir in den erwähnten Fällen unzweifelhafte Beziehungen solcher „Pseudogallenkapillaren“ zu dem Geschwulstgewebe feststellen konnten. Wenn daher alle Gallengänge gleichenden Zellstränge und Schläuche unbedingt als wahre Gallengänge aufzufassen wären, so müßten wir bei Aufrechterhaltung der hepatzellulären Genese der fraglichen Karzinome zumindest eine Beteiligung der Gallengangsepithelien zugeben, so wie dies zuerst von Polak-Daniels behauptet worden ist.

Da wir unter den gegebenen Umständen, d. h. bei dem fortschreitenden Wuchern des Bindegewebes an der Entstehung der Zellzyliner aus Leberzellen festhalten und in denselben keine Gallengangsprodukte erblicken, so lassen wir begreiflicherweise diese Mitbeteiligung, wenigstens für unsere Fälle, nicht gelten. Ebensowenig scheint dies nun aber für den Fall Polak-Daniels selbst zuzutreffen, dessen Abbildungen für ebenfalls hepatzelluläre Bildungen sprechen.

Das von den besprochenen Leberzellzylinern ausgehende Geschwulstgewebe ist zwar noch manchmal morphologisch dem hepatzellulären Karzinomtypus entsprechend, oft aber zeigt sich eine viel stärker vorgesetzte Entdifferenzierung, wobei das Geschwulstgewebe jenem gleicht, welches, wie erwähnt, besonders in verschiedenen Venenthromben sowie auch anderweitig vorgefunden wurde. Begreiflicherweise kann es nicht verwundern, wenn aus einer schon bedeutend entdifferenzierten Matrix auch stärker entdifferenzierte Krebszellen hervorgehen.

Jedenfalls zeigen diese aus Rückbildung von Leberzellen entstandenen Zellstränge, insoweit sie nicht karzinomatös sind, ebenfalls hyperplastische Wucherungsvorgänge, namentlich Verästelung und Sprossenbildung. Die Betonung dieses Umstandes gestattet diese einigermaßen anderseitige Matrix mit den vorher erwähnten Hyperplasien des Leberparenchyms unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zu stellen, ihre Rolle in der Genese des Leberkarzinoms betreffend, und wir glauben an der Hand unserer Untersuchungen mit Recht behaupten zu können, daß das hepatzelluläre Leberkarzinom sich stets aus adenomatosen oder richtiger hyperplastischen Wucherungen entwickelt, welche zumeist als Folge einer Leberzirrhose vorhanden sind.

Die selteneren cholangozellulären Leberkarzinome, obwohl per analogiam wahrscheinlich ähnlicher Genese, lassen sich derzeit wenigstens nicht mit Sicher-

heit auf entsprechende Vorstufen zurückführen, was auch in ihrem relativ häufigen Vorkommen in nicht zirrhotischen Lebern zum Ausdruck gelangt.

### L iter a t u r.

A u f r e c h t , zit. nach Eggel. — B a r b a c c i , Zieglers Beitr. Bd. 30 S. 49. — B e n e k e , Zieglers Beitr. Bd. 9, S. 440. — B o n o m e , Arch. p. la science med. 1889. — B r i g i d i , Lo spementale 1889. — B r i s s a u d , Arch. gén. de méd. 1885. — B u r k h a r d t , Frankfurter Ztschr. f. Path. 1909, H. 3. — C o r n i l et R a n v i e r , Manuel de path. histol. Paris 1884. — E g g e l , Zieglers Beitr. Bd. 30, S. 506. — F i s c h e r , Virch. Arch. Bd. 174, S. 544. — F r a s e r , Virch. Arch. Bd. 165, S. 540. — G r e e n i s h , Wiener med. Jahrb. 1882, S. 411. — H a n o t et G i l b e r t , Etude sur les maladies du foie. Paris 1888. — v. H a n s e m a n n , Berl. klin. Wschr. 1890, Nr. 16. — H a r r i s , Virch. Arch. Bd. 100, S. 139. — H a y a m i , Zieglers Beitr. Bd. 39, S. 280. — H e l l e r , Ztbl. f. allg. Path. 1895, S. 718. — H e r x h e i m e r , Abt. f. allg. Path. 1902 S. 705; 1906, S. 724. — H e u s s i , Inaug.-Diss., Zürich 1898. — H o m a n n , Inaug.-Diss., Würzburg 1888. — J u n g m a n n , Ztbl. f. allg. Path. 1892, S. 415. — J a e g e r , Virch. Arch. Bd. 197, H. 1, S. 45. — K l e b s , Lehrb. d. allg. Path., I. Bd. 1887, II. Bd. 1889. — K r o m - p e c h e r , Der Basalzellenkrebs. Jena 1903. — L a n c e r a u x , zit. nach Eggel. — L e t u l l e , Gaz. méd. de Paris 1878, no. 40. und Arch. de med. expériment. t. 19 p. 613. — L o e h l e i n , Zieglers Beitr. Bd. 42, S. 531, 1907. — L o h m e r , zit. nach Versé. — L u b a r s c h , Ergebn. d. allg. Path. Bd. II, S. 289; Verh. d. D. Path. Ges. 1908, S. 32. — M a r c h a n d , Zieglers Beitr. Bd. 17, S. 206. — M a r k w a l d , Virch. Arch. Bd. 144, S. 29. — M e d e r , Zieglers Beitr. Bd. 17, S. 143. — O r t h , Berl. klin. Wschr. 1909, Nr. 13. — D e r s e l b e , Lehrb. d. path. Anat. — D e r s e l b e , Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. 1909 L. — P a u l , zit. nach Herxheimer. — P a w l o w s k y , Petersb. med. Wschr. 1884. — P e p p e r , zit. nach Eggel. — P e r l s , Virch. Arch. Bd. 56, S. 448. — P e t e r s e n , Münch. med. Wschr. 1903. — P o l a k - D a n i e l s , Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 3, S. 540. — R i b e r t , Geschwulstlehre. — D e r s e l b e , D. med. Wschr. 1909, Nr. 37. — R i e s e n f e l d , Inaug.-Diss., Berlin 1868. — R o k i t a n s k y , zit. nach Eggel. — R o s e n b l a t t , zit. nach Eggel. — S c h m i d t , Virch. Arch. Bd. 148 S. 43. — S c h m i d e n , Virch. Arch. Bd. 159, S. 290. — S i e g e n b e c k v a n H e u k e l o m , Zieglers Beitr. Bd. 16, S. 342. — S t r o e b e , Zieglers Beitr. Bd. 21, S. 379. — T h e o d o r o w , Virch. Arch. Bd. 193, S. 407. — T h o r e l , Zieglers Beitr. Bd. 18, S. 498. — V e r s é , Arb. a. d. Path.-anat. Inst. zu Leipzig Bd. 1, H. 5. — W e g e l i n , Virch. Arch. Bd. 179, S. 95. — W e i g e r t , Virch. Arch. Bd. 67, S. 500. — Z a h n , Virch. Arch. Bd. 117 S. 44.

### IV.

## Über heterotope Knochenbildungen in der Haut.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Universitätsinstitut in Wien.)

Von

M a x S t r a ß b e r g .

(Hierzu 12 Textfiguren.)

Den Knochenbildungen in der Haut wurde seit jeher großes Interesse entgegengebracht. Diese Befunde sind ziemlich selten und haben derart verschiedene Entstehungsursachen, daß fast jeder Fall seine eigene Deutung erfordert. Wie die heterotopen Knochenbildungen im allgemeinen, sind auch die in der Haut nach der jetzt herrschenden Anschauung an vorhergegangene Verkalkung gebunden. Sie kommen in jedem Alter vor und wurden angeboren gefunden, nach Entzündungen, in Narbengewebe, bei Nekrose infolge schlechter Gefäßernährung; ein