

sehr ungleichmäßige Verteilung des granulierten, mit Eosin sich färbenden Protoplasma. Es füllt die Zellen fast niemals gleichmäßig aus, an den breiteren liegt es der einen Längsseite dicht an und nimmt etwa nur die Hälfte der Zellbreite ein, oder es findet sich nur in sparsamen, unregelmäßigen Flecken, bald am Kern, bald an beliebigen Stellen der Wand, oder es durchzieht in Form von feinen Fäden das Innere, und dadurch entsteht ein Gewirr von roten Linien, in welchem die eigentlichen Grenzlinien der Zellen nicht mehr herauszufinden sind. Die fleckige Anordnung des Protoplasmas tritt bei der starken Eosinfärbung schon bei schwacher Vergrößerung deutlich hervor und verleiht so dieser Struma ein höchst eigenartiges Aussehen.

Auffallend sind ferner runde Vakuolen von etwa 40 μ , die mit besonders scharfen roten Grenzlinien den Eindruck von selbständigen Gebilden machen, die z. T. kleine (2 μ), kolloidähnliche Kügelchen enthalten und den ringförmigen Kern zur Seite drängen. Der Kern ist 8 bis 10 μ groß, bietet zahlreiche Falten und Einkerbungen dar und enthält meist nur eine mäßige Menge, selten recht viel Chromatinkörper. In manchen Alveolen sind auch viele quadratische kleinere Zellen mit den gleichen Charakteren, wahrscheinlich nur die zylindrischen im Querschnitt. In manchen der größeren Alveolen liegt nicht bloß eine Lage von Epithelien, sondern mehrere bis 100 μ dick und mehr, und hier finden sich die runden Drüsenumina mit sehr blassem, feinkörnigem, eosinrotem Inhalt oder auch eine stärkere gefärbte Kolloidkugel. So treten auch hier Gitterbildungen auf.

XXIII.

Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms („Hepatoma“).

Von

Dr. K. Yamagawa

Professor für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie an der medizinischen Fakultät
der Kaiserlichen Universität zu Tokyo.

„Für die Entwicklung des Karzinoms hat jedes Organ seine eigene Geschichte und besondere Ursache, so auch der Magen!“, so lautete der erste Satz der Schlußworte in meiner Monographie: „Zur Histo- und Pathogenese des Magenkarzinoms“ (Tokyo 1905, japanisch).

Eins der besten Beispiele dafür liefert auch das primäre Leberkarzinom. Es ist ja eine überall anerkannte Tatsache, daß die größte Mehrzahl dieser Krebse mit Zirrhose gleichzeitig beobachtet wird. Besteht denn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den beiden genannten Prozessen? Oder aber sind sie als koordinierte Krankheitsveränderungen durch eine gemeinschaftliche Ursache anzusehen? Das sind wohl Fragen, worüber immer noch gestritten wird. Daß es sich jedoch keineswegs um eine zufällige Kombination handeln kann, ist außer allem Zweifel. Um die Frage zu entscheiden, warum das primäre Leberkarzinom

so häufig (85,4 % nach E g g e l) an der zirrhotischen, aber auch und zwar seltener nicht zirrhotischen Leber beobachtet wird, habe ich Dr. G. K i k a , damaligen Assistenten am Pathologischen Institut, veranlaßt, bis dahin angesammelte und teilweise einzeln schon publizierte Fälle von primärem Leberkrebs makro- und mikroskopisch zu untersuchen. Das Resultat seiner anatomisch-histologischen und statistischen Untersuchung ist in „Gann“, Ergebnisse der Krebsforschung in Japan (2. Jahrg., 3. H.; 3. Jahrg., 1. u. 2. H., 1909) ausführlich mitgeteilt. Indes ist unser „Gann“ zwar mit dem deutschen Referate der Originalaufsätze versehen, aber die letzteren sind japanisch geschrieben. So wird unser Bericht und somit auch das interessante Resultat der anatomisch-histologischen Studie über das primäre Leberkarzinom K i k a s gewiß den meisten Forschern in Europa und Amerika schwer zugänglich gewesen und leider unbekannt geblieben sein, wodurch es sich leicht erklären läßt, daß ich in der neuerdings in diesem Archiv erschienenen verdienstvollen Arbeit über dasselbe Thema („Der primäre Leberkrebs“) von M. G o l d z i e h e r und Z o l t á n v. B o k á y aus dem II. Pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Budapest¹), von der Publikation K i k a s keine Erwähnung finden konnte. Erstens deshalb, und auch deswegen, weil eine richtige Erkennung eines primären Leberkarzinoms aus den Leberzellen im allgemeinen jetzt noch als nicht leicht erachtet zu werden scheint²), während man bei uns seit der Veröffentlichung meines Aufsatzes: „Über die knotige Hyperplasie und Adenome der Leber“³) im Jahre 1901 „das Kapillarnetz als Stroma“ im primären Leberkarzinom resp. Adenokarzinom, Adenom nach meinem Vorschlag als das sicherste Kriterium für die parenchymatöse Form des betreffenden Adenoms resp. Adenokarzinoms, Karzinoms betrachtet und dadurch das parenchymatöse Leberkarzinom („Hepatoma“) sehr leicht von dem Gallengangskrebs unterscheiden kann, fühle ich mich verpflichtet, wesentliche Punkte aus der Arbeit von K i k a hier wiederzugeben und gestatte ich mir bei dieser Gelegenheit, auch meine Anschauungen über das primäre Leberkarzinom, gestützt auf eigene Be-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 203, H. 1, Januar 1911.

²⁾ Z. B. im Lehrbuch von Aschoff Bd. 2, 1909, steht geschrieben: „Nach ihrem histologischen Aufbau unterscheidet man vielfach von den Leberzellen und von den Gallengängen ausgehende Adenome, wenngleich diese Trennung nicht immer streng durchführbar ist“, S. 425. „Mikroskopisch wird gewöhnlich zwischen Leberzell- und Gallengangskarzinomen unterschieden, wenngleich eine Trennung häufig nicht möglich ist. Sowohl das Leberzell- als das Gallengangskarzinom können in der Form des Carcinoma solidum als auch des Carcinoma adenomatous auftreten“, S. 427 (nach C. Sternberg). Auch aus diesen Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zwischen dem Leberzell- und Gallengangskarzinom scheint es in der diesbezüglichen Literatur häufig vorzukommen, daß sozusagen nach dem Belieben einzelner Forscher einmal eine echt parenchymatöse Form zu derjenigen aus dem Gallengang zugezählt wird, ein andermal umgekehrt.

³⁾ Mitteil. aus d. med. Fakultät d. Kaiserlich-japanischen Universität zu Tokyo Bd. V, Nr. 1, 1901.

obachtungen und die in unserem „Gann“ erschienenen Mitteilungen¹⁾ über den primären Leberkrebs, kurz darzulegen.

I. Auszug aus der Arbeit Dr. Kikas.

A. Material: Sein ganzes Material bestand aus 30 Fällen und zwar 17 Fällen von parenchymatösem Leberkrebs (aus den Leberzellen) und 13 Fällen von Gallengangskrebs (aus den Gallengangsepithelien).

B. Sonstige Befunde in der Leber: Unter den 17 Fällen von Leberzellenkarzinom hat der Verfasser konstatieren können in: 1 Fall außer einem tief von der Oberfläche hinabgesunkenen, bindegewebig abgekapselten alten Geschwulstherd und dessen Metastasen keine nennenswerte präkarzinomatöse Veränderung in der Leber; 1 Fall auch keine Besonderheit außer der Geschwulst selbst; 2 Fällen braune Atrophie mit leichter Stauungssinduration; 13 Fällen (76,5%) interstitielle Bindegewebszunahme (nicht sekundär an der Geschwulst!) und zwar: 1 Fall bei Schistosomiasis japonica (d. h. Hepatitis chron. interstitialis parasitaria durch die Embolie der Eier von Schistosomum japonicum), 2 Fällen bei Endophlebitis obliterans der Vv. hepaticae und Cirrhose cardiaque, 8 Fällen bei genuiner atrophischer Zirrhose, 2 Fällen bei Lebersyphilis und bei allen Fällen hochgradige oder mehr oder weniger deutliche knotige Hyperplasien, einen Fall (Fall 1) ausgenommen.

Unter 13 Fällen von Gallengangskarzinom traf er in: 6 Fällen aus den größeren Gallengängen²⁾ (sämtlichen Fällen seiner Abteilung A der 1. Gruppe des Gallengangskarzinoms) Angiocholitis et Periangularcholitis proliferans mit jener papillomatösen Hyperplasie der Wand und Schleimdrüsen größerer Gallengänge, als deren Ursache einmal Einkeilung von Gallenstein, ein andermal Distomiasis hepatis festgestellt worden ist, sonst aber keine interstitielle Bindegewebszunahme zirrhotischer Natur; 4 Fällen aus den kleineren Gallengängen (sämtlichen Fällen seiner Abteilung B der 1. Gruppe des Gallengangskrebses) proliferierende Entzündungen an den kleineren Gallengängen, auch mehr oder weniger interstitielle Bindegewebszunahme und zwar in: 1 Fall eine vollständige fibröse Entartung des linken Lappens infolge von Cholelithiasis der linken Hauptäste des Ductus hepaticus, 1 Fall syphilitische Zirrhose; 1 Fall Schistosomiasis japonica und gleichzeitige Distomiasis hepatis, 1 Fall leichte Bindegewebszunahme unbekannter Natur bei einer Leber mit einer Sagittal-Vertikalfurche; und in allen 3 Fällen seiner 2. Gruppe des Gallengangskarzinoms (aus den interazinösen Gallenkapillaren und Übergangsstellen) bedeutende Hyperplasie und Hypertrophie der interazinösen Gallenkapillaren und solcher in den Übergangsstellen bei einer zugleich vorhandenen chronischen interstitiellen Hepatitis und zwar in: 1 Fall Alkoholzirrhose; 2 Fällen Zirrhose unbekannter Ätiologie (mehr biliär?).

¹⁾ Dr. T. M o t e g i, „Ein histogenetisch als aus feineren Gallengängen bestehender äußerst eklatanter Fall von Karzinom“. (Aus dem Patholog. Institut zu Tokyo.) „Gann“, 1. Jahrg., H. 1. — Dr. M. Nagayo, a.-o. Prof., „Ein in bezug auf die Epithelmetaplasie sehr interessanter Fall vom primären Leberkrebs“. (Aus dem Path. Institut zu Tokyo.) Ebenda. — Dr. H. Nakamura, a.-o. Prof., und Dr. S. Dobashi, „Über einen primären Leberkrebs mit der Hyperchlorhydrie“. (Aus dem Path. Institut zu Kyoto.) Ebenda, 1. Jahrg., H. 2. — Dr. H. I m a m u r a, „Vaskularisation der Geschwulstmasse im Gefäße“. (Aus dem Path. Institut zu Tokyo.) Ebenda. — Dr. S. K u s a m a, „Ein Fall von primärem parenchymatösen Leberkrebs bei der Schistosomiasis hepatis“. (Aus dem Path. Institut zu Tokyo.) Ebenda. — Dr. K. Yamagawa, o. Prof., „Nachtrag zur Genese des parenchymatösen Leberkrebses“. (Aus dem Path. Institut zu Tokyo.) Ebenda, 4. Jahrg., H. 1—2, 1910. — Dr. H. Nakamura, a.-o. Prof., „Zur Kasuistik des primären Leberkarzinoms beim Säuglinge“. (Aus dem Path. Institut zu Kyoto.) Ebenda, 5. Jahrg., H. 1, 1911.

²⁾ Intrahepatische gemeint; Duktuskarzinome sind außer Betracht!

C. Ätiologische Momente:

Zu den oben angeführten Tatsachen (großen Unterschieden der Leberbefunde als präkarzinomatöse Veränderung zwischen dem parenchymatösen und Gallengangskrebs) kommen noch auffallende Gegensätze im Alter und Geschlecht hinzu.

Bei dem parenchymatösen Leberkrebs sind:

für d. Alter	Fälle
20—25	2
26—30	1
31—35	2
36—40	0
41—45	0
46—50	2
51—55	3
56—60	2
(ohne Notiz — Museumspräparate — 5)	
beim Geschlecht	Fälle
männlich	11
weiblich	1
(ohne Notiz	5)

während beim Gallengangskrebs:

für d. Alter	Fälle
45—49	1
50—54	4
55—darüber	1
(ohne Notiz — Museumspräparate — 7)	
beim Geschlecht	Fälle
männlich	2
weiblich	4
(ohne Notiz	7)

aufgezeichnet sind.

D. Schlußbetrachtung:

I. Wichtigkeit einer richtigen Unterscheidung zwischen dem parenchymatösen und dem Gallengangskrebs:

Es scheint dem Verfasser, als ob man bisher zu wenig darauf aufmerksam gewesen wäre, den sogenannten primären Leberkrebs etwas näher zu charakterisieren. Man hat zwar vielfach versucht an den Übergangsbildern und der Beschaffenheit der Geschwulstzellen, ob diese den Leberzellen oder den Gallengangsepithelien ähnlich seien, beide Formen voneinander zu trennen. Jedoch diese Kriterien reichen nicht immer dazu aus, indem man, abgesehen von einem beginnenden, zirkumskripten Gallengangskarzinom, in den meist vorgeschrittenen Fällen vom primären Leberkrebs resp. Adenokarzinom weder ein Übergangsbild noch eine Gallensekretion bestätigen kann.

Indes für die Verwertung und Erklärung jener feststehenden, interessanten Tatsache, d. h. Kombination des primären Leberkrebses mit der Zirrhose, ist es absolut notwendig, eine Einteilung des primären Leberkarzinoms in beide Formen vom genetischen Standpunkte aus für alle Fälle streng durchzuführen; denn man kann sich erst dann leicht davon überzeugen, warum der primäre Leberkrebs in der zirrhotischen Leber so häufig mitbeobachtet wird.

II. Hauptkriterien zur Differentialdiagnose des parenchymatösen Leberkrebses und Gallengangskarzinoms:

Im folgenden seien nur differentialdiagnostisch wichtige Kennzeichen und Charaktere angeführt.

1. Der primäre Herd ist: a) beim parenchymatösen häufig abgekapselt und besteht schon aus vielen Parenchyminseln; b) beim Gallengangskarzinom, besonders aus den größeren Gallengängen, sitzt der primäre Herd öfters nahe an der Leberpforte und größere Gallengänge mit der papilloadenomatösen Wucherung liegen in der Geschwulst eingebettet; c) Karzinom aus den interazinösen Gallenkapillaren hat in allen Geschwulstknöten, den primären sowohl als auch metastatischen Herden Glisson'sche Kapsel in der Mitte.

2. Makroskopische Beschaffenheit der Geschwulst: a) bei der parenchymatösen Form ist sie überall markigweich, parenchymatös; regressive Metamorphosen (besonders die fettige und Nekrosen) werden in der zentralen Zone zuerst bemerkbar; — so tritt jenes schwammige Aussehen auch zuerst im Zentrum ein —; sie ist im ganzen gefäßreich, zeigt oft ausgedehnte Hämorrhagien; bei vielen atypischen Fällen beobachtet man jedoch eine sekundäre fibröse Umwandlung des Kapillarnetzes als Stroma. b) bei den Gallengangskrebsen (beide Unterabteilungen) ist die Geschwulst geneigt, sich im zentralen Teil skirrhös umzuwandeln. Mehr schleimige Degeneration wird früh in der Peripherie angetroffen. Blutung ist weit seltener und kleiner, wenn sie auch vorkommt; c) Karzinom aus den interazinösen Gallenkapillaren ist von Haus aus skirrhös, äußerst blutarm. Knoten an der Oberfläche, wenn sie auch noch klein sind, zeigen eine tiefe Delle, welche man bei dem primären parenchymatösen Krebs und dem Gallengangskrebs aus den größeren und kleineren Gallengängen gewöhnlich vermisst.

3. Metastasen: konstante, meist in beiden Lappen frühzeitig auftretende, also intrahepatische Metastasen, oft auch makroskopisch schon sichtbare Geschwulstthrombose des Stammes und der Hauptäste der Vena portae erfährt man als Regel beim parenchymatösen Leberkrebs, während dabei noch keine extrahepatische Metastase vorkommt. Dagegen viel frühere extrahepatische Metastasen und spätere oder seltene makroskopisch sichtbare Geschwulstthrombose in der Leber findet man bei allen Formen von Gallengangskrebs.

4. Kapillarnetz als Stroma. Das sicherste Kriterium hat man aber im histologischen Bilde. Namentlich in allen Fällen von parenchymatösem Karzinom resp. Adenokarzinom und Adenom hat der Verfasser, wie ich zuerst betont habe, ein Kapillarnetz als Stroma konstatieren können, welches leberzellenähnliche, meist polyedrische Geschwulstzellen in trabekularer Anordnung oder in rundlichen oder zylindrischen Haufen umspinnt, während alle Formen von Gallengangskrebs aus Zylinderepithelien oder kurzyklindrischen bis kubischen Epithelien als Stroma immer ein faseriges Bindegewebe haben. Solange die parenchymatöse Form noch als Adenokarzinom zu bezeichnen ist, so lange findet man in den Geschwulstzellsträngen und -balken runde oder längliche, kanalartige Lücken vor, welche direkt von den Geschwulstzellen umgeben sind, „Rosetten“. Je mehr sie rein karzinomatös wird, destoweniger trifft man diese Rosetten, welche der Verfasser mit mir für ein mit dem dilatierten, interzellularen, intraazinösen Gallenwege innerhalb der hyperplastischen Knoten äquivalente Gebilde hält (ganz anders als Quer- oder Längsschnitte der Schläuche in einem Gallengangadenom oder durch das Ausfallen von erweiterten Zellen entstandene Lücke in den Alveolen).

Was den Gallengangskrebs betrifft, so hat diejenige Form aus den größeren und kleineren Gallengängen (Verfassers 1. Gruppe) entweder ein einfaches tubulöses oder Papillo-adenokarzinoma für den Grundtypus, während es sich bei solchen aus den interazinösen Gallenkapillaren (Verfassers 2. Gruppe) um ein Carcinoma simplex handelt.

In bezug auf die Zellformen sind die Zellen des parenchymatösen Leberkarzinoms Leberzellen ähnlich, polygonal (solche um Rosettenlumen kurzyklindrisch, zylindrisch, kubisch), diejenige des Gallengangskrebses hochzyklindrisch bis kurzyklindrisch oder kubisch, während die helle, granulaarme Beschaffenheit und das Entbehren einer bräunlichen Farbennuance des Zellprotoplasmas für alle gemeinschaftlich sind.

5. Auch der Unterschied des Alters und Geschlechts zwischen dem Leberzellen- und Gallengangskrebs ist ganz evident. Während die erstere Form auch im zweiten Dezennum vorkommt, sind alle Fälle der letzteren Form im Alter über das 40. Lebensjahr beobachtet worden. Noch auffallender ist die weit größere Häufigkeit der ersteren Form beim männlichen Geschlecht (männl. 11, weibl. 1), und das ganz umgekehrte Verhältnis bei der letzteren (männl. 2, weibl. 4).

III. Knotige Hyperplasie bildet fast stets die Matrix für die Entstehung des parenchymatösen Leberkarzinoms.

Nachdem der Verfasser zuerst von der bekannten starken Reproduktionsfähigkeit der Leberzellen gesprochen, und über leichte Möglichkeit der Entstehung von geschwulstartigen hyperplastischen Knoten bei jeglicher Art von Atrophie resp. Degeneration, weiter den Übergang dieser Hyperplasien in Adenom, Adenokarzinom und Karzinom kurz erörtert hat, bemerkt er, daß er alle Fälle von der parenchymatösen Epithelialgeschwulst als das parenchymatöse Karzinom mitbehandelt hat, indem er bei der Bearbeitung seines ganzen Materials eine große Schwierigkeit empfunden hat, eine deutliche und scharfe Einteilung in Adenom und Karzinom durchzuführen, so daß eine ganz innige Beziehung und Aufeinanderfolge zwischen dem typischen Adenom; Adenokarzinom, typischen und atypischen Karzinom auch nach seinem Resultat ganz eklatant ist. Und der Verfasser glaubt durch seine anatomisch-histologische Untersuchung der 17 Fälle von parenchymatösem Leberkrebs auf indirekter (in den meisten Fällen) und direkter Weise (Übergangsbild im Falle XVI) nachgewiesen zu haben, daß die Matrix des parenchymatösen Leberkrebses in der knotigen Hyperplasie zu suchen sei, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Sowohl knotige Hyperplasie, typisches Adenom, als auch Adenokarzinom und typisches, auch atypisches Karzinom parenchymatöser Natur haben mit der physiologischen Leber einen gemeinschaftlichen Charakter, d. h. „sie haben alle Kapillargefäße als Stroma“. 2. Wie ein typisch karzinomatöses Bild im atypischen Karzinomfall, ein adenokarzinomatöses Bild im typischen Karzinomfall, und endlich ein typisch-adenomatöses Bild im adenokarzinomatösen Fall, so sind auch knotige Hyperplasien in der Leber mit dem parenchymatösen Adenom, oder Adenokarzinom oder typischen resp. atypischen Karzinom beobachtet. 3. Obgleich diese knotigen Hyperplasien je nach der Leber mit oder ohne Zirrhose gewisse Abweichungen darbieten (Entwicklung derselben in der Peripherie der Acini, also längs der Glisson'schen Kapsel bei der Stauungssinduration und einfachen Atrophie, aber irregulär, keine bestimmte Lokalisation zeigend in der zirrhotischen Leber), so konnte der Verfasser an den hypertrophen Leberzellen in den Knoten bei vielen Fällen von parenchymatösem Leberkrebs Mitosen nachweisen. 4. Endlich konnte der Verfasser im Fall XVI ein unzweifelhaftes Übergangsbild der Leberzellen innerhalb der hyperplastischen Knoten in die Geschwulstzellen antreffen.

Weiter in bezug auf die Frage, ob man diese knotigen Hyperplasien und Adenome als Vorstufe des Karzinoms in eine Gruppe: Karzinom koordinieren darf, entscheidet sich der Verfasser aus dem Grunde, daß die knotige Hyperplasie auch und viel mehr in der Leber ohne Karzinom beobachtet wird, ferner daß man auch ein echtes typisches Adenom wahrnimmt, dahin, daß die Umwandlung der knotigen Hyperplasie in Adenom, des letzteren in Karzinom als eine Veränderung im Geschwulsttypus, nicht aber als eine einfache Formveränderung während des Wachstums zu betrachten sei. So kommt der Verfasser zu folgendem Schluß: „Bei der Entstehung von parenchymatösem Adenom, Adenokarzinom oder Karzinom in einer zirrhotischen (aus verschiedener Ursache) oder nicht zirrhotischen einfach atrophischen oder zyanotisch-indurierten Leber kann man fast stets als Regel das Vorhandensein von der knotigen Hyperplasie konstatieren. Auf Grund dieser festgestellten Tatsache und gestützt auf einen äußerst seltenen Glückfall mit dem Übergangsbild behauptet der Verfasser, daß die Genese des parenchymatösen Leberadenoms resp. Karzinoms auf einem potenzierten Reiz der regeneratorischen Tätigkeit der Leberzellen durch verschiedene Ursachen beruhen muß.“

Anschließend an dieses Kapitel erörtert der Verfasser noch kurz folgende Fragen:

1. Übergangsbilder. In den meisten Fällen konnte er auch keine solche wahrnehmen, außer an einem oben erwähnten Fall XVI. (Sonst konnte er bei einigen Fällen von Gallengangskrebs den primären Zustand der Geschwulstentstehung aus den Gallengangsepithelien feststellen.) Demnach glaubt der Verfasser an eine Möglichkeit der äußerst seltenen Beobachtung von Übergangsbildern, nicht an den Randzonen, sondern nur im zentralen primären Entstehungsorte, oder an einem jungen Knoten bei einer multiplen Entstehung.

2. Gallensekretion der Geschwulstzellen.

Diese Tätigkeit geht mit der zunehmenden Anaplasie allmählich verloren.

3. Genese und Bedeutung der Rosetten.

Der Verfasser betrachtet diese mit Siegenbeck van Heukelom und Wegelin als die Bildung durch die Geschwulstzellen parenchymatösen Ursprungs. Während aber beide genannten Autoren sie im Sinne der Anaplasie erklären, und für eine Nachahmung der Gallengänge halten, glaubt der Verfasser daran, daß die von den noch gutartigen Geschwulstzellen sezernierte Galle wegen der mangelhaften oder fehlenden regulären Kommunikation mit den interazinösen Gallenkapillaren leicht zwischen den Zellen zurückstaut, folglich eine kanalartige oder runde Höhle mit der Galle innerhalb des Geschwulstparenchyms entsteht, wie in dem Azinus der Leber mit einer hochgradigen Gallenstauung oder in den knotigen Hyperplasien ebenfalls Rosetten, als eine Art Retentionszyste gewöhnlich vorgefunden werden.

IV. Matrix des Gallengangskrebses.

Bei 6 Fällen von der Unterabteilung A (aus den größeren Gallengängen) der 1. Gruppe Verfassers konnte er durchgehends Angiocholitis set Periangocholitis proliferans konstatieren, und deren innige Beziehung zur Geschwulstbildung feststellen, so daß er hierbei annehmen zu müssen glaubt, Gallengangskrebs aus den größeren Gallengängen verdanke seine Entstehung einer entzündlichen Hyperplasie der Wandepithelien, besonders der Schleimdrüsen.

In 4 Fällen der Unterabteilung B (aus den kleineren Gallengängen) derselben 1. Gruppe konnte er bei einem meist stark vorgeschrittenen Wachstum und bei dem Vorhandensein von einer interstitiellen Hepatitis und Hyperplasie an den kleineren Gallengängen nur soweit vermuten, daß diese letzteren den Mutterboden für diese Form von Gallengangskrebs geliefert haben müssen. Was seine 2. Gruppe anbetrifft, so behauptet der Verfasser für (sämtliche) hierhergehörigen 3 Fälle die Entstehung aus den interazinösen Gallenkapillaren und Übergangsstellen, indem er bei dieser Form leichte nicht annuläre Leberzirrhose, Proliferation der interazinösen Gallenkapillaren und solcher in den Übergangsstellen, wie sie bei der biliären Leberzirrhose öfters beschrieben und beobachtet wird, Vorhandensein der Glisson'schen Kapsel in der Mitte jedes Geschwulstherdes, beginnendes Wachstum der Geschwulst an einer oder beiden Seiten der Glisson'schen Kapsel immer bestätigen konnte.

V. Erklärung der Koexistenz des primären Leberkarzinoms und der Leberzirrhose:

Der Verfasser nimmt mit den meisten neueren Forschern die Ansicht, Zirrhose sei primär, woran sich die Karzinombildung sekundär anschließe, als richtig an; denn er konnte auch 13 Fälle bei parenchymatösem und 7 Fälle bei Gallengangskrebs mit der Zirrhose, also 20 Fälle (das macht 66,7 %) unter seinen 30 Fällen des primären Leberkarzinoms, d. h. $\frac{2}{3}$ mit der Zirrhose, $\frac{1}{3}$ ohne solche, beobachten.

Zur Beantwortung der noch nicht genügend geklärten Fragen, warum das geschieht, warum in seltenen Fällen auch in einer Leber ohne Zirrhose Karzinom entstehen kann, schien dem Verfasser eine strenge und richtige Unterscheidung des parenchymatösen und Gallengangskarzinoms notwendig, welche er in seiner Arbeit zweckentsprechend durchgeführt hat. Es hat sich ergeben: 8 Fälle mit der genuinen Laennec'schen Zirrhose, 2 mit syphilitischer inter-

stitieller Hepatitis, 2 mit Stauungsinduration, 1 Fall mit der interstitiellen Hepatitis durch die Embolie der Schistosomeneier. Also 13 Fälle (76,46 %) zeigen eine interstitielle Bindegewebzunahme unter 17 Fällen von parenchymatösem Leberkrebs.

Weiter sind konstatiert: 1 Fall mit einer fibrösen Entartung des linken Lappens (Gallenstein), 1 Fall mit syphilitischer interstitieller Hepatitis, 1 Fall mit nicht annulärer Zirrhose, 1 Fall mit interstitieller Hepatitis bei Schistosomiasis japonica und mit Angiocholitis et Peri-angiocholitis proliferans bei der Distomiasis hepatis, 2 Fälle mit interstitieller Hepatitis unbekannter Natur (biliäre Zirrhose?), 1 Fall mit Sagittalvertikalfurche und leichter interstitieller Hepatitis. Es sind 7 Fälle (53,85 %) mit einer interstitiellen Bindegewebzunahme (aber keine echte Zirrhose und Stauungsinduration) unter den 13 Fällen von Gallengangskrebs festgestellt.

Aus diesem Ergebnis kann man leicht ersehen, daß die Koexistenz des primären Leberkarzinoms und der Zirrhose bei der parenchymatösen Form weit häufiger ist, als bei dem Gallengangskrebs, weiter daß Zirrhose oder interstitielle Hepatitis bei der parenchymatösen Form meist durch die genuine annuläre Zirrhose, demnächst durch die Stauungsinduration vertreten ist, während solche beim Gallengangskrebs mehr der sog. biliären Zirrhose anzugehören scheint, und in den 6 Fällen des Gallengangskrebses aus größeren Gallengängen sogar Zirrhose überhaupt nicht wahrgenommen worden ist.

Wenn man nun diese äußerst interessante Tatsache und einerseits das fast konstante Vorkommen der knotigen Hyperplasie, welche der Verfasser als Matrix des parenchymatösen Leberkarzinoms erklärt und nachgewiesen hat, in den meisten zirrhotischen Leben, ferner den Umstand, daß diese knotige Hyperplasie in der Leber mit der Stauungsinduration häufig, in der einfach atrophischen Leber selten beobachtet wird, andererseits Proliferation an den kleineren Gallengängen bei der Unterabteilung B der 1. Gruppe Verfassers und Hyperplasie der Gallenkapillaren bei der 2. Gruppe Verfassers beim Gallengangskarzinom mit der gleichzeitigen (biliären) interstitiellen Hepatitis in Erwägung zieht, so wird man mit dem Verfasser leicht einsehen können, daß der primäre Leberkrebs in Wirklichkeit als die parenchymatöse Form häufig mit der Zirrhose, seltener mit der Stauungsinduration und bei der einfachen Atrophie zusammen kommt, weil in allen diesen Fällen das Vorkommen von der knotigen Hyperplasie gemeinschaftlich ist, und zwar die letztere am häufigsten bei der Zirrhose, weniger häufig bei der Stauungsinduration oder Zirrhose cardiaque, und selten bei der einfachen oder sonstigen Atrophie beobachtet wird, somit die Häufigkeit des parenchymatösen Leberkarzinoms mit derjenigen der knotigen Hyperplasien bei irgendeinem krankhaften Zustand der Leber ungefähr parallel geht, während die interstitielle Hepatitis fast bei der Hälfte (6 Fälle) von Gallengangskrebs vermißt wurde und auch beim Vorhandensein derselben (7 Fälle unter 13) die letztere anderer Natur ist, als die genuine Zirrhose und die Hyperplasie der Gallengangsepithelien zur Folge hat. Dadurch ist das Warum der häufigen Koexistenz der Zirrhose und des primären Leberkarzinoms auch die Ursache, warum das primäre Leberkarzinom auch ohne Zirrhose entstehen kann, wohl leichter verständlich geworden. Am Ende dieses Kapitels erwähnt der Verfasser, daß in Fällen II und XXVII Schistosomum japon. und in Fällen XXIII und XXVII Distomum spatulatum als eine indirekte Ursache der Geschwulstentstehung zu betrachten seien, indem die genannten Parasiten einmal interstitielle Hepatitis (durch die Eierembolie) mit der nachfolgenden knotigen Hyperplasie, anderes Mal produktive Entzündung der Gallengänge (durch die mechanische Reibung von Seiten der Parasitenleiber) bedingen.

VI. Fast alle Fälle von primärem Leberkrebs sind erworbenen Natur.

So ist das primäre Leberkarzinom, nach der Anschauung des Verfassers bei fast allen Fällen in der Leber mit irgendeiner erworbenen Veränderung (wie oben angegeben) — als präkarzino-

matöse Veränderung (nach Orth¹⁾) — entstanden, welche einmal regeneratorische Hyperplasie der Leberzellen, somit knotige Hyperplasie, parenchymatöses Adenom, anderes Mal entzündliche Hyperplasie der Gallengänge und Schleimdrüsen, somit papilloadenomatöse Wucherung der Gallengangsepithelien und endlich karzinomatöse Heteroplasie zur Folge haben können. Nur bei einem einzigen Fall (seinem ersten) glaubt er eine Embryonalanlage annehmen zu dürfen, bei welchem selbst bestehende hochgradige Stauung und Blutung im zirkumskripten abgekapselten, tief von der Oberfläche eingezogenen Hauptherd (Primär-) bei einem 20 jährigen Manne mit dem für das Alter schlecht entwickelten Geschlechtsorgane Veranlassung zur adenokarzinomatösen Wucherung gegeben haben müssen.

VII. Entstehung des primären Leberkarzinoms sei multizentrisch.

Außer den 6 Fällen von Gallengangskrebs (Unterabteilung A der 1. Gruppe Verfassers) muß nach dem Verfasser bei den sonstigen 7 Fällen derselben Form und bei den gesamten Fällen (17) von parenchymatösem Leberkrebs eine multiple Entstehung angenommen werden, indem 1. alle als Primärherd zu betrachtenden Hauptherde beim Leberkrebs schon aus vielen gegenseitig abgegrenzten ungleichgroßen Knoten bestehen, 2. hyperplastische Knoten den Mutterboden für die parenchymatöse Form liefern, 3. bei vielen Fällen von biliarer Zirrhose oder einfacher Gallenstauung adenomatöse Hyperplasie an den Gallengangsepithelien verursacht werden kann, und 4. endlich im Fall XVI und XXVIII die Multiplizität auch direkt nachweisbar war. Nach der genetischen Betrachtung ist auch das multizentrische Wachstum bei jedem Fall von primärem Leberkarzinom sehr wahrscheinlich; denn beide Formen von primärem Leberkrebs entstehen entweder auf der Basis der regeneratorischen Hyperplasie der Leberzellen oder entzündlicher Hyperplasie der Gallengänge und Schleimdrüsen als Matrix; und diese Hyperplasien geschehen ihrer Natur nach an vielen dicht aneinander liegenden Stellen, also multizentrisch, aber nicht an einem ganz zirkumskripten Punkte, oder an einer einzelnen bestimmten Anzahl von Zellen, also nicht unizentrisch im engeren Sinne.

VIII. Warum besteht ein so großer Unterschied zwischen der Häufigkeit der Zirrhose der Leber resp. Angiocholitis et Periangiocholitis und derjenigen von parenchymatösem resp. Gallengangskrebs?

Das ist eben die schwierigste Frage. Der Verfasser faßt die Sache so auf: Leberzirrhose sowohl als auch Angiocholitis et Periangiocholitis proliferans sind gewöhnlich chronische Prozesse, welche einmal regressive Metamorphosen, daran folgende regeneratorische Hyperplasie der Leberzellen, anderes Mal papilloadenomatöse Wucherung der Gallengänge und Schleimdrüsen nach sich ziehen. Diese Proliferationstätigkeit kann durch das Fortbestehen der chronischen Reize bis zur höchsten Potenz gesteigert werden, so daß endlich eine bösartige Geschwulst jeglicher Art daraus entstehen kann. Anders ausgedrückt, es sei nach dem Verfasser auch für die Entstehung des primären Leberkarzinoms das gleichzeitige Zusammentreffen von drei Faktoren: 1. Regenerationsfähigkeit der Leberzellen oder der Gallengangsepithelien, 2. genügende Nährsaftzufuhr — beides innere Ursachen — und 3. regeneratorische Reize — äußere Ursache — absolut unentbehrlich. In der Tat sind glücklicherweise diese drei Faktoren nur selten gleichzeitig zugegen, so daß entweder die knotige Hyperplasie nicht einmal zur Bildung kommt, oder bald in Degeneration gerät, wenn sie einmal sich entwickelt hat, oder entzündliche Hyperplasie bei der produktiven Entzündung der Gallengänge meist im Zustande der adenomatösen Hyperplasie verbleibt, weshalb die Häufigkeit von primärem Leberkrebs nicht derjenigen der Zirrhose und der proliferierenden Entzündung der Gallengänge entspricht.

¹⁾ „Präkarzinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse.“ Ztschr. f. Krebsforschung Bd. X Heft 1.

II. Beobachtungen in unserem Pathologischen Institut
nach der Veröffentlichung von Dr. Kika.

1. Beobachtete Fälle. Nach der Publikation von Dr. Kika, dessen letztes Material auf den 17. April 1909 datiert ist, sind bis jetzt (Juli 1911) im Pathologischen Institut zu Tokyo folgende Fälle von primärem Leberkrebs resp. Adenom seziert worden:

Tabelle I.

Nr.	Jahrgang	Monat	Alter	Geschl.	Karzinom		Zirrhose
					parenchym.	Gallengangs	
1	1909	X	53	männl.	multiples Adenom	—	+
2	1910	I	1	weibl.	teratoïdes Adenokarz.	—	—
3	"	II	38	"	Adenokarz.	—	+ (Stauungs-indur.)
4	"	III	53	männl.	—	Fibroadeno-karzinom	+
5	"	XII	35	"	Krebs	—	+
6	1911	IV	5 J., 5 M.	weibl.	Adenokarz.	—	—
7	"	V	51	männl.	atypische Form	—	+
8	"	V	53	"	—	—	+
9	"	IV	59	"	"	—	+
10	"	IV	38	"	Adenokarz.	—	+
11	"	VII	69	"	—	Skirrus	+ (biliäre Zirrhose)

Also 9 Fälle von parenchymatösem Leberadenom resp. Adenokarzinom, Karzinom und 2 Fälle von Gallengangskrebs sind während 27 Monate (d. h. 2 Jahre und 3 Monate) vom Mai 1909 bis Juli 1911 von uns beobachtet worden, unter welchen Nr. 2 (mit einem dem Museumspräparat ähnlichen) und Nr. 3 von mir in der Sitzung der Pathologischen Abteilung am 3. April 1910 beim 3. japanischen medizinischen Kongreß zu Osaka demonstriert und im Heft 1—2 des „Gann“ Jahrg. IV, 1910 kurz beschrieben worden sind. Ferner sei zu bemerken, daß bei 8 Fällen, also außer zwei kindlichen Fällen und einem Fall mit Stauungsinduration genuine atrophische und eine biliäre Zirrhose mitbeobachtet worden sind.

Sehr interessant ist auch die Beziehung der angeführten Fälle einerseits zum Alter und Geschlecht, andererseits zur Zirrhose:

Zwei kindliche Fälle (Nr. 2, 1 Jahr, und Nr. 6, 5 Jahr 5 Mon. alt) sind weiblichen Geschlechts, zeigen weder Zirrhose noch irgendeine interstitielle Bindegewebszunahme als präkarzinomatöse Veränderung. Dabei ist Nr. 2 auf einem teratomatösen Boden aus dem Leberparenchym entwickelt.

Fast alle Fälle (7) mit der Zirrhose gehören dem Alter über das oder im 5. Dezennium an, Nr. 5 (35 Jahre alt) und Nr. 10 (38 Jahre alt) ausgenommen. Nr. 3 ist ein neues Beispiel für das parenchymatöse Leberkarzinom in der Leber mit hochgradiger Stauungsinduration infolge von Obliteration der Vv. hepaticae und abnormer Klappensbildung an der V. cava inferior, wovon weiter unten nochmals die Rede sein wird. Bevor ich wegen der großen Rarität über den Fall Nr. 2 und den Fall Nr. 3 und einige ähnliche Fälle referiere, sollen im folgenden zunächst noch die oben erwähnten 11 Fälle mit einem Fall auf einem teratoïden Mutterboden (das erwähnte

Museumspräparat) und von K i k a beschriebene 30 Fälle, also zusammen 42 eigene nach dem genetischen Gesichtspunkte beobachtete Fälle aus unserem Pathologischen Institut tabellarisch dargestellt und mit der großen Statistik E g g e l s¹⁾, verglichen werden.

Tabelle II. (unsere Beobachtung).

a) Alter:

Alter	Art		Summa
	parenchymatöser	Gallengangskrebs	
1	1	—	1
5 ^{1/2}	1	—	1
20—25	2	—	2
26—30	1	—	1
31—35	3	—	3
36—40	2	—	2
41—45	—	1	1
46—50	2	2	4
51—55	6	4	10
56—70	3	1	4
ohne Notiz	6	7	13
Summa	27	15	42

b) Geschlecht:

Geschlecht	Art		Summa
	parenchymatöser	Gallengangskrebs	
männl.	17	4	21
weibl.	4	4	8
ohne Notiz	6	7	13
Summa	27	15	42

An dieser Tabelle kann man sogleich ersehen, daß nach beiden Statistiken das Prädilektionsalter für das parenchymatöse Karzinom etwas jünger ist als für das Gallengangskarzinom. Zweitens ist es bei unserer Statistik auffallend, daß der Gallengangskrebs, zwar ebenso seltener wie bei E g g e l , nur jenseits des 40. Lebensjahres beobachtet worden ist, wie es für das Karzinom im allgemeinen angenommen wird, während die parenchymatöse Form auch bei uns und zwar relativ häufiger im jugendlichen und Kindesalter zur Wahrnehmung kommt. Ja wir haben neuerdings 4 Fälle von parenchymatösem Leberkrebs resp. Adenom im Kindesalter (3 Fälle in unserem Pathologischen Institut zu Tokyo, 1 Fall von Dr. H. N a k a m u r a aus dem Pathologischen Institut zu Kyoto) hintereinander zu beobachten Gelegenheit gehabt. Von diesem primären Leberkrebs im kind-

¹⁾ Zieglers Beitr. Bd. XXX Heft 3, 1901.

c) Befunde in der Leber:

Befunde der Leber	Art		Summa
	parenchymatöser	Gallengangskrebs	
mit Zirrhose	1. genuine atroph. Zirrh.	14 (inklusiv #)	5 19
	2. syphilitische interst. Hepat.	2	3
	3. Cirrhose cardiaque u. Endophlebitis obl. d. Vv. hepaticae	3	— 3
	4. Schistosomiasis japonica..	1	(1) 1 × (gleichzeitig in einem Fall) (2) 2
	5. Distomiasis hepatis	1 (# gleichzeitig mit Zirrhose)	(2) × + × 1
	6. Cholelithiasis hepatis.....	—	1
	7. Angiocholitis et Periangularcholitis proliferans	—	6 6
	8. Bindegewebszunahme leichten Grades, Natur unklar	—	1 1
	9. nichts besonderes	1	— 1
	10. braune Atrophie mit leichter Induration	2	— 2
	11. Embryonalanlage	4	— 4
Summa		27	15 42

Nun möchte ich unsere Statistik mit derjenigen von Eggel vergleichen:

Alter	a) Art:			
	parenchymatöser Krebs		Gallengangskrebs	
	Berichterstatter			
	Eggel	Yamagiwa	Eggel	Yamagiwa
1–10	1	2	1	—
11–20	2	1	—	—
21–30	7	2	2	—
31–40	12	5	2	—
41–50	13	2	2	3
51–60	28	9	1	4
61–70	22	—	4	1
über 70	8	—	1	—
ohne Notiz	—	6	—	7
Summa	93	27	13	15

lichen Alter hat Philip¹⁾ 29 Fälle aus der Literatur zusammengestellt und er hat darunter 12 sichere, 10 wahrscheinliche und 7 unsichere Fälle unterschieden. Nach seinem Zitat ist die parenchymatöse Natur nur an dem Fall VI (Kapillarstroma) und Fall XI (Gallensekretion) überaus deutlich zu ersehen. An der Leber-

¹⁾ „Über Krebsbildungen im Kindesalter.“ Ztschr. f. Krebsforschung Bd. V, 1907, S. 356.

zellenähnlichkeit allein in sehr vielen Fällen kann man aber sich nicht so leicht davon überzeugen, ob die betreffenden Fälle wirklich parenchymatösen Ursprungs sind. Dagegen sind die neuerdings von uns (Yamagawa 1. Fall: 1 j. Mädchen, 2. Fall: Kind von unbekannter Herkunft; Honda's Fall: 5 J. 5 M. altes Mädchen; Nakamura's Fall: 1½ j. Mädchen) und auch von Wegelin (5 J. 5 M. alter Knabe) und Hippel (1½ j. Mädchen) beobachteten kindlichen Fälle durch die Berücksichtigung des Kapillarstromas ohne Zweifel, dem Leberzellenadenom resp. Adenokarzinom angehörig.

Berichterstatter	Art:			
	parenchymatöser Krebs		Gallengangskrebs	
	Geschlecht		männlich	weiblich
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Yamagiwa	17 (80,95 %) ohne Notiz: 6	4 (19,05 %)	4 (50,0 %) ohne Notiz: 7	4 (50,0 %)
Eggel	65 (68,4 %)	30 (31,6 %)	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)

In bezug auf das Geschlecht findet man zwischen beiden Statistiken soweit eine Übereinstimmung, als das parenchymatöse Leberkarzinom weit häufiger beim männlichen Geschlechte vorkommt, während der geschlechtliche Unterschied in der Frequenz beim Gallengangskrebs nicht bedeutend ist, sodaß der letztere nach mir bei beiden Geschlechtern gleich viel, nach Eggel 14,2 % mehr beim weiblichen Geschlecht beobachtet worden ist. Demgegenüber ist der Zahlenunterschied zwischen beiden Geschlechtern beim parenchymatösen Karzinom nach mir fast über viermal, nach Eggel etwas mehr als doppelt so groß beim männlichen Geschlecht. Wenn man nun die beiden Tatsachen in Erwägung zieht: 1. daß das 40. bis 60. Lebensjahr auch beim parenchymatösen Leberkarzinom das am meisten prädisponierte Alter darstellt, obgleich diese Form auch im jugendlichen kindlichen Alter, ja bei dem Neugeborenen selbst selten zur Beobachtung kommt, während der Gallengangskrebs hauptsächlich jenseits der 40er Jahre, besonders nach unserer Statistik ausschließlich nach dem 4. Dezennium beobachtet worden und kein Fall vor diesem Alter notiert ist; 2. daß das parenchymatöse Leberkarzinom weit häufiger beim männlichen Geschlechte wahrgenommen wird, während der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern in bezug auf die Häufigkeit des Gallengangskarzinoms nicht auffallend groß ist, und wenn man dazu noch unter 35 kindlichen Fällen von primärem Leberkarzinom resp. Adenom, Adenokarzinom (d. h. 29 von Philipp zusammengestellten sicheren, wahrscheinlichen und unsicheren Fällen aus Zellen vom leberzellenähnlichen Charakter und 4 unseren Fällen, je 1 Fall von Wegelin und Hippel sicher parenchymatösen Leberkarzinoms) 14 Mädchen und 15 Knaben außer den 6 Fällen ohne Notiz vom Geschlecht vertreten findet, d. h. fast ebensoviel bei beiden Geschlechtern, also einen ganz auffallenden Kontrast zu der weit größeren Häufig-

keit des Leberzellkarzinoms der Erwachsenen beim männlichen Geschlecht, selbst wenn die kindlichen Fälle mitgerechnet sind (nach Eggel: männlich 65 : weiblich 30; nach Yamagawa: männlich 17 : weiblich 4), so wird man leicht begreifen können, daß eine erworbene Veränderung in der Leber bei der Genese des parenchymatösen Leberkrebses schwerwiegender ist, als die angeborene Anlage; damit stimmt unsere Erfahrung der größten Häufigkeit der Koexistenz der Zirrhose mit dem parenchymatösen Leberkrebs, Hepatoma überein, was an der folgenden Tabelle klar zutage tritt.

c) Beziehung zur Zirrhose:

Berichterstatter	Art				Summa	
	parenchymatöser Krebs		Gallengangskrebs			
	Zirrhose		mit	ohne		
	mit	ohne	mit	ohne		
Eggel	57 (86,4 %)	9 (13,6 %)	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	74	
Yamagawa	20 (74,75 %)	7 (25,25 %)	7 (46,7 %)	8 (53,32 %)	42	

N.B. Unter Zirrhose ist hier jede diffuse oder allgemeine interstitielle Hepatitis gemeint, also nicht nur Alkohol-, oder Biliärzirrhose!

Wir finden auch beim parenchymatösen Leberkrebs häufiger Fälle mit Zirrhose, aber mit einem niedrigeren Prozentsatz (74,75 %), als in Eggels Statistik (86,4 %), während wir beim Gallengangskrebs im Gegensatz zu der letzteren viel mehr Fälle ohne Zirrhose namentlich 53,32 % anstatt 37,5 % bei Eggel haben.

II. Beziehung des parenchymatösen Leberkarzinoms, „Hepatoms“, zu der Stauungsinduration. Im Referate der Arbeit Dr. Kikas (Kapitel I) wird man schon gelesen haben, daß die Stauungsinduration als eine präkarzinomatöse Veränderung nächst der genuinen atrophischen Zirrhose eine wichtige Stelle einnimmt (2 Fälle von leichter Stauungsinduration bei der braunen Atrophie und 2 Fälle von einer starken Stauungsinduration infolge der Obliteration der Vv. hepaticae d. h. 4 Fälle = 14,81 % unter 27 Fällen von parenchymatösem Leberkrebs).

Über die Obliteration der Lebervene hat schon Dr. M. Nagayo aus unserem Pathologischen Institut 4 Fälle veröffentlicht¹⁾ und im ganzen etwa 10 Fälle von Endophlebitis obliterans von Vv. hepaticae sind bis jetzt in unserem Pathologischen Institut zur Sektion gekommen. In 3 unter diesen 10 Fällen haben wir das parenchymatöse Leberkarzinom mitbeobachten können, indem bei allen solchen Fällen gewöhnlich bedeutende knotige Hyperplasie sich zu entwickeln pflegt, welche somit einen Mutterboden zur Entstehung des parenchyma-

¹⁾ „Über die Obliteration der Hauptstämme der Lebervenen und der unteren Hohlvene im hepatischen Abschnitt derselben.“ Mitteil. d. med. Fak. d. kais. jap. Univ. zu Tokyo Bd. IX Heft 1 1909.

tösen Leberkrebses liefert. Bemerkenswert ist noch dabei, daß die Stauungsinduration in diesen 3 Fällen (Kikas Fälle VII und XVI, mein neuer Fall Nr. 3) infolge der Lebervenenobliteration entstand und gleichzeitig eine Klappenbildung, Stenoseditatation an der V. cava inferior vorgefunden wurden. Es seien deshalb diese 3 Fälle kurz referiert:

Kikas Fall VII: Museumspräparat mit der Diagnose: „Primärer Leberkrebs“ ohne Angabe der Herkunft. Hauptgeschwulst sitzt in der mittleren Partie des rechten Lappens. Geschwulstthrombose in den Portalästen, Metastasen dementsprechend in beiden Lappen. Im ganzen schwammig aussehender Tumor, ist in der alten zentralen Zone derb schwielig, was etwas ungewöhnlich ist, aber sonst mit dem gewöhnlichen parenchymatösen Leberkrebs übereinstimmt. Interessant war in diesem Fall das Vorhandensein von einer substitutionellen interstitiellen Bindegewebszunahme infolge von Endophlebitis obliterans der Venae hepaticae und ihrer peripherischen Äste bei der hochgradigen Stenose der V. cava inf. dicht oberhalb der Einmündung von drei Lebervenen aus beiden Lappen in die letztere. Stauung, Degeneration, Nekrose und Schwund des Leberparenchyms im Zentralteil der Acini haben hier auch vikarierende Hyperplasie der äußeren Zone der Acini verursacht.

Kikas Fall XVI: Es war der Fall, wobei Kikas Übergangsbilder der hyperplastischen Leberzellen in Geschwulstzellen direkt nachweisen konnte. Es betraf einen 28 jährigen Bauer mit der klinischen Diagnose: Lebersyphilis und Obliteration der V. cava inf. (?). Bemerkenswert ist in der Anamnese die Tatsache, daß der Pat. seit ungefähr dem 12. Lebensjahr von Zeit zu Zeit über Atembeschwerden, Herzklopfen und Anasarka der unteren Extremitäten zu klagen pflegte. Seit dem 15. Lebensjahr ungefähr ist die Dilatation und Verschlängelung der oberflächlichen Vene an der vorderen Bauchwand bemerkbar geworden. Im Juli 1908 soll der Pat. mit der allmählich zunehmenden Auftreibung der Bauchwand und anderer Symptome einen fast handtellergroßen Tumor im Epigastrium hindurchgefühlt haben. Trotz der Behandlung in der Klinik des Herrn Prof. Aoyamas ist der Pat. unter Zunahme aller Symptome am 5. Oktober gestorben. Anatomische Diagnose nach der am selben Tage vorgenommenen Sektion heißt: Primärer Leberkrebs, Metastasen in der Leber und Gallenblasenwand, Geschwulstthrombose d. V. portae, Bildung einer abnormen, halbmondförmigen Klappe an der Wand der V. cava inf. dicht oberhalb der Einmündung von Sinus f. Vv. hepaticae in V. cava, deren hochgradige Stenose am Sinus, Stenose und Obliteration der Vv. hepaticae an der Einmündung in den Sinus, Dilatation und Wandverdickung der V. cava inf. unterhalb der Stenose; leichter Ikterus; Stauungsmilz; Gastroenteritis cyanotica; Aszites; Anasarka des Hodensacks und der unteren Extremität, starke Füllung und Schlängelung der subkutanen Venen an der vorderen Brust- und Bauchwand; Parasitismus des Distomum spatulatum; sklerotische Platte an dem Mitralsegel usw. An den Schnitten der stark verunstalteten etwas an Volumen reduzierten Leber konnte der Verfasser Dilatation der V. centralis, Stauung im Zentralteil der Acini, Bindegewebszunahme im Gebiete der Lebervene, besonders im Zentralteil der Acini, knotige Hyperplasien, multiple Entstehung des parenchymatösen Adenokarzinoms konstatieren.

Mein Fall Nr. 3: Eine 38jährige Frau, sitzende Lebensweise. Seit 1½ Jahren hat die Patientin eine taubeneigroße Geschwulst im rechten Hypochondrium hindurchführen können. Anatomische Diagnose: Parenchymatöser Leberkrebs, Metastasen in beiden Lungen, hämorragischer Aszites, allgemeine Anämie, Endophlebitis der Vv. hepaticae, Klappenbildung der V. cava inf. am Sinusteil, hochgradige Dilatation derselben unterhalb dieser Klappenbildung, Cirrhose cardiaque usw.

Die Klappe ist dünn membranös, wodurch das Lumen der V. cava infer. bis zu einer zentralen, schlitzartigen Öffnung fast vollständig verschlossen ist; infolgedessen eine starke Dilatation der V. cava inferior und Bildung von mächtigem Kollateralkreislauf durch die sonst

kleinen Lebervenenäste in diesem Gebiet, so daß eine der letzteren kleinfingerdick geworden ist, unterhalb dieser Klappe sich wahrnehmen ließ.

Ich erkläre diesen interessanten Befund bei den angeführten 3 Fällen folgenderweise:

Klappenbildung und Stenose an der V. cava infer. sei primär und angeboren. Es folgt wegen der Stauung im Lebervenensinus eine thrombotische Obliteration der Lebervenenstämme, welche wieder eine hochgradige zyanotische Induration der Leber, und weiter knotige Hyperplasie nach sich zieht. Auf dieser letzteren als Matrix entsteht endlich das parenchymatöse Leberkarzinom, sozusagen als das letzte Glied der Erscheinungsreihen. Mein 3. Fall im öfters erwähnten Aufsatz: „Über die knotige Hyperplasie und Adenome der Leber“ bildet wahrscheinlich einen Übergang der knotigen Hyperplasie in das parenchymatöse Adenom, welches in der Leber mit Stauungsinduration entsteht. Die Krebsentwicklung bei Fällen von Rosenblatt und Eppinger darf nach Nagayo nicht direkt als Folge der übermäßigen Regeneration in der Stauungsleber aufgefaßt werden, da bei beiden Fällen eine gleichzeitige und wahrscheinlich primäre Zirrhose zu finden war¹⁾.

III. Embryonale Anlage. Damit meine ich nicht etwa zu Karzinom veranlagte Zellen oder karzinomatöse Konstitution einer gewissen Anzahl von Zellen, sondern es soll hier so viel heißen, als ein persistierendes, noch nicht ganz oder unvollkommen differenziertes Embryonalgewebe Grundlage für die Entstehung des parenchymatösen Leberadenokarzinoms werden kann.

Meine zwei interessanten kindlichen Fälle, welche ich im April vorigen Jahres (1910) in der Sitzung der pathologischen Abteilung vom III. Japanischen medizinischen Kongreß zu Osaka demonstriert und später in „Gann“ (Jahrg. IV, H. 1 bis 2) kurz beschrieben habe, sind kurz folgende:

Der 1. Fall: Eine für das Alter relativ große Leber bei einem einjährigen Kinde. Mutter soll die Vergrößerung der Lebergegend seit dem 5. Lebensmonat bemerkt haben. Auf dem Transversaldurchschnitte der außen nicht viel auffallenden, nur zu großen Leber sieht man viele blutrote, rundliche Herde von verschiedener Größe mit markigweicher Beschaffenheit in dem bräunlich-rötlichen Lebergewebe. Dieser sarkomatös aussehende Herd bestand hauptsächlich aus einer adenokarzinomatösen Geschwulstmasse. Die Parenchymzelle ist ganz leberzellenähnlich, nur etwas kleiner. Die trabekuläre Anordnung dieser polygonalen Zellen, und das Verhältnis der letzteren zu dem umspinnenden meist unvollkommen gefüllten oder leeren Kapillarnetz, ferner das Vorhandensein von feinen, von den Geschwulstzellen umschlossenen interzellulären (intra-azinösen) Lumina berechtigen die mikroskopische Diagnose von parenchymatösem Adenokarzinom. In diesen Herden befinden sich aber noch Knochengewebsinseln zerstreut, welche keine Osteoblastenreihe an der Randzone zeigen. Ferner bemerkt man hier und da eine ganz spärliche Beimengung von gallengangartigen Zellsträngen aus kubischen kleinen, blassen Zellen mit einem intensiv gefärbten Kern. Eine strahlige Anordnung der trabekulären Zellstränge kann man beim Fehlen der Zentralvene nirgends finden. Dafür trifft man viele hämangiomatös dilatierte Gefäße, so daß die Geschwulst makroskopisch als hämorrhagisches Sarkom diagnostiziert wurde.

¹⁾ a. a. O. S. 53.

Der 2. Fall stammt auch von der hiesigen Kinderklinik. Während aber das Präparat im Museum aufbewahrt war, ist die Etikette verloren gegangen. Ebéfalls relativ große Leber, von außen betrachtet nichts Besonderes, zeigt auf dem Transversaldurchschnitt schon deutlich sichtbare grünliche Knocheninseln im linken Lappen, sonst zahlreiche rundliche, teilweise bräunlich gefärbte Herde in beiden Lappen (Präparat war in M ü l l e r scher Flüssigkeit lange aufbewahrt).

Das mikroskopische Bild ist hier komplizierter, als im 1. Fall, womit es jedoch in der Leberzellenähnlichkeit des Geschwulstparenchyms, in dem Umsponnensein der Zellstränge oder -haufen vom leeren Kapillarnetz und in der Bildung von Rosetten übereinstimmt.

Die letzteren sind hier aber viel deutlicher und größer und gallenhaltig; auch die Parenchymzellen sind größer und mehr noch zylindrisch, deren Protoplasma jedoch ganz so wie die erwachsenen Leberzellen durch Eosin sich deutlich rötlich färbt, während auch hier und zwar meist im Zentralteil der Herde gruppiert befindliche Gallengangsepithelien klein und blaß, aber ihre Kerne intensiver gefärbt sind. In allen Herden ist also diese Geschwulstmasse mit dem leberzellenartigen Charakter überwiegend, welche dadurch ausgezeichnet ist, daß die Zellen bei dem Besitz von Leberzellennatur (Beschaffenheit des Protoplasmas, Gallensekretion) mehr zylindrisch sind und ein deutliches kanalartiges Lumen begrenzen, d. h. eine Ähnlichkeit mit dem Gallengangsepithel noch beibehalten. Es ist sehr interessant, daß diese Parenchymzellen schon sekretionsfähig sind, während jene blassen, kleinen gallengangsepithelartigen Zellstränge im Zentralteil der Herde noch keine Galle führen, so daß man auch bei einem etwas hyperplastischen Teil solcher kleinen Zellgruppe auch einen deutlichen Unterschied von dem daneben stärker wachsenden leberparenchymatösen Geschwulstanteil erkennen kann. Meist zwischen den Herden gewissermaßen als Septa wird spindelzelliges oder schleimiges Gewebe vielfach mit dem Knochengewebe beigemengt vorgefunden, welches keine Osteoblastenreihe an der Randzone trägt.

Aus dem mikroskopischen Befunde dieser beiden seltenen, recht lehrreichen Fälle habe ich damals den Schluß gezogen, daß es sich in beiden Fällen um ein parenchymatoses Adenokarzinom handelt, welches sich auf der Basis des seltenen Teratoms aus dem Embryonalüberbleibsel des Leberwulst entwickelt haben muß. Und zum Schluß habe ich nach der Erkenntnis der erwähnten kindlichen Geschwülste der Leber behauptet: 1. Für die Entscheidung der kongenitalen Natur der betreffenden Fälle von primärem Leberkrebsadenokarzinom seien beweiskräftig: a) Vorhandensein von Überresten des Embryonalgewebes, wie hier Knochen-Schleim-, spindelzelliges usw. dem indifferenten Mesenchym angehöriges Gewebe innerhalb der Geschwulst, b) auch der Nachweis von gallengangartigem Gewebe im Zentralteil der Herde aus den jungen Leberzellen. Ferner seien noch dabei berücksichtigenswert: die unvollkommene Füllung des Kapillarnetzes bei einer teilweise hämangiomatösen Dilatation; Kleinheit der Geschwulstzellen, Abgekapselt- und tief von der Oberfläche Hineingezogensein des Hauptherdes, Glykogenreichtum in allen Zonen, endlich auch das jüngere Alter. Den negativen Befund sonstiger Veränderungen werde ich jetzt noch hinzufügen! 2. Weil die Gallengangsepithelien und Leberzellen in dem adenokarzinomatösen Geschwulstherde aus einer teratoiden Anlage bei der kindlichen Leber selbst, in ihrem Charakter sich ganz deutlich verschieden verhalten, so kann man eine Differentialdiagnose zwischen dem Gallengangskrebs und parenchymatösen Leberkarzinom nicht schwer aufstellen. 3. Aus dem Befunde, daß embryonale Leberzellen, hier vertreten durch Parenchym-

zellen im Adenokarzinom aus einer teratoiden Anlage der kindlichen Leber, in ihrer zylindrischen Gestalt und deutlichen reichlichen Rosettenbildung noch dem Gallengangsepithel ähnlich sind, dagegen in ihrer Fähigkeit der Gallensekretion, in der stärkeren Affinität des Protoplasmas zu Eosin, in ihrem typischen Verhältnis zu dem Kapillarnetz schon den erwachsenen Leberzellen gleichen, kann man die viel bestrittene Rosettenbildung innerhalb des parenchymatösen Leberkarzinoms einfach als Rückschlag, d. h. Wiederzutreten des jüngeren resp. embryonal einmal schon durchlaufenen Zustandes der Leberzellen betrachten, sodaß das betreffende primäre Leberkarzinom wegen der Rosettenbildung nicht als aus Gallengangsepithel oder aus indifferentem Leberepithel entstanden gedacht zu werden braucht. Einen ganz ähnlichen Fall bei einem 1½ j. Mädchen hat Dr. H. Nakamura, a.-o. Prof., aus dem Pathologischen Institut zu Kyoto im April d. J. (1911) in der ersten Jahresversammlung der Japanischen pathologischen Gesellschaft zu Tokyo mitgeteilt¹⁾.

Auch Hippels Fall bei einem 1½ j. Mädchen²⁾: „Zur Kenntnis der Mischgeschwulst der Leber“ glaube ich nach der Prävalenz des Adenomgewebes hier anreihen zu können, obgleich Hippel den Tumor „als eine kongenitale Mischgeschwulst“ bezeichnet hat. In seinem Fall findet man Knorpelgewebe anstatt Knochengewebe in meinen Fällen, auch viele Epithelperlen, die wir auch bei unserem Fall Nr. 2 später ausfindig machen konnten. In bezug auf die Erklärung von der Entstehungsweise von Knorpel (resp. Knochen bei mir) und Epithelperlen stimme ich seiner Meinung vollkommen bei: „Es handelt sich um eine primäre Störung in der Entwicklung der Leberanlage, welche zu dieser exzessiven Geschwulstbildung führte. Gleichzeitig haben sich in der oben angegebenen Weise innerhalb dieser Geschwulst durch Metaplasie jene scheinbar heterotopen Gewebeelemente, Plattenepithel mit Verhornungen und Knorpelgewebe, entwickelt“ (S. 305).

Weiter der von Hippel zitierte Fall bei einem 9 Monate alten Säugling von Philip³⁾ soll auch ein parenchymatöser, adenomatöser Tumor aus dem r. Lappen sein, welcher auch Knorpelgewebe enthielt.

Wir haben also bis jetzt 5 Fälle von kindlichem parenchymatösen Leberadenom resp. Adenokarzinom mit einem Embryonalüberbleibsel (überschüssiger Anlage des Mesenchymgewebes, aus welchem auf dem metaplastischen Wege

¹⁾ „Gann“ Jahrg. V H. 1.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 201 H. 3 (September) 1910.

³⁾ „Zwei interessante Fälle von bösartigen Neubildungen bei kleinen Kindern.“ Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 68, 1908.

Knochen-, Knorpelgewebe sich entwickelt hat) kennengelernt. Nach der Erkenntnis dieser Fälle bin ich davon überzeugt, daß ein kleiner Teil von parenchymatösem Leberkrebs ähnlich wie Augengliom auf einer Embryonalanlage entsteht und im kindlichen Alter vorkommt¹⁾. Warum nun der embryonale Überrest als eine überschüssige Anlage bei den 5 angeführten Fällen sicher nachgewiesen ist, aber in den meisten Fällen nicht mehr eruiert werden kann, dafür kann man sich zwei Möglichkeiten vorstellen: 1. Überwuchertwerden desselben von einem zum Geschwulstgewebe entwickelten Gewebsanteil; 2. Kleinheit der überschüssigen Anlage. In beiden Fällen kann die letztere bald zur Druckatrophie, teils wegen der mächtigen Proliferation der Geschwulst, teils durch das physiologische Wachstum des normalangelegten Gewebes in der Umgebung, endlich zum Schwund gebracht werden. So könnte man auch den parenchymatösen Leberkrebs bei seltenen Fällen im kindlichen, jugendlichen Alter ohne nachweisbare Embryonalreste, während der Wachstumsperiode, auch im reifen Alter selbst ohne jegliche präkarzinomatöse Veränderung als auf der Basis der Embryonalanlage wegen der Störung des Wachstumsgleichgewichts aus den wachstumsfähigen embryonalen oder kindlichen Leberzellen (nicht aber aus den karzinomatös angelegten Embryonalzellen) entstanden denken.

III. Meine Anschauung über das parenchymatöse Leberkarzinom („Hepatom“).

1. Beziehung zwischen den knotigen Hyperplasien, dem Leberzellenadenom, -adenokarzinom und -karzinom. Wie viele Autoren möchte ich nach der eigenen Überzeugung eine innige Beziehung einerseits zwischen dem Adenom und Karzinom aus Leberzellen, andererseits zwischen dem ersten und den hyperplastischen Knoten statuieren, so daß ich glaube, das Karzinom soll auch hier nicht von Antang an als Karzinom entstehen²⁾, sondern jedesmal erst adenomatöse Vorstadien durchlaufen. Indessen, es muß festgehalten werden, daß die meisten hyperplastischen Knoten für ewig sich mit ihrem Schicksal im Fortbestehen als solche oder im Verfallen in Degeneration begnügen müssen, ferner daß das Adenom in sehr vielen Fällen immer als das Rokitansky sche Adenom seinen gutartigen Charakter bewahren kann. Anders ausgedrückt, das parenchymatöse Leberkarzinom entsteht jedesmal erst

¹⁾ Mit dem Unterschiede, daß dort beim Augengliom embryonale Neuroepithelien selbst sich zum Geschwulstparenchym entwickeln, während wir hier beim Hepatoma überschüssige Anlage nur als Störer des Wachstumsgleichgewichts gelten lassen, aber wir nicht wissen, ob die Geschwulstzellen sich aus den innerhalb von der oder um die Anlage liegenden Leberzellen entwickeln.

²⁾ Darüber habe ich in zwei Mitteilungen über den Magenkrebss und adenomatösen Magenpolyp („Beiträge z. Kenntnis der Histogenese des Karzinoms“ — I. Mitteil., Gann, Jahrg. I Heft 1; II. Mitteil. ebenda Jahrg. II Heft 1) zum wiederholten Male auseinandergesetzt.

als adenomatöses Gebilde und wandelt sich allmählich in Adenokarzinom, typisches und endlich atypisches Karzinom um, was aber nicht besagt, daß jedes Adenom resp. alle hyperplastischen Knoten als Vorstadium des Karzinoms betrachtet werden sollen, sondern daß gewisse Fälle von Adenom resp. knotigen Hyperplasien allein unter den uns noch unbekannten Bedingungen sich entdifferenzieren und Karzinom werden können. Daß diese Behauptung nicht gewagt ist, sondern der Wahrheit entsprechen muß, dafür sprechen folgende Tatsachen:

a) Knotige Hyperplasien lassen sich dem makroskopischen wie mikroskopischen Bilde nach schwer oder kaum von dem sogenannten „echten“ Leberadenom unterscheiden, wenn sie auch gewöhnlich derartige Entwicklung nicht erreichen, daß sie die Bezeichnung von einem Adenom verdienen.

b) Das gleichzeitige Vorkommen von knotigen Hyperplasien in der Leber mit dem parenchymatösen Adenom resp. Karzinom.

c) Beobachtung vom Übergangsbild der knotigen Hyperplasien in Adenom (obgleich es in seltenen Fällen möglich ist).

d) Vorhandensein von reinem typischen parenchymatösen Adenom.

e) Reichliche Fälle von parenchymatösem Adenokarzinom, welche bald ein mehr noch adenomatöses, bald dagegen ein schon mehr karzinomatöses Bild zeigen, also nicht rein sind und somit verschiedenartiges Durch- und Nebeneinander teils adenomatöser, teils karzinomatöser Struktur in tausendfältiger Stufenfolge zur Schau tragen.

f) Weiter Fälle von typischem parenchymatösen Leberkarzinom, an welchem man nur noch Kapillarnetz als Stroma unter dem Zeichen des Leberzellenadenoms überall nachweisen kann, während die Geschwulstzellen haufenweise gruppiert liegen, also mehr einen Alveolarbau anstatt der trabekulären Anordnung gewähren, von mehr irregulärer Form und Größe sind, auch keine Gallensekretion zu eruieren und keine Rosettenbildung mehr wahrnehmbar sind.

g) Endlich atypische Fälle von parenchymatösem Leberkrebs, wobei außer der stets zunehmenden Anaplasie nach v. H a n s e m a n n das für die betreffende Form von primärem Leberkrebs charakteristische Kapillarnetz als Stroma selbst hier und da, oder sogar fast überall in lockerfaseriges — dickes Bindegewebsstroma umgewandelt ist, so daß eine Differentialdiagnose notwendig werden kann.

h) Immer noch eine Beimischung vom adenokarzinomatösen Bild in irgend einer Stelle auch bei den Fällen sub f) und g).

2. Einteilung des primären Leberkrebses. Diese atypischen Fälle des parenchymatösen Leberkarzinoms (wie sub g oben), insbesondere solche, in welchen man bei der fibrösen Umwandlung des Kapillarnetzes als Stroma teilweise oder in den meisten Partien reichliche Entwicklung von Rosetten, und zwar in drüsenschlauchartiger Gestalt wahrnimmt, sind es nämlich, welche uns bei der Einteilung des primären Leberkrebses immer eine große Schwierigkeit bereiten. So wird jetzt noch eine genetische Einteilung des primären Leberkrebses

nicht streng durchgeführt, so daß eine richtige Unterscheidung des Leberzellen- und des Gallengangsadenoms, -adenokarzinoms und -karzinoms gewissermaßen als unmöglich betrachtet zu werden scheint. Nach meiner Überzeugung ist es jedoch keineswegs der Fall; bei jedem primären Leberkrebs kann man seine Genese, ob er aus den Leberzellen oder aus dem Gallengangsepithel stammt, richtig und sicher feststellen, was im nächsten Kapitel erörtert werden wird. Demnach scheint es mir, daß jede Klassifikation des primären Leberkarzinoms außer der genetischen überflüssig und verfehlt ist; denn die Nomenklatur der Geschwülste, nach meinem Dafürhalten, ist auch hier am vorzüglichsten, wenn sie zugleich ihre Genese oder Herkunft der Geschwulstzellen ausdrücken kann. Wenn also Bezeichnungen wie *Cancer nodulaire*, -massif, -avec cirrhose nach H a n o t - G i l b e r t ganz praktisch und makroskopisch-objektiv gewählt und deshalb als eine kurze Beschreibung der betreffenden Lebergeschwülste zu betrachten sind, so kann man darunter doch gar nicht verstehen, ob es sich um eine Epithelialgeschwulst aus dem Leberparenchym oder aus dem Wandepithel der Gallengänge handelt. Auch E g g e l s Klassifikation des primären Leberkarzinoms in *Carcinoma solidum* und *Carcinoma adenomatosum* ist nicht zutreffend; denn es gibt keine scharfe wesentliche Grenze zwischen dem Adenom und Karzinom nach der Struktur wenigstens und jedes Leberkarzinom ist in seinem Anfangsstadium adenomatös, das sog. adenomatöse Karzinom kann auch solid sein (viele Fälle von parenchymatösem Adenom) oder solid werden (karzinomatös). Also E g g e l s Einteilung deutet nur die gegenwärtige Struktur der betreffenden Lebergeschwülste bei der Untersuchung an, welche aber im früheren oder späteren Stadium eine ganz oder mehr oder weniger verschiedene Beschaffenheit zeigen kann. Übrigens hat E g g e l diese Einteilung auf beide auch von ihm angenommenen Hauptformen des primären Leberkarzinoms, das parenchymatöse und Gallengangskarzinom anwenden wollen, aber nicht zur Trennung der beiden. W e g e l i n¹⁾, der unbekannt mit meiner Publikation auch wie ich auf das Kapillarnetz als Stroma den größten Wert gelegt hat, unterscheidet *Carcinoma alveolare* und *Carcinoma adenomatosum*. („Das Adenokarzinom der Leberzellen ist gekennzeichnet durch ein Stroma, das analog demjenigen des Lebergewebes nur aus Kapillaren besteht. Der gewöhnliche primäre Leberkrebs dagegen besitzt ein Stroma aus faserigem Bindegewebe und erhält dadurch einen alveolären Bau, wie er für das ausgebildete Karzinom als typisch gilt.“) Ob er damit Leberzellenkarzinom (sein *Carcinoma adenomatosum*) und Gallengangskrebs (sein *Carcinoma alveolare*) unterscheiden will, oder aber ob er unter dem *Carcinoma alveolare* resp. seinem „gewöhnlichen primären Leberkrebs“ jegliches Karzinoma versteht, welches Alveolarbau und faserig-bindegewebiges Stroma hat, ohne Frage nach der Herkunft der Geschwulstzellen, weiter ob er glaubt, daß das primäre Leberkarzinom aus den Leberzellen immer seine adenomatöse Struktur mit dem Kapillarnetz als Stroma fest beibehält, ist mir nicht klar.

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 179 S. 125, 1904.

Jedentalls wäre es viel einfacher und leicht verständlich, wenn er auf seine Einteilung verzichtet und nur hervorgehoben hätte, daß ein Kapillarnetz als Stroma für das Leberzellenkarzinom, aber ein Bindegewebsstroma für den Gallengangskrebs charakteristisch sei. M. Goldzieher und Zoltán von Bokáy wollen neuerdings die primären Leberkrebse auf histologischer Grundlage am zweckmäßigsten in die zwei Hauptgruppen der cholangozellularen und hepatozellularen Karzinome sondern, und sie haben in dem Gallengangskrebs wieder drei Typen unterschieden, ganz so wie es Kikka seinerzeit auch getan hat, nur mit einem Unterschiede, daß die beiden Autoren für papilloadenomatöses Zylinderzellenkarzinom oder tubuläres Adenokarzinom der 1. Gruppe von Kikka die Bezeichnung von Basalzellenkrebs angewendet haben. Somit bin ich mit Eggel und den beiden Autoren in betreff der Einteilung des primären Leberkarzinoms in zwei Hauptformen ganz einverstanden, indem wir auch primäre Leberkrebse von dem genetischen Standpunkte aus in den parenchymatösen und Gallengangskrebs gesondert haben. Und ich möchte die Bezeichnung: „Hepatoma“ für die parenchymatöse Form, „Cholangioma“ für den Gallengangskrebs empfehlen und bei beiden typische (adenomatöse) und atypische (karzinomatöse) Fälle unterscheiden.

3. Kapillarnetz als Stroma. Mit der zunehmenden Anaplasie vermindert sich die Leberzellenähnlichkeit der Geschwulstzellen immer mehr und ihre trabekuläre Anordnung verwandelt sich dementsprechend in vielfach unregelmäßige Gruppierung der Zellen oder in den Alveolarbau; Fähigkeit der Gallensekretion geht auch allmählich verloren, erwartete Übergangsbilder werden nur als Glücksfall äußerst selten beobachtet. Am längsten bewahrt dabei das parenchymatöse Leberkarzinom unter den Eigenschaften seines Muttergewebes, der Leber, das innige Verhältnis zu dem Kapillargefäß, welches ja im physiologischen Leberazinus intertrabekulär verteilt ist und Leberzellbalken von beiden Seiten begleitet. Man wird beim parenchymatösen Leberkrebs, „Hepatoma“, auch in alleratypischsten Fällen selbst Kapillarnetz als Stroma konstatieren können. Dieses Verhältnis habe ich, wie oben angedeutet, schon im Jahre 1901 in meinem Aufsatz: „Über die knotige Hyperplasie und Adenome der Leber“ ausführlich beschrieben und besonders hervorgehoben. Im folgenden sei die wichtige Stelle dem Wortlaut nach wiedergegeben:

„Wie man aus der Beschreibung meiner letzten drei Fälle (Fall 3: hochgradige Stauungsinduration der Leber mit der multiplen knotigen Hyperplasie bei einem 29 jähr. Schüler; Fall 4: Leberkarzinom in einer zirrhotischen Leber bei einem 52 jähr. Mann, Cancer avec cirrhose; Fall 5: Adenokarzinom der Leber mit einer leichten Bindegewebszunahme bei einem 49 jähr. Mann) ersehen wird, bedeutet das Kapillarsystem im Leberadenom (und in der Hyperplasie) mehr als das einfache Kapillargefäß innerhalb von Stroma bei den anderen Geschwülsten. Die hyperplastischen und hypertrofischen Geschwulstzellen (bzw. Leberzellen) stehen mit dem Kapillargefäß einerseits, mit dem intraazinösen Gallenwege andererseits

in einem innigen Verhältnis, was erst das parenchymatöse Leberadenom charakteristisch erscheinen läßt. Somit ist hier das Kapillarsystem ein unfehlbarer, integrierender Bestandteil. Also als ein unentbehrlicher Bestandteil des Leberadenoms (aus dem Parenchym) muß das Kapillargefäß, welches sich gewiß auch mit verlängert und vermehrt (Mitosen an den Endothelien) mehr gewürdigt werden, als es bisher geschah..... Diese äußerst innige Beziehung der Kapillargefäße zu den Geschwulstzellen zu konstatieren, ist deshalb auch praktisch für die Differentialdiagnose der hier besprochenen Kategorie des Leberadenoms (also parenchymatösen) von derjenigen Form aus den Gallengangsepithelien unumgänglich notwendig“¹⁾.

Seitdem haben unsere Kollegen in ihren kasuistischen Mitteilungen über das primäre Leberkarzinom resp. -adenom diese meine Ansicht bestätigt. Dr. H. I m a - m u r a hat besonders durch das Studium über die Vaskularisation der Geschwulstthrombose (beim Leberzellenkrebs) gerade die Fähigkeit der Geschwulstzellen, die Neubildung der Kapillargefäße anzuregen, beim parenchymatösen Leberkrebs auf das evidenteste nachgewiesen²⁾.

Der Verfasser läßt diese Gefäßneubildung im Geschwulstthrombus nicht bloß Ernährung der Geschwulstzellen ermöglichen, sondern auch eine Bedeutung für die Funktion (Gallensekretion) haben; denn die Geschwulstzellen in der Peripherie des solitären freien Geschwulstthrombus also dicht unterhalb der Endothelschicht sind immer gut genährt und zeigen bedeutende Wachstumsenergie (helle Zellen, Mitosen), während der zentrale Teil stets zur Degeneration und Nekrose geneigt ist; auch direkt an dem Kapillargefäß als Stroma liegende Zellen bei den großen Geschwulstmassen aus vielen Alveolen zeigen Mitosen; denn erstens die Beziehung des Kapillarnetzes als Stroma zu dem Geschwulstparenchym verhält sich ganz ebenso wie im parenchymatösen Adenom, in der knotigen Hyperplasie und normalen Leber, zweitens der Verfasser hat dazu überall jene Rosetten mit Gallenfarbstoff im von Geschwulstzellen umschlossenen Lumen innerhalb vom Geschwulstthrombus beobachten können.

Deshalb ist die Gefäßneubildung anregende Eigenschaft der Geschwulstzellen des parenchymatösen Leberkarzinoms mehr als solche der einfachen reichlichen Gefäßneubildung im bindgewebigen Stroma bei irgendeiner Geschwulst. Es geschieht hier die Neubildung

¹⁾ a. a. O. S. 73.

²⁾ a. a. O. S. 50 bis 51. „.....behauptet der Verfasser, daß die Vaskularisation der Karzinomzellenhaufen im Portalast auch wie überall durch die Sprossung der Endothelzellen der alten Gefäßwand geschieht, und zwar als den ersten häufigsten und wesentlichen Modus betrachtet der Verfasser eine unter der vorbereitenden Bildung von kapillargroßen Bluträumen aus dem alten Gefäßlumen sich entwickelnde Sprossung der Endothelzellen von der eng gegenüberliegenden Endothelialfläche (Taf. IV Fig. 5) oder von der blind endigenden Spitze an der Einziehung der kapillargroßen Bluträume (Taf. IV Fig. 3) oder von der Wand der kugelig erweiterten kanälchenartigen Einbuchtung (Taf. IV Fig. 4) an der Oberfläche des Geschwulstthrombus gegen das degenerativ-nekrotische Zentrum des letzteren und als den zweiten weit selteneren, unwesentlichen Modus eine solche Vaskularisation wie bei der Organisation des Fibringerinnsels. Dabei schließt der Verfasser die Möglichkeiten aus, daß die Geschwulstzellen beim Eindringen ins Gefäßlumen auch Kapillargefäße mitbringen und daß Kapillarsprossen von den Vasa vasorum erzeugt werden.“

der Kapillargefäße nach dem Typus des Muttergewebes ganz gesetzmäßig, weshalb man unseren parenchymatösen Leberkrebs wegen dieser Gefäßneubildung anregenden Eigenschaft durch das Attribut von „angioplastisch“ nicht deutlich genug auszeichnen kann. Eher möchte ich für das so charakteristische Adenom resp. Adenokarzinom und Karzinom aus dem Leberparenchym die Bezeichnung von „Hepatoma“ empfehlen!

Nach demselben Gesichtspunkt wie *Imamura* hat *Wegelin* die Herkunft des Stromas in den Lungenmetastasen in einem Falle von parenchymatösem Leberkrebs, seinem Adenokarzinom der Leber bei einem 5½ jährigen Kinde erklärt:

„Mir scheint daraus hervorzugehen, daß das Stroma in diesen Metastasen neugebildet ist und zwar ganz nach dem Typus der normalen Leberkapillaren. Wir können also den Tumorzellen die Fähigkeit zuschreiben, das Endothel des Gefäßes, in dem sie stecken bleiben, zur Bildung von Kapillaren anzuregen“¹⁾.

Übrigens hat dieser Autor, ganz unabhängig von unserer Äußerung, das alleinige Bestehen des Stromas aus dem Kapillargefäß bei seinem Adenokarzinom, oder unserem parenchymatösen oder Leberzellenkarzinom resp. Adenokarzinom, als das konstanteste Zeichen im vollen Maße gewürdigt, indem er schreibt:

„Wichtig für die leberähnliche Struktur der Tumoren ist vor allem auch das Verhalten des Stromas, das nirgends von Bindegewebe, sondern nur von Kapillaren gebildet wird, die als feines Netzwerk sämtliche Tumorzellbalken direkt umspannen. Dieses Verhalten stimmt also genau mit dem der Leberkapillaren überein“ (S. 117). — Weiter: „Konstant ist eigentlich nur die mehr oder weniger ausgesprochene Ähnlichkeit des primären Tumors mit dem Lebergewebe, wobei namentlich auf das von Kapillaren gebildete Stroma Wert zu legen ist. Alles übrige, namentlich die Art der Tumorzellen, die Größe und Verteilung der Knoten, ihre Beziehung zu den Gefäßen, die Metastasenbildung und die Beschaffenheit des Lebergewebes wechselt ungemein“ (S. 123). Er hat noch 2 Fälle von Adenokarzinom und 4 Fälle von knotigen Hyperplasien anschließend beschrieben, bei welchen er immer Kapillargefäße als Stroma erkennen konnte.

Allein wegen seiner Klassifikation des primären Leberkarzinoms in Adenokarzinom und Alveolarkarzinom ist er nicht glücklich gewesen, wie ich im vorigen Kapitel besprochen habe; denn es gibt bei beiden Hauptgruppen der Epithelialgeschwulst der Leber aus Leberzellen und Gallengangsepithelien sowohl Adenom, Adenokarzinom, als auch Karzinom, und alle diese Geschwülste haben im weiteren Sinne einen Alveolarbau, welcher im allgemeinen für jede Epithelialgeschwulst als charakteristisch beschrieben wird, so daß dieser Alveolarbau einst für ein Karzinom von Sarkom unterscheidendes Merkmal gehalten wurde.

Also wenn er schreibt: „Anderseits ist das Adenokarzinom auch vom gewöhnlichen primären Leberkrebs nicht ganz scharf zu trennen. Im allgemeinen haben wir freilich ein gutes Unterscheidungsmerkmal im Verhalten des Stromas, indem dieses beim primären Leberkarzinom aus einem alveolar gebauten Bindegewebe, beim Adenokarzinom dagegen stets nur von Kapillaren gebildet wird. Doch gibt es auch hier Übergänge zwischen beiden Formen, wie z. B. die Fälle

¹⁾ a. a. O. S 130.

von J u n g m a n n und M. B. S c h m i d t beweisen, bei denen sich sowohl nur mit Kapillarendothel bekleidete Zellbalken als typisch alveolär gebautes Krebsgewebe vorfanden“ (S. 122), so hat er gewiß recht bei der Betrachtung seines Adenokarzinoms bei einem Kinde. Wenn man jedoch einerseits viele Fälle von parenchymatösem Leberkrebs („Hepatoma“) mit einer wunderbar vielfältigen Variation in ihrem histologischen Bilde, anderseits verschiedene Formen von Gallengangskrebs, welche niemals zur Bildung von Kapillarstroma, d. h. vom Stroma aus Kapillargefäß allein, befähigt sind, sondern stets bindegewebiges Stroma haben, zur Beobachtung bekommt, so kann man auch diese scheinbaren „Übergänge“ mit K i k a als atypische Fälle von parenchymatösem Leberkrebs durch die zunehmende Anaplasie der Geschwulstzellen mit der immer steigenden Wachstumsenergie und die fibröse Umwandlung des Kapillarnetzes als Stroma ganz leicht erklären, indem die trabekuläre Anordnung der Geschwulstzellen in unregelmäßige Gruppierung und Anhäufung in den Alveolen, das Kapillarnetz als Stroma in Bindegewebsnetz sich verwandeln, worüber K i k a als eine Art des atypischen Wachstums von parenchymatösem Leberkarzinom bei vielen Fällen mehr oder weniger, aber als besonders ausgeprägt in seinen Fällen XII, XV, XVI und XVII unter den 17 Fällen von parenchymatösem Leberkarzinom genau geschrieben und denen er eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt hatte. Diese Bindegewebsneubildung längs des Kapillargefäßes als Stroma und zwar zwischen dem letzteren und Geschwulstzellenstrang in der älteren Zone macht eben eine Differenzierung des Leberzellenkrebses vom Gallengangskrebs, besonders von der 2. Gruppe K i k a s (Skirrhous aus den interazinösen Gallenkapillaren ebenfalls mit der Zirrhose) nötig.

Jedoch bei der Berücksichtigung der deutlichen tiefen Delle an den meisten Knoten bei der 2. Gruppe (Unterabteilung des Gallengangskrebses), welche an solchen des parenchymatösen vermißt wird, und der Grenze der Herde gegen die Umgebung als eine Zacklinie bei der 2. Gruppe des Gallengangskarzinoms, als eine gleichmäßige beim parenchymatösen, ferner des Kapillarnetzes, welches als Stroma in irgendeinem Teil der Geschwulst selbst bei der alleratypischsten Form von parenchymatösem Leberkrebs gefunden wird, was bei der 1. und 2. Gruppe des Gallengangskarzinoms nirgends getroffen wird, auch des gesetzmäßigen, schmalen, faserigen Bindegewebsnetzes bei der atypischen Form des Leberzellenkrebses, was die Substitution des Kapillarstromas durch das neubildende Bindegewebe wie bei der diffusen interstitiellen Hepatitis veranschaulicht, — sei es nach K i k a nicht schwer, beide Hauptformen des primären Leberkarzinoms richtig zu unterscheiden. Ich bin auch damit ganz einverstanden. Seltsamerweise scheint dieses von uns und W e g e l i n genau beschriebene, als konstantes Zeichen für das parenchymatöse Leberadenom resp. -karzinom also „Hepatoma“ gewürdigte innige Verhältnis des Kapillarnetzes als Stroma bis jetzt noch nicht zur allgemeinen Anerkennung gekommen zu sein, indem wir an der Beschreibung der primären Leber-

krebs von vielen Autoren eine genügende Berücksichtigung dieses wertvollen histologischen Befundes nicht bemerken können. Erst in diesem Jahre (1911) haben wir zu unserer Freude in der Arbeit von M. Goldzieher und Zoltán von Bokáy gefunden, daß die beiden Autoren 14 (Fälle 8 bis 21) unter 21 Fällen von primärem Leberkrebs vom Kapillarstroma hatten bestätigen können. Indessen bei der Zusammenfassung der Befunde haben sie wieder hauptsächlich „dem Leberzellentypus der Tumorzellen und dem an die sog. Peritheliome erinnernden, trabekularen Bau der Tumoren“ ihre Aufmerksamkeit geschenkt, so daß sie bei der übersichtlichen Darstellung der „wichtigsten gemeinsamen Momente in der Histologie der 14 Fälle“ vom Kapillargefäß als Stroma nichts erwähnen. Erst bei der Unterscheidung des Carcinoma hepatocellulare von C. cholangocellulare bemerken sie: „Die bei all diesen Tumoren mitunter vorkommenden trabekulär gebauten Knoten unterscheiden sich in ihrem Bau wesentlich von dem trabekulären heptozellulären Karzinom. Die Bälkchen sind ausschließlich durch Bindegewebe voneinander getrennt, und nirgends findet sich die für die heptozelluläre Type charakteristische peritheliomartige Anordnung“ (s. 124). Wohl ein angiosarkomatiges Bild kann einmal das parenchymatöse Leberkarzinom gewähren, wenn die Neubildung des Kapillargefässes mit dem energischen Wachstum der Geschwulstzellen keinen gleichen Schritt halten kann. Allein eine Ähnlichkeit mit einem sog. Peritheliom, welches wir z. B. an der Dura mater zu beobachten Gelegenheit haben, können wir uns schwer vorstellen. Indes sind beide Autoren auch in der Wirklichkeit nicht so tief wie wir überzeugt von der Beständigkeit des Kapillarstromas, indem sie weiter bei der Besprechung von der adenokarzinomatösen und alveolären Form nach Wegelin schreiben: „Es ist demnach im Verhalten des Stromas und der Gefäße keine Gesetzmäßigkeit vorhanden, nach welcher diese Geschwülste in verschiedene Untergruppen einzuteilen wären.“

IV. Bedeutung der Rosetten.

Mit der fibrösen Umwandlung des Kapillarstromas hat das Vorhandensein von einem drüsenaartigen Lumen in rundlicher, spaltförmiger, kanälchenartiger oderzystischer Gestalt für die Beurteilung der Autoren, ob der betreffende Tumor parenchymatöser Natur oder aus dem Wandepithel der Gallengänge sei, eine große Schwierigkeit gemacht. Der eine (Siegenbeck van Heukelom, Wegelin und neuerdings auch M. Goldzieher und Zoltán von Bokáy) leiten dieses drüsenumenartige Gebilde, wir nennen sie Rosetten, von den Leberzellen ab, während der andere, (Herxheimer, B. Fischer in erster Linie) sie von dem Gallengangsepithel entstehen lassen. Diese Lücken enthalten oft Gallenfarbstoffe, oder nur körnige Masse, sind von großen meist zylindrischen, kurzzylindrischen, kubischen oder polyedrischen Zellen (4 bis 5, 7 bis 8 und noch mehreren) begrenzt. Lange tubuläre Schläuche jedoch habe ich wenigstens nicht vorgefunden. Von diesem Lumen zwischen den Geschwulst-

zellen habe ich auch schon in meinem Aufsatz: „Über die knotige Hyperplasie und Adenome der Leber“ öfters geschrieben:

„Das Vorhandensein von relativ weitem Lumen innerhalb der (hyperplastischen) Knoten, welches direkt durch kubische bis zylindrische große Zellen begrenzt ist. Diese Zellen sind oft gegen das Lumen mit einem kutikulaartigen Besatz versehen. Die Lumina entsprechen weder den Kapillargefäßen noch den Gallengängen. Man muß sie als interzelluläre Gallenwege auffassen; denn sie liegen intraazinös und zwischen den Leberzellen“. „Das von solchen Zellen umschlossene Lumen scheint einmal Querschnitt eines runden Raumes darzustellen. Manchmal aber geht das Lumen an einem oder andern Rande in eine Spalte zwischen den beschriebenen Zellreihen über. Diese Zellzüge begrenzen also einerseits das genannte Lumen oder feine Spalte, ruhen anderseits auf dem Stroma oder direkt auf der Kapillarwand“, S. 61 bis 62 (Fall 2, knotige Hyperplasie bei einer einfach atrophischen Leber). „Gallengänge sind nirgends proliferiert. Die Struktur des genannten Knotens ist trabekulär. Kapillarnetze sind zwischen den Zellzügen deutlich nachweisbar. Die stark vergrößerten Leberzellen bilden nämlich Doppelreihen. Ihre Kerne liegen nahe an der Seite, wo die Zellen direkt auf der Kapillarwand sitzen. Auf der andern Seite schließen sie mit den vis à vis liegenden gleichnamigen Zellen feine wandungslose Kapillarräume ein. Viele von den interzellulären Gallenwegen sind stark erweitert, mit den grünlich-gelblichen Pigmentschollen gefüllt“, S. 63 (Fall 3, knotige Hyperplasie bei einer Stauungsinduration). „Zweitens das Vorhandensein von feinen Kanälchen im Quer- und Längsschnitt, direkt begrenzt von den Geschwulstzellen, ist überall konstatiert. Sie befinden sich abseits von den Kapillargefäßen inmitten der Zellanhäufung. Die Lichtung des Kanälchens ist meist leer oder mit einer spärlichen Menge von feinen Körnchen teilweise gefüllt. Die Anzahl der Zellen, welche die Wand dieses Lumens darstellen, ist verschieden. Bis acht habe ich gezählt.“ „Ich bemerke hier wiederholt, daß das innige Verhältnis der Geschwulstzellen zu der Wand der Kapillargefäße einerseits, zu dem wandungslosen Kanälchen anderseits, für die vorliegende Geschwulst sehr charakteristisch ist“, S. 67 bis 68 (Fall 4, Adenokarzinom). „Zellbalken und Zellzüge sind durch das Kapillarnetz gegenseitig begrenzt. Beiderseits von den Kapillargefäßen begleitete Zellzüge schließen wiederum ein feines Kanälchen zwischen sich. Wo das letztere zutage tritt, was hier durch eine weit stärkere Proliferation der Zellen nicht überall deutlich nachweisbar ist, da ist die ihre Wand darstellende Geschwulstzelle mehr zylindrisch geformt oder kubisch, manchmal mit einem kutikulaartigen Besatz versehen..... Jedoch bei stärkerer Vergrößerung erfährt man, daß irgendwo sich einige Lumina oder Kanälchen vorfinden, welche von mehrschichtigen Geschwulstzellen umgeben sind“, S. 70 bis 71 (Fall 5, Adenokarzinom).

Danach ist es leicht ersichtlich, daß jene Lumina nichts anders sein können, als erweiterte idtraazinöse, interzelluläre Gallenwege, oder solchen entsprechen müssen. In diesem Sinne haben N a g a y o , K u s a m a , l m a m u r a und K i k a aus meinem Institut auch in ihrer Publikation über den parenchymatösen Leberkrebs von diesem drüsenananalartigen Lumen geschrieben, und l m a m u r a konnte solche im Geschwulstthrombus reichlich und ziemlich gesetzmäßig mit dem Kapillarnetz neugebildet finden.

Wenn man eben zitierte Stellen aus meinem Aufsatz liest, oder selbst die Gelegenheit hat, das genannte Gebilde in hyperplastischen Knoten oder in vielen Fällen von Leberzellenadenom, resp. Karzinom genau beobachten zu können, so wird man sich von ihrer Entstehung durch die Leberzellen oder ihre Nachkommen leicht überzeugen können. Sonstige Lücken, welche durch den Ausfall von degenerierten, nekrotischen oder erweichten Zellen entstehen, sind außerhalb unserer

Betrachtung. Sie sind ganz anders beschaffen, als unsere drüsennanalartigen Lumina. Wegen ihres Entstehungsmechanismus habe ich einmal mit Kikka angenommen, daß sie eine Art Retentionszyste sein sollen (siehe oben Referat von Kikkas Arbeit), während Siegenbeck van Heukelom und Wegelin sie für eine Nachahmung der Gallengänge halten. Jetzt aber, nachdem ich in zwei Fällen von parenchymatosem Adenokarzinom in kindlicher Leber auf einer überschüssigen Embryonalanlage Rosettenbildung durch die Geschwulstzellen beobachten konnte, welche bei ihrer Größe, durch Eosin mehr rötlich färbender Beschaffenheit des Protoplasma und der Fähigkeit der Gallensekretion, also mit dem schon den erwachsenen Leberzellen gleichenden Charakter, durch ihre Zylinderform und Kanälchenbildung noch den Gallengangsepithelien ähneln, während gleichzeitig neben diesen Geschwulstzellen gruppenweise vorgefundene Gallengangsepithelien auch Rosetten bildeten, jedoch diese kleineren Epithelien mit dem blassen, spärlichen Protoplasma, kubischer Zellform, intensiver gefärbtem abseits vom Lumen sitzenden Kern ganz anders aussehen, — scheint es mir zutreffender zu sein, daß jene drüsennartigen Gebilde als durch den „Rückschlag“ der Leberzellen aufgefaßt werden, d. h. daß bei der Geschwulstbildung auch die Leberzellen einmal zu dem bei ihrer Differenzierung und Entwicklung durchlaufenen, embryonalen Zustand wieder zurückkehren können.

Aber der Meinung von Herxheimer¹⁾, solches primäre Leberkarzinom mit dem drüsennanalartigen Lumen sei von den noch nicht zu Leber- oder Gallengangsepithelien differenzierten embryonalen Leberepithelien entwickelt, kann ich nicht zustimmen; denn ich habe in erster Linie sowohl in hyperplastischen Knoten als auch im Adenom resp. Karzinom jene drüsennalchenartigen Gebilde als intraazinöse, interzelluläre Gallenwege nachweisen können, welche also ohne Annahme von noch nicht differenzierten Embryonalzellen uns leicht und ungezwungen ihre Entstehung durch die ausgewachsenen Leberzellen erklären lassen; denn zweitens noch nicht differenzierte Embryonalleberepithelien in der Leber nach der Geburt können wir leicht annehmen, aber kaum demonstrieren; denn drittens die Geschwulstzellen, die schon Leberzellennatur erworben haben mit einigen noch beibehaltenen Embryonaleigenschaften in einem seltenen Teratom, wie ich oben angeführt habe, können Drüsennalchen bilden, also Rosetten zeigen, d. h. keine Nachahmung der Gallengänge, sondern das Erhaltenbleiben des Embryonalcharakters, welcher auch im späteren Leben gelegentlich, wie in knotigen Hyperplasien, Adenom, Karzinom usw., wieder zutage treten kann. Weiter gegen die Ansicht, daß jene Lumina durch die Gallengangsepithelien gebildet werden sollen, füge ich den oben erwähnten Gründen noch folgende Tatsachen hinzu: 1. daß die Epithelialgeschwulst aus den Gallengangsepithelien kein Kapillarstruma erzeugen kann; 2. daß ich niemals in der menschlichen Pathologie sicher konstatieren konnte,

¹⁾ Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 17, 1906.

daß das Leberparenchym durch die Neubildung der Gallengänge wieder erzeugt worden wäre; 3. daß ich Entstehung einer Geschwulst mit einem höher entwickelten Gewebstypus aus einem niedriger entwickelten Muttergewebe in der menschlichen Onkologie noch nicht wahrgenommen habe.

5. Präkarzinomatöse Veränderung und embryonale Anlage beim „Hepatom“; parenchymatösen Leberkrebs.

Kika hat dargetan, daß das parenchymatöse Leberkarzinom deshalb am häufigsten in der zirrhotischen Leber vorkommt, weil die knotige Hyperplasie, welche Kika mit vielen Autoren als die Matrix des parenchymatösen Leberkarzinoms betrachtet und histologisch nachgewiesen hat, auch ein gewöhnlicher Befund in der zirrhotischen Leber ist; er hat weiter die Frage, warum dann der parenchymatöse Leberkrebs auch in der Leber ohne Zirrhose beobachtet wird, ganz konsequenterweise dahin beantwortet, daß die parenchymatöse Form des primären Leberkarzinoms überhaupt in einer solchen Leber entstehen kann, in welcher auch knotige Hyperplasie zur Entwicklung kommen kann, z. B. in der Stauungsleber, bei der akuten gelben Leberatrophie (Marchand¹) u. a.), bei einer einfachen braunen Atrophie der Leber usw. Anders ausgedrückt: Wir sehen für die Leber charakteristische und gewöhnliche, atrophische Leberzirrhose oder allgemeine interstitielle Hepatitis nicht wegen der diffusen Bindegewebszunahme, wodurch die Leberzellen von dem natürlichen Verband gelöst, auseinander gedrängt und verlagert werden sollen, sondern wegen der degenerativen Atrophie des Leberparenchyms, infolgedessen in der zirrhotischen Leber am häufigsten knotige Hyperplasien im Sinne der Regeneration sich zu entwickeln pflegen, als die wichtigste präkarzinomatöse Veränderung an. Es gibt also außer der genuinen Laennec'schen Zirrhose noch syphilitische, durch Malariainfektion, Hämosiderosis (Loehlein²), Schistosomiasis (Kusama) u. s. andere verursachte interstitielle Hepatitiden, auch Bindegewebszunahme im Sinne der Substitution des Defektes im Parenchym wie bei der Stauungsleber (Cirrhose cardiaque), und akuten gelben, ja selbst einfachen Atrophie der Leber (Kretz³) u. a.), bei welch allen auch mehr oder weniger bedeutende knotige Hyperplasien Zustände kommen können, so daß die degenerativen Prozesse verschiedener Art in der Leber ohne Frage darauf, ob das Bindegewebe neugebildet wird oder nicht, auch als die präkarzinomatöse

¹⁾ Ziegler's Beitr. Bd. XVII, 1895.

²⁾ Ziegler's Beitr. Bd. 42, 1907.

³⁾ Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. 8. Jahrg., 2. Abt., 1902.

Veränderung gelten können. Bei den meisten Fällen von parenchymatösem Leberkrebs „Hepatoma“, welche weitaus häufiger bei den Männern jenseits des vierten Dezenniums beobachtet werden, findet man also gewöhnlich irgendeine von den erwähnten erworbenen präkarzinomatösen Veränderungen vor. Indessen gibt es auch Fälle des parenchymatösen Leberkarzinoms resp. Adenoms, Adenokarzinoms, welche zwar selten im 2. oder 3. Dezennium oder schon im jugendlichen, ja sogar im Kindesalter ohne Zirrhose oder sonstige präkarzinomatöse Veränderungen zur Beobachtung kommen. Für diejenigen kindlichen Fälle bis zum 2. Lebensjahr, bei welchen von uns Embryonalüberbleibsel innerhalb von der Geschwulst konstatiert worden sind (Philip, Yamagawa, Hippel, Nakamura), kann man ohne weiteres sagen, daß die Geschwulst auf der überschüssigen Embryonalanlage entstanden sei, welche dann nach unserem Sinne, als Störer des Wachstumsgleichgewichts, auch als eine Art präkarzinomatöse Veränderung betrachtet werden kann. Bei den übrigen kindlichen Fällen ohne nachweisbare Embryonalbestandteile könnte man auch ebensolche überschüssige Embryonalanlage annehmen, welche bei der Untersuchung durch das Überwuchern von Seiten des rapid wachsenden Tumorgewebes schon verschwunden sein kann. Man muß aber darüber klar sein, daß hier die angeborene, besser überschüssige Anlage nicht eine Anlage für das Adenom oder Karzinom selbst, sondern soviel bedeutet, als daß überschüssigerweise angelegtes Embryonalgewebe, insbesondere Mesenchymgewebe, gewiß gegen die Umgebung einmal das Wachstumsgleichgewicht störend wirkt, und daß vielleicht die spätere Zurückbildung von derartigem Embryonalüberbleibsel während des weiteren Wachstums der Leber als eine Art Ausfall der Wachstumshemmung die inner- oder außerhalb des sich zurückbildenden Embryonalrestes befindlichen am meisten proliferationsfähigen Leberzellen zur Hyperplasie anregt. Bei den übrigen Fällen ohne bemerkenswerte Veränderung in der Leber kann man bald embryonale Anlage, bald ganz zirkumskripte präkarzinomatöse Veränderung ererbener Natur annehmen. In diese letzte Gruppe könnte man Fälle nach Trauma, mit irgendeiner zirkumskripten Entzündung, Echinokokken (Loehlein¹⁾ u. a.) usw. rechnen.

Durch das Studium des für die Forschung der histo- und pathogenetischen Frage der Geschwulst am meisten geeigneten parenchymatösen Leberkarzinoms, von mir vorgeschlagenen „Hepatoms“, bin ich wiederum von der Richtigkeit meiner Behauptungen überzeugt, welche ich nach dem Studium des Magenkarzinoms aufgestellt habe, und die ich mir gestatte, zum Schluß dieses Aufsatzes noch einmal wiederzugeben:

1. Für die Entwicklung des Karzinoms hat jedes Organ seine eigene Geschichte und besondere Ursache. So auch der Magen!“
2. Die Ordnung im Gewebe ist für ewig gestört und das Wachstumsgleich-

¹⁾ a. a. O.

gewicht wird nie wieder hergestellt. In derartigem Medium wird der Charakter der Epithel- und Drüsenzellen allmählich ungezügelt und ihr Wachstum endlich irregulär und willkürlich.“

3. Einfluß des Mediums allein macht Karzinomzellen. Es gibt weder angeborene Krebszellen noch einzig spezifische Karzinomerreger.“

XXIV.

Zwei Fälle von Metastasenbildung bösartiger Geschwülste in der Leptomeninx.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. H. L ö h e ,

Stabsarzt, kommandiert zum Institut.

Im Anschluß an die Arbeit von J. Heinemann „Über die Metastasierung maligner Tumoren ins Zentralnervensystem“ (Virch. Arch. Bd. 205, S. 418), möchte ich auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Orth über 2 Fälle ähnlicher Art berichten, die wir kurz hintereinander zu beobachten Gelegenheit hatten.

Fall 1. Friedr. Kr., Kaufmann, 60 Jahre alt; Aufnahme in die Psychiatrische Klinik der Charité am 23. April 1911 in benommenem Zustande.

4 Wochen vor der Aufnahme fiel Pat. beim Einstiegen in die Elektrische Bahn hin und verstauchte sich den Fuß. Ob er bewußtlos war, ist nicht bekannt. Blutung aus Mund, Nase oder Ohren ist nicht erfolgt. Seit diesem Unfall stellte sich angeblich Abnahme des Appetits, größeres Schlafbedürfnis und Schmerzen im Hinterkopf ein. Wegen Verdachts auf einen Magenkrebs ging Pat. zur Beobachtung in eine Privatklinik, aus welcher er, da sich keinerlei Anhaltspunkte für diese Erkrankung fanden, vielmehr eine Psychose diagnostiziert wurde, in die Nervenklinik überführt wurde.

S t a t u s p r a e s e n s . Pat. liegt teilnahmslos da mit stark angespannter Muskulatur, den Kopf nach hinten zurückgebogen. — Herz und Lungen ohne Veränderung. Puls regelmäßig, kräftig, 78 p. M. Bauch ist eingezogen. — Bei Gehversuchen besteht die Tendenz, nach hinten zu schwanken, später tritt deutliches Schwanken und Taumeln nach rechts auf, das bei geschlossenen Augen nicht zunimmt. — Augenbefund: R. Papille, nasale Grenze verwaschen, temporale scharf, keine Venenstauung. L. Papille normal.

Während des 8tägigen Aufenthaltes in der Klinik war der Pat. dauernd benommen, gab auf Fragen nur auf mehrfache Wiederholung derselben meist falsche Antworten. Über seine Umgebung, Ort und Zeit ist er nicht orientiert. Die Nahrungsaufnahme wird verweigert. Unter schnell zunehmendem Verfall erfolgt der Exitus am 1. Mai 1911.

Die klinische Diagnose wurde gestellt auf Arteriosklerose der Gehirngefäße. *Tumor cerebri (?)*.

Auszug aus dem *Sektionsprotokoll* (J.-Nr. 464). (Obduzent: Brust, Bauch: Geh.-R. Orth, Gehirn: Dr. Koch.)