

also einem organdifferenten Keime hervorgegangen sei, kann durch nichts gestützt werden. Viel eher möchte ich auch für meinen Fall auf die Entstehung aus einem ausgeschalteten Keime zurückgreifen, wie wir es auch für andere Tumoren, im besonderen auch für die adenomatösen Tumoren der Mamma, annehmen.

---

### L i t e r a t u r.

Wyss, Beitrag zur Kenntnis der zystischen Pankreastumoren. I.-Diss. W. Gassmann. Kiel 1904. — Edling, Zur Kenntnis der Kystadenome des Pankreas. Virch. Arch. Bd. 182. — Sofrano, Adeno-cistoma papillifero del Pankreas. Archivio per le sc. mediche 1906, vol. XXX. — Kleinschmidt, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Klinik der Zystadenome des Pankreas. Arch. med. naturw. 1907.

---

### Erklärung der Abbildung auf Taf. III.

Fig. 1. Frontale Schnittfläche durch das Pankreas und den Tumor; verkleinert.

---

## XVI.

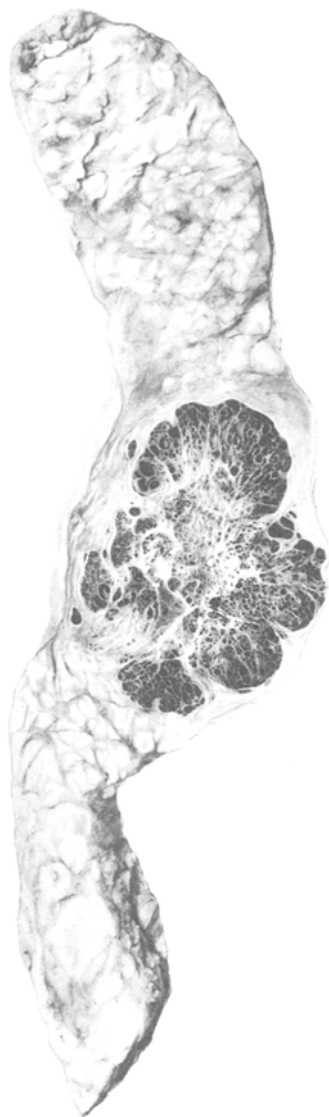
### Primäres Leberkarzinom.

Von

M. C. Winternitz.

(Associate in Pathology, The Johns Hopkins University, Baltimore.)

Die Seltenheit der primären Epithelialgeschwülste der Leber läßt dieselben vom praktischen Standpunkte weniger interessant erscheinen und erschwert zugleich die Lösung der vielen „akademischen“ Probleme. Die Sachlage ist in kurzen Worten die folgende: Epithelialgeschwülste der Leber können natürlich entweder von den kleinen Gallenwegen oder von den Leberzellen ihren Ursprung nehmen. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Gruppen hat beträchtliche Schwierigkeiten dargeboten und wird durch die Möglichkeit einer Beziehung zwischen neugeformten Gallenwegen und Regeneration der Leber noch komplizierter. Während diese Geschwülste in einem sonst gesunden Organ entstehen können, so hat ihr häufiges Vorkommen in Verbindung mit anderen pathologischen Veränderungen, wie Zirrhose und den verschiedenen Formen von chronischen Entzündungsvorgängen, eine kausative Beziehung zwischen diesen Vorgängen vermuten lassen, die bezüglich der Geschwulstbildung vom weitesten Interesse ist. Wegen ihres gleichzeitigen Auftretens mit diesen Vorgängen hat man natürlich die Geschwulstbildung mit den knotigen regenerativen Hyperplasien, die so oft in Leberzirrhose gefunden werden, in Zusammenhang gebracht; die Ähnlichkeit zwischen diesen hyperplastischen Knoten und den gutartigen Adenomen der Leber hat für die Theorien über die Beziehung zwischen den regenerativen Hyperplasien, den Adenomen und den echten Krebsbildungen großes Interesse



erweckt. Fernerhin hat das Auftreten von multiplen Knoten in der Leber die Vermutung nahegelegt, daß in vielen Fällen der Ursprung der Geschwulst multizentrisch ist. Ferner glauben einige Beobachter, daß die weitere Entwicklung der Geschwulst nicht nur durch selbständiges Wachstum, sondern auch durch eine wirkliche Metamorphose der Leberzellen in Geschwulstzellen bedingt ist. Auf den frühen Einbruch der bösartigen Geschwulst in die Blutgefäße ist schon wiederholt hingewiesen worden, aber nur wenige Forscher haben hervorgehoben, daß durch diese Tatsache die anscheinend multizentrische Entstehung des Tumors durch frühe Metastasen erklärt werden kann. Schließlich findet man, trotz des Einbruches in die Blutgefäße, keine ausgedehnten extrahepatischen Metastasen.

Natürlicherweise haben die vielen Probleme, die mit der Forschung der primären Epithelialgeschwülste der Leber verbunden sind, trotz der Seltenheit der Fälle, großes Interesse erweckt, das durch die sich widersprechenden Ansichten noch vergrößert wird und sich in einer immer zunehmenden, obwohl jetzt schon beschwerlichen Literatur kundgibt.

Der Zweck dieser Arbeit ist, nicht einen ins einzelne gehenden Bericht über die Literatur zu geben, sondern kurz die verschiedenen Ansichten zusammenzufassen und dann eine Anzahl Fälle zu beschreiben, die positiven Beweis für gewisse die Konzeption des Vorganges vereinfachende Ansichten zu liefern scheinen.

### Allgemeine Betrachtung.

Vorkommen: Die oft zitierten Statistiken v. Hansemanns<sup>1</sup> heben die Seltenheit des Vorganges hervor. In 258 Fällen von Leberkrebs fand er nur vier Fälle, wo die Geschwulst in diesem Organ primär war. Goldzieher und v. Bokay<sup>2</sup> behaupten, daß, während Orths Statistiken das absolute Vorkommen von primärem Leberkrebs nur auf 0,28% ansetzen und die vereinigten Statistiken v. Hansemanns und Rindfleischs diesen Prozentsatz auf 0,5% erhöhen, sie in Budapest 18 Fälle in 6000 Sektionen (1904 bis 1908) oder 3% finden.

Alter und Geschlecht. Die folgenden einem vor kurzem erschienenen Artikel Jamagiwas<sup>3</sup> entnommenen Tabellen mögen genügen, um das Vorkommen von primärem Leberkrebs in bezug auf Alter und Geschlecht festzustellen:

Alter	Leberzellenkrebs		Gallengangskrebs	
	Eggel	Jamagiwa	Eggel	Jamagiwa
1—10 Jahre, .....	1	2	1	0
11—20 „ .....	2	1	0	0
21—30 „ .....	7	2	2	0
31—40 „ .....	12	5	2	0
41—50 „ .....	13	2	2	3
51—60 „ .....	28	9	1	4
61—70 „ .....	22	0	4	1
Über 70 „ .....	8	0	1	0
Nicht angegeben ....	0	6	0	7

	Leberzellenkrebs		Gallengangskrebs	
	M.	W.	M.	W.
Jamagiwa ....	17 oder 80.95%	4 oder 9.05%	4 oder 50%	4 oder 50%
Eggel .....	65 oder 68.4%	30 oder 31.6%	6 oder 42.9%	8 oder 57.1%

**Klinische Kennzeichen:** Die Ansicht Hanots und Gilberts<sup>4</sup>, daß zwischen den von den kleinen Gallenwegen ausgehenden und den von den Leberzellen ihren Ursprung nehmenden Karzinomen eine klinische Unterscheidung vorgenommen werden könne, ist von späteren Forschern (siehe Karsner<sup>5</sup>) nicht aufrecht erhalten worden. Oft wird die Diagnose des Vorganges nicht gestellt. In der Mehrzahl der Fälle haben wir keine bestimmten klinischen Symptome, die das Vorhandensein einer Geschwulst anzeigen. Auf unbestimmte Symptome von Magendarmkanal folgen ausgeprägtere Verdauungsstörungen. Diese mögen mit Aszites, Ödem der Extremitäten, Milztumor, Kachexia, usw., die sich alle auf eine Zirrhose zurückführen lassen, verbunden sein. Man darf an eine dazu kommende Geschwulst denken, wenn Knoten anderer Art auf der Leber zu fühlen oder Metastasen in zugänglichen Teilen vorhanden sind, was höchst selten vorkommt. Das Vorhandensein einer Geschwulst beschleunigt natürlich den Verlauf der Zirrhose und so mag ein schneller klinischer Verlauf bei der Diagnose von Nutzen sein.

**Historisches:** Die Geschichte des primären Leberkrebses ist jung.

Obleich die Literatur des mittleren Drittels des vorigen Jahrhunderts viele Berichte über Epithelialgeschwülste enthält, von denen man glaubte, daß sie in der Leber entstanden waren, so wurde nachher festgestellt, daß die meisten der mitgeteilten Fälle Geschwulstmetastasen einer obskuren Primärwucherung darstellten. Zweifellos befanden sich Fälle von primärem Leberkrebs unter diesen ersten Berichten, da letztere aber wenig ins einzelne gehen, so ist es unmöglich, die Fälle von echtem primären Leberkrebs aus der Masse herauszusondern. Die Lehre Virchows machte es wohlbekannt, daß die Leber einen fruchtbaren Boden für das Wachstum von sekundären Geschwülsten darstellte und daß sehr kleine primäre Wucherungen in den Mammae, dem Magen, der Lunge usw. in der Leber zu ungeheurer Größe heranwachsen konnten. Diese Kenntnis verursachte eine so starke Reaktion, daß es einer Anzahl hervorragender Forschungen bedurfte, um klarzulegen, daß man wirklich einen primären, in der Leber entstandenen Krebs in Betracht ziehen müsse. Hansemann<sup>1</sup> glaubt, daß die meisten der seit 1870 berichteten Fälle zuverlässig sind.

Doch als Kelsch und Kiener<sup>6</sup> im Jahre 1876 ihre zwei Fälle von primärem Adenom der Leber mitteilten, konnten sie in der Literatur nur noch einen anderen zweifellosen Fall finden. Sabourin<sup>7</sup> fügte dann vier Fälle hinzu und auf diese folgte dann bald eine große Anzahl. Die damals beschriebenen Fälle waren einander in so vieler Hinsicht ähnlich, daß Hanot und Gilbert<sup>4</sup> sie im Jahre 1888 als einen besonderen Typus einer Epithelialgeschwulst der Leber zusammenfaßten. Diese teilten sie nach ihrem makroskopischen Aussehen wieder in drei Unterabteilungen ein, nämlich „cancer massif“, der als ein großer Knoten mit oder ohne kleinere periphere Knoten erscheint, „cancers nodulaires“, wo das ganze Organ mit zahlreichen kleineren oder größeren Knoten durchsetzt ist, und „cancers avec cirrhose“. Die genannten Forscher waren der Meinung, daß die ersten beiden Gruppen alveoläre und der „cancer avec cirrhose“ trabekuläre Struktur aufwiesen.

Die weitere Entwicklung dieser Forschung gründet sich auf das Fundamentalwerk von Hanot und Gilbert<sup>4</sup>. Ehe wir aber weiter auf die Einteilung und Unterscheidung dieser Neubildungen eingehen können, wird es notwendig sein, die verschiedenen Ausdrücke, die bei

ihrer Untersuchung in der Literatur zur Anwendung gekommen sind, zu einander in Beziehung zu bringen.

Ein Adenom ist eine gutartige Drüsenproliferation, in der die Struktur der Drüse, von der sie ihren Ursprung nahm, noch deutlich erkennbar ist. Die Adenome der Leberazini können in normalen oder zirrhotischen Lebern auftreten. Sie bilden einzelne oder multiple, weiße, grau-weißliche, grau-gelbliche, bräunliche oder rötliche Knoten, die sich entweder aus gewundenen oder gestielten Gängen oder Leberzellbalken, die aber nicht in Läppchen eingeteilt sind, zusammensetzen. Die kleineren Adenome haben keine Kapsel, während die größeren von Bindegewebe umgeben sein können. Diese letzteren Leberzellproliferationen mögen sich einerseits von knotigen Hyperplasien nicht unterscheiden lassen und andererseits mit un wahrnehmbaren Übergangsformen zu echten Krebsbildungen übergehen.

Eine Geschwulst, die alle Merkmale eines gutartigen Adenoms an sich hat, eine Kapsel besitzen mag oder nicht, und sich von normalem Lebergewebe nur durch eine etwas andere Farbe und Fehlen der Lappung unterscheidet, kann zum Beispiel in ein Blutgefäß einbrechen und in der Leber oder sogar anderswo Metastasen bilden und ihre bösartige Natur an den Tag legen. Doch hat sich ihre normale trabekuläre Struktur etwas verändert, aber im großen und ganzen gleicht die Geschwulst dem Leberparenchym und man dürfte sie sicherlich mit Recht als ein Adenom bezeichnen, wenn sie nicht die Fähigkeit des Einbruchs und der Propagation besäße. In der Tat war so wenig über diese Geschwülste bekannt, daß man eine scharfe Unterscheidung derselben nicht erwarten konnte. Diese wurde sogar noch im Jahre 1894 von v. Heukelom<sup>8</sup> zugegeben, der meint, daß zwischen dem Leberadenom und dem echten Karzinom keine scharfe Linie gezogen werden könne und daß der bösartige Charakter vieler dieser Neubildungen wegen der ungeheuer großen Anzahl von Fällen, wo die Geschwulst in die Blutgefäße eingebrochen sei, seine Aufmerksamkeit erregt habe.

Diese bösartige Geschwulst wird von vielen der frühen französischen Forscher einfach „Adenom“ oder „Multiples Adenom“ (Kelsch und Kiener<sup>9</sup>, Markwald<sup>9</sup> usw.) genannt. Frohmann<sup>10</sup> andererseits benennt sie „multiple maligne Adenome“, Ribbert allein fuhr fort, den bösartigen Geschwülsten, die von den Leberzellen entsprangen, den Namen „malignes Adenom“ beizulegen, und in seinen letzten Arbeiten bedient er sich dieses Ausdruckes, um die obige Geschwulst von dem, wie er sagt, echten von den Gallengängen seinen Ursprung nehmenden Krebs zu unterscheiden.

Andererseits haben, seit Hanot und Gilbert<sup>4</sup> die obengenannten Geschwülste den Leberkarzinomen zuzählten, die meisten französischen Beobachter sowie andere sie einfach „primäres Karzinom“ genannt. Noch ein dritter Name wird dieser Geschwulst beigelegt. v. Heukelom<sup>8</sup> zog Adenokarzinome allen anderen Ausdrücken vor und seine Wahl wurde von Wegelin<sup>12</sup> angenommen, der glaubte, daß dieser Ausdruck der bezüglichere sei, da er die Ähnlichkeit des Geschwulstgewebes mit dem Lebergewebe in Betracht zöge und zu gleicher Zeit ihre bösartige Natur anzeige.

Die weitere Entwicklung der Nomenklatur ist von den verschiedenen vorgeschlagenen Klassifikationen abhängig gewesen. Hanots und Gilberts Einteilung in „cancers massifs“, „cancers nodulaires“ and „cancers avec cirrhose“ ist genannt worden. Das häufigere Auftreten des Krebses mit Zirrhose ließ diese Form die anderen epithelialen Neubildungen überschatten. So wurden durch das merkwürdige Zusammentreffen einer Leber mit Zirrhose und einer Geschwulst, zwei Hauptmerkmale hervorgehoben.

Die bösartige Geschwulst war natürlich die Art von malignem Adenom, die Frohmann<sup>10</sup>, Ribbert<sup>11</sup> u. a. beschrieben, oder das Adenokarzinom v. Heukeloms<sup>8</sup>, Wegelins<sup>12</sup> u. a. Der Name „Karzinom mit Zirrhose“ ist unglücklich gewählt. Einerseits hat man dieser Gruppe Fälle zugeteilt, in denen das Auftreten der Geschwulst infolge der Zirrhose unberücksichtigt blieb und andererseits hat man Geschwülste von derselben makro- und mikroskopischen Struktur wegen der fehlenden Zirrhose ausgeschlossen. v. Heukelom wies zuerst darauf hin

und schloß nach einer Betrachtung einer größeren Anzahl von Fällen, daß die Gruppe der Krebse mit Zirrhose bedeutend umfangreicher gemacht werden müsse, so daß nicht nur diese malignen Geschwülste von einer rein adenomatösen Struktur, sondern auch andere Formen von epithelialen Neubildungen, die teilweise zu einer adenomatösen Struktur neigten, mit eingeschlossen würden. Diese Ansicht war zwar zum Teil korrekt, brachte aber viel Verwirrung mit sich, da sie die von den Gallengängen kommenden Karzinome, die hier und da eine adenomatöse Struktur aufweisen können, dieser Gruppe zurechnete.

Ziegler<sup>13</sup> nimmt die Klassifikation von Hanot und Gilbert an. Er schließt aber noch eine vierte Gruppe ein, die in der Hinsicht interessant ist, da Eggel<sup>14</sup> ähnliche Beispiele in der Literatur nicht finden konnte und die er daher von seiner Klassifikation ausschließt. Diese Form beschreibt Ziegler wie folgt: Der Ausgangspunkt der Geschwulst ist nicht bestimmt. Sie breitet sich durch die Pfortadern aus und schließlich durchsetzt sie das ganze Lebergewebe. Die Entwicklung der Krebszellen in den Kapillaren der Azini drückt die Leberzellen zusammen, so daß sie schließlich ganz verschwinden. Nach der Zerstörung der Leberzellen zieht sich das Gewebe zusammen und verursacht eine unebene Oberfläche, die einer zirrhotischen Leber gleicht. Das Krebsgewebe ist weiß und kann so leicht von dem rötlich-braunen oder grünen Lebergewebe unterschieden werden. Es wird sich herausstellen, daß diese vierte, von Ziegler beschriebene Gruppe mit Rücksicht auf nachfolgende Arbeiten interessant ist. Natürlich war solch eine willkürliche Einteilung nutzlos und wie Eggel<sup>14</sup> zeigte, konnten Hanot und Gilbert<sup>4</sup> sich an diese Klassifikation nicht halten, da sie Fälle von „cancer massif“ und „cancer nodulaires“ zu ihren Fällen von „cancer avec cirrhose“ zählten.

Eggel<sup>14</sup> versuchte dann eine Klassifikation auf ungefähr derselben Grundlage aufzustellen. Er ging jedoch einen Schritt weiter, indem er dem Beispiele verschiedener Forscher folgend den Ausdruck „diffuser Krebs“ für Karzinom mit Zirrhose einsetzte. Dies war eine Notwendigkeit, da er sowohl knotige wie massive Karzinome entweder in normalen oder zirrhotischen Lebern vorfand. Eggel versuchte ferner die in der Literatur beschriebenen Fälle noch schärfer zu unterscheiden und trennte die von den Leberzellen und die von den Gallengängen kommenden Neubildungen voneinander. Er teilte jede dieser Gruppen in zwei Formen ein, nämlich „carcinoma solidum“ und „carcinoma adenomatosum“, Ausdrücke, die nur von vorübergehendem Interesse sind. Es muß jedoch im Auge behalten werden, daß der knotige Krebs, ob er nun von den Gallengängen oder den Leberzellen stammte, am häufigsten auftrat. Der massive Krebs war viel seltener und der diffuse Typus am seltensten. Er hatte immer eine adenomatöse Struktur und entstammte niemals den Gallengängen.

Eine viel logischere Grundlage für die Bezeichnung und Klassifikation dieser Geschwülste ist die von Goldzieher und v. Bokay<sup>2</sup> vorgeschlagene. Diese Forscher versuchen die primären Leberkarzinome in zwei Hauptgruppen einzuteilen, nämlich, erstens die von den kleinen Gallengängen abstammenden oder carcinoma cholangiocellulare und zweitens die von den Leberzellen kommenden oder carcinoma hepatocellulare. Ribbert<sup>11</sup> nimmt diese beiden Ausdrücke an und Jamagiwa<sup>3</sup> schlägt eine kleine Modifikation vor, nämlich die beiden Formen cholangioma und hepatoma zu nennen.

Histogenese: Ribbert<sup>11</sup> hat Recht, wenn er sagt, daß wir keine sichere Grundlage für die histogenetische Unterscheidung von Leberkrebs haben, insofern die ersten Stadien des Vorganges noch nicht beobachtet worden sind. Demzufolge sind viele Methoden für diese Unterscheidung vorgeschlagen worden. Manche dieser Geschwülste sind gallenfarbig. Dies gilt nicht nur für die intrahepatischen Knoten, sondern auch für die Metastasen. Solche Fälle sind in Eggels<sup>14</sup> Kollektion einbegriffen und ein typischer Fall ist von Wegelin<sup>12</sup> u. a. mitgeteilt worden. Ribbert<sup>11</sup> bedient sich dieser Tatsache als eines Unterscheidungspunktes und behauptet, daß die malignen Adenome der Leber,

die er, wie oben gesagt, von den Leberzellen herleitet, gewöhnlich von dem in den Geschwulstzellen befindlichen Gallenfarbstoff gefärbt sind. Diese einfache Einteilung ist nicht absolut. Einerseits, muß die für die Tumorzellen charakteristische Anaplasie eine Einbuße der mehr spezifischen Funktionen zur Folge haben und wenigstens in einzelnen Fällen zeigt sich dies in der Bildung von Leberzellgeschwülsten, in denen sich kein Gallenpigment findet. Andererseits können von den kleinen Gallengängen abstammende Geschwülste Galle enthalten. Herxheimer<sup>15</sup> und Löhlein<sup>16</sup> haben Beispiele davon mitgeteilt. Die Quelle der Galle in diesen Gallengangsgeschwülsten wird bestritten. Während Löhlein der Ansicht ist, daß Herxheimer und andere Forscher gezeigt haben, daß Geschwulstzellen, die von dem Epithel der Gallengänge abstammen, Galle absondern können, so glaubt er doch, daß in seinem Falle die Galle von dem umgebenden Lebergewebe durch die Geschwulst absorbiert und einfach zurückgehalten worden sei. Er kommt zu dieser Schlußfolgerung, da er viele anscheinende Verbindungen zwischen den proliferierten Gallengängen in den interazinären Septen und den Geschwulstknoten vorfand. Wegelin<sup>12</sup> glaubt auch, daß die Leberzellkrebsknoten mit den kleinen Gallengängen in Verbindung stehen und möchte ihr äußerst ikterisches Aussehen in einigen Fällen als das Ergebnis eines Mangels an genügenden Verbindungswegen mit den Gallenkapillaren auslegen.

Die makro- und mikroskopische Einteilung dieser Tumoren in trabekuläre und alveoläre (Ribbert) oder solide und adenomatöse (Eggel) ist relativ wenig hilfreich. Eggel<sup>14</sup> erachtet die Histologie der Geschwulstzellen als besonders wichtig. Die Geschwulstzellen, die von dem Leberparenchym abstammen, unterscheiden sich etwas von normalen Leberzellen. Sie haben öfter mehrere Zellkerne, die gewöhnlich größer und chromatinreicher sind als normale Leberzellkerne. Die Zellen selbst, die gewöhnlich polygonal oder kuboidal sind, können größer oder kleiner als Leberzellen sein; ihr Protoplasma ist gewöhnlich weniger gekörnt und mag ein wenig Gallenpigment enthalten. Die Tumorzellen, die von den kleinen Gallengängen abstammen, gleichen dem normalen Plattenepithel dieser Gänge außerordentlich. Sie sind mehr oder weniger zylindrisch mit klarem, nicht gekörntem Protoplasma und unregelmäßigen Zellkernen.

Das Aussehen der Zellen sowie die gröbere mikroskopische Struktur hat nur begrenzten Wert. Die Zellen der beiden Tumorklassen können sich in ihrem Aussehen nähern, und können entweder tubuläre oder trabekuläre Struktur haben. Orth zum Beispiel hat ein gutartiges Leberzelladenom beschrieben, das gangartige Strukturen zur Folge hatte. Er schloß, daß das Auftreten von gangartigen Strukturen kein befriedigender Beweis für den Ursprung der Geschwulst von den Gallengängen sei. Dies stärkte die gegenwärtige Ansicht, daß die meisten der malignen Lebergeschwülste von dem Leberparenchym abstammten. Fischer<sup>17</sup>, Herxheimer<sup>15</sup> u. a. vertreten den entgegengesetzten Standpunkt, ersterer geht sogar soweit, alle malignen Lebertumoren, die gangartige Struktur aufweisen, als von den Gallengängen abstammend anzusehen. Wegelin<sup>12</sup> hat vor kurzem

Fischers Behauptung auf die Probe gestellt und fand sie in einem interessanten Fall von Leberzellkarzinom ungenügend. Herxheimer beobachtete einen mit hypertrophischer Leberzirrhose verbundenen Fall von diffusem Krebs. Die Geschwulst war pigmentiert, hatte eine tubulo-adenomatöse Struktur mit hohem zylindrischen Epithel, das dem Gallengangsepithel ähnelte, und enthielt Galle und abgestoßene mit Galle gefärbte Epithelzellen in den Lumina. Herxheimer glaubte, daß diese Geschwulst von den Gallengängen abstammte und fand 53 ähnliche Fälle in der Literatur, die mit wenigen Ausnahmen als Leberzellabkömmlinge angesehen worden waren. Herxheimer hebt, infolge seiner Analyse die Schwierigkeit hervor, den wirklichen Ursprung der individuellen Geschwülste festzustellen und, während er nicht leugnet, daß möglicherweise tubuläre Strukturen von Leberzellkrebsen geformt werden können, so hält er es doch für wahrscheinlich, daß viele Karzinome, die von Leberzellen abstammen sollten, tatsächlich in den kleinen Gallengängen ihren Ursprung hatten. Diese Schlußfolgerung ist zum Teil auf die Ansicht gegründet, daß es unwahrscheinlicher ist, daß Leberzellen zylindrische Zellen formen, als daß die Gallengangsepithelzellen den Leberzellen ähnliche Zellen bilden.

Da die auf die Histogenese dieser Geschwülste bezüglichen Kriterien so unbestimmt sind, so ist jeder neue Versuch einer Erklärung willkommen. Wegelin<sup>12</sup> Behauptung, daß das Stroma im allgemeinen einen guten Unterscheidungspunkt zwischen den Gallengangs- und den Leberzellkarzinomen darböte, kam sehr gelegen. Er schloß von seinen Beobachtungen, daß der Leberzellkrebs ein nur von einem Kapillarennetz zusammengesetztes Stroma besäße, während das Stroma des Gallengangskrebses sich aus einem alveoläre Struktur formenden Bindegewebe zusammensetzte. Dies stimmt ganz und gar mit Ribberts<sup>18</sup> zwei Jahre vorher ausgesprochener Ansicht überein, der behauptete, daß das maligne Adenom aus proliferierten Leberzellabkömmlingen und Blutgefäßen bestände, im Gegensatz zu dem Gallengangskrebs, in dem das Bindegewebe bei der Geschwulstbildung auch eine Rolle spielt. Diese Beobachtungen sind um so mehr der Aufmerksamkeit wert als sie unabhängig von Jamagiwa<sup>3</sup> und seinen Mitarbeitern angestellt und besonders stark hervorgehoben wurden. Jamagiwa stellt ferner fest, daß die vielen bei der Beobachtung der Leberzellkarzinome aufgefundenen Bilder stets von denen des Gallengangskrebses unterschieden werden können, da letzterer niemals ein Stroma aufweist, das nur aus Kapillaren besteht. Die vielen anscheinenden Übergangsformen zwischen diesen beiden Geschwulstklassen können nach Jamagiwa durch die sich vergrößernde Anaplasie der Tumorzellen, die mit der wachsenden Kraft der Geschwulst verbunden ist, erklärt werden. Das Ergebnis ist ein Verschwinden der trabekulären Anordnung der Geschwulstzellen, die nun unregelmäßig aufgehäuft werden oder Alveoli formen. Die Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit den Leberzellen nimmt ab und die Fähigkeit, Galle abzusondern, geht fast ganz verloren. Die Beziehung der Leberzellen zu den Kapillaren ist die am längsten beibehaltene Eigenschaft der



Geschwulst. Der Tumor hat augenscheinlich die Kraft das Endothelium der Blutgefäße, in die er eingebrochen ist, zur Bildung von neuen Kapillaren anzuregen, die in ihrer Anordnung den interazinären Kapillaren des Leberläppchens gleichen. Dieses Kapillarnetz, das immer in dem größeren Teil des Leberzellkrebsses gefunden werden kann, kann in lokalisierten Teilen durch ein neugeformtes Bindegewebe ersetzt werden, wie in diffuser interstitieller Hepatitis. Dazu kommt noch das Vorhandensein von gangartigen Lumina, die der Form nach rund, schlitzartig oder zystisch sind und die, bezüglich der Unterscheidung der Leberzelltumoren von den den Gallengängen entstammenden Geschwülsten zu großer Verwirrung Anlaß gegeben haben. Die Lumina können Galle oder Detritus enthalten und sind von einer oder mehreren Schichten von zylindrisch kuboidalen oder polyedrischen Zellen umgeben. Diese gangartigen Strukturen sind aber gewöhnlich kurz. J a m a g i w a und seine Mitarbeiter halten sie für eine Art Retentionszyste, die von den interzellulären Gallenkapillaren stammt. v. H e u k e l o m<sup>8</sup> und W e g e l i n<sup>12</sup> betrachten sie als Nachahmungen von Gallenwegen. Die „Rosetten“formen, die G o l d z i e h e r und v o n B o k a y<sup>2</sup> hervorhoben und die aus vielen Zellreihen bestehen, welche mit ihrer Längsachse rechtwinklig zu der Längsachse des Lumens, das sie umgeben, angeordnet sind, erklärt J a m a g i w a als einen „Rückschlag“, d. h. ein Rückkehr zu Formen, die von den Leberzellen im Verlaufe der embryonalen Entwicklung der Leber angenommen werden.

Kurzum, die malignen Epithelialgeschwülste der Leber können in die von den Gallengängen und die von den Leberzellen abstammenden eingeteilt werden. Das Vorkommen von Gallenpigment ist nur von relativem Werte für die Unterscheidung dieser Gruppen; denn während die gallenfarbigen Knoten gewöhnlich von Leberzellen abstammen, so können die Geschwülste, die von den kleinen Gallengängen herkommen, auch Gallenpigment in ihren Lumina haben. Sie können mikroskopisch durch die folgenden Kennzeichen unterschieden werden: Erstens, ihre Neigung, sich der Struktur des Gewebes, dem sie entstammen, anzupassen, in dem die Gallenkrebsse oft tubulo-adenomatöse und die Leberzellkrebsse trabekuläre Struktur annehmen; zweitens, die Anpassung der Zellen an die Mutterzelle. Die Gallengangskrebszelle ist kuboidal oder zylindrisch mit klarem Protoplasma usw.; die Leberzellkrebszelle polygonal oder polyedrisch mit gekörntem Protoplasma und bisweilen Gallenfarbstoff enthaltend; drittens hat der Gallengangskrebs immer ein Bindegewebsstroma, das in Alveoli einteilt, der Leberzellenkrebs hat ein Kapillarenstroma. Durch Anaplasie kann der Leberzellenkrebs in lokalisierten Teilen eine tubulöse Struktur annehmen.

B e z i e h u n g z u Z i r r h o s e : Das gleichzeitige Auftreten von primärem Leberkrebs und Leberzirrhose war so konstant, daß schon im Jahre 1884 C o r n i l und R a n v i e r (Manuel d'histologie pathologique) dem sogenannten Leberadenom gleich nach ihrer Besprechung der Zirrhose einen Platz gaben. Sie hielten diese Vorgänge für eng verbunden und, mit Rücksicht auf die letzten

Untersuchungen glaubten sie, daß das sogenannte Adenom nur eine Komplikation der Zirrhose sei.

Die Häufigkeit des Auftretens der Zirrhose mit Krebs mag durch die folgende Tabelle angezeigt werden:

Leberzellenkrebs			
	Anzahl	Mit	Ohne
	Fälle	Zirrhose	Zirrhose
Eggel , . . . . .	66	86.4%	13.6%
Goldzieher v. v. Bokay	14	100%	0
Jamagiwa . . . . .	27	74.75%	25.25%

Gallengangskrebs			
	Anzahl	Mit	Ohne
	Fälle	Zirrhose	Zirrhose
Eggel . . . . .	8	62.5%	37.5%
Goldzieher u. v. Bokay	7	42.8%	57.2%
Jamagiwa . . . . .	15	46.7%	53.32%

Diese Tabelle ist interessant, insofern sie anzeigt, erstens die große Anzahl Fälle von Leberkrebs mit Zirrhose und zweitens daß die Zirrhose weit öfter zusammen mit den von Leberzellen abstammenden Karzinomen auftritt, als mit den von dem Gallengangsepithel herkommenden.

Analysiert man die Zirrhose, so wird man finden, daß während die größere Anzahl Fälle von annulärer Zirrhose sind, andere Formen nicht selten auftreten. In J a m a g i w a s <sup>3</sup> Serie, zum Beispiel finden sich zwei Fälle von syphilitischer Zirrhose, zwei auf chronische, passive Hyperämie folgende und ein Fall war die Folge von Schistosomen-Eier Emboli. Ferner haben B a m b e r g, D i b b e r t, L ö h l e i n, N e c k e r u. a. über das Auftreten von Krebs in Zusammenhang mit Echinokokkenzysten der Leber geschrieben. Es scheint daher, daß Leberkrebs mit jeder Krankheit dieses Organs verbunden sein kann, bei der eine auf eine Verletzung folgende Regeneration stattfindet.

Alle möglichen Hypothesen sind über die Beziehung von Zirrhose zu der Geschwulstbildung aufgestellt worden. Erstens, daß diese beiden Vorgänge ganz unabhängig von einander sind. Dies war K e l s c h und K i e n e r s <sup>6</sup> Theorie; diese Forscher hatten aber nur sehr spärliche Daten, von denen sie Schlußfolgerungen ziehen konnten. Später vertrat F r o h m a n <sup>10</sup> diese Ansicht, da die meisten zirrhotischen Stellen seiner Präparate geschwulstfrei waren. Zweitens: daß die beiden Vorgänge derselben Ursache zuzuschreiben sind. In vielen Fällen von Zirrhose ist die Ursache wohlbekannt, z. B. Syphilis, Parasiten usw. und diese dürfte man kaum als aetiologische Faktoren der Krebsbildung ansehen wollen. Drittens: daß die Zirrhose sekundär zu der Geschwulstbildung ist. M a r c k - w a l d <sup>9</sup> nimmt zum Beispiel an, daß die Irritation der Geschwulstentwicklung sogar in den von der Wucherung nicht betroffenen Teilen der Leber zu Zirrhose führen kann. Dies entbehrt aber jeder Grundlage, da ähnliche Geschwülste ohne

Zirrhose vorkommen können. Doch können die Geschwulstknoten eine lokale Proliferation des Bindegewebes in ihrer Umgebung verursachen, wie Wegelin<sup>12</sup> andeutete. Ferner kann mit ausgedehnter Infiltration der Geschwulst in die Kapillaren sogar Atrophie und Nekrose der Leberzellen erfolgen, was mit Kondensation und Neubildung von Bindegewebe verbunden sein kann, so daß es im vorgerückten Stadium schwierig sein dürfte, absolut festzustellen, ob eine Zirrhose der Geschwulstformation vorangegangen sei. Dies muß in solchen Fällen, die in Zieglers<sup>13</sup> vierter Gruppe eingeschlossen sind, zutreffen. Letztere Gruppe muß aber ziemlich klein sein, wie eine Durchsicht der Literatur vermuten läßt. Viertens: Daß in der großen Mehrzahl der Fälle die Zirrhose dem Krebs vorangeht und die direkte Ursache der neoplastischen Formation ist. Diese Theorie wurde zuerst von Sabourin<sup>7</sup> aufgestellt. Schmieden (Orth)<sup>16</sup> ging einen Schritt weiter und sah die in Zirrhose auftretenden hyperplastischen Leberzellinseln als das präkarzinomatöse Stadium an.

Es ist unnötig, diese Ansicht und ihre Entwicklung hier im einzelnen zu betrachten, da sie wohlbekannt ist und in den meisten späteren Arbeiten über primären Leberkrebs gefunden werden kann; siehe Eggel<sup>14</sup>, Theodorow<sup>20</sup>, Wegelin<sup>12</sup>, Löhlein<sup>16</sup>, Goldzieher und v. Bokay<sup>2</sup>, Jamagiwa<sup>3</sup> usw. Während nun Ribberts<sup>11</sup> Theorie, daß der Krebs von aus ihrer normalen Lage ausgesonderten und von zirrhotischen Bindegewebe umgebenen Leberzellen seinen Ursprung nimmt, in dieser Beziehung besonders annehmbar erscheint, halten sie die meisten Forscher nicht aufrecht, sondern neigen vielmehr der folgenden Konzeption zu: Infolge einer Gewebsschädigung findet Zerstörung des Leberparenchyms statt, auf die Bindegewebsproliferation und Regeneration folgt. Diese Regeneration hat die Produktion von hyperplastischen Leberzellknoten und gallengangartigen Strukturen zur Folge, was in jeder zirrhotischen Leber getroffen werden kann. Diese Regenerationsprodukte mögen sich von echten Adenomen nicht unterscheiden lassen und würden Adenome genannt werden, wenn die Zirrhose nicht vorhanden wäre, die für ihr Auftreten eine genügende Erklärung bietet. Als eine Folge weiterer Gewebsschädigung derselben Art setzt sich die Nekrose und Regeneration fort, die Zellen verlieren allmählich ihre Funktion und werden nach Weigerts Theorie durch eine über ihr Ziel hinauschießende Proliferation karzinomatös.

Diese Hypothese kann ferner benutzt werden, um die relativ größere Häufigkeit der Leberzellkrebse mit Zirrhose gegenüber den Gallengangskrebsen mit Zirrhose zu erklären. Die regenerativen Fähigkeiten dieser Strukturen sind durch die experimentellen Arbeiten Podryssokis u. a. festgestellt worden, und man hat gezeigt, daß, nach einer Lebergewebsschädigung, das Bindegewebe, die Leberzellen und die Gallengänge an der Wiederherstellung teilnehmen. Die Leberzellen sind aber viel tätiger als die Gallengänge und man kann daher schließen, daß sie eine größere proliferative Fähigkeit haben und werden demzufolge häufiger zu vegetativem Wachstum oder Krebsbildung angeregt.

**Art des Wachstums:** Die Art des Wachstums dieser Geschwülste ist noch nicht festgelegt. Von Anfang an wurde im allgemeinen eingeräumt, daß jeder der unzählbaren Knoten an seinem Entstehungsplatze von den vorher vorhandenen Leberzellen an jeder Stelle abstammte. Diese Ansicht wurde durch die Übergangsbilder zwischen Leber- und Geschwulstzellen, die am Rande der kleineren Tumorknoten sich zeigten, aufrecht erhalten.

Wie Hansemann<sup>1</sup> angibt, beschrieb Schüppel<sup>21</sup> diese Übergangsformen schon im Jahre 1878 und seine Beobachtungen sind wiederholt bestätigt worden. v. Heukelom<sup>8</sup> verdanken wir die genauesten und sorgfältigsten Beschreibungen und Illustrationen dieser Übergangsformen. Er zeigte, daß nicht nur die Leberzellreihen in vielen Fällen mit den Geschwulstzellen, sondern auch die Leberkapillaren mit den Geschwulstkapillaren in direktem Zusammenhang standen. Der Übergang von Leberzellen zu Geschwulstzellen geht nach v. Heukelom folgendermaßen vor sich: Die Leberzellen verlieren ihre charakteristisch hellbräunlichgraue Farbe und ihr Protoplasma wird klar und frei von Pigmentkörnchen, dann wird das Protoplasma grobgekörnelt und weist vakuoläre und fettige Stellen auf. Die Kernwandlungen sind noch auffallender; die Kerne werden größer und polymorph und enthalten mehr Chromatin. Die Nukleoli treten mehr hervor und vermehren sich. Die Kernveränderungen können in normalen Zellen vorkommen, aber die Veränderungen im Protoplasma treten niemals ohne Kernveränderungen auf und v. Heukelom glaubt daher, daß die Kernveränderungen denen im Protoplasma vorangehen. Er kommt zu der Schlußfolgerung, daß der Ursprung des Leberkrebses multizentrisch ist und daß am Rande der Geschwulst eine progressive Metamorphose der Leberzellen zu Tumorzellen vor sich geht. v. Heukeloms Ansichten wurden im Jahre 1902 in einem von diesem Laboratorium veröffentlichten Artikel von Fräulein Catherine Travis aufrecht erhalten.

Henssi<sup>22</sup>, ein Schüler Ribberts, beschrieb einen Fall von Leberkarzinom, in dem er die obigen von v. Heukelom mitgeteilten Bilder beobachtete. Mit besonderen Färbungen (Orange G usw.) konnte er leicht zwei Zelltypen unterscheiden und er fand, daß Leberzellen und die Geschwulstzellen von einander scharf getrennt waren. Er schloß daraus, daß die anscheinende Verwandtschaft der Geschwulstzellen mit den Leberzellen eine Täuschung sei, die dadurch hervorgerufen werde, daß die Tumorzellen zwischen den Kapillaren wuchern und die Leberzellen vernichten. Derselbe Vorgang wurde von Ziegler<sup>13</sup>, wie oben angegeben, in seinem vierten Leberkrebstypus beschrieben. Ribbert<sup>21</sup>, Herxheimer<sup>15</sup> und Fischer neben anderen Forschern nehmen Henssis Standpunkt ein. Ribbert illustriert sogar eine Einkerbung in der letzten Leberzelle (Fig. 378, S. 446), die durch den konvexen freien Rand der anwachsenden Geschwulstzelle verursacht wurde. Wegelin<sup>12</sup> beobachtete diese Übergangsformen, aber selbst mit Orange G konnte er in einigen Fällen Leberzellen von Geschwulstzellen nicht unterscheiden. Wegelin betrachtet sie aber nicht als wirkliche Übergangsformen, da ähnliche Bilder nicht nur am Rande des Knotens, sondern auch sogar in der Mitte desselben zu finden waren. Er stellte durch Serienschnitte fest, daß diese nicht nur am Rande des Knotens, sondern sogar in dessen Mitte auftraten. Er schließt daraus, daß die zentralen Zellen Geschwulstzellen sind, die eine größere Ähnlichkeit mit Leberzellen beibehalten haben und zieht dieselbe Schlußfolgerung bezüglich der sogenannten Übergangsformen am Rande des Knotens. Eggel<sup>14</sup> sagt in diesem Zusammenhange, daß die Wichtigkeit der anscheinenden Übergangsformen bedeutend überschätzt worden sei, könne man den Beobachtungen Ribberts, Perls, Naunyns und Schmidts entnehmen, die ähnliche Bilder in metastatischen Wucherungen vorfanden, wo der sekundäre Charakter des Karzinoms unzweifelhaft war. Eggel spricht sich auch über die Abwesenheit der Kernfiguren in diesen Übergangsformen aus. v. Heukelom<sup>8</sup> stellt gleichfalls ihre Abwesenheit fest und Frohmau<sup>10</sup> fand, daß sie nur in gut erhaltenen Leberläppchen und nicht am Rande der Geschwulst auftraten. Andererseits sind in den Geschwulstzellen oft Mitosen beobachtet worden, was Eggel als einen positiven Beweis für autogenes und gegen

appositionelles Wachstum erachtet. Er gibt ferner an, daß durch das Zusammenkommen der Leber- und Geschwulstzellen Bilder hervorgebracht werden, die Übergangsformen äußerst ähnlich sehen. Die Möglichkeit, diese zu verkennen beruht auf der Tatsache, daß es mit unseren gegenwärtigen Methoden unmöglich ist, Mittel und Wege zu finden diese Zellen spezifisch zu unterscheiden. Wegelins<sup>12</sup> Ansicht ist hinsichtlich der obigen Angabe von Interesse. Adler unterscheidet in dem normalen Leberläppchen zwei Zelltypen, und zwar mit Hilfe von mit Osmium gefärbten Präparaten. In der fötalen und Kinderleber finden sich viele helle, nur wenig gekörnte, fettfreie Zellen ohne jede braune Farbe. Diese hält Adler für jüngere Formen. In der erwachsenen Leber treten nur dunkelbraune, dicht gekörnte, fetthaltige Zellen auf, die, wie er meint, ältere Formen sind. Wegelin glaubt, daß eine analoge Unterscheidung beim Krebs möglich ist. Dies erscheint ihm um so annehmbarer, als die größeren Knoten, augenscheinlich die älteren, aus dunkleren Zellen bestehen, während die kleineren, jüngeren sich aus helleren Zellen zusammensetzen.

Trotz aller Tatsachen, die die Streitfrage ans Licht brachte, heben Goldzieher und v. Bokay<sup>2</sup> immer noch den Übergang der Leberzellen zu Krebszellen hervor, der ihnen in ihrem 12., 15. und 20. Falle nachweisbar schien. Jamagiwa sagt, in dem Abstrakt der Arbeit seines Assistenten Kika, daß in der Mehrzahl der Fälle Übergangsformen nicht gefunden werden konnten. Er war aber von ihrem Vorhandensein in einem Falle überzeugt und schloß, daß sie, obwohl äußerst selten, dennoch manchmal nicht am Rande, sondern in der Mitte des primären Knotens oder in einem jungen Knoten in Fällen multiplen Ursprunges anzutreffen seien. Diese Ansicht ist hinsichtlich der oben angegebenen Beobachtung Wegelins von Interesse.

Augenscheinlich besteht keine Einigkeit zwischen den Ansichten über die sogenannten Übergangsformen. So viel darf man aber sagen, daß spätere Arbeiten in keiner Weise ihr sehr häufiges Vorkommen bestätigt haben, daß viele Forscher sie ableugnen und daß sie nur in sehr wenigen Fällen von denen, die sie beschrieben, aufgefunden werden.

Was die Umwandlung der Leberzellen zu Geschwulstzellen anbetrifft, so liegt ein gleicher Mangel an Übereinstimmung vor.

Eggel<sup>14</sup> lehnt sie ganz und gar ab und hält das Wachstum für gänzlich autogen. Goldzieher und v. Bokay<sup>2</sup> sagen auch, daß appositionelles Wachstum nicht vorkommt. Wegelin<sup>12</sup> ist konservativer. Er behauptet, daß, während die Möglichkeit eines Überganges von Leberzellen zu Geschwulstzellen nicht mit Sicherheit abgeleugnet werden kann, der Tumor sich doch nicht viel durch appositionelles Wachstum vergrößere.

Sind primäre Leberkarzinome ihrem Ursprunge nach unizentrisch oder multizentrisch? Im allgemeinen kann man sagen, daß die Beobachter, die die Nichtigkeit der obengenannten Übergangsformen am Rande des Geschwulstknotens betonen, an einem multizentrischen Ursprung des Krebses festhalten.

Dies ist zum Beispiel v. Heukeloms<sup>8</sup> Ansicht und seinem Beispiel folgend glaubt Fräulein Travis<sup>28</sup>, daß in ihrem einen Falle multiple primäre Geschwülste vorhanden waren. Löhle<sup>16</sup> kommt in seinem zweiten Falle zu demselben Schluß. Goldzieher und v. Bokay, die das Vorhandensein der Übergangsformen vertreten, geben ganz positiv an, daß sie der Ansicht sind, daß alle primären Leberkarzinome multizentrischen Ursprunges sind. Jamagiwa<sup>3</sup> in seiner Zusammenfassung von Kikas Artikel gibt an, daß von 30 Fällen, 17 von den Leberzellen und 7 von den Gallengängen abstammende multizentrisch waren. Er schließt daraus, daß es vom genetischen Standpunkte aus wahrscheinlich ist, daß jeder primäre Leberkrebs seinem Ursprunge nach multizentrisch ist; denn beide Leberkrebsarten entstehen entweder auf der Grund-

lage einer regeneratorschen Hyperplasie der Leberzellen oder einer inflammatorischen Hyperplasie der Gallengänge. Diese Hyperplasien treten wie J a m a g i w a meint, in vielen benachbarten Teilen auf, das heißt, sind multizentrisch, und nicht in einer einzigen begrenzten Stelle, das heißt, sie sind nicht unizentrisch.

Der unizentrische Ursprung des Leberkarzinoms ist besonders von R i b b e r t <sup>11</sup> und seinem Schüler H e n s s i <sup>22</sup> vertreten worden. In seinem Buch (Das Karzinom, 1911) sagt R i b b e r t, daß der primäre Leberkrebs nicht notwendigerweise multipel sei. Er mag einen größeren Knoten formen und erst sehr spät kleine Metastasen bilden. Gewöhnlich enthält die Leber viele Knoten von verschiedener Größe, aber die Multiplizität ist nicht primär. Selbst die kleinsten Tumoren sind umschrieben und müssen von abgetrennten Zellen ihren Ursprung genommen haben und so kann man zurückgehend jede der kleinen Knotengruppen als Metastasen ansehen bis ein primärer Knoten erreicht ist. Die sekundären Wucherungen sind durch Einbruch der primären Geschwulst in die Pfortader hervorgebracht. Seine Ansicht ist anderswo klarer ausgedrückt. Er sagt, daß die meisten der Knoten Teile von Krebssträngen sind, die die von Geschwulstmassen gefüllte und erweiterte Pfortader darstellen. Es ist wohlbekannt, fährt R i b b e r t fort, daß diese Geschwulst vorzugsweise in die Lebervenen einbricht, am häufigsten in die Pfortader, wo sie sowohl mit dem als gegen den Strom wächst. In vielen Fällen, sagt er, war es möglich, den Geschwulstthrombus aus dem geästelten Bett der Pfortader in Ausgangsform herauszuziehen, wenn dies den bei weitem größten Teil der Geschwulst darstellte.

In anderen Fällen sind die Knoten nach R i b b e r t entweder zum größten Teil oder gänzlich isoliert, aber selbst dann sind sie nicht multiple primäre Geschwülste; denn, wenn der Tumor an irgend einer Stelle in die Pfortader eingebrochen ist, bricht das durchströmende Blut kleine Teile ab und trägt sie mit sich weiter fort, um sekundäre Knoten zu bilden.

Diese Art von Geschwulstverbreitung, sagt R i b b e r t, ist nicht neu, ist aber noch nicht genügend hervorgehoben worden. Vor kurzem ist sie von W e g e l i n <sup>12</sup> und L ö h l e i n <sup>16</sup> bestätigt worden. Daß S t e r n b e r g dieser Ansicht zuneigt, erhellt von seiner Aussage in der letzten Ausgabe von A s c h o f f s „Pathologischer Anatomie“.

**Beziehung zu Adenomen.** Nach der obigen Besprechung ist nicht mehr viel über die Abstammung dieser Geschwülste von gutartigen Adenomen zu sagen. Die allgemeine Ansicht ist, daß die knotigen Hyperplasien, die man kaum von echten Adenomen unterscheiden kann, die Quelle des Krebses darstellen. Viele Forscher sind daher zu dem Schlusse gekommen, daß alle Karzinome erst durch das gutartige oder adenomatöse Stadium gehen.

Es gibt jedoch eine kleine Anzahl Fälle von primärem Leberkrebs, die nicht mit Zirrhose verbunden sind. In dieser Gruppe muß besonders die Möglichkeit ihres Abstammens von Adenomen in Betracht gezogen werden.

R i b b e r t glaubt, daß der Krebs von an den unrechten Ort versetzten embryonalen Überresten herrühren kann und er hält diese Ansicht für gerechtfertigt, da wir das Auftreten von gutartigen Leberadenomen im Kindesalter anerkennen. Viele dieser Fälle legen, wie er sagt, Anomalien der Entwicklung nahe, da sie zusammen mit anderen Absonderlichkeiten, wie Fehlen des Lobus quadratus (E n g e l h a r d t) u. a. vorkommen. J a m a g i w a kommt zu demselben Schlusse, da er fünf Fälle von primärem Leberzellkrebs in Kindern im Zusammenhange mit einer „überschüssigen Anlage des Mesenchymgewebes, aus welchem auf dem metaplastischen Wege Knochen, Knorpelgewebe sich entwickelt hat“, sammeln konnte.

Sowohl R i b b e r t wie J a m a g i w a erachten diese embryonalen Überreste als eine genügende Erklärung für die Fälle von Leberkrebs ohne Zirrhose. Die meisten Karzinome ohne Zirrhose treten, wie sie sagen, in Kindern oder im frühen Mannesalter auf, aber in einigen Fällen kann die embryonale Anlage bis ins Mannesalter verborgen bleiben, um dann erst bösartig zu werden.

**Extra-hepatische Metastasen.** Diese sind nicht zahlreich und wachsen gewöhnlich zu keiner beträchtlichen Größe heran. Eggel jedoch findet in seiner Übersicht über die Literatur, daß sie in 66% der 163 gesammelten Fälle auftraten und in den übrigbleibenden 35 Fällen Geschwulstthromben in den großen Venen formten. Die Lymphdrüsen im Thorax und Mesenterium sind am häufigsten betroffen, während die Lungen (23 Fälle) den nächsten Platz einnehmen. Metastasen bilden sich gewöhnlich früher und häufiger von Karzinomen, die von den kleinen Gallengängen abstammen.

Die einzige Erklärung der relativen Seltenheit der Metastasen wird von Wegelin dargeboten, der glaubt, daß selbst in den Fällen ohne offenbare Metastasen Geschwulstzellen in die Lungenarteriolen gelangt sind, wo sie eingekapselt oder durch Organisation zerstört und auf diese Weise unschädlich gemacht wurden. M. B. Schmidt hat dies in Fällen von Krebs der Abdominalorgane gezeigt.

### Eigene Beobachtungen.

**Erster Fall.** Patient S. W., Neger. Med.-Nr. 26 659 und 27 735. Der Patient kam zum ersten Mal am 9. Dezember 1910 zur Aufnahme ins Krankenhaus. Er klagte über Schmerz in der rechten Brust, der sich bis zum Rücken hinzog, und über Kurzatmigkeit. Die Diagnose von Mitralinsuffizienz wurde gestellt. Er blieb mehrere Wochen im Krankenhaus und verließ es in etwas gebessertem Zustande. Am 4. August 1911 wurde er wieder aufgenommen; diesmal klagte er über Magenschwellung und Schmerz in der rechten Brust. Seine Geschichte bis zum Dezember 1910 war unwichtig. Seitdem hat er an Kurzatmigkeit nach Anstrengung gelitten und sein Auswurf war blutig. Zwei Wochen vor seiner Aufnahme schwell sein Abdomen an. Zu gleicher Zeit stellten sich abdominale Schmerzen ein, die sich nach dem Essen verschlimmerten. Eine Woche vor seiner Aufnahme warf er einen Blutklumpen aus, der dunkelrot und ziemlich groß war. Er hatte immer schwere Arbeit geleistet und in den letzten Jahren viel Whisky getrunken. Die Untersuchung zeigte allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen. Das Herz war etwas vergrößert und man hörte ein systolisches Geräusch, das in der Axilla gut vernehmbar war. Das Abdomen war stark angeschwollen und Effusion in die Bauchhöhle wurde festgestellt. Die Beine waren ödematös. Am 7. August wurden  $6\frac{1}{2}$  Liter einer grünlichen Flüssigkeit aus der Bauchhöhle entleert. Die Flüssigkeit enthielt 9 g Albumin per Liter. Die Punktion wurde am 21. August und 7. September wiederholt; es fanden sich viele rote Blutkörperchen in der Flüssigkeit. Nach der Punktion konnte man die Leber deutlich fühlen. Sie hatte einen harten Rand, der dreifingerbreit unter dem Rippenbogen in der Mammillarlinie fühlbar war. Die Oberfläche war sehr höckerig. Diese Höcker hatten einen Durchmesser von  $\frac{1}{2}$ –2 cm. Am 7. September wurden die Herde ikterisch. Am 15. September wurde abermals punktiert, und eine blutige, positive Gallenreaktion gebende Flüssigkeit entfernt. Am nächsten Tage wurde dem Patienten die Erlaubnis gegeben, nach Hause zu gehen und am 19. September starb er nach starker Hämatemesis.

Die Sektion wurde  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach dem Tode von Dr. Winternitz vorgenommen (Sektion Nr. 3600).

Anatomische Diagnose: Leberzirrhose; Einbruch des primären Karzinom in die Pfortader und Propagation dieses Thrombus in die Milzvene und Mesenterialvene. Metastasen in den mesenterischen Lymphdrüsen und Lungen; hämorrhagischer Aszites; Varizen im Ösophagus, Perforation eines Varix im Ösophagus; Blutung in dem Magendarmkanal; Ikterus; chronische Endokarditis der Mitralklappe, Dilatation des Herzens; chronische interstitielle Myokarditis; geheilte Miliartuberkel in den Lungen; Anämie, Ödem der Extremitäten.

Große, 122 cm lange Negerleiche. Totenstarre vorhanden. Sklerae gelblich. Mund und Zähne blutig; dieses Blut findet sich auch im Gesicht und auf der Brust. Abdomen stark angeschwollen. Beine ödematös. Die Haut ist überall locker. Wenig subkutanes Fett. Abdominalmuskeln dünn und schlaff. Die Bauchhöhle enthält ungefähr 8 Liter einer stark blutigen Flüssigkeit — sonst sind die Oberflächen des Peritoneums glatt und glänzend. Eine äußerst große höckerige Leber ragt weit unter dem Rippenbogen hervor und reicht in der Mammillarlinie bis an den Nabel. Mehrere große feste Lymphdrüsen sind im Mesenterium fühlbar. Herzbeutel und Pleurahöhlen o. B.

**Lungen.** Das Lungenparenchym ist mit drei kleinen Knoten, ungefähr  $\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser, durchsetzt. Diese sind derb und auf dem Durchschnitt zeigen sie eine graue durchsichtige Farbe. Sie befinden sich gerade unter der Pleuraoberfläche. **Magen und Duodenum** sind mit Blut gefüllt, das noch nicht geronnen ist. Der Ösophagus zeigt einige Varizen an der Cardia. Eine dieser Varizen ragt durch die Mukosa hervor und hat eine erodierte Öffnung, in die man leicht eine Sonde einführen kann.

**Venen:** Die Milzvene ist mit einem frischen Thrombus gefüllt, der ein gelbliches, undurchsichtiges Aussehen hat. Die Mesenterialvene ist gleichfalls durch einen Thrombus verstopft, der sich an den der Milzvene anschließt. Diese beiden füllen die Pfortader, die ziemlich erweitert ist und deren Durchmesser am Leberhilus 3 cm mißt.

**Leber** ist vergrößert, mißt  $32 \times 24 \times 15$  cm, wiegt 3200 g. Der linke Lappen ist nicht so sehr vergrößert. Er hat eine höckerige Oberfläche. Die Knoten sind verschieden groß, von Stecknadelkopfgroße bis zu 1 cm im Durchmesser. An einigen Stellen sind sie etwas zusammengelaufen und so werden größere Knoten geformt. Die Farbe der Knoten wechselt. Manche sind ganz schwarz oder grauschwarz, andere braun und wieder andere gelblich und undurchsichtig. Die Kapsel des linken Lappens ist nicht verdickt. Von der Kuppel des rechten Lappens hängt ein Knoten herab, der in seinem längsten Durchmesser ungefähr 3 cm mißt und der durch einen dünnen Stiel mit der Kapsel verbunden ist. Rechts davon ist die Kapsel dick und grau. Der größte Teil der Oberfläche der rechten Hälfte ist von mehreren großen, weichen, gelblichen Auswüchsen eingenommen. Der Rest der Oberfläche ähnelt der des linken Lappens. Ein transversaler Durchschnitt durch die Leber wurde gerade hinter dem Eintritt der Pfortader in das Leberparenchym gemacht. Das Lebergewebe ist überall mit Geschwulstknoten durchsetzt — der rechte Lappen ist fast gänzlich in Geschwulstmassen verwandelt, und nur zwischen diesen und am Rande ist das Leberparenchym noch sichtbar. Die Farbe des Lebergewebes schwankt zwischen grünlich-braun und dunkelgrün und seine Architektur ist überall zerstört; besonders am Rande sieht man graue Bindegewebsstränge, die durch das Lebergewebe laufen und die Architektur der Läppchen zerstören. In dem linken Lappen hat nicht so viel Zerstörung von Lebergewebe stattgefunden; von diesem sieht man hier viel mehr, während nur wenige Geschwulstknoten vorhanden sind. Die Farbe des Parenchyms ist zum größten Teil dunkelgrün. Die Farbe der Geschwulstknoten schwankt zwischen grau und weißgrau oder graugelb. Die kleineren sind grauweiß und halb durchsichtig, durch die größeren laufen gelbliche, undurchsichtige Stränge. Diese undurchsichtigen Stellen werden in den größten Knoten besonders auffallend. Viele der kleineren Knoten sind deutlich umschrieben und sind ihrer Form nach rund oder oval. Dies gilt auch für die meisten größeren. An einigen Stellen scheinen die größeren Knoten das Resultat einer Vereinigung von kleineren darzustellen. Nach Sezierung findet man, daß eine große Anzahl dieser Knoten strangartige Auswüchse sind, die sich durch die größeren Venen hinziehen und viele kann man bis zu der großen die Pfortader am Leberhilus verstopfenden Masse verfolgen. Am Rande des linken Lappens, wo die Geschwulstknoten noch klein sind, kann ein den Pfortaderästen paralleler Schnitt gemacht werden, und in mehreren Fällen kann man leicht eine weißlich-graue undurchsichtige Masse wahrnehmen, die als eine breite Linie sich in der Richtung der Leberkapsel hinzieht und an beiden Seiten kleine runde Geschwulstmassen abgibt. Die Verbreitung der Geschwulst an solch einer Stelle entspricht absolut dem gestielten Bett der Pfortader, und es ist interessant festzustellen,



daß die Entwicklung der Knoten in dem Leberparenchym selbst an solch einer Stelle, wie sie oben beschrieben wurde, ungleich ist; denn zwischen den mit der Pfortader verbundenen Knoten finden sich ihrer Größe nach beträchtliche Unterschiede. Die Masse in der größeren Pfortader hat eine gelbliche Farbe, ist von schwammiger Konsistenz und an vielen Stellen zerreibbar. In keiner Weise kann man eine Beziehung zu einem Thrombus wahrnehmen, vielmehr gleicht sie nekrotischem Gewebe.

Von zahlreichen Teilen der Leber wurden für histologische Untersuchung Schnitte gemacht. Die normale Architektur der Leber ist in vielen Stellen äußerst verschwommen wegen der vielen sie durchsetzenden größeren und kleineren Geschwulstmassen.

In einem Schnitte jedoch, vom linken Lappen, ist gerade unter der Kapsel eine ziemlich große Stelle von Lebergewebe noch zu sehen. Die Kapsel ist ziemlich verdickt und zeigt eine leichte Infiltration von kleinen Zellen mit relativ großen, sich dunkel färbenden Kernen. Die Kapsel ist sehr unregelmäßig, taucht an vielen Stellen tief in das Leberparenchym ein und hängt mit dichten Bindegewebssträngen, die das Lebergewebe durchlaufen, zusammen. Zwischen zwei solchen Einbuchtungen kann man eine Masse Lebergewebe, die ihrer Größe nach ungefähr vielleicht ein Dutzend Läppchen einschließt, im Durchschnitt sehen, und an dieser Stelle kann man, abgesehen von dem leicht verdickten periportalen Bindegewebe keine Spur von Zirrhose bemerken. Einige der von der Kapsel nach innen sich hinziehenden Bänder sind ziemlich breit und vernichten die normale Architektur des Läppchens. Folgt man diesen Bindegewebsbändern, so findet man in ihnen größere und kleinere umschriebene Geschwulstknoten. An einigen Stellen sind diese ihrer Längsachse nach geschnitten und dann sind sie geästelt, als ob sie in dem Bett eines Blutgefäßes lägen.

Es ist bemerkenswert, daß in allen diesen indurierten Stellen größere oder kleinere Geschwulstmassen sich finden und daß zwischen ersteren größere und kleinere Zonen von Lebergewebe vorkommen, in denen die normale Architektur noch wohl erhalten ist und wo keine Geschwulstknoten anzutreffen sind. Dies wird noch mehr auffallend, wo die Blutgefäße, die unter einer großen fibrozellulären Einbuchtung in der Kapsel liegen, die mehrere Leberläppchen betreffen kann, von einer großen Geschwulstmasse verstopft sind. Das Lebergewebe ist überall durch das Vorhandensein von Geschwulstknoten verändert. An vielen Stellen sind die Leberbalken zusammengedrückt und weisen eine progressive Atrophie zwischen zwei großen Knoten auf. An einigen Stellen scheint es in der Tat, als ob die Leberzellen zum größten Teil verschwunden wären und nur ein Netzwerk von Blutgefäßen und Bindegewebe zurückgelassen hätten. An einigen dieser Stellen ist die Atrophie der Leberzelle so kürzlich vor sich gegangen, daß man Spalten findet, wo die Zellen verschwunden sind und an wieder anderen Stellen mögen sich kleine Reihen von Leberzellen in der Mitte solcher Bindegewebsstränge finden. An anderen Stellen findet man noch ein anderes Bild; im Zusammenhange mit der Atrophie der Leberzellen sind die intralobulären Kapillaren so ungeheuer erweitert, daß in der Mitte eines jeden Läppchens das Bild eines Angiomas hervorgebracht wird.

Man wird daher sehen, daß infolge der Kompression des Lebergewebes zwischen Geschwulstknoten eine Atrophie der Leberzellen verursacht werden kann, die eine sekundäre Kondensation von Bindegewebe zur Folge hat, die das Bild einer Zirrhose hervorbringen kann. Wiederum, infolge des Einbruchs dieser Geschwulst in die intralobulären Kapillaren, werden Angiomen gleichende Bilder hervorgerufen, die gleichfalls durch das Verschwinden der Leberzellen hervorgerufen werden. Anderswo sind die Leberzellen in sehr schlechtem Zustande. Solch eine Stelle, die unregelmäßig keilförmig ist, kann man gerade unter der Kapsel finden. Sie legt die Vermutung sehr nahe, daß wir es hier mit einer nekrotischen Stelle zu tun haben, die das Resultat einer Verstopfung der kleinen interlobulären Äste der Pfortader darstellt. Dies wäre die dritte Art und Weise, in der Bindegewebsstränge von der Geschwulstwucherung herrühren und so das Bild einer Zirrhose hervorrufen könnten.

Die Leberzellen sind überall scharf von den Geschwulstzellen unterschieden. Sie sind regel-

mäßiger angeordnet. Ihr Protoplasma ist gewöhnlich größer im Verhältnis zu der Größe ihres Kernes und sie färben sich bläulich grau oder bläulich braun. An einigen Stellen sind sie klein, atrophiert oder nekrotisch und erscheinen infolge der Ansammlung von groben braunen Körnchen in ihnen nur als bräunliche Massen. An anderen Stellen sind sie zusammengedrückt und ganz frei von diesem Pigment, während noch anderswo Stellen zu finden sind, wo sie hypertrophisch erscheinen. Hier sind die Kerne größer, färben sich tiefer, und das Zellprotoplasma hat ein klares, blaßblaues Aussehen. An solchen Stellen schwankt die Größe und der Chromatingehalt der Kerne beträchtlich. Es ist keine Seltenheit, zwei oder drei Kerne in einer Zelle mit mehr als einem Nukleolus zu finden. Solche Stellen kann man in Teilen der Leber, die von den Geschwulstknoten entfernt sind, antreffen und in gewissen Fällen, wo der Schnitt eine besonders gute Eosin-Färbung angenommen hat, färbt sich das Protoplasma dieser Zellen zart rosa, was sie, wenn es überhaupt nötig wäre, von den Geschwulstzellen unterscheiden würde. Die Variationen in den Bildern der Leberzellen sind äußerst zahlreich, da durch den ganzen Schnitt hindurch die verschiedenen Vorgänge, wie Druckatrophie, Stauung, Nekrose und Kondensation von Bindegewebe in verschiedenen Graden vor sich gehen.

**Der Geschwulstknoten.** Die bei weitem größere Anzahl der Knoten, sowohl die großen wie die kleinen, sind deutlich umschrieben. Sie sind von einer Bindegewebsschicht umgeben, die einem Blutgefäß sehr ähnlich sieht. Es ist sogar möglich, wenn man die Sektionen durchsieht, vorauszusagen, wo der nächste Geschwulstknoten aufzufinden sein wird, da all die kleinen Knoten in dem periportal Bindegewebe liegen und als Nachbar einen Gallengang und eine Leberarterie haben. An einigen Stellen, wo man versucht hatte, die Knoten nach ihrer Längsachse zu schneiden, findet man, daß sie als lange Zylinder mit knospenartigen Auswüchsen, die in unbestimmten Zwischenräumen von ihren Seiten herausragen, auftreten. Manchmal haben die knospenartigen Knoten knollige Enden. Dies hat die Wichtigkeit der Beziehung des Geschwulstknotens zu dem Blutgefäß hervorgehoben. Um dies noch besser an den Tag zu bringen, wurden eine Anzahl Färbungen für elastisches Gewebe angefertigt. In diesen letzteren Schnitten sind die Geschwulstknoten in vielen Fällen in charakteristischer Weise durch eine blaue Wellenlinie von elastischem Gewebe umgeben, was zweifellos anzeigt, daß der Geschwulstknoten innerhalb eines Blutgefäßes liegt. Dies hätte man schon von der Tatsache, daß in vielen Fällen der Endothelsaum des Blutgefäßes noch gut erhalten war, vermuten können.

An anderen Stellen kann man nicht so sicher sein, daß der Geschwulstknoten innerhalb des Blutgefäßes liegt. An vielen Stellen fehlt die Gefäßwand, und die Geschwulststränge erstrecken sich in das Leberlappchen und bringen in manchen Fällen Bilder hervor, die man als Übergangsformen von Leberzellen zu Geschwulstzellen ansehen könnte. Fälle, in denen man diesen Fehler machen könnte, sind äußerst selten; denn gewöhnlich zeigen einige Serienschnitte, daß die Geschwulst ein wenig weiter unten innerhalb der Blutgefäßes liegt und erst später kleine Abzweigungen in die Kapillaren des Lebergewebes aussendet, dasselbe zerstört und Geschwulstgewebe seinen Platz einnimmt. Die Geschwulstknoten setzen sich größtenteils aus Reihen und soliden Nestern von Zellen zusammen, die, abgesehen von kleineren Einzelheiten, eine relativ große Ähnlichkeit zum Lebergewebe haben. Die Zellen sind unregelmäßig rechteckig oder polyedrisch, nicht so groß wie die normale Leberzelle, und ihr Protoplasma färbt sich mit einem stärkeren Blau. Ihre Kerne sind von ungefähr derselben Größe wie die der normalen Leberzelle und, abgesehen davon, daß man häufig in ihnen Mitosen findet, weisen sie nichts auf, das man nicht auch in den normalen Leberzellen finden könnte. Doch ist bei der Geschwulstzelle die Unregelmäßigkeit ihrer Größe und ihr Chromatingehalt viel auffallender als in der Leberzelle. In den kleineren, soliden Knoten sind diese Zellen nur durch sehr zarte Kapillaren voneinander getrennt, und dieses Bild findet sich überall durch den ganzen Schnitt. Doch selbst da, wo Alveoli und rosettenartige Strukturen gebildet werden, kann man Bindegewebsstränge zwischen den Zellreihen finden. In den größeren Knoten trifft man häufig nekrotische Stellen an. An diesen wird das Protoplasma der Geschwulstzelle zuerst blaß und schrumpft zusammen und dann zeigen sich die Kerne in ver-

schiedenen Stadien von Karyolysis und Karyorrhexis. Die Folge davon kann man am besten in den großen Geschwulstthromben sehen. Diese bestehen aus einem kleinen Saum von Geschwulstgewebe, das die Venenwand mit einem rosafarbenen zentralen Gewebskern umgibt und den bei weitem größten Teil des Gefäßlumens, in dem man keine Struktur wahrnehmen kann, in Anspruch nimmt.

Obwohl die Leberzellen gewöhnlich in Reihen angeordnet sind, findet man häufig einen erweiterten, einem Lumen gleichenden Zwischenraum zwischen solch einer Reihe. Diese kleineren erweiterten Zwischenräume liegen gewöhnlich zwischen zwei Zellen, aber später kommen Erscheinungen, die einem Gallengang äußerst ähnlich sehen, vor. Man findet eine Reihe von Zellen, deren Längsachsen rechtwinklig zur Lumenachse liegen. Nicht nur diese Form ist vorhanden, sondern manchmal findet man auch viele Zellreihen mit ihren Längsachsen im rechten Winkel zu den Längsachsen der Lumina. Dies bringt dann eine sogenannte peritheliomatöse Anordnung hervor.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Der Patient gab in seiner Geschichte und bei der Untersuchung acht Monate vor seinem Tode nichts an, das auf eine Leberkrankheit hinwies. Sein gegenwärtiges Leiden machte sich ungefähr sieben Wochen vor seinem Tode bemerkbar, die Kardinalsymptome waren abdominale Schmerzen und Schwellung, eine vergrößerte, knotige Leber, hämorrhagischer Aszites und Hämatemesis.

Bei der Sektion war die Leber stark vergrößert und hatte eine unregelmäßige Oberfläche. Am Durchschnitt konnte man die grauen Geschwulstknoten leicht von dem grünen Leberparenchym unterscheiden. Der größte Teil des rechten Lappens war mit vielen Knoten von verschiedener Größe durchsetzt, während kleinere durch die linke Lunge verstreut waren. Sie waren alle umschrieben. Die Pfortader war durch einen Geschwulstthrombus verstopft und viele der oben beschriebenen Knoten waren nur Teile dieses Stranges, wie man leicht an durch die Längsachse des Blutgefäßes ziehenden Schnitten feststellen konnte. Metastasen wurden in den mesenterischen Lymphdrüsen und den Lungen aufgefunden.

Mikroskopisch zeigten die Lebergewebssteile, die nicht dicht mit Geschwulstknoten durchsetzt waren, keine Zirrhose. Anderswo jedoch hatte das Leberparenchym stark unter der Gegenwart der Geschwulstknoten gelitten. Vollständige Atrophie der Leberzellen hatte eine Kondensation des Stromas zur Folge, und eine Bindegewebsproliferation fand zwischen den größeren Geschwulstknoten statt. An anderen Stellen verursachten Zirkulationsstörungen, die dem Vorhandensein der Geschwulst in den Venen zuzuschreiben waren, große Stauung in den interazinären Kapillaren und Atrophie der Leberzellen. An anderen Stellen wiederum wurde infolge der Verstopfung des kleinsten Pfortaderastes Nekrose der Leberzellen aufgefunden. Auf diese verschiedene Art und Weise wurde ein einer Zirrhose ähnelndes Bild zustande gebracht.

Die Leberzellen waren leicht von den Geschwulstzellen zu unterscheiden. Selbst in den hyperplastischen Lebergewebsknoten waren die Leberzellen ihrem Aussehen nach regelmäßiger, besaßen ein größeres Protoplasma, das sich blaßrosa färbte und feingekörnt war. In einigen Fällen hatten die Leberzellen

mehrere Kerne. Die Geschwulstzellen waren fast ausnahmslos deutlich umschrieben und die Mehrzahl war in das Lumen eines Blutgefäßes eingeschlossen, was durch die endotheliale und die elastische Schicht nachgewiesen werden konnte. An solchen Stellen, wo das obige Bild nicht klar war und wo Übergangsformen vorzuliegen schienen, zeigten Serienschritte leicht die Beziehung des Knotens zu dem Geschwulstthrombus an. Die Geschwulstzellen hatten eine kuboidale, unregelmäßige Form mit undeutlichen Körnchen in ihrem Protoplasma und Kernen, deren Größe und Chromatingehalt schwankte. Mitosen waren nicht selten. In den größeren Knoten und in der Mitte der Geschwulstthromben waren die Zellen nicht so gut erhalten; sie wurden blasser und größer und ihre Kerne kleiner und pyknotischer. So gleichen die Geschwulstzellen in gewisser Hinsicht den Leberzellen. Die Geschwulstzellen waren in Nestern oder Reihen angeordnet; selten formten sie gangartige Strukturen. Das Stroma bestand nur aus einem zarten Kapillarnetz.

Zweiter Fall. Patient G. K. Med.-Nr. 10 953. Der Patient kam am 4. Februar 1900 zur Aufnahme. Er klagte über Abdominalschwellung. Er hatte seit 31 Jahren mehr oder weniger Magenbeschwerden gehabt. Während dieser Zeit hatte er zahlreiche Brechanfälle nach dem Essen oder Trinken gehabt. Diese dauerten gewöhnlich zwei bis drei Tage. Sonst hatte er sich ganz wohl befunden. Zwei Wochen vor der Aufnahme (10. Februar) fand der Patient am Morgen beim Aufstehen, daß sein Abdomen stark angeschwollen war. An demselben Tage hatte er Abdominalschmerzen. In den ersten Tagen des Februar hatte er Blut in seinem Stuhl bemerkt. Bei der Untersuchung fand man, daß der Patient ein gut entwickelter, schlecht genährter Mann mit blasser Gesichtsfarbe war. Abdomen war mit Flüssigkeit angefüllt. Die Leber war vergrößert und reichte in der Mammillarlinie 8 cm unter dem Rippenbogen hervor. Der Rand war derb und die Oberfläche höckerig und schmerzhaft.

Sektion Nr. 1533. Sektion wurde 10 Stunden nach dem Tode von Dr. O p i e vorgenommen. Anatomische Diagnose: Hämochromatosis mit Pigmentation der Leber, des Pankreas und der abdominalen Lymphdrüsen; Leberzirrhose; primäres Leberkarzinom; Einbruch in die Pfortader; Aszites; chronische passive Stauung der Abdominalorgane, alte Pleuraverwachsungen; verkalkte Knoten in der Lunge; angewachsenes Perikardium.

Abgemagerte männliche Leiche. Die Bauchhöhle enthält 700 ccm einer trüben, schmutzigen, gelblichen Flüssigkeit. Überall sind über dem Peritoneum Ekchymosen zu finden, und die Oberfläche des Peritoneums ist weniger glänzend als in normalem Zustande. Der untere Rand des rechten Lappens ist 11 cm vom Ende des Sternums entfernt und befindet sich  $4\frac{1}{2}$  cm oberhalb des Nabels. Die Gallenblase ist erweitert und ragt unter der Leber hervor.

Die Leber wiegt 4200 g, mißt  $32\frac{1}{2} \times 25\frac{1}{2} \times 13$  cm. Die Vergrößerung betrifft sowohl den rechten als den linken Lappen, der erstere ist jedoch etwas mehr vergrößert als der letztere. Die Oberfläche des Organs ist äußerst höckerig und ist überall mit knotigen gelbfarbenen Auswüchsen besetzt, deren Umriss unregelmäßig ist und die über der allgemeinen dunkelbraunen Oberfläche stark ins Auge fallen. Solche gelbe hervorragende Massen in dem äußeren und hinteren Dreiviertel des rechten Lappens sind zum großen Teil zusammenhängend und formen große Massen, zwischen denen nur wenig Lebergewebe erhalten ist. Diese größeren Massen sind rundlich auf dem Durchschnitt und sind von einer zarten Bindegewebsmembran umgeben. Das Gewebe, aus dem sie sich zusammensetzen, ist im allgemeinen weich und sieht wie Gehirn aus. Die größeren enthalten in ihrer Mitte ein derbes solides, undurchsichtiges, gelbes Material. Durch das ganze Organ verstreut finden sich, besonders zahlreich in dem rechten Lappen, Geschwulstmassen, deren größte am Durchschnitt einen Durchmesser von 2 cm aufweisen. Die kleinsten sind kaum sichtbar. Die

Venen sind erweitert und mit sehr weichem, gelbem, halbsolidem Material verstopft, das ausgepreßt werden kann. Die Pfortader ist beträchtlich erweitert und mißt beim Leberhilus  $3\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser. Sie ist mit einem undurchsichtigen gelben Material gefüllt. Ein die Pfortader und ihre im Lebergewebe verteilten Äste teilender Schnitt zeigt, daß sie mit Geschwulstmaterial angefüllt sind. Weitere Sezierung offenbart, daß viele der großen im Durchschnitt gesehenen Geschwulstmassen mit der die Pfortadern füllenden Masse zusammenhängen. Die Lebervenen sind frei. In dem linken Leberlappen zeigt sich die Pfortader, beim Longitudinalschnitt mit gelbem Material angefüllt, das sehr weich ist und nirgends mit der Intima zusammenhängt. In dem linken Leberlappen und dem benachbarten Viertel des rechten Lappens sind die Geschwulstknoten kleiner (ungefähr 1 cm im Durchmesser) und weniger zahlreich. Das Lebergewebe ist fest und hat eine homogene, tief goldbraune Farbe. Die Gallenblase ist erweitert, ist 10 cm lang und enthält grünlich-schwarze, etwas dickflüssige Galle. Die Mukosa ist augenscheinlich normal.

**Mikroskopischer Befund.** Der erste Schnitt weist keine Geschwulstknoten auf. Das Leberparenchym ist durch starke Zirrhose in Mitleidenschaft gezogen. Das Bindegewebe ist besonders auffallend an den periportal Stellen, ist aber nicht gleichmäßig verteilt. Man findet größere und kleinere Stränge von Bindegewebe an diesen Stellen, aber eine typische annuläre Zirrhose kommt nicht vor. An einigen Stellen findet man nur ein wenig Bindegewebe um die Pfortader, während anderswo große, unregelmäßig sternförmige lebergewebsfreie Narben auftreten. Hier und da laufen kleine Bindegewebsstränge von der Peripherie in das Läppchen hinein und trennen so größere und kleinere Gruppen von Leberzellen. Die Fibrose ist auffallender in den Schnitten, die Geschwulstknoten aufweisen, wo das Lebergewebe wegen der Zirrhose nicht nur im Verschwinden begriffen ist, sondern auch wo das Lebergewebe durch die Geschwulstknoten stark zusammengedrückt ist und wo lokale Stauungszonen eine ähnliche Folge haben. An einigen wenigen Stellen kann man Nekrose der Leberzellen beobachten. Die Geschwulstknoten sind größtenteils in dichte Bindegewebsbänder eingekapselt. Am Rande sind noch Überbleibsel zusammengedrückter Leberzellen nachweisbar. Es kann leicht zwischen dem Geschwulstgewebe und dem Rest des Schnittes unterschieden werden, da ersteres das einzige Gewebe ist, in dem kein Pigment gefunden wird. In dem ganzen übrigen Gewebe einschließlich der Bindegewebs- und Leberzellen wird eine Menge braunen Pigments, das man mit Hilfe von besonderen Färbemethoden als Hämosiderin erkennen kann, aufgefunden. Es erscheint in amorphen Massen oder häufiger in kleinen Körnchen von gelber Farbe und ist besonders dicht in den interazinären Septen. Hier kann es in Spindelzellen vorkommen, aber gewöhnlich formt es große maubeerartige Klumpen und ist an keine bestimmte Stelle gebunden. In den Leberzellen kommt dieses Pigment in der Form von zahllosen feinen Körnchen vor, die gewöhnlich den Kern umgeben, während der Rand der Zelle frei ist. Doch sind viele Zellen, gewöhnlich die kleinen, mit dem goldbraunen Pigment gänzlich angefüllt, so daß ihr Kern nur undeutlich sichtbar ist. In den Lumina der interazinären Kapillaren liegen Pigmentmassen zwischen den roten Blutkörperchen. In den Geschwulstknoten kann man trotz sorgfältigen Suchens kein Pigment finden, und hier und da, wo ein paar Leberzellen intakt bleiben und von einem Bindegewebsstrang umgeben sind, unterziehen sie sich einer kompensatorischen Hypertrophie und sind gleichfalls entweder ganz frei von Farbstoff oder enthalten nur wenige Pigmentkörnchen. In dem Bindegewebe kommen, abgesehen von den oben beschriebenen dichten Pigmentmassen, gelegentlich Klumpen von isolierten Leberzellen und gallengangartige Strukturen vor. Letztere sind an einigen Stellen äußerst zahlreich und scheinen hier und da knollenartige Enden voller Zellen, die Leberzellen gleichen, zu haben. In einigen Fällen sind diese Zellen pigmentiert, aber gewöhnlich sind die gallengangartigen Strukturen pigmentfrei. In diesen Bindegewebssträngen kommen auch zahlreiche runde Zellen vor, entweder einzelne verstreut oder in Klumpen.

Die Geschwulstknoten sind leicht zu unterscheiden, erstens wegen ihres Mangels an Pigment, zweitens wegen der größeren Affinität ihrer Zellen für Hämatoxylin, drittens da sie gewöhnlich deutlich von dichten Bindegewebsbändern eingekapselt sind und schließlich da sie geästelte

Strukturen bilden, die dem Astbett eines erweiterten Blutgefäßes gleichen. Daß die meisten dieser Geschwulstknoten sich innerhalb eines Blutgefäßes befinden, kann man leicht mit Hilfe der Färbung für elastisches Gewebe unterscheiden. Man findet so, daß viele Knoten von einer zarten, aber deutlichen Schicht von elastischem Gewebe umgeben sind. Häufig ist die elastische Färbung nicht notwendig, da das Endothelium des Blutgefäßes noch erhalten ist. Serienschnitte sind besonders wertvoll, um die Beziehung der kleineren Knoten zu den größeren Blutgefäßen nachzuweisen; denn in einigen Fällen sind diese kleineren Knoten nicht gänzlich umschrieben, sondern sind in das interazinäre Gewebe hinausgewachsen, so daß Übergangsformen von Leber- zu Geschwulstzellen vorzukommen scheinen. Dieses Bild ist aber wegen der verschiedenen Färbungsreaktion und des Pigmentmangels der Geschwulstknoten nicht verwirrend, und ein paar Serienschnitte genügen, um den Zusammenhang zwischen diesen Knoten und den größeren in der Pfortader liegenden Massen festzustellen. Die Geschwulstzellen gleichen den Leberzellen außerordentlich, sowohl in ihren morphologischen Charakteristiken als auch in ihrer Anordnung. Die Zellen haben eine rechteckige oder polygonale Form, ihr Protoplasma färbt sich blaß rosa und ist im Verhältnis zum Kern kleiner als in den normalen Leberzellen. Die Kerne weisen ein verschiedenartiges Aussehen auf. Einige sind klein und pyknotisch, aber die größere Anzahl hat große bläschenförmige Kerne mit mehreren Nukleoli. Mitosen kommen in den Geschwulstzellen vor, aber nicht häufig. Einige Kerne sind besonders groß, und an manchen Stellen kann man mehrere Kerne innerhalb einer Zellmembran finden. Die Zellen sind in Reihen angeordnet und voneinander nur durch ein zartes Kapillarstroma getrennt. In einigen der größeren Kapillaren kommen innerhalb der Geschwulst Stellen vor, die sich heller färben. Hier sind die Zellen größer und gleichen den Leberzellen viel mehr als in den übrigen Teilen der Geschwulst. Wenn man diese als Leberzellen ansehen wollte, ein Fehler, der leicht gemacht werden könnte, so wäre es leicht, zwischen ihnen und den Geschwulstzellen Übergänge zu finden und so zu einer falschen Ansicht zu gelangen. Die Bildung von tubulösen Strukturen ist in diesem Falle selten. Hier und da kann man zwischen den Geschwulstzellen kleine Lumina finden, und gelegentlich sind diese beträchtlich erweitert und formen zystenartige Räume. Doch kann man infolge der Kompression der sie umgebenden Zellen leicht feststellen, daß sie wirkliche Erweiterungen innerhalb der Geschwulst und nicht ein Teil der Geschwulststruktur sind. In dem untersuchten Schnitte waren die Geschwulstknoten überall gut erhalten. Nur in einigen kleinen Flächen beginnen die Geschwulstzellen Anzeichen von Zerfall zu geben. Hier färben sie sich heller und gleichen im allgemeinen mehr den helleren Zellen, die in den größeren Blutgefäßen beschrieben wurden. Dies scheint die Möglichkeit, daß die helleren, mehr den Leberzellen gleichenden Zellen lokalen Ernährungszuständen usw. zuzuschreiben sind, zu bekräftigen.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Der Patient war 60 Jahre alt. Seine Geschichte zeigte an, daß er an einer langsam vorschreitenden Leberzirrhose litt. Diese endigte in einem etwas plötzlich auftretenden Aszites, der mit Abdominalschmerzen verbunden war. Bei der Untersuchung wurde eine vergrößerte, harte, höckerige Leber gefunden. Bei der Sektion war die Leber stark vergrößert und hatte eine sehr höckerige Oberfläche. Auf dem Durchschnitt erschienen die Geschwulstknoten gelblich oder gelblichgrau und scharf von dem tief braungoldenen Lebergewebe abgezirkelt. Die Geschwulst formte große, den größten Teil des rechten Lappens einnehmende Massen. Diese waren umschrieben und von einer zarten Bindegewebsmembran umgeben. Die Knoten in dem linken Lappen waren kleiner. Die Pfortader und alle ihre Äste im rechten sowohl wie linken Lappen waren mit Geschwulstknoten angefüllt, die in vielen Fällen die im Durchschnitt gesehenen Knoten bildeten. Mikro-

skopisch wurde selbst an den Stellen, wo keine Geschwulstknoten auftraten, eine starke Zirrhose gefunden. In der Umgebung der Geschwulstknoten war die Fibrose infolge der Atrophie und Nekrose der Leberzellen ausgedehnter. Die Geschwulstzellen konnten leicht erkannt werden, da sie im Gegensatz zu dem übrigen Lebergewebe einen Mangel an Pigmentation aufwiesen. Die hyperplastischen Knoten, die in großer Anzahl gefunden wurden, waren auch gänzlich pigmentfrei oder enthielten nur ein bißchen Farbstoff, aber ihre Zellen zeigten eine so verschiedene Färbung, daß es unmöglich war, sie mit den Geschwulstzellen zu verwechseln. Die Geschwulst zeigte eine in einem Blutgefäß liegende geästelte Struktur. Viele dieser Blutgefäße wiesen ein intaktes Endothelium und eine unversehrte Elastika auf. In anderen Fällen, wo das oben angegebene nicht genügte, den Zusammenhang der Geschwulst mit dem Thrombus festzustellen, wurde dies durch Serienschnitte bewiesen. An Übergangsformen zwischen Leber- und Geschwulstzellen erinnernde Bilder wurden nicht gesehen.

Die Geschwulstzellen waren nicht pigmentiert, waren kleiner als die Leberzellen und wiesen ein mehr abwechselndes Aussehen auf. Mitosen waren nicht selten. Die Zellen waren in Reihen angeordnet, die voneinander durch ein zartes Kapillarstroma getrennt waren. In der Mitte des kleineren Venenknotens waren die Zellen größer und gleichen mehr den Leberzellen.

Dritter Fall. Dieser Fall wurde von Frl. Catherine Travis (T. H. H. Bulletin, 1902, vol. 13, p. 108) mitgeteilt. Patient T. S., Neger, 40 Jahre alt, kam am 5. Februar 1901 zur Aufnahme. Seit Juli 1900 hatte er Brechanfälle, die mehrere Tage anhielten. Um Weihnachten empfand er scharfe Schmerzen in der Lebergegend, die sich in einen andauernden dumpfen Schmerz verwandelten. Bei der Untersuchung fand man, daß die Leber stark vergrößert war und mehrere knotige Auswüchse an ihrem Rande aufwies. Am 3. März wurde er ungebessert aus dem Krankenhaus entlassen. Am 4. April wurde er in seiner Wohnung aufgesucht, und man fand, daß er starken Aszites habe. Punktion wurde vorgenommen und 4 oder 5 Liter einer reinen Blut gleichenden Flüssigkeit wurden aus der Bauchhöhle entfernt.

Die Sektion wurde 26 Stunden nach dem Tode von Dr. MacCallum vorgenommen. Sektion Nr. 1710. Anatomische Diagnose: Primäres Leberkarzinom; Einbruch in die Pfortader und die Lebervenen; Implantationen im Peritoneum; Metastasen in der Lungenarterie und den Lungen; Aszites; Hämoperitoneum.

Abgezehrte männliche Negerleiche. Abdomen leicht angeschwollen. Die Bauchhöhle enthält ungefähr  $1\frac{1}{2}$  Liter einer blutigen Flüssigkeit, und die unteren Teile sind mit einem nach dem Tode geformten Blutklumpen angefüllt. In dem Mesenterium der Flexur befindet sich eine weiche dunkelrote thrombusartige Masse, die unter dem Blutklumpen liegt und an dem Peritoneum festhängt. In dem Pelvis sieht man eine ähnliche, aber größere Masse ( $5 \times 3 \times 2$  cm), die an dem Peritoneum des Rektums festhängt. Zahlreiche kleine, undurchsichtige gelbliche Knoten, die einen Durchmesser von 2 bis 10 mm haben, ragen unter der Pleura beider Lungen hervor. Im Durchschnitt erscheinen diese gelblich, undurchsichtig und breiig. Die Hauptarterie der linken Lunge enthält Stränge und Massen eines weichen, gelblichen körnigen und leicht zerreibbaren Materials, das, wie man nach Öffnung des Blutgefäßes sieht, sich auch in den Ästen des Blutgefäßes befindet. Im Durchschnitt kann man feststellen, daß die feineren arteriellen Zweige mit diesem gelben, undurchsichtigen Material sozusagen injiziert sind, so daß sie durch die ödematöse Lungensubstanz wie das Bild eines Baumes mit seinen Ästen erscheinen. Viele der letzteren können bis zu den unter der Pleura befindlichen Knoten verfolgt werden.

Die Leber mißt  $32 \times 26 \times 15$  cm, wiegt 3580 g. Infolge einiger Anwachsungen und einer etwas verdickten Kapsel erscheint die Oberfläche des rechten Lappens verhältnismäßig glatt, anderswo ist sie grobkörnig. Die Oberfläche ist scheckig; dunkelgrüne und gelbe Flecke besetzen die graurotsafarbene Grundsubstanz. Es finden sich zahlreiche gelbliche hervorragende Knoten, von denen manche einen Durchmesser von 4 cm haben, unter der Kapsel, und mehrere große, runde, ganze weiche Massen ragen von der unteren Fläche hervor. Eine ähnliche große Masse erstreckt sich in die Bauchhöhle zur Rechten der Gallenblase. Der oberflächliche Teil dieser Masse ist breiig und nekrotisch; ein Blutklumpen hängt daran. Auf dem Durchschnitt bietet die Leber ein verschiedenartiges Bild dar. Der größere Teil des rechten Lappens ist von einer großen, runden Geschwulst eingenommen, die einen Durchmesser von 16 cm hat. Diese Masse ist scharf von dem umgebenden Leberparenchym abgegrenzt, besonders auf ihrer rechten Seite, wo eine dichte Bindegewebskapsel sich geformt hat. Auf der linken Seite bei dem Leberhilus ist die Geschwulst in die Pfortader eingebrochen und hat diese vollständig verstopft. Die Geschwulst ist von dicken Trabekeln durchzogen und setzt sich aus farblosen Bindegewebsbändern zusammen, in deren Maschen eine zerreibbare, breiige Masse von verschiedenartiger Farbe zu finden ist. Wenn man zu dem mittleren Teil des Durchschnitts kommt, trifft man andere große Geschwulstmassen an, die in einem besser erhaltenen Zustande sich befinden.

Der Rand des rechten Leberlappens ist, wie oben angegeben, stark zusammengedrückt, aber man kann das Lebergewebe hier noch deutlich erkennen. Es ist stark mit Galle gefärbt. Die Läppchen sind unregelmäßig, zum Teil sehr zusammengedrückt, zum Teil durch dichte Bindegewebsbänder verdreht. Im linken Lappen findet sich keine Geschwulstmasse. Auf dem Durchschnitt hat die geschnittene sowohl wie die äußere Fläche ein knotiges Aussehen und scheint aus großen, unabhängigen, runden Gewebsmassen, die durch ein festes Bindegewebsstroma zusammengehalten werden, zu bestehen. Diese abgerundeten Flächen sind zum Teil olivengrün, zum Teil gelblich braun, zum Teil blutig und undurchsichtiger und können oft aus den Ästen der großen Venen herausgeschält werden. Der große Thrombus in der Pfortader füllt alle Blutgefäß-äste des rechten Leberlappens, erstreckt sich aber nur eine kurze Strecke in einige der Äste des linken Lappens. Die obere Hohlvene ist gleichfalls mit einer Geschwulstmasse gefüllt, die sich von der Mündung der Lebervenen in sie erstreckt.

Das Lebergewebe ist überall durch unregelmäßige Bindegewebsbänder in größere und kleinere falsche Läppchen eingeteilt. Die Zirrhose ist leicht erkennbar, selbst an Stellen, wo kein Geschwulstgewebe anzutreffen ist. In der Umgebung der Geschwulst ist das Bindegewebe jedoch viel auffallender. Das Lebergewebe selbst hat an vielen Stellen das Aussehen von Fettgewebe, die Leberzellen sind gänzlich verschwunden, und an ihrer Stelle erscheinen vakuolenartige Gebilde wie Siegelringe. Von solchen Stellen ist das Ganze oder nur der Rand des falschen Läppchens, das von Bindegewebe eingekapselt ist, eingenommen. Das Lebergewebe ist an vielen Stellen ganz nekrotisch, und hier und da sind polymorphkernige Leukozyten eingewandert. An anderen Stellen ist das tote Gewebe mit Blut durchtränkt. Die Bindegewebssepten stechen überall ins Auge. Sie bilden unregelmäßige Bänder, in denen die gewöhnlichen gallengangartigen Gebilde und kleine Rundzellen zu finden sind. Kleinere und größere Nester von Leberzellen kommen hier vor. Sie sind immer in gut erhaltenem Zustande, normale und junge Leberzellen, die in Reihen angeordnet sind, aber keine besondere Beziehung zu Blutgefäßen aufzuweisen haben. Dies sind die charakteristischen hyperplastischen Knoten, die so oft in Leberzirrhose gefunden werden. Ähnliche, Hyperplasie der Leberzellen aufweisende Stellen findet man manchmal an den Rändern der Läppchen, denn besonders die Zentralzone ist von der Nekrose betroffen.

Die Größe der Knoten schwankt, sie zeigen bestimmte nekrotische Stellen und sind infolgedessen nicht immer so deutlich zu erkennen wie zu wünschen wäre. All die kleineren Knoten scheinen von einer deutlichen Kapsel eingeschlossen zu sein und zeigen oft Verbindungen mit größeren Massen, die zweifellos in dem größeren Blutgefäß liegen und an vielen Stellen durch ihr Wachstum die Leberzellreihen konzentrisch zusammendrücken. Der Einbruch der Geschwulst-



zellenstränge in die interazinären Kapillaren ruft Gebilde hervor, die den sogenannten, in den anderen zwei Fällen beschriebenen Übergangsformen äußerst ähnlich sehen, doch ist der Unterschied zwischen Leber- und Geschwulstzellen leicht zu erkennen. Die Geschwulstknoten setzen sich aus Zellsträngen oder -nestern zusammen, die nur ein Kapillarstroma haben. Die Stränge sind von verschiedener Größe und zweigen oft ab. Alle diese Bänder sind mit Endothelium bedeckt. Die Geschwulstzellen sind kleiner als die Leberzellen und färben sich tiefer mit Hämatoxylin. Mitosen kommen selten vor, doch unterscheiden sich die Kerne voneinander durch die Intensität, mit der sie das Hämatoxylin aufnehmen. Manche sind klein und tiefgefärbt, während viele groß und bläschenförmig sind und mehrere Nukleoli aufweisen. Hier und da kommen drüsenartige Gebilde vor. Diese erscheinen als kleine von Geschwulstzellen umgebene Lumina — letztere sind von verschiedener Größe und sind augenscheinlich zystenartige Gebilde innerhalb der Geschwulst. An vielen Stellen sind die Tumorzellen stark nekrotisch. In den größeren Knoten betrifft die Nekrose den ganzen Tumor.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Der Patient war ein vierzigjähriger Neger. Die Krankheit hatte sich nur neun Monate vor dem Tode offenbart. Die Hauptsymptome waren Abdominalschmerz, eine vergrößerte, höckerige Leber und hämorrhagischer Aszites. Bei der Sektion fand man eine stark vergrößerte Leber mit unregelmäßiger Oberfläche. Ein Tumorknoten bildete eine polypenartige Masse auf der Oberfläche, und von der nekrotischen Seite dieses Knotens hatte eine Blutung in die Bauchhöhle stattgefunden. Am Durchschnitt sah man, daß die Geschwulst den größten Teil des rechten Lappens einnahm und den linken mit kleinen Knoten besetzt hatte. Die Pfortader und die meisten ihrer intrahepatischen Äste sowohl wie die Lebervene und die Hohlvene waren mit Tumor gefüllt. Dies galt auch für viele der Äste der Lungenarterie. Die meisten der kleineren Knoten in der Leber waren scharf umschrieben, und es war leicht nachzuweisen, daß sie nur Bänder der verstopften Venen waren. Das Mikroskop zeigte eine bestimmte Zirrhose, sogar an den von der Geschwulst nicht angegriffenen Stellen. In den zirrhotischen Teilen kommen regenerierende Inseln von Leberzellen, Gallengängen und runden Zellen vor. In der Umgebung der Geschwulst war die Fibrose mehr ausgeprägt. Hier zeigten die Leberzellen Atrophie und Nekrose. Die Geschwulstzellen waren leicht von den Zellen der hyperplastischen Leberknoten zu unterscheiden. Sie bildeten Reihen und Nester, die voneinander nur durch ein Kapillarstroma getrennt waren. In einigen Fällen waren die Geschwülste in die intrahepatischen Kapillaren eingebrochen und hatten so Gebilde, die Übergangsformen zwischen Leber- und Geschwulstzellen ähnelten, hervorgerufen.

Vierter Fall. Dieser Fall wurde im einzelnen von F a b y a n <sup>24</sup> im Jahre 1907 mitgeteilt, und daher soll hier nur eine kurze Zusammenfassung gegeben werden. Der Patient war ein 62jähriger Neger, der seit langer Zeit an Schwäche und Abdominalschwellung gelitten hatte. Bei der Untersuchung fand man, daß der Patient auffallend abgezehrt war. Die Leber war groß und mit Knoten besetzt. Bei der Sektion fand man ungefähr 3 Liter einer strohfarbenen Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Die Hohlvene enthielt einen großen Thrombus. Die Leber war klein, maß  $21 \times 14 \times 7$  cm und wog 1300 g. Die Oberfläche war höckerig. Die Größe dieser Knoten schwankte zwischen  $\frac{1}{2}$  bis 3 cm im Durchmesser; sie waren von graugelblicher Farbe und stachen von dem dunkelroten Lebergewebe ab. Ein paar Knoten waren mit Galle gefärbt. Die Pfort-

ader und viele ihrer intrahepatischen Äste waren mit Thrombus gefüllt. Auf dem Durchschnitt fand man, daß der größte Teil des rechten Leberlappens von kleinen Geschwulstknoten eingenommen war. Diese fanden sich auch, wenn auch nicht so zahlreich, in den übrigen Teilen des Organs. Der Durchmesser der größten Knoten war ungefähr 3 cm. Viele waren deutlich eingekapselt.

Das Mikroskop zeigte eine annuläre Zirrhose mit knotigen Stellen von hyperplastischen Leberzellen. Oft zeigten die Leberzellen Druck- und Stauungsatrophie und andere Anzeichen von Zerfall. Die Leberzellen waren zum Teil durch Bindegewebe ersetzt. Die Geschwulstknoten waren gewöhnlich mit mehr oder weniger Bindegewebe umschrieben, aber hier und da standen sie mit der Leberzelle in Zusammenhang. Die Geschwulstzellen waren in Massen zusammengehäuft oder in dicken Bändern angeordnet, die nur durch ein Kapillarstroma voneinander getrennt waren. Sie hatten verschiedene Größe und Färbungsreaktion. Ihre Kerne, die gewöhnlich größer als Leberzellkerne waren, waren bläschenförmig, aber Kernfiguren und vielkernige Zellen waren nicht selten. Viele der Pfortaderäste, die noch ihre Endotheldecke zeigten, waren von Massen von Geschwulstzellen verstopft. Die Lungen enthielten Geschwulstknoten, und das Mikroskop zeigte, daß die Blutgefäße der Lungen gerade wie die Pfortader und die Hohlvene mit Tumormassen verstopft waren.

Die folgenden beiden Fälle haben keine Geschichten und Protokolle, und die Beschreibungen wurden gänzlich an der Hand von Kaiserling-Präparaten gemacht.

Fünfter Fall. Museum Nr. 2154. Das Präparat besteht aus einem Querschnitt durch den Leberhilus. Das Lebergewebe ist von dem Geschwulstgewebe leicht zu unterscheiden, da das erstere eine gelblich grüne Farbe hat, während letzteres gelblich grau ist. Das Lebergewebe ist infolge der Tumormassen sehr verdreht, und in dem Schnitt findet man keine größere Stelle, wo das Lebergewebe nicht von der Geschwulst angegriffen ist. Das Geschwulstgewebe ist in größere und kleinere Lappchen eingeteilt, die den größeren Teil dieses Präparates einnehmen. In einigen Stellen sind diese verfärbt, augenscheinlich durch Galle. Die Pfortader und die meisten ihrer intrahepatischen Äste sind, soweit man sehen kann, durch Geschwulstmassen verstopft, die im Durchschnitt ein faseriges Aussehen haben. Ganz am Rande der Leber, wo der Tumor nicht so deutlich umschrieben ist, finden sich kleine runde Knoten von Geschwulstgewebe, die wahrscheinlich Teile von intravaskulären Tumorthromben sind.

Das Mikroskop zeigt an den Stellen, die von der Geschwulst nicht betroffen sind, keine auffallende Vermehrung des Bindegewebes. Hier und da ist das periportale Bindegewebe verdickt und es finden sich einige Rundzellen darin. In der Umgebung der Geschwulst sind die Leberzellen zusammengedrückt und atrophisch, und hier ist das Bindegewebe viel auffallender. An diesen Stellen kann man ab und zu einen Knoten von hyperplastischen Leberzellen sehen; anderswo sind die Leberzellen im Zerfall begriffen und zeigen fettige Degeneration. Die Geschwulstknoten haben etwas verschiedenartiges Aussehen, die kleineren sind deutlich umschrieben, und das sie umgebende Bindegewebe hat eine innere Epithelialdecke. Einige dieser Knoten geben knospenartige Auswüchse ab, die in das umgebende interazinäre Lebergewebe hineinragen. Solche Knoten werden immer in dem verdickten periportal Bindegewebe angetroffen. Diese kleinen Knoten sind wohl erhalten und sind aus polyedrischen, in Reihen und Nestern angeordneten Zellen, die nur durch ein Kapillarstroma voneinander getrennt sind, zusammengesetzt. In den größeren sind die Zentralzonen nicht so gut erhalten und erscheinen als kleine nekrotische Stellen. Größere Geschwulstmassen werden gefunden, wo die Beziehung zu den Blutgefäßen nicht so klar ist. Diese größeren Knoten verursachen jedoch ein konzentrisches Plattdrücken der umgebenden Leberzellen. Sie setzen sich aus zahlreichen Inseln von Geschwulstgewebe zusammen, das dem in den kleinen Venen beschriebenen sehr ähnlich sieht. Jede Insel scheint eine Endothelialkapsel zu haben, aber zwischen diesen Kapseln findet sich kein Fasergewebe. In der Mitte der Insel tritt Nekrose öfters auf, und viele der Geschwulstzellen zeigen Mitosen. An anderen Stellen formen

die Tumorzellen tubulöse oder rosettenartige Gebilde, aber selbst hier ist kein Bindegewebsstroma anzutreffen. Die Geschwulstzellen unterscheiden sich ihrem Aussehen nach stark voneinander. In einigen der größeren Knoten färbt sich ihr Protoplasma rosa mit Eosin und die Kerne sind viel pyknotischer, während sie in all den kleineren Knoten und besonders in den gut erhaltenen, in den Blutgefäßen liegenden Massen, wie oben beschrieben, aussehen, d. h. sie haben polyedrische Form, färben sich hellblau mit Hämatoxylin, sind grobgekört, haben bläschenförmige Kerne und zeigen häufige Mitosen.

Kurzum, man kann sagen, daß die von dem Tumor nicht betroffenen Lebertteile nur einen leichten Grad der Zirrhose aufweisen. Die Geschwulstknoten verursachen Atrophie und Nekrose der Leberzellen mit folgender Fibrose. All die kleineren Geschwulstknoten liegen deutlich innerhalb der Blutgefäße, während die größeren die Blutgefäßwand angegriffen und ein konzentrisches Plattdrücken der umgebenden Leberzellen hervorgebracht haben. Die Geschwulstzellen formen vielreihige Balken oder ganze Nester, die immer durch ein Kapillarstroma voneinander getrennt sind. An einigen Stellen werden gang- und drüsenartige Gebilde hervorgebracht, aber diese haben kein trennendes Bindegewebe und die Spalten sind nie lang. Die Geschwulstzellen sind in den meisten Fällen leicht von den Leberzellen zu unterscheiden; in den älteren Knoten jedoch, wo die Geschwulstzellen nicht so gut erhalten sind, gleichen sie mehr den Leberzellen.

Sechster Fall. Museum Nr. 1207. Das Präparat besteht aus zwei verschiedenen Arten von Gewebe. Das Lebergewebe, das einen Teil des Präparates bildet, ist grobgekört auf seiner Oberfläche, und beim Durchschnitt sieht man, daß Bindegewebsstränge es durchlaufen und in größere und kleinere Läppchen teilen. Die normale Architektur ist hier gänzlich geschwunden. Das andere Gewebe ist schwammiger und tritt in deutlich umschriebenen Knoten in dem ganzen größeren Teil des Durchschnittes auf. An einigen Stellen scheinen die Knoten sich zu vereinigen und größere Geschwulstmassen zu formen.

Mikroskopisch. Durch den ganzen Schnitt, selbst an den Stellen, wo man keine Geschwulstknoten wahrnehmen kann, ist das periportale Bindegewebe beträchtlich vermehrt. Es bildet große Stellen, in denen gallengangartige Strukturen und viele Rundzellen zu finden sind. Gelegentlich sieht man eine kleine Stelle von hyperplastischen Leberzellen, und an einigen Stellen sind gallengangartige Gebilde, die in dem am Rande des Geschwulstknotens auftretenden Bindegewebe liegen, so zahlreich, daß sie den Anschein eines Adenoms erwecken. Die Geschwulstknoten drücken die Leberzellen zusammen, sowie sie etwas größer geworden sind, während die kleineren Knoten in Blutgefäße eingeschlossen zu sein scheinen. Die Geschwulstzellen sind regelmäßig trabekulär angeordnet. Oft sieht man fünf oder sechs Zellen nebeneinander und manchmal bilden sie große Nester. In den größeren Blutgefäßen ruft dies ein zottenartiges Aussehen hervor. Jeder Strang ist von einer Endothelialscheide umgeben, und zwischen den Strängen findet man Blut. Die Zellen sind nicht sehr gut erhalten. Sie haben, soweit dies zu erkennen ist, polyedrische Form, sind grobgekört, färben sich hellblau und haben große bläschenförmige Kerne — die Kerne haben verschiedenen Chromatingehalt, und man findet einige vielkernige Zellen.

Kurzum, die Leber ist durch und durch auffallend zirrhotisch. In der Umgebung des Tumors ist die Bindegewebsproliferation auffallender und mit Leberzellenatrophie verbunden. Die Geschwulstknoten sind aus Reihen von polyedrischen Zellen zusammengesetzt, und diese Reihen sind nur durch ein Kapillarstroma voneinander getrennt. Die kleineren Knoten sind in Blutgefäße eingeschlossen, jedoch konnte in diesem Präparat der Ursprung der größeren Knoten nicht nachgewiesen werden.

Es dürfte von Interesse sein, die Resultate der Untersuchung der sechs vorhergehenden Fälle mit den gegenwärtigen Ansichten über primäres Leberkarzinom zu vergleichen.

**Vorkommen.** Die ersten drei dieser Fälle sind die einzigen positiven Beispiele von primärem Leberkarzinom, die in 3700 Sektionen in Johns Hopkins Hospital vorkommen. (Wir fanden zwei andere mögliche Beispiele von primärem Leberkarzinom, nämlich Sektionen 33 und 45. In diesen beiden waren die Protokolle ungenügend, und da keine Präparate zur Hand waren, konnten sie nicht mit eingeschlossen werden.) Dies gäbe einen Prozentsatz von 0,8%, einen etwas höheren als den Hansemanns und Rindfleischs, aber einen viel niedrigeren als den Goldziehers und v. Bokays.

**Alter und Geschlecht.** In den vier Fällen, wo dies angegeben war, trat das Leiden bei Männern, und zwar zwischen ihrem vierten und sechsten Jahrzehnt, auf.

**Klinisch** war nichts Charakteristisches für die spezifischen Bedingungen zu bemerken. Die Symptome und Anzeichen glichen denen, die in Leberzirrhose auftreten. Außer diesem zeigen der rasche Verlauf der Krankheit, der hämorrhagische Aszites und eine unregelmäßig vergrößerte Leber die bösartige Natur der Geschwulst an.

**Histogenese.** In allen obigen Fälle entsprang der Tumor den Leberzellen selbst. Die Geschwulstzellen glichen den Leberzellen. Sie waren etwas kleiner und hatten ein weniger regelmäßiges, gekörntes Protoplasma, das eine viel größere Affinität für Hämatoxylin hatte als das Protoplasma der Leberzellen. Mit Hämatoxylin und Eosin färbte sich das Protoplasma der Geschwulstzellen hellblau, das der Leberzellen rosa. Die Kerne waren gewöhnlich größer und mehr bläschenförmig als die der Leberzellen, aber die Größe der Kerne und ihr Chromatingehalt waren beträchtlichen Schwankungen unterworfen; kleine pyknotische Kerne gehörten nicht zu den Seltenheiten. Mitosen konnten stets in den Geschwulstknoten angetroffen werden, und hier und da fand man vielkernige Zellen.

Die Tumoren hatten eine trabekuläre Struktur und waren wie die normalen Leberazini aus Zellenbalken zusammengesetzt, obwohl gewöhnlich diese Balken viel dicker waren und oft zehn oder mehr Zellen nebeneinander aufwiesen. In einigen Fällen waren diese so dicht angeordnet, daß ganze Nester von Zellen geformt wurden. Zwischen den Balken oder um die soliden Nester herum lag eine Schicht von Endothelialzellen. Diese waren ein Teil des Kapillarstromas, das sich durch die ganze Geschwulst erstreckte. In keinem der Fälle konnte man ein definitives Bindegewebsstroma entdecken.

In einigen Fällen hatte die Geschwulst mehr eine drüsenartige Struktur. Alle Übergangsformen zwischen einfachen spaltförmigen Erweiterungen zwischen den Zellbalken oder Lumina, die denen der Gallengänge glichen, und rosettenartigen Knoten kamen vor. Letztere setzten sich aus einer veränderlichen Anzahl

von Geschwulstzellenbalken zusammen, die so angeordnet waren, daß sie mit ihrer Längsachse im rechten Winkel zu dem Zentrallumen standen, wie in einem Peritheliom. Die verschiedenen Hohlräume, die in den längsgeschnittenen Geschwulstknoten auftraten, waren kurz, und die Zellen, die viele von ihnen umgaben, waren zusammengedrückt. Die Möglichkeit, daß sie durch eine einfache Erweiterung der vorher vorhandenen interzellulären Räume oder Gallenkapillaren hervorgebracht sind, wie J a m a g i w a u. a. glauben, scheint annehmbar zu sein. Die deutlicheren Gebilde wie die Rosetten, die besonders in den Tumorthromben auftraten, sind wahrscheinlich das Resultat einer Rückkehr der Geschwulst zu der embryonalen Struktur der Leber. Diese drüsen- und schlauchartigen Gebilde waren in keinem der Fälle so auffallend, daß sie das Bild verwirren könnten.

Nekrose trat besonders in den größeren Geschwulstthromben und in vielen kleineren Geschwulstknoten auf. In vielen von diesen fanden sich multiple Nekrosezentren und so wurden unechte drüsenartige Gebilde hervorgebracht. Die im Zerfall begriffenen Zellen waren oft den normalen Leberzellen äußerst ähnlich. Ihr Protoplasma färbte sich hellrosa, und ihre Kerne waren kleiner und dunkelfarbener.

**Beziehung zu Zirrhose:** In allen Fällen war eine starke Zirrhose außer den multiplen Geschwulstknoten vorhanden. In zwei Fällen jedoch waren verhältnismäßig große Teile der Leber, die von keinen Geschwulstknoten eingenommen waren, ganz frei von Zirrhose. Nach weiterer Untersuchung ergaben sich die folgenden zwar wohlbekannten, aber gewöhnlich nicht genügend hervorgehobenen Tatsachen. Die Leber leidet sehr unter der Gegenwart der Geschwulst. Die Tumorknoten drücken das umgebende Leberparenchym, das in konzentrischen Schichten von mehr oder weniger atrophierten Leberzellbalken erscheint, zusammen. An vielen Stellen sind die Leberzellen gänzlich verschwunden, und an ihre Stelle ist eine Kondensation und Fibrose des vorher vorhandenen Stromas getreten. Dieses erscheint als dichte Bindegewebsstränge, die die größeren Geschwulstknoten gänzlich umgeben. An anderen Stellen hat die Verstopfung der Blutgefäßäste eine außerordentliche Erweiterung der interazinären Kapillaren zur Folge. Dies ist mit einer Atrophie der Leberzellen verbunden, und an einigen Stellen sind diese Vorgänge so ausgedehnt, daß ein angiomartiges Bild dargestellt wird. An wieder anderen Stellen findet sich deutliche Nekrose des Leberparenchyms, was durch ausgedehnte Tumorthromben verursacht wurde.

Auf diesen drei Wegen wenigstens kann Fibrose durch den Effekt des Karzinoms auf das Leberparenchym hervorgebracht werden und eine von der Geschwulstwucherung abhängige Zirrhose zustande bringen. Ein analoger Vorgang wurde von Z i e g l e r in seinem Lehrbuch beschrieben, E g g e l konnte aber keine ähnlichen Fälle bei seiner gründlichen Übersicht der Literatur im Jahre 1901 finden, und seitdem ist die Möglichkeit eines Bildes, das einer echten Zirrhose äußerst ähnlich sieht, aber von der Geschwulstwucherung abhängt, nicht hervorgehoben worden.

In einigen Fällen ist so viel Lebergewebe von der Geschwulst betroffen, daß es schwierig ist, für die Untersuchung der Zirrhose genügend große, von der Geschwulst nicht angegriffene Stellen zu finden. In den anderen vier Fällen war die Zirrhose auffallend, selbst in den von dem Tumor nicht betroffenen Stellen. Es ist daher offenbar, daß die Zirrhose nicht in allen Fällen ganz und gar von der Geschwulst bedingt ist; die allgemeine Ansicht, daß die Zirrhose der Neubildung vorangeht, ist daher vielleicht korrekt. Ob das Bild der Zirrhose sekundär zu der Geschwulstwucherung hervorgebracht werden kann, läßt sich von den obigen zwei Fällen nicht mit Sicherheit behaupten. Es ist jedoch klar, daß die Zirrhose sowohl makro- wie mikroskopisch infolge der unzähligen durch das Leberparenchym verstreuten Geschwulstknoten verschlimmert wird.

Das sekundäre Auftreten von Neubildungen infolge von chronischen entzündlichen Vorgängen ist vom weitesten Interesse. Dies ist kürzlich von Versé<sup>25</sup>, Winternitz und Boggs<sup>23</sup> u. a. hervorgehoben worden, und es ist daher unnötig, weiter auf die Besprechung dieses Problems einzugehen. Es mag genügen, zu bemerken, daß die Häufigkeit des Vorkommens von Karzinom sekundär zu Leberzirrhose eine wichtige Bestätigung der Theorie ist. Infolge der Zerstörung der Leberzellen findet eine Wiederherstellung statt, die sich einerseits in einer Proliferation des interstitiellen Gewebes und andererseits in einer Hypertrophie und Hyperplasie der Leberzellen offenbart, die die hyperplastischen, Adenomen gleichenden Leberknoten hervorbringen, die so oft in Leberzirrhose angetroffen werden. Mit dem Fortschritt der Irritation und Zerstörung nimmt die Zirrhose einen ausgeprägteren Charakter an, und die Leberzellen müssen mehr und mehr für die zerstörten Ersatz leisten, so daß sie allmählich ihre spezifischen Funktionen verlieren und nur ihre Vegetationsfähigkeit beibehalten. So kann eine bösartige Neubildung entstehen.

**Art des Wachstums.** Um den Charakter der Übergangsgebilde zwischen Leber- und Geschwulstzellen am Rande der Geschwulstknoten und den anscheinend multizentrischen Ursprung der Geschwulst zu verstehen, sollen zunächst die makroskopischen Einzelheiten des Tumorwachstums besprochen werden. In allen der sechs Fälle enthielten viele der Blutgefäße Geschwulstthromben. In einigen Fällen, wo die ganze Leber betrachtet werden konnte, waren diese Geschwulstthromben das bei weitem Auffallendste der Wucherung. Sie formten lange Fäden und Stränge, die man durch die Pfortaderäster verfolgen und aus ihnen heraussezieren konnte. Knotige Vergrößerungen wurden auch an ihrem Bett entlang gefunden und kamen sogar ganz am Rande der Leber unter der Kapsel vor. Natürlich kam man zu der Ansicht, daß die Geschwulst an einer Stelle entstand, in das Pfortadersystem einbrach und auf diese Art und Weise die Leber mehr oder weniger sekundär angriff. Dies war um so interessanter, da ein vorheriger von diesem Laboratorium ausgehender Bericht über einen dieser Fälle die Ansicht, daß die Geschwulst einen multizentrischen Ursprung hätte

und daß die Übergangsformen zwischen Leber- und Geschwulstzellen am Rande der Knoten nachgewiesen werden könnten, bestätigte.

Diese Fälle wurden daher einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen. In dem ersten und zweiten Fall wurde das Vorhandensein von ausgedehnten, makroskopischen Geschwulstthromben bestätigt und auch durch das mikroskopische Bild klargelegt. Die große Mehrzahl der Geschwulstknoten lag in den Pfortadern. In den meisten Fällen hatte die Gefäßwand ein noch intaktes Endothelium, die Elastika war leicht zu färben und, wo dies nicht genügte, zeigten Serienschnitte den Zusammenhang von Geschwulstknoten und Thrombus. Ein Längsschnitt durch solch einen Thrombus zeigte ein höchst charakteristisches Bild. Seine Zweige entsprachen dem Blutgefäßbett, und diese verschiedenen großen Verzweigungen erstreckten sich überall in das Lebergewebe, und zwar als größere oder kleinere Stränge, die von einer verschieden großen, in einem mehr oder weniger gut erhaltenen Zustande befindlichen Gefäßwand eingesäumt waren.

In dem dritten Falle war der große Tumor im rechten Leberlappen in die große Pfortader am Leberhilus eingebrochen, aber, wie die makroskopische Untersuchung ergab, nicht in alle Venenäste des linken Lappens. Das Mikroskop zeigte auch, daß viele der Pfortaderäste von Geschwulststrängen frei waren, andererseits waren aber viele der Geschwulstknoten von Endothelium umgeben, wie E. R. Travis in ihrer Mitteilung dieses Falles hervorhob. Überall fanden sich Stellen, die den im ersten und zweiten Fall beschriebenen gleichen, und dies galt auch für die anderen drei Fälle.

Bilder, die Übergangsformen zwischen Leber- und Geschwulstzellen ähnelten, kamen wohl am Rande der kleineren Knoten vor, waren aber selten und bildeten keine bestimmte Gruppe. Mehrere Beziehungen zwischen den Geschwulstknoten und dem Leberparenchym wurden festgestellt. Einige der Knoten waren, wie wir gesehen haben, deutlich in einer dickwandigen Vene eingeschlossen, andere hatten die Venenwand durchbrochen oder wuchsen durch ein Gefäß mit dünnerer Wand in das Leberparenchym hinein. In vielen dieser Fälle waren nur Überreste einer verdünnten Gefäßwand an einer Stelle übriggeblieben. In der Umgebung dieser Knoten waren die Leberzellbalken häufig, wie oben beschrieben, plattgedrückt, während an anderen Stellen Geschwulstzellenstränge in die intraaziniären Kapillaren oder durch die Venenwand in die Zellbalken selbst hinausliefen. An diesen letzteren Stellen kamen Übergangsformen zwischen Leber und Geschwulstzellen ähnelnde Bilder vor. Diese waren aber selten, und im Hinblick auf die zahlreichen Zwischenstadien und den Einbruch in die Gefäße schien es kaum nötig, diese als wirkliche Übergangsformen anzusehen.

Das Vorhandensein eines großen Knotens im rechten Leberlappen (dies galt besonders für den dritten Fall) und die ausgedehnte Verstopfung der Pfortaderäste durch Geschwulstthromben führte zu der Schlußfolgerung, daß der Tumor in all diesen Fällen unizentrischen Ursprunges sei und daß die multiplen Knoten zum Teil Stücke der die Pfortader füllenden Tumorstränge und zum Teil Emboli

von derselben Quelle seien. F a b y a n kam in dem vierten Falle zu derselben Ansicht, wie man dem folgenden Satze entnehmen kann: „Der Einbruch in die Blut- und Lymphgefäße scheint eins der wichtigsten Kennzeichen dieser Geschwulst-art zu sein, und obwohl das Mikroskop in diesem Falle keinen tatsächlichen Einbruch zeigte, ist dies doch in anderen Fällen beobachtet worden. Der Einbruch der Geschwulst in das Pfortadersystem erklärt ihre diffuse Verteilung durch die ganze Leber.“

Obwohl man von so wenigen Fällen unmöglich eine alles umfassende Schlußfolgerung über den unizentrischen Ursprung von primärem Leberkrebs ziehen kann, so hat man gewisse wohlbekannte Tatsachen zur Hand, die diese Ansicht bekräftigen. Die Definition des Leberzellenkrebses hängt von der Tatsache ab, daß er in die Blutgefäße einbricht, und nur auf diese Weise unterscheidet er sich in vielen Fällen von dem gutartigen Adenom. Dies wurde von all den älteren Forschern hervorgehoben, und besonders v. H e u k e l o m wies darauf hin und stellte sein Vorkommen in mehr als 75% der Fälle fest. In seinen eigenen Fällen konnte er die Möglichkeit, daß die Geschwulst in die Leber durch die Pfortadern eingebracht sei, nicht ausschließen, doch hielt er dies wegen der Übergangsformen für unwahrscheinlich. Auch in E g g e l s Serie waren Venengeschwulstthromben äußerst häufig, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese in jedem Falle, wo multiple Geschwulstknoten in der Leber gefunden werden, vorkommen.

Im Hinblick auf das konstante Auftreten der Geschwulstthromben dürfte es scheinen, als ob nichts anderes nötig sei, um die multiplen Knoten zu erklären, und daß sie einfach Metastasen darstellten. v. H e u k e l o m konnte sich dieser Ansicht wegen der am Rande der kleineren Knoten so häufig auftretenden Übergangsformen zwischen Leber- und Geschwulstzellen nicht anschließen. Diese Übergangsformen sind aber gegenwärtig von geringerer Wichtigkeit und werden einerseits von vielen Forschern nicht angenommen und von den übrigen als seltene Erscheinungen betrachtet. Es scheint daher, daß man mit ziemlicher Sicherheit behaupten kann, daß der Ursprung des primären Leberkarzinoms, wenigstens gewöhnlich, unizentrisch ist und daß in den meisten, wenn nicht in allen Fällen die sogenannten Übergangsformen Artefakte sind. J a m a g i w a s Ansicht, daß, da die hyperplastischen Leberknoten an vielen benachbarten Stellen vorkommen, d. h. multizentrisch sind, auch der Krebs einen multizentrischen Ursprung haben müsse, mag theoretisch richtig sein; wir haben jedoch keine Grundlage für die Annahme, daß, wenn ein hyperplastischer Knoten eine Neigung zu Krebsbildung an den Tag legt, dies auch in vielen solchen Knoten geschehen müsse.

Die Annahme, daß diese Geschwülste infolge von konstanter Metaplasie der Leberzellen zu Geschwulstzellen sich vergrößerten, ist immer weniger aufrecht erhalten worden, als die sogenannten Übergangsformen seltener und besser verstanden wurden. In den obigen Fällen hatten wir keinen Beweis für dieses appositionelle Wachstum, doch schien das Vorhandensein zahlreicher Mitosen, wie es



gewöhnlich in bösartigen Geschwülsten angetroffen wird, anzuzeigen, daß das Wachstum der Geschwulst gänzlich autogen war.

**Extrahepatische Metastasen.** Obgleich in den vier Fällen der obigen Serie, von denen vollständige Protokolle zur Hand waren, Metastasen in den Lungen gefunden wurden, so waren die metastatischen Knoten sehr klein. Dies war jedoch im Hinblick auf den ausgedehnten Einbruch in die Blutgefäße nicht zu erwarten. In einigen Fällen wuchs der Tumor in der Hohlvene hinauf und in die Lungenarterie hinein, doch fanden sich nur wenige Knoten in dem Lungenparenchym. Das Fehlen von ausgedehnten extrahepatischen Metastasen bei Leberkrebs ist schon wiederholt betont worden. Dies ist natürlich nicht nur für diese Geschwulst von Wichtigkeit, sondern die Frage, warum gewisse Tumoren allgemeine Metastasen aufweisen, während andere, wie Karzinom der Prostata, eine Vorliebe für Knochen usw. haben, ist vom größten Allgemeininteresse. Dies gilt nicht nur für Neubildungen, sondern kommt auch bei verschiedenen Infektionen vor<sup>1)</sup>.

Vor kurzem hat *Levin*<sup>27</sup> in einer Arbeit über den Mechanismus des Organwiderstandes zu experimentell in den Testikel von weißen Ratten inokulierten Krebs dieses Problem direkt behandelt. In diesem besonderen Falle fand *Levin*, daß, während der normale Hoden gegenüber dem inokulierten Krebs widerstandsfähig war, man denselben Hoden künstlich durch Tötung des tubulösen Epithels mit Scharlachrot oder 4proz. Ätherwasser für das Wachstum der Geschwulst empfänglich machen konnte. *Levin* schließt, daß das Wachstum des Karzinoms also einen Verlust des Equilibriums zwischen der Widerstandskraft der Parenchymzellen und der Proliferationskraft der Krebszellen darstellt.

### Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Primäres Leberkarzinom ist eine seltene Krankheit, es kommt in den verschiedenen Statistiken in 0.28% bis 3% von allen Sektionen vor. Es tritt am häufigsten bei männlichen Erwachsenen auf, ist aber verhältnismäßig häufig bei Frauen und kann in jedem Alter auftreten. Eine Anzahl in den Kinderjahren auftretender Fälle sind beschrieben worden. Klinisch ist die Krankheit schwer von Leberzirrhose zu unterscheiden. Ihr schneller Verlauf, das Vorhandensein einer vergrößerten, unregelmäßig höckerigen Leber, hämorrhagischer Aszites, oder Metastasen in zugänglichen Teilen, was äußerst selten ist, mögen bei der Diagnose herangezogen werden.

Die Geschwulst kann in normalen oder kranken Lebern vorkommen. In einem übergroßen Prozentsatz von Fällen bietet die Leber das Bild einer gewöhnlichen Zirrhose dar, aber mehrere andere Formen von Hepatitis, die durch Syphilis, Parasiten usw. verursacht sein mag, können auftreten. Die Geschwulst selbst kann aus nur einem großen Knoten bestehen. Dieser kann an seinem Rande-

<sup>1)</sup> Dies ist kürzlich von dem Autor in einem Artikel über primäre Tuberkulose der Milz besprochen worden. Arch. of Inst. Med. 1912, vol. X.

kleinere Knoten aufweisen, und so kommen Übergänge vor, bis das ganze Organ mit Knoten von verschiedener Größe durchsetzt ist. Eine Einteilung dieser verschiedenen Formen vorzunehmen, ist willkürlich und nutzlos.

Die Geschwulst kann entweder von den kleinen Gallengängen oder von den Leberzellen ihren Ursprung nehmen. Die Namen Carcinoma cholangiocellulare und Carcinoma hepatocellulare mögen zu ihrer Unterscheidung herangezogen werden, wie Goldzieher und v. Bokay vorschlagen. Der Leberzellenkrebs kann mit Galle gefärbt sein, aber dies unterscheidet ihn absolut nicht von dem Gallengangskrebs; denn Gallenfarbstoff kann man auch in den Knoten des letzteren vorfinden. Der Leberzellenkrebs hat eine trabekuläre Struktur. Er besteht aus dicken Reihen von normalen Leberzellen nicht unähnlich sehenden Zellen, die in ganzen Nestern angeordnet sein und hier und da eine drüsenartige Architektur aufweisen mögen. Sein Stroma ist immer aus einem dem interstitiellen Gewebe des Leberazinus gleichenden einfachen Kapillarnetz zusammengesetzt. Die Gallengangskrebse haben eine tubulöse adenomatöse Struktur und ein mehr oder weniger dichtes Bindegewebsstroma.

Die allgemeine Meinung geht dahin, daß die Zirrhose der Geschwulstbildung, wo diese beiden Vorgänge zusammen auftreten, vorangeht. Die Geschwulst hat jedoch direkte Druckatrophie und durch ausgedehnten Einbruch in die Blutgefäße Nekrose des Leberparenchyms zur Folge, und auf diese Weise mag sekundär zu der Geschwulstwucherung eine Fibrose zustande kommen. Dies ist von Wichtigkeit, da in einigen Fällen diese von der Geschwulstwucherung nicht betroffenen Lebertteile gleichfalls von der Zirrhose verschont geblieben sind. Ob eine Zirrhose sekundär zu dem Tumor hervorgebracht werden kann, ist ungewiß, aber es unterliegt keinem Zweifel, daß die Zirrhose infolge der Geschwulstwucherung sehr verschlimmert werden kann.

Die sekundäre Karzinombildung infolge eines zerstörenden Vorganges im Leberparenchym ist den vielen malignen Geschwülsten in anderen Teilen des Körpers analog. Es mag folgendermaßen erklärt werden: Infolge der Zerstörung geht eine fortwährende Wiederherstellung vor sich. Die Zellen proliferieren und verlieren ihre mehr spezifischen Funktionen, bis schließlich das Equilibrium zwischen Funktion und Wachstum verloren geht und gewisse Zellen vegetativ werden. Die fortdauernden Wiederherstellungserscheinungen offenbaren sich in der Leber in den hyperplastischen Leberknoten, die so oft in Zirrhose gefunden werden, und diese werden von vielen Forschern als die Quelle der Leberzellkrebse angesehen. Primäre Leberkarzinome werden von gutartigen Adenomen hauptsächlich durch ihre Fähigkeit, in die Blutgefäße einzubrechen, unterschieden. Die Pfortader ist am häufigsten in Mitleidenschaft gezogen, und alle ihre Äste können mit Geschwulstthromben angefüllt sein. In einigen Fällen bleibt wirklich nach Entfernung der Wucherungen aus den Blutgefäßen fast nichts von der Geschwulst übrig. Aber in jedem Falle ist bei Einbruch in das Pfortadersystem für die diffuse Verteilung der Geschwulst in der Leber keine weitere Erklärung notwendig. Die

sogenannten Übergangsformen zwischen Leberzellen und Geschwulstzellen, die am Rande der Geschwulstknoten sich finden sollen, werden von vielen Forschern abgelehnt und seit v. Heukelom von den meisten der übrigen Beobachter als äußerst seltene Erscheinungen angesehen. In den meisten Fällen sind sie wahrscheinlich Artefakte, die durch Einbruch der Geschwulstthromben oder Emboli in die Leberazini hervorgerufen sind. Wenn man dies zugesteht, so hat man keine weitere Grundlage für die Behauptung, daß der Leberkrebs einen multizentrischen Ursprung habe oder daß seine weitere Entwicklung durch appositionelles Wachstum vor sich gehe.

Die Geschwulst ist in keiner Weise einzigartig. Sie hat einen unizentrischen Ursprung, verteilt sich durch das Blutgefäßsystem, bildet eine mehr oder weniger diffuse Wucherung in der Leber und entwickelt sich autogen. Die Seltenheit von ausgedehnten, extrahepatischen Metastasen ist im Hinblick auf die ungeheuren Geschwulstthromben, die sich nicht nur in die Pfortader, sondern auch in die Lebervenen und in die Hohlvene erstrecken, bemerkenswert.

#### L i t e r a t u r.

1. v. Hansemann, Über den primären Krebs der Leber. Berl. klin. Wschr. 1890, Bd. 16, S. 552. — 2. Goldzieher und v. Bokay, Der primäre Leberkrebs. Virch. Arch. 1911, Bd. 203, S. 75. — 3. Jamagiwa, Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms (Hepatoma). Virch. Arch., 1911, Bd. 206, S. 437. — 4. Hanot et Gilbert, Études sur les Maladies du Foie. Paris 1888. — 5. Karsner, A clinico-pathologicae Study of Primary Carcinoma of the Liver. Arch. of Internal Medicine, 1911, vol. VIII, p. 238. — 6. Kelsch et Kiener, Contribution à l'étude de l'adenome du foie. Archive de Physiologie 1876, 2. s. III, 622. — 7. Sabourin. Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adenome du foie. Thèse, Paris 1881. — 8. v. Heukelom, Das Adenokarzinom der Leber mit Zirrhose. Zieglers Beiträge 1844, Bd. 16, S. 241. — 9. Marckwald, Das multiple Adenom der Leber. Virch. Arch. 1896, Bd. 144, S. 29. — 10. Frohman, Über das Leberadenom usw. I.-Diss. Königsberg 1894. — 11. Ribbert, Das Karzinom. Bonn 1911. Das maligne Adenom der Leber. D. med. Wschr. 1909, Bd. 35, S. 1607; Lehrb. d. path. Histologie 1898. — 12. Wegelin, Über das Adenokarzinom und Adenom der Leber. Virch. Arch. 1905, Bd. 179, S. 95. — 13. Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie, 1902, Bd. 2, S. 702. — 14. Eggel, Über das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beitr. 1901, Bd. 30, S. 506. — 15. Herxheimer, Über einen Fall von Adenokarzinom der Leber. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1902, Bd. 34, S. 705. — 16. Löhlein, Drei Fälle von primärem Leberkarzinom. Zieglers Beitr. 1907, Bd. 42, S. 531. — 17. Fischer, Über Gallengangskarzinom sowie über Adenome und primäre Krebse der Leberzellen. Virch. Arch. 1903, Bd. 74. — 18. Dibbelt, Über Hyperplasie, Adenom und Primärkrebs der Leber. I.-Diss. Greifswald 1903. — 19. Schmieden, Leberzirrhose und multiple Adenombildung. Virch. Arch. 1900, Bd. 159, S. 290. — 20. Theodorow, Zur Kenntnis der primären Leberkarzinome. Virch. Arch. 1908, Bd. 193, S. 407. — 21. Schuppel, v. Ziemssens Handbuch. 1878, Bd. 8, S. 284. — 22. Henssi, Über das Wachstum des Adenokarzinoms der Leber. I.-Diss. Zürich 1898. — 23. Travis, A case of multiple primary Adenocarcinoma of the Liver with Cirrhosis. Johns Hopkins Hospital Bulletin 1902, vol. XIII, p. 108. — 24. Fabry, A case of primary Carcinoma supervening in a cirrhotic Liver. Johns Hopkins Hospital Bulletin 1907, vol. XVIII, p. 351. — 25. Versé, M., Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Leipzig. 1898. — 26. Winternitz and Boggs, Johns Hopkins Hospital Bulletin 1910, vol. XXI, p. 203. — 27. Levin, Journal of Experimental Medicine, 1912, vol. XV, p. 163.