

XVII.

Über eine ungewöhnliche doppelte Geschwulsterkrankung der Leber.

Von

Dr. Carl Davidsohn,

Prosektor am Krankenhaus Berlin-Reinickendorf.

(Hierzu Tafel IV und 1 Textfigur.)

Die vielen in letzter Zeit erschienenen Veröffentlichungen über den primären Leberkrebs haben zur Genüge erwiesen, daß auch die differenzierten Leberzellen die Basis für die Zellenwucherung in vielen Fällen abgeben, daß aber nur wenige und oft angreifbare Beobachtungen vorliegen, bei denen ein Ursprung des Krebses von den fertigen Leberzellen nachgewiesen ist. Um so mehr darf daher die im folgenden zu beschreibende Lebererkrankung ein allgemeineres Interesse beanspruchen, als es sich nicht nur um einen autochthonen, von den Leberzellen allein ausgehenden Leberkrebs handelt, sondern daß gleichzeitig daneben eine multiple von den Gallengangsepithelzellen ausgehende Adenomatose sowie eine Zirrhose der Leber vorhanden ist, und endlich über das Verhalten der Zellen beim Vordringen des Karzinoms ins Adenomgewebe eigene Befunde zu erheben waren.

Ein etwa 50 Jahre alter kräftiger Mann, Gastwirt, hatte 2½ Jahr unter zunehmendem Ikterus und Aszites an Schmerzen in der Lebergegend gelitten, vierzehnmäßige Punktion von je 10 Litern Bauchhöhlenexsudat führte unter rasch vorübergehenden Erleichterungen der Beschwerden stets wieder zu neuer Flüssigkeitsansammlung, in den letzten 6 Wochen des Lebens bildete sich eine auffällige Kachexie aus, so daß trotz des großen Fettreichtums der Gedanke an Krebs neben Zirrhose festgehalten wurde, zumal auch deutlich knollige Tumoren an Stelle der sonst leicht oder stärker granulierten Leberoberfläche gefühlt werden konnten.

Bei der Sektion lag eine in außerordentlichem Maße vergrößerte, die Hälfte der Bauchhöhle einnehmende Leber vor; die Ausdehnung in Länge, Breite und Dicke betrug 30 : 30 : 12 cm, das Gewicht 6220 g. In dem Verhältnis der Lappen zueinander wie zur Form des ganzen Organs bestanden die gewöhnlichen Proportionen, nur der Lobus quadratus war unförmig, er umfaßte die Vena cava hakenförmig und war somit bei gefülltem Magen imstande, einen Druck auf die Vene auszuüben. Das Zwerchfell war bis an die zweite Rippe nach oben gedrängt, nach unten reichte die Leber bis über den Nabel hinab.

Die Farbe war außen weißlich-gelb, die ganze Oberfläche war ziemlich gleichmäßig von kugeligen, meist kirschkerngroßen Knoten eingenommen.

Beim Durchschneiden ließ sich ein knirschendes Geräusch wahrnehmen, der Blutgehalt war nicht beträchtlich, die ganze Leber blutarm, dagegen befand sich viel flüssige Galle in der Blase und den größeren Gängen, ihr Abfluß ins Duodenum war unbehindert, auch waren keine den Ductus choledochus oder den Gallenblasenhals von außen etwa bedrückende Lymphdrüsenanschwellungen vorhanden. Ebenso wenig zeigten die übrigen Organe des Körpers irgendwo Metastasen¹⁾.

¹⁾ Die Milz wog 1 kg, war im Zustand der chronischen Hyperplasie. Sonst bestand neben Lungenemphysem eine geringe Arteriosklerose bei Herzhypertrophie; außerdem ein Diverticulum duodeni.

Auf der Durchschnittsfläche traten auffällig zahlreiche opake graurote Knoten hervor, durch ihr Aussehen wurde der Verdacht rege, es könnte sich neben der deutlich erkennbaren Zirrhose um Geschwulstmassen handeln. Auch die nicht häufig zu findende immense Größe des Organs ließ eine neben der Zirrhose bestehende Neubildung vermuten.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte den Verdacht, nur waren die größeren opaken Knoten nicht Krebs, sondern multiple Adenome, während die kleineren Krebsknoten makroskopisch meist gar nicht besonders auffällig oder überhaupt nicht deutlich hervortretend dalagen. Die in allen Teilen der Leber das gleiche Verhalten zeigenden Präparate ließen stets wiederkehrend drei Veränderungen erkennen, welche neben- und ineinanderliegend ein äußerst kompliziertes Gewebe darstellten. Im ganzen überwog die Geschwulstmasse die der restierenden normalen Leberzellen ganz beträchtlich, da auch das interstitielle Bindegewebe einen bedeutenden Platz für sich beanspruchte; es finden sich sogar ganze Gesichtsfelder bei schwacher Vergrößerung einnehmende Stellen, in denen nicht eine normale Leberzelle mehr vorhanden ist. Ob mehr Krebs oder mehr Adenom vorhanden ist, läßt sich schwer beurteilen, im ganzen schien die eine Geschwulst der anderen noch die Wage zu halten, insoweit es auf den Platz ankommt, den jede einnimmt, während in bezug auf Kraft der Entwicklung und Intensität der Ausbreitung zweifellos dem Krebs die erste Stelle zukommt.

Das am wenigsten Schwierigkeiten verursachende Bild bieten die adenomatösen Stellen dar: Mittelgroße Zylinderzellen liegen in schlauchförmigen Anordnungen gehirnwindungen-ähnlich aneinandergespreßt, öfters aber in Läppchen von radiärem Bau, das Gerüst der normalen Leberläppchen nachahmend. Die Zellen sind sämtlich gleich groß, die Kerne ziemlich homogen, blaß färbbar, von kurz elliptischer Form, mit undeutlichem Chromatinnetz. Mitosen finden sich ziemlich häufig. Diese Veränderung ist alt, vielleicht kongenital, irgendwelche größeren Degenerationszeichen sind nirgends an den Zellen zu finden, soweit nicht Grenzonen in Betracht kommen, hiervon soll weiterhin die Rede sein; die Abgrenzung gegen das übrige Lebergewebe ist meist eine scharfe, fällt aber mit der portalen Bindegewebsumhüllung der Läppchen nicht immer zusammen, so daß der Raum zwischen Adenom und Bindegewebe noch einem anderen Gewebe Platz bietet.

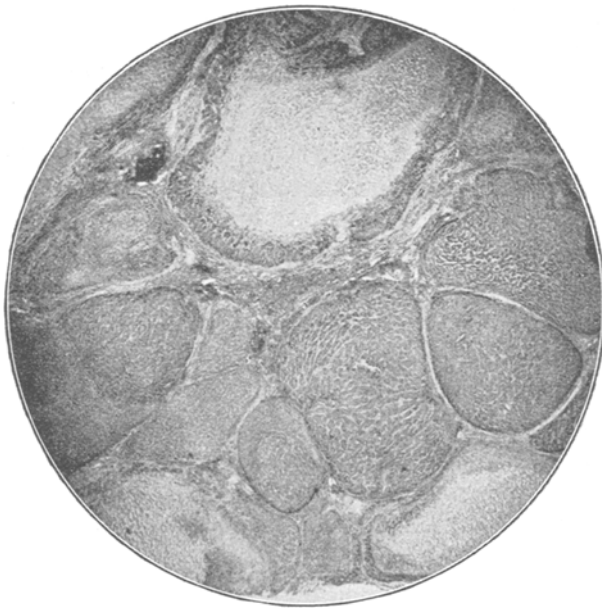
Da der Blutgehalt dieser Stellen ebenso wechselnd ist wie der Reichtum an Gallenpigment, so ergibt sich, daß von einer charakteristischen oder einheitlichen Färbung dieser Teile, von einem sicheren Erkennen bei makroskopischer Betrachtung nicht gesprochen werden kann.

In vielen Knoten sieht man fleckweise Herde, die mit Blutfarbstoff infiltriert sind, besonders oft ist es der Rand der Knoten, der meist an der Basalseite der Zylinderzellen eine hochgelbe diffuse Färbung zeigt, während das Lumen der Schläuche frei davon bleibt. Blutkörperchen sind im Innern der Knoten so gut wie gar nicht anzutreffen. Obwohl Querschnitte durch die schlauchförmigen Bildungen lebhaft an Gallengangsdurchschnitte erinnern, nur daß die Zellen bedeutend größer sind und die Kerne daher weiter auseinanderstehen, etwa wie bei

den Tubuli contorti der Nierenrinde, so läßt sich eine Beziehung von Gallenpigment zum Lumen der Röhren, etwa nach Art einer Absonderung, oder zu den Zellen, nach Art einer Produktion, nur selten feststellen. Es findet sich wenig gelbgrünes Pigment in Klümpchen in und neben den Zellen, an einigen Stellen sieht man auch rote Nadeln — Bilirubin —, makroskopisch erscheinen solche Herde schwefelgelb.

Die multiple Adenombildung bringt stets eine beträchtliche Vergrößerung der Leber mit sich, so ist auch in diesem Falle die ungeheure Masse des Organs hauptsächlich der Adenomatose zuzuschreiben.

Die zweite Veränderung ist die *Zirrhose*, und zwar eine Form, die man als annuläre beschrieben hat: ringförmige Bindegewebszüge umspannen ver-



schieden große Lebergewebsinseln, dabei tritt die Neubildung von Gallengängen hier ganz in den Hintergrund, gerade als wenn bei der Adenombildung schon die ganze Energie der Zylinderzellen verbraucht und erschöpft wäre.

Bindegewebe ist in ausgebildetem Zustand im ganzen wenig vorhanden, Rundzellenherde sind zahlreich. Die Verdickung der äußeren Leberkapsel ist unbedeutend. Die restierenden Leberzellen sind zum Teil mit großen Fetttropfen gefüllt, zum Teil frei von Fett, sie liegen in der gewöhnlichen Anordnung und bieten in den mit Hämalaun gefärbten Präparaten keine Besonderheiten dar.

Das interessanteste Bild gewähren die „Fremdlinge“, die in der Leber vorhandenen *Krebsknoten*, die das bunte Durcheinander von verschiedenartigem Gewebe zu einer höchst vollkommenen Mischung führen. Hier finden sich die merkwürdigsten Bilder, insofern aber von einer gewissen Regelmäßigkeit begleitet,

als sie an den verschiedensten Stellen immer in gleicher Weise genau den Gang der Geschwulstentwicklung und den Einfluß des Geschwulstzellenlebens auf das übrige Gewebe erkennen lassen. Besonders die chemische Einwirkung ist von größtem Interesse und erinnert mit ihren Giften so sehr an die der Bakterien, daß Anhänger der parasitären Krebstheorie, zu denen ich mich ganz und gar nicht rechne, hier ein neues wichtiges Vergleichsmoment zu sehen bekommen: die Gifte der Geschwulst locken Leukozyten, das Grundgewebe stirbt im Schußbereich des Zellgiftes ab, eine kernlose Zone trennt also Krebs vom Leukozyteninfarkt genau wie etwa eine Streptokokkenendokarditis oder ein septischer Niereninfarkt eine ähnliche Schichtung unschwer erkennen läßt. Es wiederholen sich die gleichen Bilder an unzähligen Stellen in derselben Weise, es finden sich Knoten, an denen das Entstehen des Krebses aus den Leberzellen zu sehen ist, und es finden sich andere Knoten, bei denen sich das Eindringen der Krebsmassen in anderes, ihnen ganz fremdes Gewebe verfolgen läßt: hier tritt der anormale Chemismus besonders deutlich hervor.

Die Krebsentstehung aus Leberzellen ist am besten an den Stellen zu erkennen, die von Adenom frei sind. Da liegen Leberzellinseln in jungem Bindegewebe, da wird die eine Seite der Inseln intensiver gefärbt, die Zellen sind drei-, viermal so groß geworden, die Kerne mit besonders deutlicher Struktur befinden sich sehr häufig im Zustande der Teilung, die unverändert gebliebenen Leberzellen werden gegen die Wand der Insel gepreßt, konzentrische Schichtungen treten auf, die Leberzellen, die gedrückt, klein geworden sind, verfetten, sie erhalten ein Aussehen, das in der Form an die Herzmuskelzellen erinnert: lange schmale Gebilde mit zentral gelegennem großen Kern. Die krebsigen Inselteile bilden mit ihren Zellbalken unmittelbare Fortsetzungen der gewöhnlichen Leberzellbalken (Fig. 1 Taf. IV), dieselben Kapillaren laufen zuerst ein Stück zwischen Leberzellen, dann zwischen Krebszellen. Der Krebs bildet mit den Leberzellen ein organisches Ganzes, er läßt seine Zugehörigkeit zu dem normalen Gewebe erkennen im Gegensatz zu den Zylinderadenomknoten, für deren Bildungsgeschichte man auf fötale oder Zeiten der ersten Kinderjahre zurückgreifen muß, um ihre Entstehung erklären zu können.

Die in jedem Stück Leber in stets gleicher Art auftretende, also multizentrische Krebsbildung steht in einer gewissen Differenz zu den sekundär in die Zylinderzellenadenome eindringenden Geschwulstwucherungen. Diese zweite Art Knoten zeigt im wesentlichen auch wieder sich stets gleichende Bilder, an denen sich, von außen nach innen gehend acht Zonen unterscheiden lassen: (Fig. 2, Taf. IV).

1. zirkuläre Bindegewebsmassen bzw. Rundzellenhaufen mit neugebildeten Gallengängen in spärlicher Zahl: als äußere Begrenzung des Knotens;

2. eine schmale Randzone Leberzellenkrebs: Stücke von Zellbalken mit zwischenliegenden Blutkapillaren, die Zellen sind groß, intensiv gefärbt, und zwar der ganze Zelleib blaßviolett, der große Kern schwarzviolett, sehr viele Mitosen,

oft Polymitosen, sind vorhanden, auch bei stärkster Vergrößerung stets mehrere in jedem Gesichtsfeld;

3. verfettete Krebszellen als innerste Lage der vorigen Zone (die Außenseite der die Adenome einhüllenden Krebschale ist frei von Fett). Die Fetttropfen sind relativ groß und füllen den ganzen Zelleib.

4. Weiter nach innen folgt eine Schicht großer mit rotbraunem Pigment gefüllter Zellen: es sind ziemlich sicher Leukozyten, die rote Blutkörperchen aufgenommen haben, jetzt aber mit deren Farbresten beladen den „Eindruck“ sympathischen Ganglienzellhaufen erwecken und somit entfernt an die Innenzone der Nebennierenrinde „erinnern“.

5. Jetzt erst beginnen die äußersten Zellen des Zylinderzellenadenoms sichtbar zu werden, wenn auch zunächst nur in schattenhafter Form, nekrotisch, kernlos, nur nach Anordnung und Größe als solche zu erkennen. Wichtiger ist das, was hier zwischen Adenomzellenreihen liegt: Blut, mit wohl erhaltenen roten Blutkörperchen, die kleine Haufen bilden, ihre Gestalt überall gut zeigen, an Farbe gewonnen zu haben scheinen, so intensiv dunkelgelb erscheinen sie bei stärkerer Vergrößerung, daß man an gelbes Gallenpigment glauben könnte, wenn nicht dicht daneben solches noch nachzuweisen wäre, freilich nur an einzelnen Stellen der Knoten, an vielen aber gar nicht.

6. Haufen von feinen Nadeln, die unregelmäßige Büschel bilden. Die Wand der blutgefüllten Gefäße ist stellenweise verdickt und hyalin entartet. Die Adenom-(Gallengangs-)zellen gewähren schon einen deutlicheren Anblick, wenn auch die Kerne noch nicht färbbar sind.

7. Die Blutkapillaren sind von Leukozyten im Zustande der Karyorrhesis vollgestopft. Diese Zone ist von ungleicher Breite, in den meisten Knoten aber sehr gut ausgebildet und von beträchtlicher Dicke, hier beginnen die Adenomzellen wieder färbbare Kerne zu tragen. Die zwischen den Zylinderzellreihen liegenden Blutgefäßräume wimmeln von ungewöhnlich kleinen Kerntrümmern der Leukozyten. Jedes einzelne dunkel zu färbende Körnchen entspricht etwa dem 6. bis 10. Teil eines Leukozytenkerns, die Kleinheit der Teilstücke ist so auffällig, daß man Zwergbildungen von Kernen vor sich zu haben glauben möchte. Die Menge der einzeln liegenden, distinkt zu färbenden und scharf zu unterscheidenden Gebilde ist eine in die Millionen gehende, unschätzbare. Die Wand der Blutkapillaren bewegt sich hier wieder in normalen Maßen. Zum geringen Teil sind die Leukozyten auch verfettet.

8. Im Zentrum liegen die weitaus den größten Teil der Knoten einnehmenden Adenomzellen in Reihen und Schläuchen, reaktionslos, mattblau gefärbt, gleichmäßig gebildet: Gallengangsepithelzellen in vergrößertem Maßstabe. Die Kerne sind mehr homogen, wenn auch mit deutlichen Kernkörperchen versehen. In den zwischen den Zellreihen liegenden Lumina finden sich selten ein oder mehrere Klumpen grünen Gallepigments, wichtig für die Art der Zellen, die diese Knoten ursprünglich allein gebildet haben.

Somit haben wir hier ein Bild vor uns, welches uns zeigt, wie der Krebs sich bildet und wie er sekundär von dem schon vorhandenen Adenom Besitz ergreifen will. Augenscheinlich wird ihm das durch den geänderten Chemismus des Adenomgewebes schwer gemacht; so große Krebsgebiete, wie in den reinen Lebergewebsinseln, gibt es hier nicht, der Krebs besteht aus einer dünnen, 2, 4, 5 Zellen dicken Randschale, ins Innere einzudringen hindern ihn die starken Reaktionen des Adenomgewebes. Dagegen ist die Einwirkung des Krebses auf die adenomatösen Partien bestens zu verfolgen, während das die Matrix des Krebses bildende Lebergewebe keine Reaktion zeigt; hier entsteht der Krebs, dort wirkt er.

Ähnliche Fälle sind meines Wissens noch nicht beschrieben worden. Die 1907 in den Sitzungsberichten der Kais. Akademie der Wissenschaften, 116. Bd. erschienene ausführliche Zusammenstellung von Landsteiner bringt 35 einzelne Beobachtungen, 1 und 2 zeigen Krebse aus Gallengangszellen, 3 einen Leberzellkrebs, der vielleicht doppelten Ursprungs sein könnte: grün und weiße Knoten, in letzteren finden sich Übergänge zu Zylinderzellen; beide Arten sind einander sehr unähnlich, trotzdem nimmt Landsteiner wegen der Übergangsbilder nur einen Ursprung für beide Formen an. 4 ist aus leberähnlichen und Riesenzellen gemischt, die ersteren wandeln sich an verschiedenen Stellen in Zylinderzellen um, da verschwinden dann die Riesenzellen, die doppelte Form wird also auch hier wieder auf einen Ursprung zurückgeführt. 5 hat drüsenartige Zellen, ins Lebergewebsähnliche übergehend mit vielen Riesenzellen, 6 zeichnet sich durch das Einwachsen in die Blutgefäße aus, die Geschwulstzellen lassen ihr Protoplasma stark färben (mit Hämatoxylin). 7 der Bau der Geschwulstknoten ist dem der Leber gleich, die Zellen sind nur größer, ihr Protoplasma ist weniger gut mit Eosin färbbar. Es finden sich Übergänge von hypertrophischen Vorgängen zu solchen der Tumorbildung. 8 hat Tumorzellen mit dunkler bläulich zu färbendem Protoplasma, der Krebs geht von den Leberzellen aus. 9. Tumorschläuche entstehen aus irregulären knotenbildenden Gallengängen, deren Epithel sich verdickt und deren Lumen verwächst. Ferner folgen Fall 10 bis 30: Geschwülste vom Leberzellentypus, Fall 31, 32, 33 sind Geschwülste vom Gallengangsepithel abzuleiten, Fall 34 und 35 tubuläre Karzinome mit eigenartiger Zelldegeneration: also keine einzige Beobachtung, die der meinigen an die Seite zu stellen wäre. Landsteiner meint, der Leberkrebs sei selten primär, meist mit und infolge der Zirrhose entstanden, welche für Krebsbildung eine Art Disposition schaffe, analog den Zuständen, wie sie sich bei versprengten Keimen und bei chronischen Entzündungen finden.

Während Frohmann noch 1894 schrieb: Zirrhose und Adenom haben nichts mit einander zu tun, beide Prozesse entwickeln sich selbständig nebeneinander, erkannte Schmieden 1900 bereits den Zusammenhang voll an: der zirrhotische Prozeß wäre der älteste, vikariierende Hypertrophie des Lebergewebes macht Adenom, aus dem sich autochthon dann der Krebs entwickelt. Derselben Ansicht ist Orth; die kompensatorische Wucherung bei Zirrhose schießt übers

Ziel hinaus und macht durch atypisches Wachstum die Geschwulst. Auch die neueste Literatur der letzten Jahre gibt nur wiederholte Beobachtungen über primäre Leberkrebs mit und ohne Zirrhose, nach Eggel sind 85,4% der primären Leberkrebs bei Zirrhose anzutreffen. Mit Yamagiwa die Leberzellenkrebs „Hepatome“ zu nennen, halte ich nicht für angängig, das würde eine Änderung der gesamten Geschwulstnomenklatur zur Folge haben. Ob der Krebs von der Leberzirrhose oder einem von vornherein bestehenden Hamartom seinen Ursprung nimmt, wie Herxheimer gesehen hat, ist für die Histogenese des Karzinoms von Interesse, ebenso ob der Krebs uni- oder multizentrisch entstanden ist, die wichtigere Frage nach der Ätiologie bleibt aber bei allen diesen Abhandlungen auf dem Status quo ante. Weder die chemische noch die physikalische noch die rein biologische Theorie genügen jede für sich allein, um einen Krebs zu erzeugen, vielleicht müssen alle drei Momente in bestimmter Abstimmung vorhanden sein, um eine Geschwulst wachsen zu lassen. Auch der hier mitgeteilte Fall läßt nur die Wachstumsweise des Krebses und die Wirkung auf die nebenbeiliegende gutartige Neubildung in seltener Klarheit erkennen, darin scheint mir, neben der Seltenheit des Vorkommens zweier Geschwülste so differenten Charakters in einem Organ, der kleine Gewinn zu liegen, den die Bekanntgabe des eigenartigen mikroskopischen Befundes bringen möchte.

Literatur.

1. Eggel, Zieglers Beitr. Bd. 30, 3. 1901. — 2. Fischer, Virch. Arch. Bd. 174, 1903. — 3. Frohmann, I.-Diss. Königsberg 1894. — 4. Goldzieher und Bokay, Virch. Arch. Bd. 203, 1. 1911. — 5. Hanse mann, Berl. klin. Wschr. 1890, Nr. 16, S. 335. — 6. Herxheimer, Ztbl. f. path. Anat. 1906, S. 724 und 1908, S. 705. — 7. Landsteiner, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss., mathem.-naturwiss. Klasse, Bd. 116, 3. Heft, S. 175, 1907. — 8. Lissauer, Virch. Arch. Bd. 202, 1910. — 9. Löhlein, Zieglers Beitr. 42, 1907. — 10. Marchand und Meder, Zieglers Beitr. Bd. 17. — 11. Markwald, Virch. Arch. Bd. 144, 1896. — 12. Orth, Berl. klin. Wschr. 1909, Nr. 13. — 13. Ribbert, D. med. Wschr. 1909, S. 1607. — 14. Schmieden, Virch. Arch. Bd. 159, 1900. — 15. Siegenbeek van Heukelom, Zieglers Beitr. Bd. 16, S. 341. — 16. Simmonds, Arch. f. klin. Med. Bd. 34, 1884, S. 388. — 17. Ströbe, Zieglers Beitr. Bd. 21. — 18. Wegelin, Virch. Arch. Bd. 179, 1904. — 19. Yamagiwa, Virch. Arch. Bd. 206, 3. 1911.

XVIII.

Beitrag zur Lehre von den Mischgeschwülsten der kindlichen Scheide.

(Aus dem Pathologischen Institut der Krankenanstalt in Bremen.)

Von

Matthias Westerberger,

Assistenten am Institut.

(Hierzu 1 Textfigur.)

Die Mischgeschwülste des Harn- und Genital-Apparates haben immer ein großes Interesse beansprucht, weil auf Grund der komplizierten entwicklungs-

Fig. 1.



Fig. 2.

